

**DIABETES in**



**I CURSO de ATUALIZAÇÃO em DIABETES SBD-RJ**

# INSULINOTERAPIA NO DIABETES TIPO 2

Alessandra Matheus  
(UERJ)

# Nenhum conflito de interesses



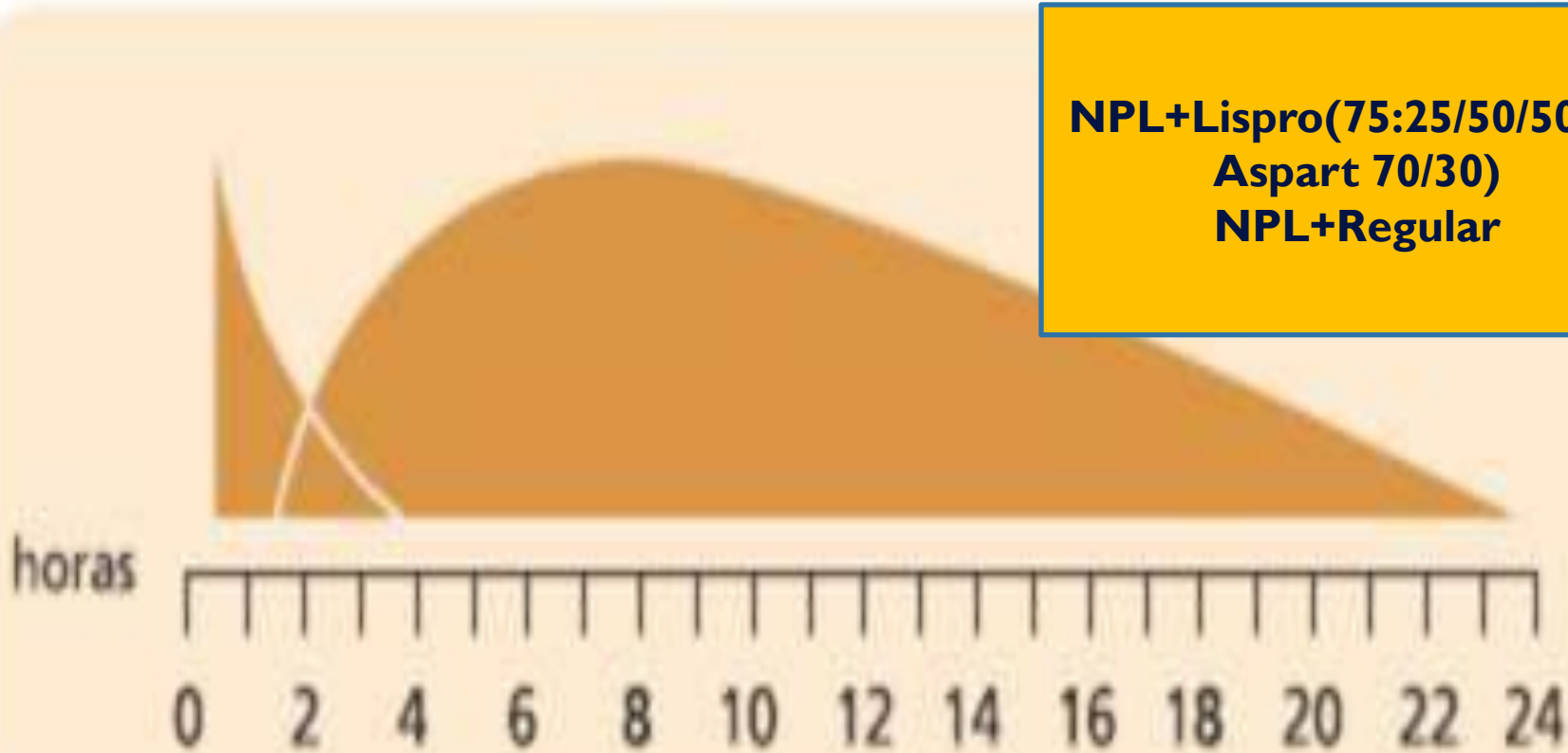
# Agenda

- ▣ Tipos de insulina
- ▣ Quando e como iniciar a insulinoterapia?
- ▣ Qual esquema de insulina utilizar?
- ▣ Como intensificar?
- ▣ Novas opções?



