

AGRADECIMENTOS:

Deixo expresso o meu agradecimento à Professora Doutora Manuela Carvalheiro, Professora Auxiliar da Clínica Universitária de Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra (FMUC) / Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo dos HUC, pela orientação e disponibilidade durante a realização deste Artigo de Revisão, sem a qual seria impossível a sua realização.

Agradeço ainda aos meus pais pela sua contribuição na minha formação pessoal e académica, e que me facultaram todos os meios necessários para chegar até aqui.

ÍNDICE

RESUMO	4
PALAVRAS-CHAVE.....	6
INTRODUÇÃO	7
MATERIAL E MÉTODOS.....	7
HIPOGLICÉMIA	8
INTRODUÇÃO	8
EPIDEMIOLOGIA	9
ETIOLOGIA.....	10
FISIOPATOLOGIA.....	11
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	17
DIAGNÓSTICO	19
TRATAMENTO	19
PREVENÇÃO	20
CETOACIDOSE DIABÉTICA.....	29
INTRODUÇÃO	29
EPIDEMIOLOGIA	30
ETIOLOGIA.....	30
FISIOPATOLOGIA.....	31
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	35

DIAGNÓSTICO	36
TRATAMENTO	41
PREVENÇÃO	48
CONCLUSÃO	49
REFERÊNCIAS	50

RESUMO

Introdução: A Diabetes Mellitus tipo 1 é uma doença crónica cuja incidência tem vindo a aumentar ao longo dos anos e em idades cada vez mais jovens. Deste modo, é de extrema importância conhecer, reconhecer e saber tratar atempadamente as suas complicações agudas, visto ocorrerem com alguma frequência. As principais complicações são a hipoglicémia e a cetoacidose diabética. Ambas ocorrem em função de alterações bruscas dos níveis de glicemia, quer por aumento exagerado, quer por queda acentuada e, constituem, duas possíveis situações de emergência em Endocrinologia.

Objectivos: O fundamento deste trabalho consiste em abordar os mecanismos etiológicos e fisiopatológicos destas duas situações graves e frequentes (em especial a hipoglicémia) e, também, pesquisar o melhor método terapêutico a ser aplicado em cada caso, numa perspectiva clínica.

Desenvolvimento: Um controlo glicémico apertado é fundamental para minimizar o aparecimento das complicações crónicas da Diabetes e, para tal, um tratamento agressivo com insulina é crucial. No entanto, a hipoglicémia surge com muita frequência nestes doentes, limitando a optimização da sua aplicação. Todos os diabéticos, assim como os seus familiares, devem saber reconhecer os sinais e sintomas iniciais de uma crise hipoglicémica, de modo a poder agir prontamente com a ingestão de alimentos açucarados ou administração de glucagon, podendo mesmo ser necessário recorrer ao Serviço de Urgência. Para tal é fundamental uma boa educação e aconselhamento médico, assim como uma monitorização apertada dos níveis da glicémia.

A cetoacidose diabética, caracterizada por hiperglicémia, cetonémia e acidose metabólica, é outra complicação aguda frequente da Diabetes Tipo 1. Está muitas vezes associada a quadros infecciosos, assim como ao não cumprimento do esquema terapêutico

com insulina. O quadro clínico associado a esta condição também deve ser explicado ao diabético para que este possa detectar, quer o aumento da glicémia, quer a presença de corpos cetónicos, podendo administrar insulina antes da deterioração do estado geral. O tratamento consiste fundamentalmente na reposição de fluidos e insulinoterapia sendo, por vezes, necessária a correcção dos distúrbios hidro-electrolíticos.

Conclusão: o objectivo deste trabalho consiste numa revisão dos conceitos de hipoglicémia e cetoacidose e uma breve discussão sobre o melhor tratamento para cada caso. No entanto, é de salientar que o melhor método ‘terapêutico’ é, sem dúvida, a prevenção e, para tal, é muito importante uma boa articulação médico-doente, de modo a conseguir diminuir a frequência destas complicações.

ABSTRACT

Introduction: Type 1 Diabetes Mellitus is a chronic disease whose incidence has been increasing over the years and even in younger people. Thus, it is extremely important to know, recognize and treat promptly the acute complications, as they occur with some frequency. The main complications are hypoglycemia and ketoacidosis. They both occur due to sudden changes in blood glucose levels, either by an increase or reduction and are two possible emergencies in Endocrinology.

Objectives: The foundation of this work is to address the etiological and pathophysiological mechanisms of these two serious and frequent conditions (especially hypoglycemia), and also search for the best therapeutic method to be applied in each case, in a clinical perspective.

Development: A tight glycemic control is essential to minimize the emergence of chronic complications of diabetes and to this end, an aggressive treatment with insulin is crucial. However, hypoglycemia appears quite often in these patients, limiting its optimal

implementation. All diabetics and their relatives should recognize the early symptoms of a hypoglycemic crisis, in order to act promptly with the intake of sugary foods or administration of glucagon, and going to de Emergency Room if necessary. For this to happen is necessary a good basic education and medical advice, as well as close monitoring of blood glucose levels.

Diabetic ketoacidosis is characterized by hyperglycemia, ketonemia and metabolic acidosis, and is another common acute complication of Type 1 Diabetes. It is often associated with infection, as well as with poor compliance of the insulin regimen. The clinical figure associated with this condition must also be explained to the diabetics so that they can detect either the increase in blood sugar or the ketone bodies, so they can administer insulin before the deterioration of the general condition. The treatment consists primarily in fluid replacement and insulin therapy, and sometimes is necessary to correct the hydro-electrolytic disturbance.

Conclusion: The aim of this work is to review the concepts of hypoglycemia and ketoacidosis and a brief discussion about the best treatment for each case. However, it is noteworthy that the best 'therapeutic' method is undoubtedly the prevention and, for this to happen, it is very important a good doctor-patient relationship in order to be able to reduce the frequency of these complications.

PALAVRAS-CHAVE

Diabetes Mellitus Tipo 1; Hipoglicémia; Cetoacidose; Glicose; Insulina

INTRODUÇÃO

A Diabetes Tipo 1 é uma doença metabólica crônica cuja incidência tem vindo a aumentar significativamente em todo o Mundo. Esta patologia resulta da destruição maciça das células β pancreáticas, provavelmente devido a lesão auto-imune, levando a um *deficit* de insulina, normalmente absoluto. Os sintomas típicos da Diabetes são polidipsia, poliúria, polifagia, perda ponderal e diminuição da força muscular que, no caso da Diabetes Tipo 1, ocorrem normalmente pela primeira vez em crianças ou jovens. O diagnóstico é feito pela determinação da glicémia em jejum igual ou superior a 126 mg/dl (7,0 mmol/L) **ou** glicémia igual ou superior a 200 mg/dl (11,1 mmol/L) a qualquer hora do dia, em pessoas com sintomas sugestivos de hiperglicémia **ou** glicémia igual ou superior a 200 mg/dl (11,1 mmol/L) 2 horas após administração de 75g de glicose dissolvida em 200ml de água **ou** HbA_{1c} igual ou superior a 6,5% (ADA 2010). A terapêutica com insulina é essencial e necessária durante toda a vida de um diabético.

Além das complicações agudas abordadas neste trabalho, existem também complicações crônicas, quer microvasculares (nefropatia, retinopatia e neuropatia) ou macrovasculares (cardiovasculares), que são muito importantes na evolução da doença e que cursam com um mau prognóstico, conduzindo a elevada morbidade e mortalidade.

MATERIAL E MÉTODOS

Para a realização deste trabalho de revisão foram consultados artigos científicos publicados e referenciados na MedLine/ PubMed, preferindo artigos desde 1990, e outros mais antigos, relevantes para os temas em discussão.

HIPOGLICÉMIA

INTRODUÇÃO

Hipoglicémia, por definição, corresponde a uma diminuição dos níveis de glicose plasmática para valores inferiores a 70 mg/dl (3,9 mmol/L) (ADA 2009). Quando ocorre com sintomas, pode ser classificada como ligeira ou severa, sendo que, o último caso ocorre com uma frequência relevante nos doentes em tratamento intensivo com insulina (Cryer 1997).

Um controlo apertado dos níveis de glicémia é muito importante nos diabéticos pois previne ou, pelo menos, atrasa as complicações microvasculares (nefropatia, retinopatia e neuropatia). No que respeita às complicações macrovasculares (cardiovasculares) quer na Diabetes Tipo 1 (DCCT 1993) quer na Tipo 2 essa relação não foi significativa. Além disso, vários estudos mostram que se se conseguir alcançar um valor de Hemoglobina glicada (HbA_{1c}) inferior a 6.5/7% durante o tratamento, o risco de ocorrência de complicações microvasculares diminui significativamente (Khaw, Wareham et al. 2001).

Sendo o controlo glicémico um factor tão importante para diminuir a progressão das complicações crónicas, os esquemas de insulina usados para tratamento da Diabetes Tipo 1 devem ser agressivos, o que por si só aumenta o risco de hipoglicémia. Esta complicação potencialmente fatal – a hipoglicémia, se não corrigida atempadamente, vai funcionar como factor limitante para um tratamento optimizado da Diabetes (Cryer 2002). As crises hipoglicémicas estão frequentemente associadas a elevada morbidade, quer física, quer psicológica, muito incómodas para o doente.

Assim sendo, o objectivo de qualquer tratamento da Diabetes com insulina passa por tentar manter a glicémia dentro dos valores normais, sem cruzar a linha da hipoglicémia iatrogénica, o que é muito difícil (Cryer 1997).

EPIDEMIOLOGIA

A frequência da hipoglicémia nos Diabéticos Tipo 1 é motivo de preocupação, em especial durante tratamento intensivo com insulina. Esta pode ser assintomática e apenas apercebida pela medição de rotina da glicémia, ou então, sintomática, variando desde ligeira a severa. Na seguinte tabela (Tabela 1) podemos observar a frequência dos diferentes tipos de crises hipoglicémicas em Diabéticos tipo 1, usando valores da glicémia capilar medida com glicómetro pelo próprio doente ou com um sistema subcutâneo de monitorização contínua (medição da glicose intersticial), considerando-se hipoglicémia sempre que o valor for inferior a 70 mg/dl (3,9 mmol/L) (Hanson, Pedersen-bjergaard et al. 2006):

Tabela 1 - Número de crises hipoglicémicas, por doente, por semana (Hanson, Pedersen-bjergaard et al. 2006)

	Assintomática	Sintomática - Ligeira	Sintomática - Severa
Glicómetro	2,6	1,4	0,1
Monitorização contínua	5,5	1,3	0,1

Através desta análise pode-se afirmar que o tipo mais frequente de hipoglicémia é a assintomática – em média 5,5 casos por semana e, como seria de esperar, a monitorização contínua da glicose permite detectar um maior número de episódios.

Em outro estudo, o ‘Diabetes Control and Complications Trial Research Group’, realizado num período de 9 anos, 66,6% dos doentes sob terapia intensiva com insulina, apresentaram crise hipoglicémica severa (DCCT 1993).

Em termos de mortalidade, 2-4% das mortes em Diabéticos tipo 1 provavelmente está associada à hipoglicémia (Laing, Swerdlow et al. 1999).

ETIOLOGIA

Tabela 2 - Factores de risco convencionais (Cryer 1997)

Aporte calórico inadequado

- Falhar/atrasar refeições
- Má nutrição
- Doença intercorrente

Sensibilidade aumentada à insulina

- Perda ponderal
- Exercício
- Medicação

Produção de glicose alterada

- Consumo de álcool
 - Insuficiência hepática
 - Insuficiência renal
-

Tabela 3 - Factores de risco para Hipoglicémia severa recorrente (Cryer 1998), (Pedersen-Bjergaard, Agerholm-Larsen et al. 2003)

Mecanismo provável

Falência Autonómica Associada à Hipoglicémia

- Antecedentes de crises hipoglicémicas severas
- Hipoglicémia sem aviso
- Defeito da contra-regulação da glicose
- Controlo glicémico intensivo
- Valores próximos do normal da HbA_{1c}

Alteração da sensibilidade à insulina

- Deficiência de glicocorticóides

Desconhecido

- Polimorfismo do gene da Enzima de Conversão da Angiotensina
-

Os factores de risco convencionais (Tabela 2) sugerem-nos que as crises hipoglicémicas resultam de uma deficiente adequação entre os níveis de glicose e a insulinémia circulante, resultando numa acção excessiva da insulina. A glicémia pode encontrar-se diminuída por vários motivos, quer por consumo insuficiente, quer por consumo normal mas inadequado ao exercício físico praticado. Podemos ainda ter alterações na produção ‘de novo’ da glicose (neoglicogénese), como no caso do consumo de álcool ou de doença hepática. No caso da insuficiência renal, além da diminuição da neoglicogénese nesse órgão, temos uma diminuição da *clearance* da insulina, prolongando a sua permanência na circulação. Outra causa comum de hipoglicémia é o erro na dose de insulina administrada.

Nos indivíduos normais, quando há uma diminuição da glicémia, o organismo compensa com uma diminuição da secreção de insulina, o que vai potenciar a glicogenólise e a neoglicogénese. Nos diabéticos tipo 1, como não há insulina *a priori*, esta não pode ser suprimida quando a glicémia diminui, estando este mecanismo compensatório comprometido, e ficando a insulina administrada sujeita apenas aos seus factores farmacocinéticos normais (Cryer 1997).

Os outros factores de risco para hipoglicémia em Diabéticos Tipo 1 (Tabela 3) incluem os relacionados com o Síndrome de Falência Autonómica Associada à Hipoglicémia, como a história progressiva de hipoglicémia severa, hipoglicémia sem aviso, etc. (Cryer 1998). Recentemente, descobriu-se uma associação entre o polimorfismo da Enzima de Conversão da Angiotensina, especialmente no genótipo ECA DD, e um aumento do risco de crises hipoglicémicas, no entanto, essa relação ainda não se encontra bem esclarecida (Pedersen-Bjergaard, Agerholm-Larsen et al. 2003).

Apesar dos primeiros factores de risco serem denominados ‘convencionais’, na verdade observa-se que a etiologia da hipoglicémia se deve à associação de um excesso absoluto ou relativo de insulina, com o compromisso da regulação da glicose (Cryer 2002).

FISIOPATOLOGIA

MECANISMOS NORMAIS DA REGULAÇÃO DA GLICOSE

i. Limiares da glicémia

A diminuição a glicose sanguínea leva à seguinte sequência de respostas (Mitrakou, Ryan et al. 1991):

- Diminuição da secreção de Insulina quando a glicémia atinge aproximadamente 81 mg/dl (4,5 mmol/L);

- Aumento da secreção de glucagon e adrenalina quando a glicémia se encontra entre 65-70 mg/dl (3,6-3,9 mmol/L);
- Sintomas neurogénicos e neuroglicopénicos e alterações cognitivas quando a glicémia é de 50-55 mg/dl (2,8-3,0 mmol/L);

Em Diabéticos Tipo 1 com controlo apertado dos níveis glicémicos, estes limiares encontram-se alterados, ocorrendo apenas quando valores inferiores de glicémia são atingidos. Esta mudança estará relacionada com crises hipoglicémicas de repetição (Amiel, Sherwin et al. 1988).

ii. Mecanismos da glicose

A diminuição da glicémia é detectada não só a nível cerebral (Hipotálamo), mas também a nível visceral, como é o caso da Veia Porta. Esta diminuição é comunicada ao Sistema Nervoso Central através de aferentes Parassimpáticos (Nervo Vago) e, possivelmente, através de aferentes Simpáticos (Cryer 1997).



[

*Resposta Autónoma na dependência do Hipotálamo e dos centros
envolventes no Tronco Cerebral → resposta Simpático-Adrenal e
Parassimpática*
]

Através de mecanismos neuroendócrinos Hipotálamo-Hipofisários, a hipoglicémia também leva ao aumento da secreção de hormona de crescimento e adrenocorticotropina (e consequentemente, do cortisol), entre outras hormonas hipofisárias.

A nível pancreático (Cryer 1993):

- A diminuição da glicémia a nível das células β leva à redução da secreção de insulina, podendo também contribuir para este fenómeno, a inibição adrenérgica α_2 ;
- Aumento da secreção de glucagon pelas células α para o qual contribuem vários mecanismos – estímulos Simpáticos, Parassimpáticos e Adrenais, diminuição da glicémia a nível das células α e diminuição da insulina;

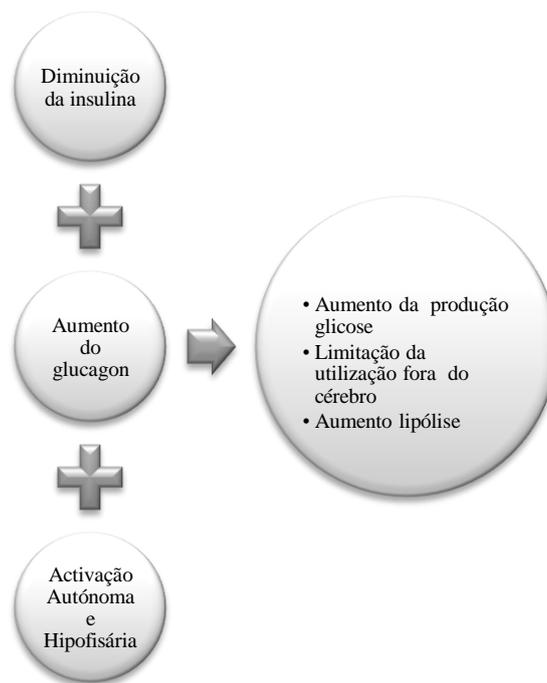


Ilustração 1 – mecanismos normais de resposta à hipoglicémia (Cryer 1993)

Estes mecanismos vão ser também responsáveis pela sudorese, vasoconstrição cutânea, com aumento da pressão sistólica e frequência cardíaca.

iii. *Mecanismos compensatórios da hipoglicémia*

Tabela 4 – Acção das diferentes hormonas contra-reguladoras (Cryer 1997)

<i>Insulina</i>
<ul style="list-style-type: none">• Aumento da produção hepática e renal de glicose• Diminuição da utilização da glicose (ex: nos músculos)
<i>Glucagon</i>
<ul style="list-style-type: none">• Estimula a glicogenólise hepática• Favorece neoglicogénese hepática
<i>Adrenalina</i>
<ul style="list-style-type: none">• Estimula a glicogenólise hepática• Favorece neoglicogénese hepática e renal• Diminuição da utilização da glicose
<i>Hormona de crescimento e cortisol</i>
<ul style="list-style-type: none">• Diminuição da utilização da glicose• Ajudam na manutenção da produção de glicose durante horas

A diminuição da secreção de insulina é a primeira defesa contra a diminuição da glicémia. A acção da adrenalina normalmente não é fundamental para a compensação da hipoglicémia. No entanto, quando a secreção de glucagon se encontra diminuída, esta assume um papel muito importante. O glucagon e a adrenalina actuam rapidamente, aumentando a glicémia numa questão de minutos, enquanto a hormona de crescimento e o cortisol estão envolvidos na defesa contra a hipoglicémia prolongada.

Por norma, nos Diabéticos Tipo 1, a secreção de insulina, glucagon e adrenalina encontra-se comprometida (Cryer 1997).

ALTERAÇÕES DOS MECANISMOS DA REGULAÇÃO DA GLICOSE NA DIABETES

TIPO 1

No Diabético Tipo 1, um excesso de insulina exógena usada na terapêutica leva a uma diminuição dos níveis da glicose, sendo que, esta diminuição não vai ser acompanhada por um decréscimo da insulinémia. A insulina administrada não é passível a mecanismos contra-reguladores, estando apenas sujeita à sua farmacocinética, perdendo-se, assim, a primeira defesa contra a diminuição da glicémia.

A secreção de glucagon normalmente estimulada pela hipoglicémia não acontece nos Diabéticos Tipo 1 (Gerich, Langlois et al. 1973), possivelmente devido à deficiência endógena de insulina. Os outros estímulos à libertação de glucagon mantêm-se (Banarer, McGregor et al. 2002).

O aumento da libertação de adrenalina, após falha do primeiro e segundo mecanismo de defesa contra a hipoglicémia, seria muito importante, no entanto, em Diabéticos Tipo 1, a sua secreção em resposta à diminuição da glicose encontra-se atenuada, apenas acontecendo a níveis mais baixos da glicémia (Dagogo-Jack, Craft et al. 1993).

i. Síndrome de Falência Autonómica Associada à Hipoglicémia (FAAH)

Na maioria dos diabéticos Tipo 1, a hipoglicémia resulta da combinação de um excesso absoluto ou relativo de insulina com uma alteração dos mecanismos compensatórios da diminuição da glicémia, quer sejam os fisiológicos (defeito na contra-regulação da glicose), ou sintomáticos (hipoglicémia sem aviso). O conceito de FAAH postula que episódios recorrentes de crises hipoglicémicas de causa iatrogénica, causam tanto um defeito na contra-regulação como uma hipoglicémia sem aviso, perpetuando um ciclo vicioso de hipoglicémia recorrente (Ilustração 2). Além disso, a etiologia da FAAH também pode estar associada ao exercício físico e ao sono. O mecanismo, através do qual, as crises hipoglicémicas alteram a activação Simpático-Adrenal para valores mais baixos da glicémia, o que representa a característica-chave dos dois componentes da FAAH, ainda não é conhecido. Apesar de várias hipóteses serem apresentadas, concluiu-se que esta alteração não será resultado da libertação de mediadores sistémicos (cortisol ou adrenalina), nem do transporte de glicose para o cérebro, durante as crises recorrentes de hipoglicémia. O mais provável é que provirá de uma alteração no metabolismo cerebral, que leva a uma diminuição da resposta Simpático-Adrenal. No entanto, a possibilidade de que o Síndrome de FAAH

possa ser resultado de uma super-compensação cerebral de glicogénio após crise hipoglicémica, também tem sido levantada (Cryer 2005).

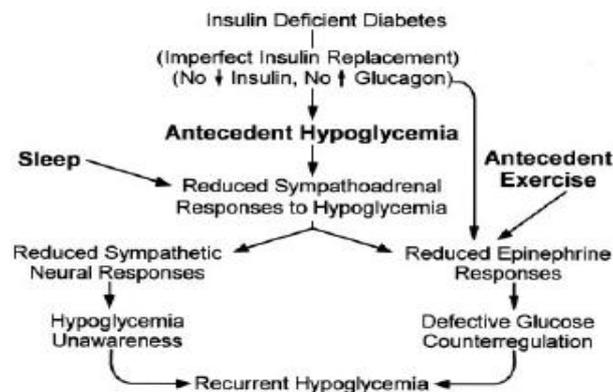


Ilustração 2- representação do conceito de FAAH (Cryer 2005)

ii. *Defeito na contra-regulação da glicose*

Como já referido anteriormente, na Diabetes Tipo 1, com a diminuição da glicémia, não há produção de insulina que possa ser frenada para compensar essa descida. Logo, a partir daí, ficam apenas sujeitos à acção do glucagon e adrenalina. No entanto, por razões ainda não muito claras, a secreção de glucagon em resposta à hipoglicémia, encontra-se diminuída após 5 anos de doença, sendo a explicação mais plausível, a deficiência de insulina. Além disso, também a resposta da adrenalina se encontra diminuída em aproximadamente 50% nos diabéticos Tipo 1 (Gerich, Langlois et al. 1973). Estes mecanismos contra-regulatórios podem ser atenuados após um único episódio de hipoglicémia, agravados por episódios recorrentes e podem ser revertidos por uma evicção escrupulosa das crises hipoglicémicas (Fanelli, Pampanelli et al. 1994).

iii. *Hipoglicémia sem aviso*

Doentes com hipoglicémia sem aviso apresentam uma atenuação dos sintomas neurogénicos, que são os que ocorrem mais precocemente no desenvolvimento de uma crise

hipoglicémica (Gerich, Mogan et al. 1991). Isto ocorre devido a uma diminuição da resposta Simpática à glicémia em queda. Esta incapacidade de reconhecer os sinais de alarme, faz com que estes doentes desenvolvam crises hipoglicémicas severas, apenas se apercebendo quando aparecem os sintomas neuroglicopénicos, muitas vezes já incapacitantes.