<i>Tipo de insulina</i>	<i>Início da ação</i>	<i>Pico de ação</i>	<i>Duração da ação</i>
<b>NPH</b>	<b>2 horas</b>	<b>5 a 7 horas</b>	<b>13 a 16 horas</b>
<b>Glargina</b>	2 horas	<b>Sem pico</b>	20 a 24 horas
<b>Detemir</b>	2 horas	<b>Sem pico</b>	6 a 24 horas
<b>Regular</b>	<b>30 minutos (SC)</b>	<b>2 a 4 horas</b>	<b>5 a 8 horas</b>
<b>Lispro ( Humalog®)</b>	<b>5 a 15 minutos (SC)</b>	1 a 1,5 hora	<b>2 a 4 horas</b>
<b>Aspart ( Novorapid®)</b>	<b>5 a 15 minutos (SC)</b>	1 a 1,5 hora	<b>2 a 4 horas</b>
<b>Glulisina ( Apidra®)</b>	<b>5 a 15 minutos (SC)</b>	1 a 1,5 hora	<b>2 a 4 horas</b>

# Perfil das insulinas humanas e análogos



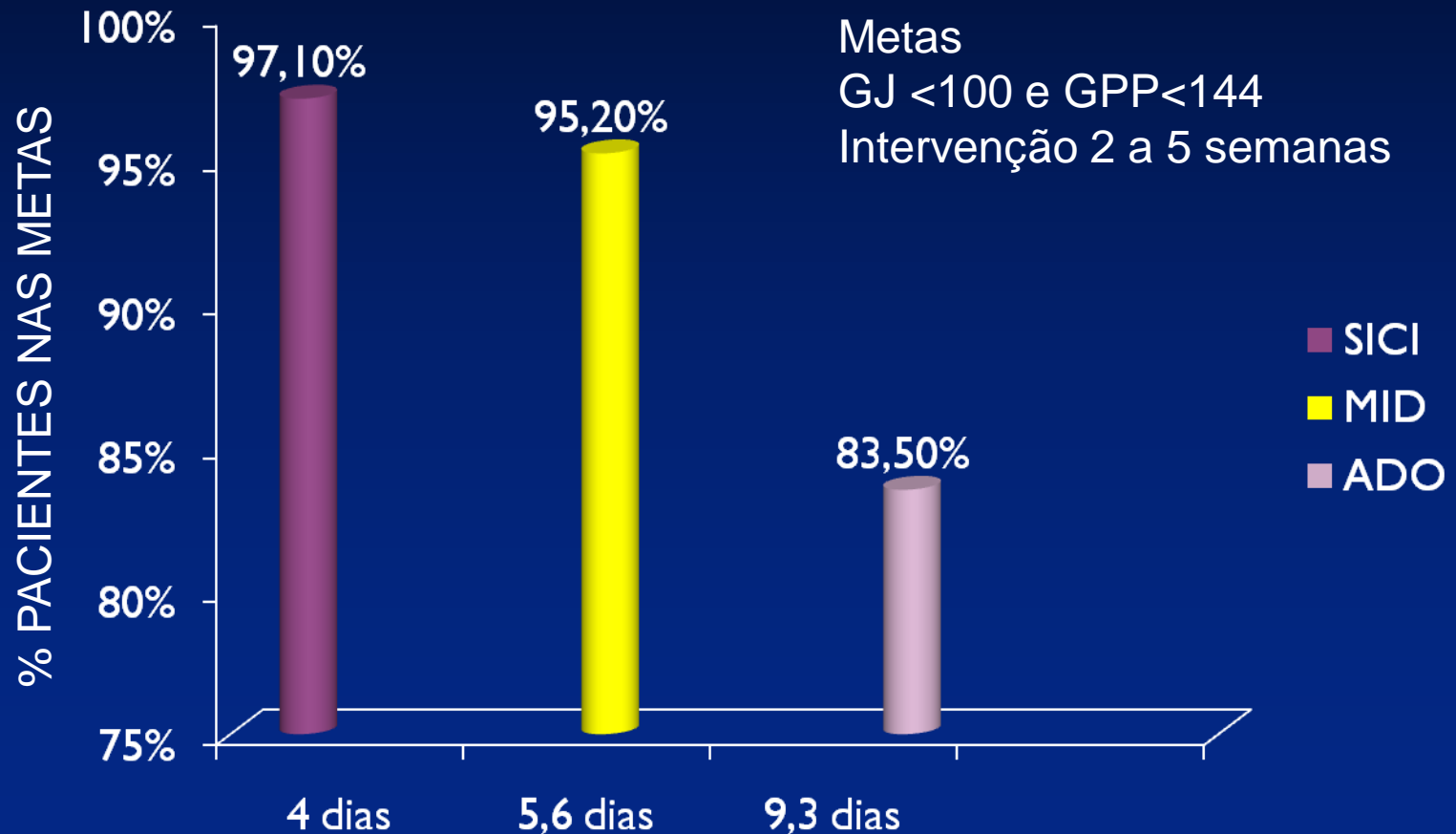
# Alvos glicêmicos atuais

	<b>ADA</b>	<b>EASD</b>	<b>SBD</b>	<b>AACE</b>	<b>IDF</b>
<b>A1C</b>	<7%	<7%	<7%	<6.5%	<6,5%
<b>Pré-prandial</b>	90-130		<110	<110	<100
<b>Pós prandial 2h (pico)</b>	<180		<140	<140	<135



**Quando iniciar?**

# Efeitos da insulinoterapia no DM2 recém-diagnosticado





# Consenso ADA/EASD 2012

Healthy eating, weight control, increased physical activity

## Initial drug monotherapy

- Efficacy ( $\downarrow$  HbA<sub>1c</sub>)
- Hypoglycemia
- Weight
- Side effects
- Costs

### Metformin

- high
- low risk
- neutral/loss
- GI / lactic acidosis
- low

If needed to reach individualized HbA<sub>1c</sub> target after ~3 months, proceed to two-drug combination (order not meant to denote any specific preference):

## Two-drug combinations<sup>a</sup>

- Efficacy ( $\downarrow$  HbA<sub>1c</sub>)
- Hypoglycemia
- Weight
- Major side effect(s)
- Costs

Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +
Sulfonylurea <sup>p</sup>	Thiazolidinedione	DPP-4 Inhibitor	GLP-1 receptor agonist	Insulin (usually basal)
high efficacy	high efficacy	intermediate efficacy	high efficacy	highest efficacy
moderate risk gain	low risk gain	low risk neutral	low risk loss	high risk gain
hypoglycemia <sup>o</sup>	edema, HF, FX's <sup>o</sup>	rare <sup>c</sup>	GI <sup>c</sup>	hypoglycemia <sup>c</sup>
low costs	high costs	high costs	high costs	variable costs

If needed to reach individualized HbA<sub>1c</sub> target after ~3 months, proceed to three-drug combination (order not meant to denote any specific preference):

## Three-drug combinations

Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +
Sulfonylurea <sup>p</sup>	Thiazolidinedione	DPP-4 Inhibitor	GLP-1 receptor agonist	Insulin (usually basal)
+ TZD	+ SU <sup>b</sup>	+ SU <sup>b</sup>	+ SU <sup>b</sup>	+ TZD
or DPP-4-i	or DPP-4-i	or TZD	or TZD	or DPP-4-i
or GLP-1-RA	or GLP-1-RA	or Insulin <sup>d</sup>	or Insulin <sup>d</sup>	or GLP-1-RA
or Insulin <sup>d</sup>	or Insulin <sup>d</sup>			