A hipoglicémia sem aviso, completa ou parcial, está presente em 25-50% dos diabéticos Tipo 1, e relaciona-se fortemente com a duração da doença (mais de 20 anos) (Gerich, Mogan et al. 1991). Esta ocorre frequentemente sob terapia intensiva com insulina e com níveis de glicose plasmática próximos do normal (MacLeod 2000). Tal como no caso anterior, também a hipoglicémia sem aviso pode ser induzida por um único episódio de hipoglicémia, agravada por episódios recorrentes e revertida pela prevenção dos mesmos (Ovalle, Fanelli et al. 1998), (Cranston, Lomas et al. 1994).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A apresentação clínica da hipoglicémia pode ter várias formas, desde assintomática, leve ou severa, sendo que todas podem ocorrer num determinado doente. Existem dois grupos de sintomas, os neurogénicos e os neuroglicopénicos; os sintomas neurogénicos surgem como resposta à diminuição da glicémia e pensa-se que são causados por activação simpático-adrenal e mediados pela noradrenalina, acetilcolina e adrenalina, que são libertadas dos seguintes locais:

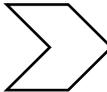
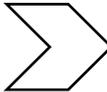
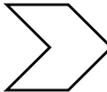


Ilustração 3 - locais de libertação dos neurotransmissores (Towler, Havlin et al. 1993)

O reconhecimento de uma crise hipoglicêmica passa pela percepção destes sintomas (enunciados na Tabela 5), como a sudorese, palpitações, tremores, etc. (Towler, Havlin et al. 1993). Os sinais neurogênicos incluem palidez e diaforese como os mais proeminentes e, também, taquicardia e aumento da pressão arterial sistólica (Cryer 1997).

Os sintomas neuroglicopênicos (Tabela 5) resultam da privação cerebral de glicose, o que pode variar desde uma sensação de calor até coma ou morte em casos severos (McAulay, Deary et al. 2001). Estes sintomas são os que mais alertam os familiares/amigos do doente diabético para a crise hipoglicêmica a decorrer. Como sinais, a hipotermia ocorre com alguma frequência; diplopia e hemiparésia transitória ocorrem ocasionalmente; e dano cerebral permanente em casos raros.

Tabela 5 - Sintomas de hipoglicemia (Cryer 1997), (McAulay, Deary et al. 2001)

<i>Neurogênicos/Autonômicos</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Tremores • Palpitações • Ansiedade/nervosismo 	 Adrenérgicos
<ul style="list-style-type: none"> • Sudorese • Sensação de fome • Parestesias 	 Colinérgicos
<i>Neuroglicopênicos</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Sensação de calor • Fraqueza/fadiga • Confusão mental • Dificuldade concentração • Comportamento 'ébrio' • Labilidade emocional 	
<ul style="list-style-type: none"> • Convulsões • Perda de consciência • Lesões cerebrais • Coma • Morte 	 Hipoglicemia severa

Durante a noite ocorre com alguma frequência episódios de hipoglicemia, muitos dos quais passam despercebidos, variando de ligeiros a severos. As crises nocturnas são propícias pois os sintomas de alarme de hipoglicemia não são apercebidos pelo doente a dormir e este

encontra-se num estado pós-absortivo ou mesmo em jejum. Além disso, a sensibilidade à insulina encontra-se aumentada naquele período (Perriello, De Feo et al. 1991), durante o qual a resposta adrenérgica à hipoglicémia pode encontrar-se diminuída (Jones, Porter et al. 1998). Nos doentes sob terapia intensiva com insulina, é prudente medir a glicémia nocturna entre as 2h e 5h da manhã.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de hipoglicémia passa pela percepção dos sintomas característicos previamente enunciados, e pela confirmação da diminuição do valor da glicémia para níveis inferiores a 70 mg/dl (3,9 mmol/L). Como já foi referido, nem sempre as crises hipoglicémicas são sintomáticas, em especial em doentes com hipoglicémia sem aviso, passando o diagnóstico apenas pela detecção da diminuição do valor da glicémia.

A melhoria dos sintomas após a instituição do tratamento adequado nas crises hipoglicémicas também contribui positivamente para o diagnóstico.

TRATAMENTO

- Se doente consciente (crises ligeiras) – 15-20g de glicose por via oral (água açucarada), ou qualquer outra forma de hidratos de carbono de absorção rápida que contenha glicose (ADA 2010). Pode ser também administrada na forma de sumos, leite, frutas, queijo ou bolachas. Após 15 minutos deverá determinar-se a glicémia e, se o valor continuar baixo, repetir o mesmo tratamento. Este tratamento rápido deverá ser suficiente para permitir a manutenção da glicémia em valores adequados durante 2 horas. No entanto, quando a glicémia normalizar, o doente deve ingerir hidratos de carbono de absorção lenta (refeição normal ou um *snack*), para evitar a recorrência da crise hipoglicémica (ADA 2010).

- Se doente inconsciente ou sem capacidade para tratamento oral (crises severas) – necessita de tratamento parenteral, possivelmente com intervenção de outrem. Dever-se-á iniciar o tratamento no domicílio com 1mg de glucagon intramuscular ou subcutâneo, normalmente administrado pelos seus familiares. *Kits* de glucagon devem ser prescritos a todos os Diabéticos Tipo 1 e os seus familiares/amigos devem ser ensinados a usá-lo (ADA 2010). Já no Hospital, glicose intravenosa é o tratamento indicado para as crises hipoglicémicas severas e deve ser iniciada com um bólus inicial de 15 ml de dextrose a 50% (Davidson, Steed et al. 2008), seguida de uma perfusão contínua de dextrose (5 ou 10%) para manter um nível normal de glicémia. O internamento hospitalar normalmente é necessário.
- Hipoglicémia na criança – Administração de glicose *per os* em semelhança com o adulto. Em relação ao glucagon, recomenda-se duas unidades de 10 µg subcutâneo (20 µg no total) em crianças com menos de 2 anos e, em maiores de 2 anos, 1 unidade por ano de idade, até um máximo de 15 unidades (150 µg). Se em cada caso, o valor da glicémia não normalizar durante 30 minutos, a dose inicial deveria ser dobrada e administrada nessa altura (Haymond and Schreiner 2001). A glicose intravenosa é administrada a 10%, a 2 ml por kg de peso (protocolo SU Hospital Pediátrico de Coimbra).

PREVENÇÃO

A prevenção das crises hipoglicémicas é, logicamente, preferível ao tratamento. Assim sendo, diversas abordagens devem ser tentadas. Dentro dessas estratégias para evitar a hipoglicémia, podemos englobá-las em 5 categorias: monitorização, educação, dieta, exercício e medicação (Dagogo-Jack 2001).

i. Monitorização

Todos os diabéticos devem anotar a ocorrência de crises hipoglicémicas, a sua data e as circunstâncias em que aparecem e mostrar ao seu Médico sempre que têm consulta, salientando as hipoglicémias que cursam sem sintomas (mas aparecem nos registos). Além disso, devem anotar os valores das glicémias medidas diariamente para o seu Médico avaliar a frequência de valores baixos. Em doentes com elevada frequência de crises hipoglicémicas nocturnas, devem incluir no seu plano de medição diária de glicémia, uma determinação entre as 2h e as 5h da manhã. Em casos recorrentes de hipoglicémia ou se esta for sem aviso, devem medir a glicose sanguínea antes de conduzir.

Nos últimos anos foram introduzidos no mercado vários Sistemas de Monitorização Contínua da Glicose. Dentro desses sistemas temos o Medtronic MiniMed Continuous Glucose Monitoring System®, que consiste num sensor subcutâneo de glicose, permitindo uma determinação da glicose intersticial durante 3 dias. Apesar de não poder servir de ‘alarme’ para uma crise hipoglicémica a decorrer, é importante para avaliar a frequência de episódios hipoglicémicos que normalmente passariam despercebidas ao doente. Um sistema ainda mais recente, baseado em microdiálise, o GlucoDay®, permite uma avaliação mais correcta da glicémia, em especial quando esta se encontra numa concentração mais baixa (Choleau, Dokladal et al. 2002).

Novos dispositivos de medição da glicose intersticial foram introduzidos no mercado, contribuindo para uma detecção em *Real Time* de valores inapropriados de glicémia, quer baixos, quer altos. O GuardianRT® permite pré-definir alarmes para determinados valores de glicémia, que disparam sempre que os mesmos são atingidos. Foi comprovado que, além de permitirem detectar crises hipoglicémicas (ou hiperglicémicas), permitem uma diminuição no valor da hemoglobina glicada em 1-2% (Deiss, Bolinder et al. 2006). O Freestyle Navigator®

é um pequeno sensor de glicose subcutâneo com transmissão por *wireless* para um monitor, que mostrou ser muito preciso na detecção de alterações da glicémia em tempo real (Wilson, Beck et al. 2007).

ii. Educação

Todos os diabéticos devem receber informação o mais completa possível sobre a sua doença e as suas complicações, nomeadamente a hipoglicémia, incluindo os seus factores de risco e a necessidade de transportar sempre consigo hidratos de carbono de absorção rápida para correcção da mesma. Além do doente, os seus familiares ou colegas de trabalho devem saber reconhecer os sinais de alarme da hipoglicémia e o seu rápido tratamento, sendo que o conhecimento do funcionamento dos *kits* de glucagon é fundamental (ADA 2010).

O tratamento correcto com insulina deve ser explicado ao Diabético Tipo 1 – ele deverá saber a dose correcta a administrar, a duração de acção, a sua relação com as refeições, etc. Por vezes, quando nenhum factor precipitante de hipoglicémia é encontrado, o mais provável é que se trate de um excesso de dose de insulina. É importante que o doente consiga relacionar as crises hipoglicémicas a uma determinada causa, de modo a conseguir evitá-las no futuro (Cryer 1997).

iii. Regime Alimentar e insulino-terapia funcional

A primeira indicação a dar a um diabético em termos gerais, é que deve ingerir sempre comida após administração de insulina, qualquer que seja o seu apetite. Todos os diabéticos devem ser instruídos de modo a saber calcular a dose de insulina a administrar de acordo com a quantidade de hidratos de carbono. Para tal, a contagem de hidratos de carbono ou equivalentes é fundamental. Para começar, 15g de hidratos de carbono correspondem a 1 equivalente. Na seguinte tabela temos exemplos de alimentos que contêm 15g de hidratos de carbono (Tabela 6):

Tabela 6 – Alimentos que contêm 15g de hidratos de carbono (Karmeen and Kukarni 2005)

Amidos

- 1 fatia de pão
- 1/3 chávena de massa cozinhada
- 3/4 chávena de cereais
- 4-6 bolachas de água e sal

Frutas

- 1 peça de frutas pequena
- 1/2 chávena de sumo de fruta

Leite

- 1 chávena de leite magro
- 3/4 chávena de iogurte

Sobremesas

- 2 bolachas pequenas
- 1/2 chávena de gelado

Tipicamente, os hidratos de carbono (HC) presentes nas várias refeições do dia devem ser distribuídos da seguinte maneira (Karmeen and Kukarni 2005):

1. Pequeno-almoço: 3 equivalentes de HC (45g)
2. Almoço: 3 equivalentes de HC (45g)
3. Jantar: 4 equivalentes de HC (60g)
4. *Snack*: 1 equivalente de HC (15g)
5. *Total de HC por dia*: 165g

O consumo calórico deve ser individualizado para cada doente, tendo em conta o seu peso, gasto energético diário, necessidades nutricionais e comorbilidades. Em indivíduos com excesso de peso deve preconizar-se uma dieta com restrição calórica. Normalmente, deve optar-se por uma alimentação em que 15-20% das calorias totais provenham das proteínas e menos de 30% das gorduras (sendo que a percentagem de gorduras saturadas seja inferior a 10%). A proporção de hidratos de carbono deve ser individualizada, tendo por base a glicémia, lípidos plasmáticos e peso (Franz, Bantle et al. 2003).

Para evitar a tendência a glicémias baixas antes do almoço e durante a noite, é recomendável a ingestão de uma refeição leve (*snack*) a meio da manhã e antes de dormir,

respectivamente. Para prevenir a hipoglicemia noturna, concluiu-se que uma refeição leve rica em proteínas é mais eficaz que uma rica em hidratos de carbono (Kalergis, Schiffrin et al. 2003). No entanto, estas refeições leves antes de dormir, apenas exercem efeito sobre a glicemia na primeira metade da noite (Saleh and Cryer 1997). Com a introdução dos análogos lentos de insulina no esquema terapêutico normal do diabético, esta necessidade de ingerir alimentos antes de deitar tornou-se redundante.

iv. Exercício

O exercício regular é importante para toda a gente e os diabéticos Tipo 1 não são exceção. Na tabela 7 estão descritos os principais riscos e benefícios do exercício físico neste grupo.

Tabela 7 – Benefícios e riscos do exercício (Holloszy, Kohrt et al. 1998)

Benefícios

- Aumenta a sensibilidade à insulina
- Ajuda no controlo da glicemia e dos lípidos plasmáticos
- Outros benefícios metabólicos, cardiovasculares e psicológicos

Riscos

- Flutuações nos níveis da glicemia
- Hipoglicemia pós-exercício

A hipoglicemia pós-exercício ocorre especialmente em diabéticos que se exercitam regularmente e naqueles que, não estando habituados, praticam sem consumo adequado de calorias (Zinman, Ruderman et al. 2003). Além disso, também pode ser resultante de uma intensidade ou duração excessiva do treino físico.