If combination therapy that includes basal insulin has failed to achieve HbA<sub>1c</sub> target after 3-6 months, proceed to a more complex insulin strategy, usually in combination with one or two non-insulin agents:

## More complex insulin strategies

Insulin <sup>e</sup> (multiple daily doses)
--

# AACE 2013



## GLYCEMIC CONTROL ALGORITHM

### LIFESTYLE MODIFICATION (Including Medically Assisted Weight Loss)

ENTRY A1c < 7.5%

**MONOTHERAPY\***

- ✔ Metformin
- ✔ GLP-1 RA
- ✔ DPP-4i
- ✔ AG-1
- ⚠ SGLT-2\*\*
- ⚠ TZD
- ⚠ SU/GLN

If A1c > 6.5% in 3 months add second drug (Dual Therapy) →

ENTRY A1c ≥ 7.5%

**DUAL THERAPY\***

- GLP-1 RA ✔
- DPP-4i ✔
- TZD ⚠
- ⚠ SGLT-2
- Basal insulin ⚠
- Colonylin ⚠
- Bromocriptine QR ✔
- AG-1 ✔
- SU/GLN ⚠

+ MET or other first-line agent

If not at goal in 3 months proceed to triple therapy →

**TRIPLE THERAPY\***

- GLP-1 RA ✔
- TZD ⚠
- ⚠ SGLT-2
- Basal insulin ⚠
- DPP-4i ✔
- Colonylin ⚠
- Bromocriptine QR ✔
- AG-1 ✔
- SU/GLN ⚠

+ MET or other first-line agent

If not at goal in 3 months proceed to or intensify insulin therapy →

ENTRY A1c > 9.0%

NO SYMPTOMS	SYMPTOMS
DUAL THERAPY OR TRIPLE THERAPY	<b>IN SULIN ± OTHER AGENTS</b>

ADD OR INTENSIFY INSULIN

- \* Order of medications listed are a suggested hierarchy of usage
- \*\* Based upon phase 3 clinical trials data

**LEGEND**

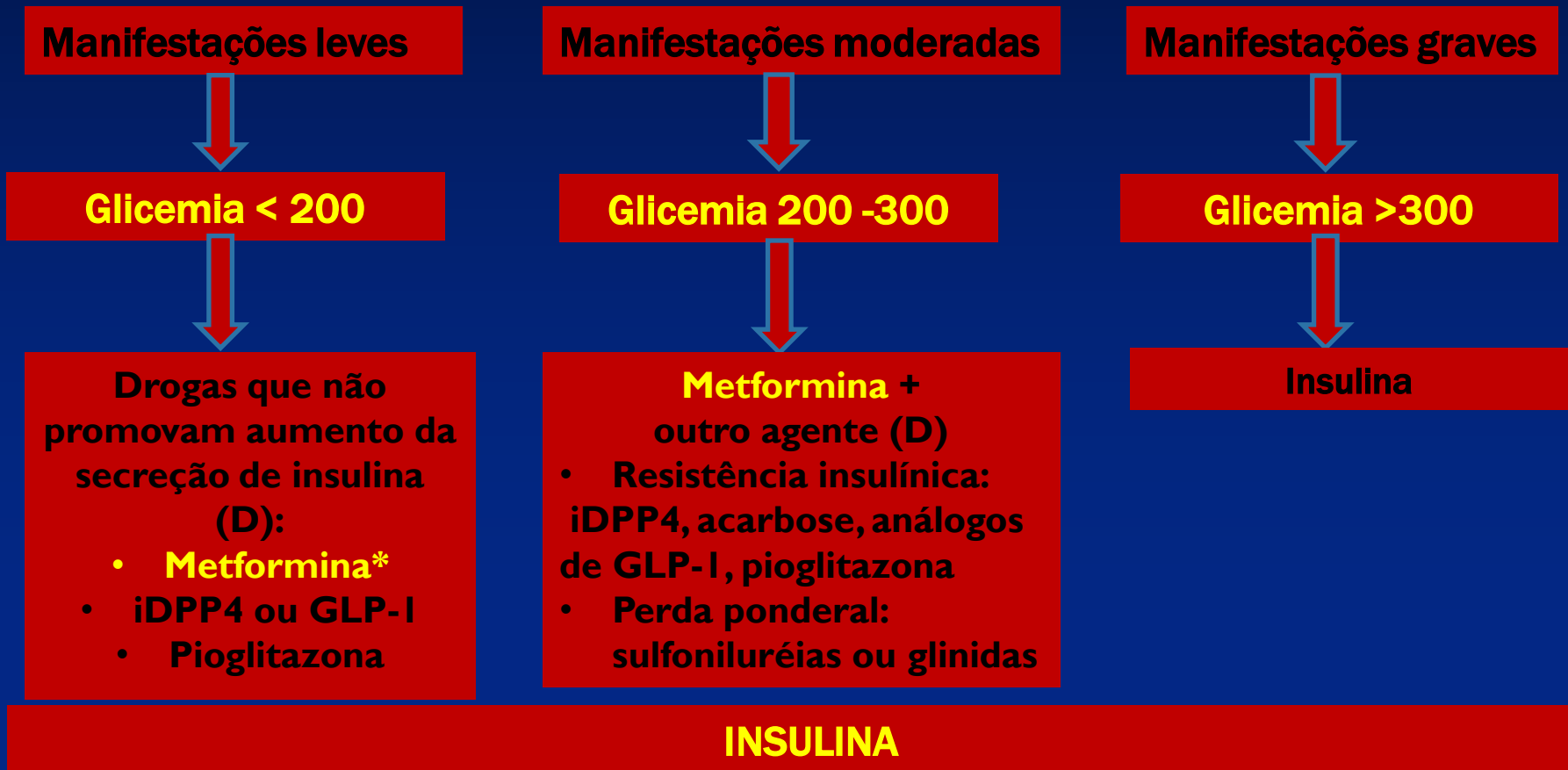
✔ = Few adverse events or potential to an off it    ⚠ = Use with caution



Copyright © 2013 AACE. May not be reproduced in any form without express written permission from AACE.