Todos os diabéticos, em especial aqueles com antecedentes de hipoglicemia pós-exercício, devem medir os níveis de glicose antes e depois do exercício e ingerir alimentos se esses mesmos níveis se encontrarem baixos (relativamente ao necessário para o exercício), ou seja, se a glicemia for inferior a 100 mg/dl (5,5 mmol/L) (Wasserman and Zinman 1994). Se durante o exercício se aperceberem de sintomas característicos de hipoglicemia devem medir

os níveis de glicose. Todos os diabéticos Tipo 1 devem trazer consigo hidratos de carbono de absorção rápida durante a prática de exercício para poderem corrigir a hipoglicémia prontamente.

Como o exercício também pode conduzir a crises hiperglicémicas em indivíduos com mau controlo da Diabetes, se a glicémia for superior a 180 mg/dl (10 mmol/L), deve aguardar-se até uma diminuição do nível da glicose (Holloszy, Kohrt et al. 1998).

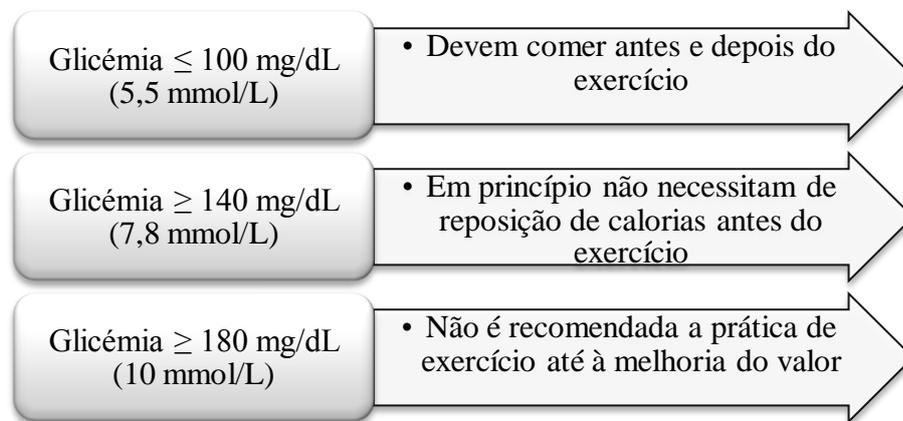


Ilustração 4 - valores de glicémia antes do exercício (Holloszy, Kohrt et al. 1998)

v. *Medicação*

Muitos casos de hipoglicémia são devidos a excesso de insulina usada para tratamento e, analisando os valores diários da glicémia, é possível prever que existam certos períodos do dia em que existe uma maior susceptibilidade para crises hipoglicémicas. Nessas alturas alguns ajustes de dose podem ser feitos:

- a) Para diminuir a insulinémia pós-absortiva → Substituir insulinas de acção rápida (Lispro e Asparte) por insulina Regular (Heller, Amiel et al. 1999)

b) Para minimizar a hipoglicémia nocturna

→ O uso de análogos de insulina de acção longa (Glargina ou Detemir) é melhor do que insulina de acção intermédia (NPH) (Ratner, Hirsch et al. 2000), (Vague, Selam et al. 2003)

A frequência de crises hipoglicémicas nocturnas diminui em 30% nos doentes tratados com insulina Glargina (Ratner, Hirsch et al. 2000).

Diabéticos tratados com insulina por bomba de perfusão contínua subcutânea, pode mais facilmente ajustar a dose do fármaco, de modo a prevenir a hipoglicémia iatrogénica (Linkeschova, Raoul et al. 2002). Aliás, uma das principais indicações ao uso deste método terapêutico, é o doente com glicémia mal controlada, sujeita a grandes variações. No entanto, este regime não tem indicação se apenas se pretender a prevenção das crises hipoglicémicas.

A administração oral de alanina ou terbutalina antes de dormir mostrou ser mais vantajosa na diminuição das crises hipoglicémicas nocturnas do que um *snack* convencional, em doentes com Diabetes Tipo 1, além de não contribuírem para um aumento de peso (Cooperberg, Breckenridge et al. 2008). Os efeitos da alanina e terbutalina são descritos na seguinte tabela:

Tabela 8 – Características da alanina e terbutalina (Cooperberg, Breckenridge et al. 2008)

Alanina

- Aminoácido que estimula a secreção de glucagon
- Tem hidrossolubilidade limitada
- Sem sabor

Terbutalina

- Agonista β -adrenérgico que estimula a secreção de adrenalina
- Pode induzir ligeira taquicardia
- Bem tolerada

Reversibilidade do Síndrome de Falência Autonómica Associado à Hipoglicémia (FAAH)

Como já foi falado anteriormente, o Síndrome de FAAH é um importante factor de risco não convencional para a ocorrência de crises hipoglicémicas severas, em diabéticos Tipo 1. A hipoglicémia sem aviso, antes considerada permanente, sabe-se hoje que pode ser revertida (Fritsche, Stumvoll et al. 2000). Para tal, é essencial a evicção, o mais completa possível, da hipoglicémia iatrogénica, o que será conseguido se se seguir todas as etapas de prevenção referidas anteriormente, com controlo apertado por parte do Médico. Com esta abordagem, os sintomas autonómicos da crise hipoglicémica, foram recuperados após duas semanas de ‘tratamento’ e a hipoglicémia sem aviso foi revertida completamente após 3 meses (Dagogo-Jack, Rattarasarn et al. 1994). Infelizmente, devido à etiologia não completamente conhecida da FAAH e também devido à dificuldade de eliminar os episódios de hipoglicémia iatrogénica, a reversibilidade da hipoglicémia sem aviso não pode ser garantida a todos os doentes.

Além da prevenção da hipoglicémia, os diabéticos e os seus familiares devem ser treinados a reconhecer sinais subtis e sintomas neuroglicopénicos precoces da diminuição da glicémia, para poder actuar antes da ocorrência de uma crise incapacitante. Como exemplos desses sinais temos a irritabilidade, agressividade e cansaço. No entanto, como seria de esperar, os sintomas variam de doente para doente, e nem sempre é fácil associá-los à hipoglicémia, tornando-se muito limitada a prevenção da crise por este método (Cox, Gonder-Frederick et al. 2001).

Há evidências de que a cafeína e a teofilina podem aumentar a resposta autonómica à hipoglicémia em diabéticos Tipo 1 (de Galan, Tack et al. 2002):



Ilustração 5 - efeitos da cafeína e teofilina (de Galan, Tack et al. 2002)

No entanto, o efeito nos sintomas hipoglicêmicos é transitório. De qualquer maneira, o seu potencial em doentes com hipoglicemia sem aviso, deve ser tido em consideração.

CETOACIDOSE DIABÉTICA

INTRODUÇÃO

A cetoacidose diabética é definida como uma disfunção metabólica grave causada pela deficiência relativa ou absoluta de insulina, associada ou não a uma maior actividade das hormonas contra-reguladores (cortisol, catecolaminas, glucagon, hormona de crescimento).

É caracterizada por uma tríade bioquímica:

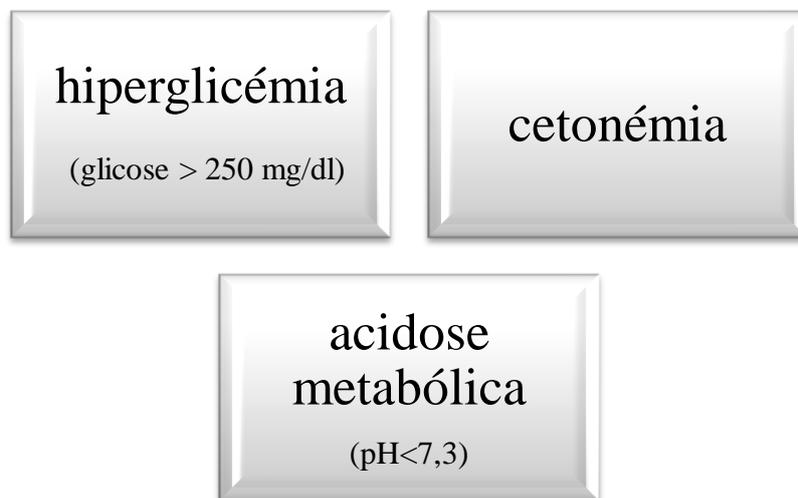


Ilustração 6 - tríade bioquímica da cetoacidose (Kitabchi, Umpierrez et al. 2004)

Esta condição é uma complicação frequente da Diabetes Tipo 1, potencialmente fatal, exigindo tratamento médico imediato.

Dado que 80% dos casos de cetoacidose ocorrem em doentes com história conhecida de diabetes, esta complicação metabólica aguda deve ser prevenida através de uma detecção precoce e educação dos doentes e do público em geral.

EPIDEMIOLOGIA

Na altura do diagnóstico de Diabetes Mellitus, a cetoacidose é identificada nas crianças e adolescente em 40% dos casos e 17% nos adultos (Kaufman and Halvorson 1999). É mais frequente nos adultos do que nas crianças e no sexo feminino. 45% dos doentes com cetoacidose diabética têm mais de 44 anos e 26% mais de 60 anos (Faich, Fishbein et al. 1983).

Nos Estados Unidos, a frequência de doentes com cetoacidose diabética no Serviço de Urgência ronda os 68000 casos/ano, sendo que o número de admissões hospitalares tem vindo a aumentar nos últimos anos (Ginde, Pelletier et al. 2006).

A mortalidade relacionada com esta complicação ronda os 2% (Kitabchi, Umpierrez et al. 2004). No entanto, esta percentagem aumenta em função da idade do doente – 20-40% em idades superiores a 65 anos (Malone, Gennis et al. 1992), e na presença de infecção concomitante.

ETIOLOGIA

A infecção é o factor precipitante de cetoacidose mais frequente, ocorrendo em cerca de 30-50% dos casos (Kitabchi, Umpierrez et al. 2004). Outros factores, como acidente vascular cerebral (AVC), abuso de álcool, pancreatite, enfarte do miocárdio, traumatismo e drogas, também podem desencadear esta complicação (Tabela 9):

Tabela 9 – Factores precipitantes de cetoacidose (Kitabchi, Umpierrez et al. 2004)

Infeção aguda

- Pneumonia
- Infecção tracto urinário (ITU)
- Infecção dos tecidos moles

Não cumprimento do tratamento com insulina***Doença aguda***

- Enfarte do miocárdio
- AVC
- Pancreatite aguda
- Cirurgia
- Traumatismo

Iatrogénica

- Corticosteróides
 - Tiazidas
 - Agentes simpaticomiméticos (dobutamina, terbutalina)
 - Pentamida
 - Nutrição parenteral total
-

As ITU e as pneumonias são as infecções mais frequentemente implicadas na etiologia da cetoacidose (Faich, Fishbein et al. 1983). Problemas psicológicos, associados a distúrbios alimentares, foram associados à incidência desta complicação, especialmente em mulheres jovens com episódios recorrentes (Akanji 1996). A pouca adesão ao tratamento com insulina é também uma causa importante de cetoacidose, quer seja por razões económicas, educacionais ou psicológicas. Apesar de pouco frequente, o deficiente funcionamento dos sistemas de perfusão subcutânea contínua de insulina, pode também ser um factor predisponente.

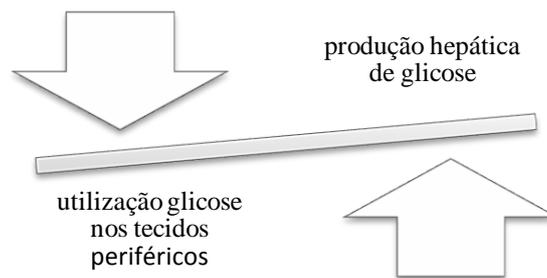
Numa minoria de casos, cerca de 5%, nenhum factor precipitante foi identificado (Umpierrez, Khajavi et al. 1996).

FISIOPATOLOGIA

A cetoacidose, em termos gerais, resulta de uma deficiência de insulina associada a um aumento das hormonas da contra-regulação (glucagon, catecolaminas, cortisol e hormona

de crescimento), resultando numa produção e utilização alteradas da glicose, aumento da lipólise e da produção de corpos cetónicos.

Nos indivíduos normais, a glicémia em jejum varia entre 70-110 mg/dl (3,9-6,1 mmol/L), sendo mantida dentro destes valores por uma relação equilibrada entre a produção hepática de glicose e a sua utilização nos tecidos periféricos (Merimee and Tyson 1974).



A insulina tem um papel primordial na regulação da glicémia, quer actuando a nível hepático como nos tecidos periféricos:

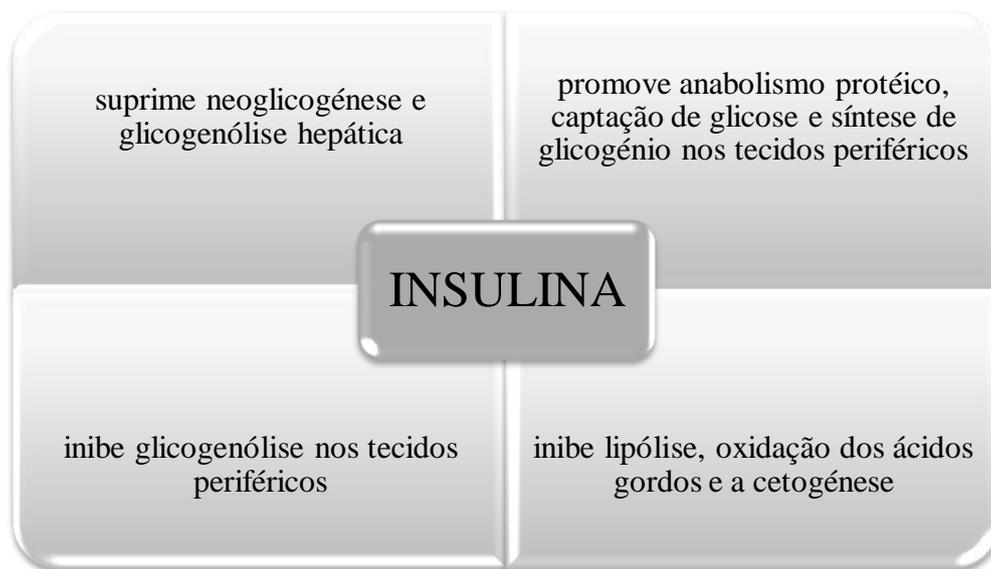


Ilustração 7 - acções da insulina (Kitabchi and Wall 1995)

As hormonas contra-regulatórias têm funções metabólicas opostas às da insulina, levando a uma produção e utilização anormal da glicose e aumento da lipólise e da produção de corpos cetónicos (Gerich, Lorenzi et al. 1976).

Na ausência de insulina, a hiperglicémia resulta de um aumento da neoglicogénese, de uma glicogenólise acelerada e da alteração da captação da glicose pelos tecidos periféricos (Vaag, Hother-Nielsen et al. 1992). No entanto, sabe-se que a neoglicogénese hepática e renal desempenha um papel mais importante na elevação da glicémia do que a glicogenólise (Meyer, Stumvoll et al. 1998). O aumento da neoglicogénese resulta de uma elevada disponibilidade dos precursores (alanina, lactato e glicerol) e de um incremento da actividade das enzimas neoglicogénicas (fosfoenolpiruvato carboxiquinase, frutose-1,6-bifosfatase e piruvato carboxilase) (Foster and McGarry 1983).

Além do défice de insulina, também o aumento das hormonas da contra-regulação desempenham um papel importante na hiperglicémia. A elevação do glucagon e das catecolaminas contribuem para a estimulação da neoglicogénese e glicogenólise (Gerich, Lorenzi et al. 1976). Níveis altos de cortisol estimulam o catabolismo proteico, com um aumento da concentração de aminoácidos circulantes, proporcionando um maior número de precursores para a neoglicogénese.

Tanto o aumento da glicémia como os níveis elevados de corpos cetónicos predis põem a uma diurese osmótica e, conseqüentemente, um estado de hipovolémia e diminuição da taxa de filtração glomerular, o que vai agravar a hiperglicémia.

A produção de corpos cetónicos na cetoacidose diabética resulta de uma acção combinada entre o défice de insulina e elevação dos níveis de catecolaminas, que promovem a activação de uma lipase hormono-sensível no tecido adiposo (Arner, Kriegholm et al. 1990). Esta enzima vai levar a uma decomposição dos triglicerídeos em glicerol e ácidos gordos livres, que vão ser libertados para a circulação sanguínea (McGarry and Foster 1980). Através de um processo estimulado pelo glucagon ainda pouco esclarecido (Schade and Eaton 1975), estes ácidos gordos produzidos em grande quantidade, são transportados para as mitocôndrias

hepáticas, onde são oxidados para produzir acetil CoA, que depois vai ser convertido a acetoacetato no fígado. O acetoacetato é livremente convertido em β -hidroxibutirato por uma reacção redox.

Os principais corpos cetónicos são o acetoacetato, β -hidroxibutirato e acetona. A acetona não é um ácido, mas resulta da descarboxilação não enzimática do acetoacetato.

A grande carga de iões hidrogénio resultante da acumulação de corpos cetónicos rapidamente excede a capacidade de tamponamento normal do organismo, levando a uma diminuição da concentração plasmática de bicarbonato e, conseqüentemente, acidose metabólica. A cetonémia e a acidose vão levar a um distúrbio do equilíbrio electrolítico, vómitos e desidratação.

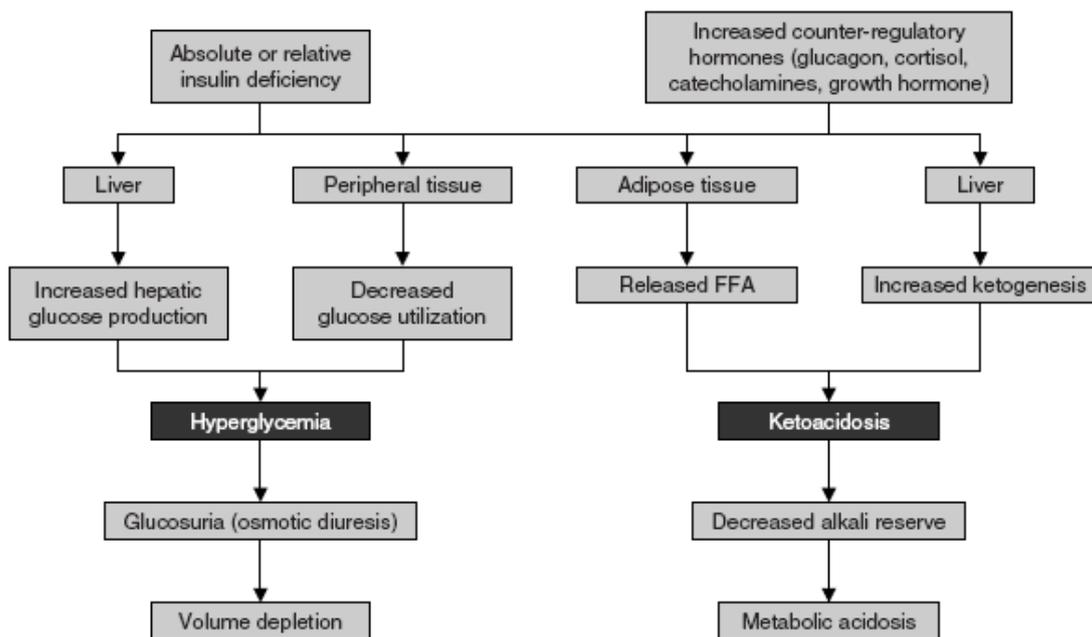


Ilustração 8 - fisiopatologia da cetoacidose diabética (Umpierrez and Kitabchi 2003)

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas da cetoacidose costumam aparecer rapidamente, num período inferior a 24 horas, com poliúria, polidipsia e perda ponderal. Náuseas e vômitos são frequentes, podendo ocasionalmente estar associados a dor abdominal, especialmente em crianças, o que pode simular um quadro de ventre agudo (Kitabchi, Umpierrez et al. 2004). Num caso de cetoacidose severa pode mesmo surgir um estado comatoso, sendo mais frequente em maiores de 65 anos (Umpierrez, Kelly et al. 1997).

Tabela 10 – Manifestações clínicas da cetoacidose (Kitabchi, Umpierrez et al. 2004)

Sinais e sintomas

- Poliúria, polidipsia e perda ponderal
 - Náuseas e vômitos
 - Dor abdominal
 - Perda do turgor cutâneo
 - Respiração de Kussmaul
 - Hálito cetónico
 - Fraqueza
 - Taquicardia e hipotensão
 - Hipotermia
 - Sinais neurológicos focais e convulsões
 - Hemorragia digestiva alta
 - Choque
 - Alteração do estado mental
 - Coma
-

Apesar de a infecção ser o factor precipitante mais comum de cetoacidose, estes doentes podem encontrar-se apiréticos. Aliás, pode haver uma ligeira hipotermia devido a vasodilatação periférica, sendo um factor de mau prognóstico.

Hemorragia digestiva alta devida a esofagite erosiva ocorre em 9% dos doentes hospitalizados, podendo estar relacionada com os níveis da glicémia, com o internamento em unidades de cuidados intensivos, com a duração da Diabetes Mellitus ou com a presença de complicações crónicas da mesma. O sangramento normalmente é autolimitado, mas pode ser necessária uma transfusão sanguínea (Faigel and Metz 1996).

DIAGNÓSTICO

Na presença de um diabético Tipo 1, com suspeita clínica de cetoacidose, a avaliação laboratorial inicial deve passar pela realização de um hemograma completo e de uma bioquímica, com determinação da glicémia, electrólitos, osmolalidade, azoto ureico e creatinina. Deve realizar-se uma gasometria para avaliar os gases sanguíneos. Além disso, é também fundamental dosear os corpos cetónicos, quer plasmáticos, quer urinários. A realização de um electrocardiograma é importante devido aos distúrbios electrolíticos, que podem cursar com arritmias cardíacas (Malone and Brodsky 1980).

Se se suspeitar de infecção como origem da descompensação da diabetes, pode ser necessário realizar uma sumária de urina tipo II, urocultura e hemocultura.

Tradicionalmente, os seguintes componentes devem estar presentes para fazer o diagnóstico de cetoacidose (Kitabchi and Wall 1995):

1. Elevação da glicémia > 250 mg/dl
2. Presença de corpos cetónicos (no plasma ou na urina)
3. pH < 7,3
4. Bicarbonato plasmático < 18 mmol/L
5. Aumento do *anion gap*
6. Grau moderado de cetonémia

No entanto, como estes critérios podem falhar ao diagnosticar alguns casos de cetoacidose, a *American Diabetes Association* organizou um conjunto de critérios de diagnóstico bioquímicos que permitem dividir a cetoacidose de acordo com o seu grau de gravidade – ligeira, moderada e severa:

Tabela 11 – Critérios de diagnóstico de cetoacidose diabética: adaptado de (Kitabchi, Umpierrez et al. 2001)

	<u>Ligeira</u>	<u>Moderada</u>	<u>Severa</u>
<i>Glicémia (mg/dl)</i>	>250	>250	>250
<i>pH</i>	7,25-7,30	7,0-7,24	<7,0
<i>Bicarbonato (mmol/L)</i>	15-18	10-15	<10
<i>Corpos cetónicos</i>	+	+	+
<i>Osmolalidade plasmática (mOsm/kg)</i>	Variável	Variável	Variável
<i>Anion gap</i>	>10	>12	>12
<i>Alteração do estado de consciência</i>	Alerta	Alerta/sonolento	Estupor/coma

A gravidade da acidose metabólica nem sempre se correlaciona com o grau de hiperglicémia, podendo existir casos de cetoacidose com glicémias não muito altas. Isto pode ocorrer durante a gravidez, no caso de vómitos prolongados, fome e nos doentes que chegaram ao SU já depois de receber insulina (Jenkins, Close et al. 1993).

a. Corpos cetónicos e acidose

A chave diagnóstica de cetoacidose é o aumento da concentração de corpos cetónicos na circulação. A detecção da cetonémia e cetonúria é feita pela reacção do nitroprussiato, fazendo uma avaliação semi-quantitativa dos níveis de acetoacetato e acetona. No entanto, este teste pode subestimar a severidade da cetoacidose pois não reconhece a presença do principal metabolito, o β -hidroxibutirato. Por norma, o nível de β -hidroxibutirato é cerca de 3 vezes superior ao do acetoacetato mas, durante o tratamento da cetoacidose, essa razão diminui (Ferreira, Pires et al. 1998). Como exemplo de testes rápidos para detectar corpos cetónicos na urina, temos o Combur® e o Ketastix®. Mais recentemente, testes rápidos que quantificam o β -hidroxibutirato plasmático encontram-se disponíveis, inclusive para uso no

domicílio, e devem ser preferidos em detrimento dos testes urinários, no diagnóstico desta situação. O valor médio de β -hidroxibutirato plasmático nos doentes com cetoacidose no SU varia entre 7-9,5 mmol/L (Umpierrez, Khajavi et al. 1996).