# Diretrizes da SBD 2013

## TRATAMENTO DO DIABETES TIPO 2



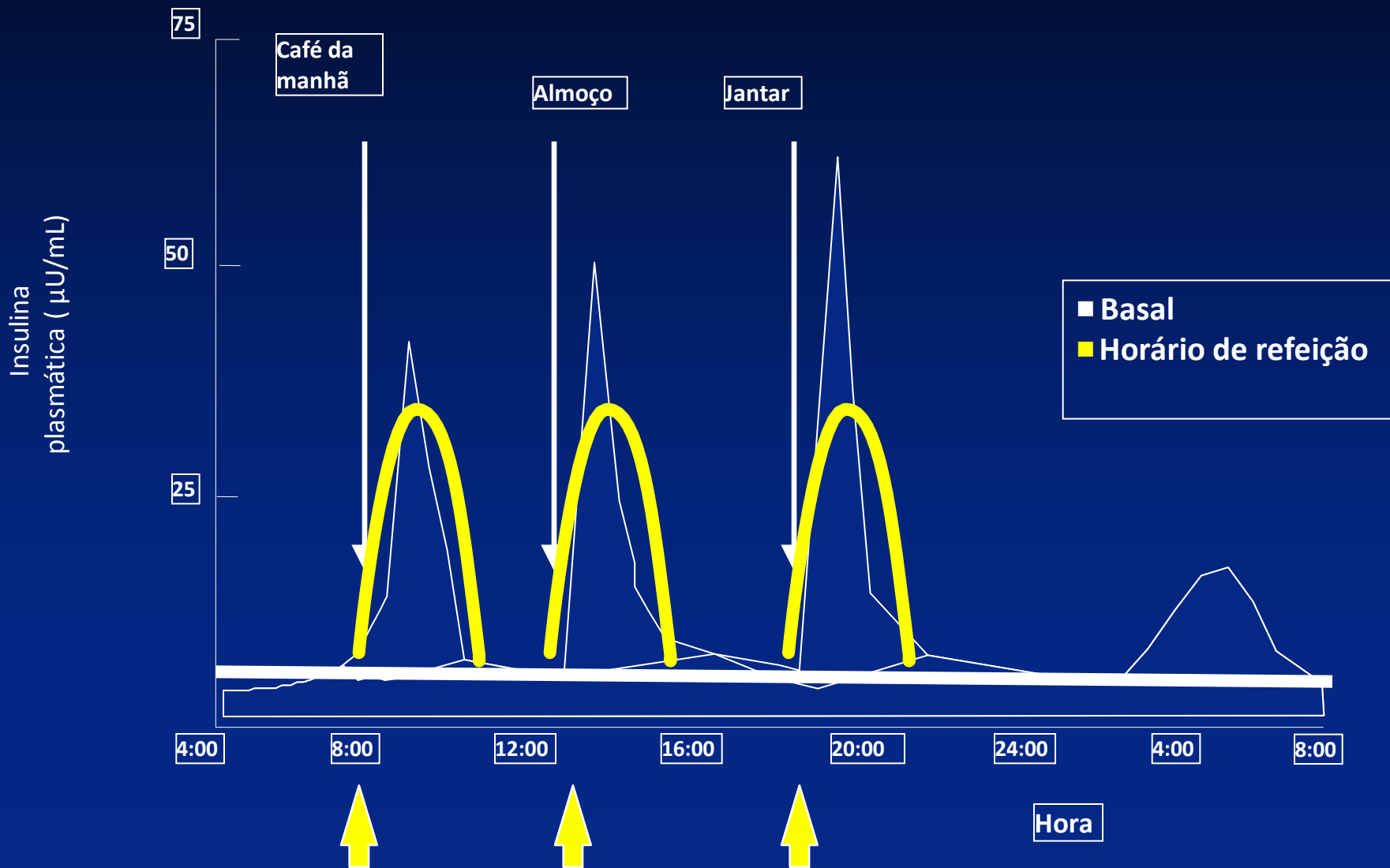
# Indicações para insulinoterapia temporária no DM2

- Diabetes Gestacional (apenas NPH)
- Pre ,per e pos operatórios
- Internação em unidades de tratamento intensivo ou coronariana
- Doenças intercorrentes
- Pacientes com hiperglicemia acentuada (recém diagnosticado) para recuperação da célula beta

---

**Como iniciar?**

# Padrão de reposição ideal de insulina



# Insulinização inicial

N. injeções Complexidade

Anti-diabeticos orais

Insulina basal somente

1

Baixa

2

Mod

3+

Alta

Insulina Basal + 1 insulina rapida prandial

Pré-mistura 2 x dia

Insulina Basal +  $\geq 2$   
insulina rapida prandial

Mais flexível

Menos flexível

Flexibilidade

Adaptado de DIABETES CARE VOLUME 36, SUPPLEMENT 2, AUGUST 2013

# Qual esquema de insulina utilizar?

## Esquemas Iniciais

**Insulina basal 10 UI ou  
0,2UI/kg/d 1 x dia**

**Monitorizar GJ diariamente e**

**↑ 2UI a cada 3 dias até  
70mg/dL < GJ < 130mg/dL**

## Esquemas de intensificação

**Pré-mistura 2 ou 3 x dia**

**Basal-plus  
Basal+Ultra-rápida  
1 x dia**

**Basal-bolus  
Basal+Ultra-rápida 3 x**

**Pré-mistura 1 ou 2 x**

**Insulina prandial**



# Como iniciar e ajustar

- ▣ Iniciar com **10 U ou 0,2/U/kg** às 22:00
- ▣ Ajuste pelo paciente baseado na **média** da glicemia de **jejum** dos últimos 3 dias
  - + 2 U se > 130 mg/dl**
  - +4 U se > 180 mg/dl.**
- ▣ Monitorizar glicemia de jejum
- ▣ Retirar secretagogos de insulina
- ▣ Manter Metformina quando possível
- ▣ Glargina e Detemir – menos hipoglicemia sintomática e menos hipoglicemia noturna do que a NPH