A acumulação de cetoácidos (ácidos não medidos) resulta numa acidose metabólica com aumento do *anion gap* ($> 10 \pm 2$ mmol/L) (Kitabchi, Umpierrez et al. 2001). Apesar de a maioria dos doentes com cetoacidose apresentar uma acidose com aumento do *anion gap*, em alguns casos pode estar presente um distúrbio ácido-base misto (Kaminska and Pourmotabbed 1993):

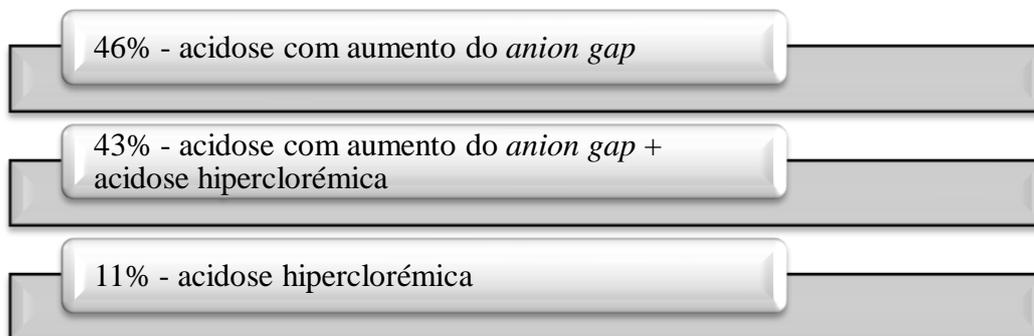


Ilustração 9 - tipos de acidose (Kaminska and Pourmotabbed 1993)

Durante o tratamento da cetoacidose, pode haver uma acidose hiperclorémica (com *anion gap* normal) transitória (Adroque, Eknoyan et al. 1984).

b. Alterações laboratoriais

A cetoacidose está associada a alterações substanciais do sódio, potássio, magnésio, fosfato e água. Além disso, é normal a existência de leucocitose e, em alguns casos, amilase aumentada.

Água

Com o aumento da glicémia e da perda de água, aumenta a tonicidade plasmática ocorrendo desidratação intracelular por saída de água das células.

Sódio

Na cetoacidose, normalmente, o sódio encontra-se diminuído devido à saída de água do espaço intracelular, para o extracelular. Nas situações em que o doente apresenta hiperglicémia com aumento do sódio, implica que ocorreu uma perda de água significativa. Hipertrigliceridémia pode ocorrer durante um episódio de cetoacidose devido à alteração da actividade da lipase, com aumento dos lípidos plasmáticos e uma falsa diminuição do sódio (pseudohiponatremia) (Kaminska and Pourmotabbed 1993).

Potássio

O nível de potássio pode estar baixo, normal ou elevado numa crise hiperglicémica cetoacidótica, sendo que por norma se encontra normal ou alto (Lebovitz 1995). A saída de água do espaço intra para o extracelular acarreta também saída de potássio, explicando o seu aumento. Esta passagem de potássio é posteriormente reforçada pela presença de acidose e pela diminuição das proteínas intracelulares como consequência da deficiência de insulina. Além disso, este *deficit* de insulina leva à redução da actividade da Na^+/k^+ -ATPase, resultando na diminuição da troca de sódio e potássio, contribuindo para o aumento do último. No entanto, devido à diurese osmótica e à cetonúria, vai ocorrer uma perda renal de potássio significativa (Defronzo, Matzuda et al. 1994).

A função cardíaca deve ser monitorizada cuidadosamente pois o tratamento da cetoacidose leva a uma diminuição dos níveis de potássio, podendo ocorrer arritmias.

Fosfato

Tal como no caso do potássio, o fosfato também vai passar para o espaço extracelular, aumentando a sua concentração plasmática. O fosfato vai sair das células devido a uma deficiência de insulina, hipertonicidade plasmática e aumento do catabolismo (Umpierrez, Khajavi et al. 1996).

Leucócitos

Leucocitose ($10\ 000-15\ 000\ \text{mm}^3$ leucócitos) acontece numa grande parte dos doentes com cetoacidose, mesmo sem a presença de um processo infeccioso e, por norma, é proporcional à concentração plasmática de corpos cetónicos. O aumento dos leucócitos é atribuído ao stress e à desidratação.

Quando estamos na presença de um processo infeccioso bacteriano, a contagem de leucócitos costuma ser superior a $25\ 000\ \text{mm}^3$ ou com mais de 10% de neutrófilos (Slovits, Mork et al. 1987).

Amilase

Em cerca de 21-79% dos doentes com cetoacidose ocorre hiperamilasémia e elevação da lipasémia em 29-41%, sem associação com pancreatite aguda, (Nair, Yadav et al. 2000). A amilasémia apresenta um aumento do seu valor, normalmente, horas após admissão no SU. A

sua etiologia supõe-se ser multifactorial, resultando da amilase salivar, da diminuição da *clearance* renal da amilase e aumento da sua libertação acinar secundariamente a estímulos neurais e metabólicos (Yadav, Nair et al. 2000).

TRATAMENTO

Em termos gerais, o objectivo do tratamento de qualquer episódio de cetoacidose diabética passa pela correcção da volémia e da perfusão dos tecidos, diminuição da glicémia, diminuição dos corpos cetónicos, correcção do desequilíbrio electrolítico, identificar e tratar o factor desencadeante e prevenir a recorrência da crise.

Um deficit de 5-7mmol de sódio, 200-350 mmol de potássio, 350-500 mmol de fosfato e 200-350 mmol de cloro, comumente estão presentes na apresentação da crise cetoacidótica (Kitabchi, Umpierrez et al. 2001).

1. Monitorização

A monitorização da glicémia deve ser feita com intervalos de 1-2 horas inicialmente e depois de 4 em 4 horas. Os electrólitos plasmáticos, creatinina, azoto ureico, fosfato e pH devem ser quantificados cada 2-6 horas, dependendo da resposta clínica do doente. Todos os doentes devem ter um fluxograma onde se registam os sinais vitais, volume e taxa de administração de fluidos, doses de insulina e débito urinário, de modo a monitorizar a evolução e a resposta à terapêutica (Kitabchi, Umpierrez et al. 2001).

O internamento em unidades de cuidados intensivos deve ser reservado para os casos severos de cetoacidose ou aqueles com uma doença grave como factor precipitante da crise (por exemplo: enfarte agudo do miocárdio e sépsis).

2. Reposição de líquidos

A expansão do volume do líquido extracelular com fluidos intravenosos cursa com uma diminuição da glicémia, da tonicidade e da acidose metabólica, devido a um decréscimo dos níveis das hormonas da contra-regulação e melhoria da função renal, levando a um aumento da *clearance* da glicose (Waldhausl, Kleinberger et al. 1979).

A severidade da desidratação e depleção de volume pode ser estimada através de uma avaliação clínica. Um aumento da frequência cardíaca sem alteração na pressão sanguínea com o ortostatismo, sugere uma diminuição de 10% do volume do líquido extracelular (LEC) (aproximadamente 2L). Uma queda superior a 15/10 mmHg da tensão arterial na posição ortostática, indica uma redução de 15-20% do volume de LEC (3-4L). Hipotensão na posição supina indica uma diminuição superior a 20% do volume do LEC (mais de 4L) (Kitabchi and Murphy 1988).

O estado de hidratação pode também ser estimado através da determinação da osmolalidade e sódio plasmáticos. Um sódio superior a 140 mmol/L e osmolalidade superior a 340 mOsm/kg, estão associados a um grande deficit de volume (Kitabchi, Umpierrez et al. 2001).

A solução salina isotónica (0,9% de NaCl) é o fluido de escolha para iniciar a terapia. Geralmente é administrado a uma taxa de 10-20 ml/kg/h na primeira hora, sendo seguido de uma perfusão de solução salina hipotónica ou isotónica, consoante a concentração plasmática de sódio corrigido e o estado hemodinâmico. Se o sódio corrigido tiver uma concentração superior a 155 mmol/L depois de uma infusão de 1-2L de NaCl a 0,9%, dever-se-á ponderar a substituição do soro, para um hipotónico (NaCl a 0,45%) (Kitabchi, Umpierrez et al. 2001). *Guidelines* europeias recomendam que não se deve utilizar mais do que 1L de solução salina a 0,45% num período de 8 horas (EDPG 1999).

Nos doentes em choque hipovolémico grave, a perfusão salina deve ser administrada a uma taxa mais rápida, eventualmente associada a colóides (albumina ou plasma), para manter uma tensão arterial normal.

A reposição completa de líquidos deve demorar cerca de 24 a 48 horas. Uma sugestão de perfusão de solução salina isotónica nas primeiras 12 horas encontra-se na tabela 12:

<i>Tempo</i>	<i>Volume</i>
30 Mins – 1h	1L
2ª Hora	1L
3ª Hora	500 ml - 1L
4ª Hora	500 ml - 1L
5ª Hora	500 ml - 1L
Total 1ªs 5 Horas	3,5 – 5L
6ª – 12ª Hora	200 – 500 ml/h

Nas crianças com cetoacidose, a necessidade de líquidos deve ser cuidadosamente calculada e a reposição deve ser processada lentamente, num período de 36 a 48 horas, para evitar rápidas translocações de água para o cérebro, com risco de edema cerebral (White 2000). Na infância, a reposição de fluidos intravenosos deve ser realizada a uma taxa de 5-8 ml/kg/h, com um máximo de 4L/m²/24h (Kitabchi, Umpierrez et al. 2001).

Quando a glicémia for inferior a 250 mg/dl, a infusão com NaCl a 0,9% deve ser substituída por uma solução contendo 5% de dextrose a uma taxa de 150-250 ml/h. Esta medida é importante pois permite continuar o tratamento com insulina, até que a cetonémia esteja controlada, ao mesmo tempo que evita a hipoglicémia.

Mesmo nos adultos, uma correcção demasiado rápida da hiperglicémia, pode causar edema cerebral (Rosenbloom 1990). O tipo e taxa de administração de fluidos têm de ser ajustados em doentes com insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal e idosos.

3. *Insulina*

A insulina, além de diminuir a glicémia, vai também inibir a libertação de ácidos gordos do tecido adiposo, diminuindo a formação de corpos cetónicos. Assim sendo, o uso de insulina em baixa dose, administrada por via intravenosa, subcutânea ou intramuscular é crucial para o tratamento da cetoacidose. Segundo vários estudos, as 3 vias de administração, após correcta reidratação, são igualmente eficazes na resolução da crise. No entanto, a utilização da via intravenosa mostrou uma diminuição mais rápida da glicémia e cetonémia nas primeiras 2 horas (Fisher, Shahshahani et al. 1977). As vantagens da insulina de baixa dose são a diminuição da frequência de hipocaliémia e hipoglicémia (Kitabchi, Umpierrez et al. 2001).

A insulina por via intravenosa tem uma semi-vida de 4-5 minutos, por via intramuscular tem semi-vida de 2 horas e por via subcutânea, 4 horas (Fisher, Shahshahani et al. 1977). Assim sendo, quando se inicia o tratamento com insulina por via intravenosa, esta tem de ser administrada por perfusão contínua.

O tratamento deve ser iniciado com um *bolus* intravenoso de 10 unidades (U) de insulina regular ou 0,15 U/kg. Como alternativa, pode iniciar-se com 20 U de insulina regular ou 0,3 U/kg, sendo que metade é dada por via intravenosa e a outra por via intramuscular. De seguida deve introduzir-se uma infusão intravenosa de insulina regular com uma taxa de 0,1 U/kg/h. A glicémia deve ser determinada a cada hora. Se esta não diminuir cerca de 50-75 mg/dl por hora em relação ao valor inicial, deve avaliar-se o estado de hidratação. Se este estiver normal, a taxa de infusão de insulina deve ser dobrada até um declínio estável da glicémia de 50-75 mg/dl/h (Kitabchi, Umpierrez et al. 2004).

Quando a glicémia for inferior a 250 mg/dl ou tiver diminuído mais do que 75 mg/dl numa hora, a taxa de perfusão de insulina devem ser reduzida para 3-6 U/h (0,05-1 U/kg/h). Em simultâneo, deve iniciar-se uma perfusão de dextrose a 5%.

No caso de um doente em coma ou incapaz de se alimentar por via oral, deve manter-se uma perfusão de dextrose a 5%, com adição de cerca de 5-8 U de insulina por cada 500 ml de solução, a uma taxa de 150-250 ml/h. A glicémia deve ser mantida entre 140-180 mg/dl. Assim que o doente for capaz de ingerir alimentos, deve alterar-se para insulina subcutânea.

Em doentes conscientes, com episódio ligeiro de cetoacidose, a administração de insulina regular cada 1-2 horas por via subcutânea ou intramuscular, mostrou-se igualmente eficaz à via intravenosa na redução da glicémia e cetonémia (Fisher, Shahshahani et al. 1977).

Em estudos mais recentes, foi comprovada a eficácia e segurança do uso de insulina lispro e asparte (acção curta) por via subcutânea no tratamento da cetoacidose, comparando com a insulina regular por via intravenosa. Por esta via, quer seja com insulina lispro ou asparte, recomenda-se a administração de um *bolus* inicial de 0,3 U/kg por via subcutânea, seguida de 0,1 U/kg/h até atingir-se uma glicémia inferior a 250 mg/dl. A partir daí utiliza-se uma dose de 0,05-0,1 U/kg/h até à resolução da cetoacidose. Também por este método deve iniciar-se um soro com dextrose a 5% quando a glicémia for inferior a 250 mg/dl. Não se observou qualquer diferença no tempo de resolução da crise usando insulina de acção curta por via subcutânea em relação à via intravenosa com insulina regular, sendo um tratamento menos dispendioso (Umpierrez, Latif et al. 2004), (Umpierrez, Cuervo et al. 2004).

4. Potássio

A maioria dos doentes com cetoacidose apresenta níveis normais ou elevados de potássio plasmático (Kitabchi and Wall 1995). Ao iniciar o tratamento a concentração plasmática de potássio vai diminuir. A reposição de líquidos vai exercer um efeito dilucional,

além de aumentar a excreção urinária de potássio, enquanto a correção da acidose e insulino-terapia estimula a entrada de potássio nas células, diminuindo a caliémia (DeFronzo, Matzuda et al. 1994), (DeFronzo, Felig et al. 1980).

A suplementação de potássio deve ser iniciada se a concentração plasmática inicial for inferior a 5,5 mmol/L, com um débito urinário normal. Quando o potássio atinge níveis inferiores a 2,5 mmol/L, há um risco aumentado de arritmias cardíacas e de fraqueza muscular respiratória, sendo necessária a suspensão da insulina (Kitabchi, Umpierrez et al. 2001).

Para o tratamento é preferida a utilização de cloreto de potássio (KCl), em perfusão lenta, diluído em solução salina ou dextrose para evitar necrose subcutânea. O objectivo é manter a caliémia entre 4-5 mmol/L. As *guidelines* para reposição de potássio encontram-se na tabela 13:

Tabela 13 – Reposição de potássio (Kitabchi, Umpierrez et al. 2001)	
<i>Potássio plasmático (mmol/L)</i>	<i>Potássio adicional (mmol/L)</i>
<3,5	40
3,5-4,5	20
4,5-5,5	10
>5,5	Parar perfusão de potássio

5. Bicarbonato

A reposição de bicarbonato não é recomendada por rotina, essencialmente porque o tratamento com insulina costuma reverter a acidose (Kitabchi, Umpierrez et al. 2001). Vários estudos utilizando bicarbonato no tratamento de cetoacidose com um pH superior a 6,9, não revelaram qualquer vantagem terapêutica (Viallon, Zeni et al. 1999). Algumas das complicações do tratamento com bicarbonato são a hipocaliémia, hipocalcémia, acidose paroxística do líquido céfalo-raquidiano, agravamento da acidose intracelular (Ritter, Doktor et al. 1990) e hipoxia (Riley, Cooper et al. 1989).

No entanto, se o pH for inferior a 7, aconselha-se a administração de 100 mmol de bicarbonato de sódio, juntamente com 20 mmol de cloreto de potássio, num período de 30 minutos (Kitabchi, Umpierrez et al. 2001). O pH deve ser determinado após esse período, e o tratamento com bicarbonato repetido se não houver melhoria.

6. Fosfato

À semelhança do potássio, por norma, também a concentração plasmática de fosfato na cetoacidose encontra-se normal ou aumentada devido à sua saída do espaço intracelular. Vários estudos demonstraram que não existe qualquer benefício na reposição de fosfato na cetoacidose diabética (Rosenbloom 1990). O tratamento com fosfato, por via oral, está reservado apenas para os casos com hipofosfatémia grave, ou seja, com uma concentração plasmática inferior a 1,5 mg/dl (Kitabchi, Umpierrez et al. 2001).

COMPLICAÇÕES DO TRATAMENTO

As complicações mais frequentes incluem a:

- Hipoglicémia por excesso de tratamento com insulina;
- Hipocaliémia devido ao tratamento com insulina e tratamento da acidose com bicarbonato;
- Hiperglicémia secundária à interrupção da perfusão contínua de insulina após recuperação da crise, sem introdução de insulina subcutânea;

Outras complicações, menos frequentes, envolvem a hiperclorémia, edema pulmonar, edema cerebral e trombose venosa profunda (Kitabchi, Umpierrez et al. 2004).

O edema cerebral é uma complicação rara nos adultos, ocorrendo em cerca de 0,7-1,0% das crianças com cetoacidose. Clinicamente, manifesta-se por uma deterioração do nível

de consciência, letargia e cefaleias. Podem ocorrer convulsões, bradicardia e paragem respiratória. Os mecanismos desencadeantes de edema cerebral ainda não são conhecidos, mas pensa-se que resultará de uma súbita passagem de água para o SNC quando a osmolalidade desce muito rápido (Kitabchi, Umpierrez et al. 2004).

PREVENÇÃO

Cerca de 50% das admissões hospitalares por cetoacidose podem ser evitadas. Para tal, é importante um melhor acesso aos cuidados médicos e programas educativos para diabéticos Tipo 1, sendo essencial uma boa comunicação e relação médico-doente (Laffel, Brackett et al. 1998).

A monitorização diária da glicémia é um factor muito importante na prevenção da cetoacidose. Além disso, a medição do β -hidroxibutirato plasmático, que actualmente se encontra disponível para uso domiciliário, veio dar uma grande ajuda na detecção precoce de uma crise cetoacidótica, podendo o doente administrar insulina em casa, sem necessidade de internamento hospitalar. Estudos clínicos mostraram que a elevação dos níveis de β -hidroxibutirato são muito comuns em doentes com mau controlo glicémico, aparecendo mesmo sem a presença de corpos cetónicos na urina (MacGillivray, Li et al. 1982).

Em termos educacionais, todos os diabéticos devem conhecer os factores precipitantes de crises hiperglicémicas, como o caso de infecções, e saber ajustar a dose de insulina de acordo com as alterações dos níveis da glicémia. Além disso, é essencial realçar a importância do tratamento continuado com insulina, em especial naquelas situações potencialmente hiperglicemiantes (Kitabchi, Umpierrez et al. 2006).

CONCLUSÃO

As duas principais complicações agudas da Diabetes Tipo 1 merecem especial destaque pela sua frequência e também pelo seu efeito prejudicial na qualidade de vida dos diabéticos, pois frequentemente exigem intervenção médica. Assim sendo, além de interferir a nível pessoal, vai levar também a um aumento dos gastos com a saúde bem como repercussões a nível social e familiar.

Deste trabalho posso concluir que, apesar de ser importante o conhecimento do tratamento adequado para cada situação, o fundamental é apostar na prevenção. Está comprovado que com um controlo apertado da glicémia, esquema adequado de insulino-terapia e estilo de vida saudável, a maior parte dos episódios, quer de hipoglicémia, quer de cetoacidose, podem ser evitados. Em especial no caso da hipoglicémia, a evicção de crises recorrentes, vai mesmo diminuir a sua frequência e aumentar a percepção dos sintomas de alarme, por parte do doente. Todos os diabéticos devem ser alertados e sistematicamente lembrados da importância da prevenção, constituindo uma parte crucial no tratamento de uma ‘doença sem cura’.

REFERÊNCIAS

- ADA (2009). "Standards of medical care in diabetes--2009." Diabetes Care 32 Suppl 1: S13-61.
- ADA (2010). "Standards of medical care in diabetes--2010." Diabetes Care 33 Suppl 1: S11-61.
- Adroque, H. J., G. Eknoyan, et al. (1984). "Diabetic ketoacidosis: role of the kidney in the acid-base homeostasis re-evaluated." Kidney Int 25(4): 591-598.
- Akanji, A. O. (1996). "Clinical experience with adolescent diabetes in a Nigerian teaching hospital." J Natl Med Assoc 88(2): 101-105.
- Amiel, S. A., R. S. Sherwin, et al. (1988). "Effect of intensive insulin therapy on glycemic thresholds for counterregulatory hormone release." Diabetes 37(7): 901-907.
- Arner, P., E. Kriegholm, et al. (1990). "In situ studies of catecholamine-induced lipolysis in human adipose tissue using microdialysis." J Pharmacol Exp Ther 254(1): 284-288.
- Banarer, S., V. P. McGregor, et al. (2002). "Intraislet hyperinsulinemia prevents the glucagon response to hypoglycemia despite an intact autonomic response." Diabetes 51(4): 958-965.
- Choleau, C., P. Dokladal, et al. (2002). "Prevention of hypoglycemia using risk assessment with a continuous glucose monitoring system." Diabetes 51(11): 3263-3273.
- Cooperberg, B. A., S. M. Breckenridge, et al. (2008). "Terbutaline and the prevention of nocturnal hypoglycemia in type 1 diabetes." Diabetes Care 31(12): 2271-2272.
- Cox, D. J., L. Gonder-Frederick, et al. (2001). "Blood glucose awareness training (BGAT-2): long-term benefits." Diabetes Care 24(4): 637-642.
- Cranston, I., J. Lomas, et al. (1994). "Restoration of hypoglycaemia awareness in patients with long-duration insulin-dependent diabetes." Lancet 344(8918): 283-287.

- Cryer, P. (1997). "Hypoglycemia: pathophysiology, diagnosis and treatment." New York: Oxford University Press.
- Cryer, P. E. (1993). "Glucose counterregulation: prevention and correction of hypoglycemia in humans." Am J Physiol 264(2 Pt 1): E149-155.
- Cryer, P. E. (1998). "Hypoglycemia-associated autonomic failure in insulin-dependent diabetes mellitus." Adv Pharmacol 42: 620-622.
- Cryer, P. E. (2002). "Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of Type I and Type II diabetes." Diabetologia 45(7): 937-948.
- Cryer, P. E. (2005). "Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure and its component syndromes in diabetes." Diabetes 54(12): 3592-3601.
- Dagogo-Jack, S. (2001). "Diabetes mellitus and related disorders." Ahya S, Flood K, Paranjothi S, editors. Washington manual of medical therapeutics. 30th ed. New York: Lippincott: 455-472.
- Dagogo-Jack, S., C. Rattarasarn, et al. (1994). "Reversal of hypoglycemia unawareness, but not defective glucose counterregulation, in IDDM." Diabetes 43(12): 1426-1434.
- Dagogo-Jack, S. E., S. Craft, et al. (1993). "Hypoglycemia-associated autonomic failure in insulin-dependent diabetes mellitus. Recent antecedent hypoglycemia reduces autonomic responses to, symptoms of, and defense against subsequent hypoglycemia." J Clin Invest 91(3): 819-828.
- Davidson, P., R. Steed, et al. (2008). "Guideline for Treatment of Hypoglycemia by IV Glucose for Use with IV Insulin Regimens."
- DCCT (1993). "The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. ." N Engl J Med 329(14): 977-986.

- de Galan, B. E., C. J. Tack, et al. (2002). "Theophylline improves hypoglycemia unawareness in type 1 diabetes." Diabetes 51(3): 790-796.
- DeFronzo, R., M. Matzuda, et al. (1994). "Diabetic ketoacidosis: a combined metabolic-nephrologic approach to therapy." Diabetes Rev 2: 209-238.
- DeFronzo, R. A., P. Felig, et al. (1980). "Effect of graded doses of insulin on splanchnic and peripheral potassium metabolism in man." Am J Physiol 238(5): E421-427.
- Deiss, D., J. Bolinder, et al. (2006). "Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring." Diabetes Care 29(12): 2730-2732.
- EDPG (1999). "A desktop guide to Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. European Diabetes Policy Group 1998." Diabet Med 16(3): 253-266.
- Faich, G. A., H. A. Fishbein, et al. (1983). "The epidemiology of diabetic acidosis: a population-based study." Am J Epidemiol 117(5): 551-558.
- Faigel, D. O. and D. C. Metz (1996). "Prevalence, etiology, and prognostic significance of upper gastrointestinal hemorrhage in diabetic ketoacidosis." Dig Dis Sci 41(1): 1-8.
- Fanelli, C., S. Pampanelli, et al. (1994). "Long-term recovery from unawareness, deficient counterregulation and lack of cognitive dysfunction during hypoglycaemia, following institution of rational, intensive insulin therapy in IDDM." Diabetologia 37(12): 1265-1276.
- Ferreira, P., M. Pires, et al. (1998). "Cetoacidose Diabética: Aspectos atuais de abordagem e tratamento." Medicina Interna 5(3).
- Fisher, J. N., M. N. Shahshahani, et al. (1977). "Diabetic ketoacidosis: low-dose insulin therapy by various routes." N Engl J Med 297(5): 238-241.
- Foster, D. W. and J. D. McGarry (1983). "The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis." N Engl J Med 309(3): 159-169.

Franz, M. J., J. P. Bantle, et al. (2003). "Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications." Diabetes Care 26 Suppl 1: S51-61.

Fritsche, A., M. Stumvoll, et al. (2000). "Reversal of hypoglycemia unawareness in a long-term type 1 diabetic patient by improvement of beta-adrenergic sensitivity after prevention of hypoglycemia." J Clin Endocrinol Metab 85(2): 523-525.

Gerich, J. E., M. Langlois, et al. (1973). "Lack of glucagon response to hypoglycemia in diabetes: evidence for an intrinsic pancreatic alpha cell defect." Science 182(108): 171-173.

Gerich, J. E., M. Lorenzi, et al. (1976). "Effects of physiologic levels of glucagon and growth hormone on human carbohydrate and lipid metabolism. Studies involving administration of exogenous hormone during suppression of endogenous hormone secretion with somatostatin." J Clin Invest 57(4): 875-884.

Gerich, J. E., M. Mokan, et al. (1991). "Hypoglycemia unawareness." Endocr Rev 12(4): 356-371.

Ginde, A. A., A. J. Pelletier, et al. (2006). "National study of U.S. emergency department visits with diabetic ketoacidosis, 1993-2003." Diabetes Care 29(9): 2117-2119.

Hanson, T., U. Pedersen-bjergaard, et al. (2006). "Frequency of Hypoglycemia According to the New ADA Classification in Patients with Type 1 Diabetes Assessed by 4-Point Self-Monitoring and Continuous Glucose Monitoring." 66th Scientific Sessions.

Haymond, M. W. and B. Schreiner (2001). "Mini-dose glucagon rescue for hypoglycemia in children with type 1 diabetes." Diabetes Care 24(4): 643-645.

Heller, S. R., S. A. Amiel, et al. (1999). "Effect of the fast-acting insulin analog lispro on the risk of nocturnal hypoglycemia during intensified insulin therapy. U.K. Lispro Study Group." Diabetes Care 22(10): 1607-1611.

- Holloszy, J. O., W. M. Kohrt, et al. (1998). "The regulation of carbohydrate and fat metabolism during and after exercise." Front Biosci 3: D1011-1027.
- Jenkins, D., C. F. Close, et al. (1993). "Euglycaemic diabetic ketoacidosis: does it exist?" Acta Diabetol 30(4): 251-253.
- Jones, T. W., P. Porter, et al. (1998). "Decreased epinephrine responses to hypoglycemia during sleep." N Engl J Med 338(23): 1657-1662.
- Kalergis, M., A. Schiffrin, et al. (2003). "Impact of bedtime snack composition on prevention of nocturnal hypoglycemia in adults with type 1 diabetes undergoing intensive insulin management using lispro insulin before meals: a randomized, placebo-controlled, crossover trial." Diabetes Care 26(1): 9-15.
- Kaminska, E. S. and G. Pourmotabbed (1993). "Spurious laboratory values in diabetic ketoacidosis and hyperlipidemia." Am J Emerg Med 11(1): 77-80.
- Karmeen, D. and Kukarni (2005). "Carbohydrate counting: a practical meal-planning option for people with diabetes." clinical diabetes 23(3).
- Kaufman, F. R. and M. Halvorson (1999). "The treatment and prevention of diabetic ketoacidosis in children and adolescents with type I diabetes mellitus." Pediatr Ann 28(9): 576-582.
- Khaw, K. T., N. Wareham, et al. (2001). "Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of european prospective investigation of cancer and nutrition (EPIC-Norfolk)." BMJ 322(7277): 15-18.
- Kitabchi, A. E. and M. B. Murphy (1988). "Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic nonketotic coma." Med Clin North Am 72(6): 1545-1563.
- Kitabchi, A. E., G. E. Umpierrez, et al. (2001). "Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes." Diabetes Care 24(1): 131-153.

- Kitabchi, A. E., G. E. Umpierrez, et al. (2004). "Hyperglycemic crises in diabetes." *Diabetes Care* 27 Suppl 1: S94-102.
- Kitabchi, A. E., G. E. Umpierrez, et al. (2006). "Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association." *Diabetes Care* 29(12): 2739-2748.
- Kitabchi, A. E. and B. M. Wall (1995). "Diabetic ketoacidosis." *Med Clin North Am* 79(1): 9-37.
- Laffel, L. M., J. Brackett, et al. (1998). "Changing the process of diabetes care improves metabolic outcomes and reduces hospitalizations." *Qual Manag Health Care* 6(4): 53-62.
- Laing, S. P., A. J. Swerdlow, et al. (1999). "The British Diabetic Association Cohort Study, II: cause-specific mortality in patients with insulin-treated diabetes mellitus." *Diabet Med* 16(6): 466-471.
- Lebovitz, H. E. (1995). "Diabetic ketoacidosis." *Lancet* 345(8952): 767-772.
- Linkeschova, R., M. Raoul, et al. (2002). "Less severe hypoglycaemia, better metabolic control, and improved quality of life in Type 1 diabetes mellitus with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy; an observational study of 100 consecutive patients followed for a mean of 2 years." *Diabet Med* 19(9): 746-751.
- MacGillivray, M. H., P. K. Li, et al. (1982). "Elevated plasma beta-hydroxybutyrate concentrations without ketonuria in healthy insulin-dependent diabetic patients." *J Clin Endocrinol Metab* 54(3): 665-668.
- MacLeod, K. M. (2000). "Hypoglycaemia unawareness: causes, consequences and treatment." *J R Coll Physicians Lond* 34(3): 245-250.
- Malone, J. I. and S. J. Brodsky (1980). "The value of electrocardiogram monitoring in diabetic ketoacidosis." *Diabetes Care* 3(4): 543-547.

- Malone, M. L., V. Gennis, et al. (1992). "Characteristics of diabetic ketoacidosis in older versus younger adults." J Am Geriatr Soc 40(11): 1100-1104.
- McAulay, V., I. J. Deary, et al. (2001). "Symptoms of hypoglycaemia in people with diabetes." Diabet Med 18(9): 690-705.
- McGarry, J. D. and D. W. Foster (1980). "Regulation of hepatic fatty acid oxidation and ketone body production." Annu Rev Biochem 49: 395-420.
- Merimee, T. J. and J. E. Tyson (1974). "Stabilization of plasma glucose during fasting: Normal variations in two separate studies." N Engl J Med 291(24): 1275-1278.
- Meyer, C., M. Stumvoll, et al. (1998). "Abnormal renal and hepatic glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus." J Clin Invest 102(3): 619-624.
- Mitrakou, A., C. Ryan, et al. (1991). "Hierarchy of glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms, and cerebral dysfunction." Am J Physiol 260(1 Pt 1): E67-74.
- Nair, S., D. Yadav, et al. (2000). "Association of diabetic ketoacidosis and acute pancreatitis: observations in 100 consecutive episodes of DKA." Am J Gastroenterol 95(10): 2795-2800.
- Ovalle, F., C. G. Fanelli, et al. (1998). "Brief twice-weekly episodes of hypoglycemia reduce detection of clinical hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus." Diabetes 47(9): 1472-1479.
- Pedersen-Bjergaard, U., B. Agerholm-Larsen, et al. (2003). "Prediction of severe hypoglycaemia by angiotensin-converting enzyme activity and genotype in type 1 diabetes." Diabetologia 46(1): 89-96.
- Perriello, G., P. De Feo, et al. (1991). "The dawn phenomenon in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: magnitude, frequency, variability, and dependency on glucose counterregulation and insulin sensitivity." Diabetologia 34(1): 21-28.

- Ratner, R. E., I. B. Hirsch, et al. (2000). "Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. U.S. Study Group of Insulin Glargine in Type 1 Diabetes." *Diabetes Care* 23(5): 639-643.
- Riley, L. J., Jr., M. Cooper, et al. (1989). "Alkali therapy of diabetic ketoacidosis: biochemical, physiologic, and clinical perspectives." *Diabetes Metab Rev* 5(8): 627-636.
- Ritter, J. M., H. S. Doktor, et al. (1990). "Paradoxical effect of bicarbonate on cytoplasmic pH." *Lancet* 335(8700): 1243-1246.
- Rosenbloom, A. L. (1990). "Intracerebral crises during treatment of diabetic ketoacidosis." *Diabetes Care* 13(1): 22-33.
- Saleh, T. Y. and P. E. Cryer (1997). "Alanine and terbutaline in the prevention of nocturnal hypoglycemia in IDDM." *Diabetes Care* 20(8): 1231-1236.
- Schade, D. S. and R. P. Eaton (1975). "Modulation of fatty acid metabolism by glucagon in man. II. Effects in insulin-deficient diabetics." *Diabetes* 24(5): 510-515.
- Slovic, C. M., V. G. Mork, et al. (1987). "Diabetic ketoacidosis and infection: leukocyte count and differential as early predictors of serious infection." *Am J Emerg Med* 5(1): 1-5.
- Towler, D. A., C. E. Havlin, et al. (1993). "Mechanism of awareness of hypoglycemia. Perception of neurogenic (predominantly cholinergic) rather than neuroglycopenic symptoms." *Diabetes* 42(12): 1791-1798.
- Umpierrez, G. E., R. Cuervo, et al. (2004). "Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin aspart." *Diabetes Care* 27(8): 1873-1878.
- Umpierrez, G. E., J. P. Kelly, et al. (1997). "Hyperglycemic crises in urban blacks." *Arch Intern Med* 157(6): 669-675.
- Umpierrez, G. E., M. Khajavi, et al. (1996). "Review: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome." *Am J Med Sci* 311(5): 225-233.

- Umpierrez, G. E. and A. E. Kitabchi (2003). "Diabetic ketoacidosis: risk factors and management strategies." Treat Endocrinol 2(2): 95-108.
- Umpierrez, G. E., K. Latif, et al. (2004). "Efficacy of subcutaneous insulin lispro versus continuous intravenous regular insulin for the treatment of patients with diabetic ketoacidosis." Am J Med 117(5): 291-296.
- Vaag, A., O. Hother-Nielsen, et al. (1992). "Effect of acute hyperglycemia on glucose metabolism in skeletal muscles in IDDM patients." Diabetes 41(2): 174-182.
- Vague, P., J. L. Selam, et al. (2003). "Insulin detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart." Diabetes Care 26(3): 590-596.
- Viallon, A., F. Zeni, et al. (1999). "Does bicarbonate therapy improve the management of severe diabetic ketoacidosis?" Crit Care Med 27(12): 2690-2693.
- Waldhausl, W., G. Kleinberger, et al. (1979). "Severe hyperglycemia: effects of rehydration on endocrine derangements and blood glucose concentration." Diabetes 28(6): 577-584.
- Wasserman, D. H. and B. Zinman (1994). "Exercise in individuals with IDDM." Diabetes Care 17(8): 924-937.
- White, N. H. (2000). "Diabetic ketoacidosis in children." Endocrinol Metab Clin North Am 29(4): 657-682.
- Wilson, D. M., R. W. Beck, et al. (2007). "The accuracy of the FreeStyle Navigator continuous glucose monitoring system in children with type 1 diabetes." Diabetes Care 30(1): 59-64.

Yadav, D., S. Nair, et al. (2000). "Nonspecific hyperamylasemia and hyperlipasemia in diabetic ketoacidosis: incidence and correlation with biochemical abnormalities." Am J Gastroenterol 95(11): 3123-3128.

Zinman, B., N. Ruderman, et al. (2003). "Physical activity/exercise and diabetes mellitus." Diabetes Care 26 Suppl 1: S73-77.