# Dose inicial de insulina baseada no IMC

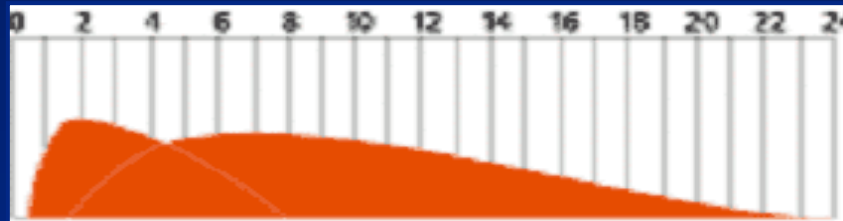
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Dose inicial de insulina (UI/kg)
≤ 26	0,2
>26 e ≤ 30	0,25
> 30 e ≤ 35	0,3
> 35	0,35

---

# Insulina pré mistura

Hiperglicemia Pós prandial

30/70



50/50



Hiperglicemia Pré-prandial

# Iniciando e titulando insulina pré mistura

- Dose:
  - 0,4 – 0,7 UI/Kg/dia divididos em 1 dose antes do café e outra antes do jantar ou iniciar 12 UI antes do café e 6UI antes jantar (Mix 75/25 ou 70/30)
- Ajuste após média de 3 dias consecutivos:
- Repetir até alvo alcançado- Caso em 6 meses o controle glicemico não seja atingido → Consulta com diabetologista

GJ 3 dias	Ajuste Insulina pré-jantar	G pré jantar 3 dias	Ajuste Insulina jejum
>180	6 UI	>180	6 UI
141-180	4 UI	141-180	4 UI
111-140	2 UI	111-140	2 UI
80-110	Manter	80-110	Manter
60-79	-2 UI	60-79	-2 UI
<60	-4 UI	<60	-4 UI

# Importância da titulação da insulina basal- Glargina

OBJETIVO DE TITULAÇÃO DIÁRIA  
GJ < 100



DOSE INICIAL DE GLARGINA 10 UI OU 0.2UI/Kg/DIA  
SE GJ > 100 A CADA 3 DIAS CONSECUTIVOS ↑ 2UI

*Nathan et al. Diabetes Care 2009;32:192-203*

*Yki-Jarvinen H et al. Diabetes Care 2007;30(6):1364-9*

# Titulação Insulina Detemir- Estudo TITRATE

<b>GJ &lt;80</b>	<b>↓ 3UI</b>
80-110	Sem ajuste
<b>&gt;110</b>	<b>↑ 3UI</b>

A CADA 3 DIAS CONSECUTIVOS

---

**Como intensificar?**

# Qual esquema de insulina utilizar?

## Esquemas Iniciais

## Esquemas de intensificação

### Insulina basal

BASAL-PLUS

x

Se  $70\text{mg/dL} < \text{GJ} < 130\text{mg/dL}$ , manter insulina basal e checar glicemias pré-refeições

Iniciar a insulina prandial na refeição com a glicemia + alta (principal refeição)

Utilizar 4UI de insulina prandial e  $\uparrow$  2UI a cada 3 dias  $\rightarrow$  glicemia pré-refeição seguinte  $< 130\text{mg/dL}$

Monitorizar GJ diariamente

BASAL-BOLUS

Se  $70\text{mg/dL} < \text{GJ} < 130\text{mg/dL}$  e glicemia pré prandial da principal refeição  $< 130\text{mg/dL}$

Iniciar a insulina prandial na 2ª refeição com glicemia + alta



# Bifásicas x Esquema Basal/Bolus

## Bifásicas

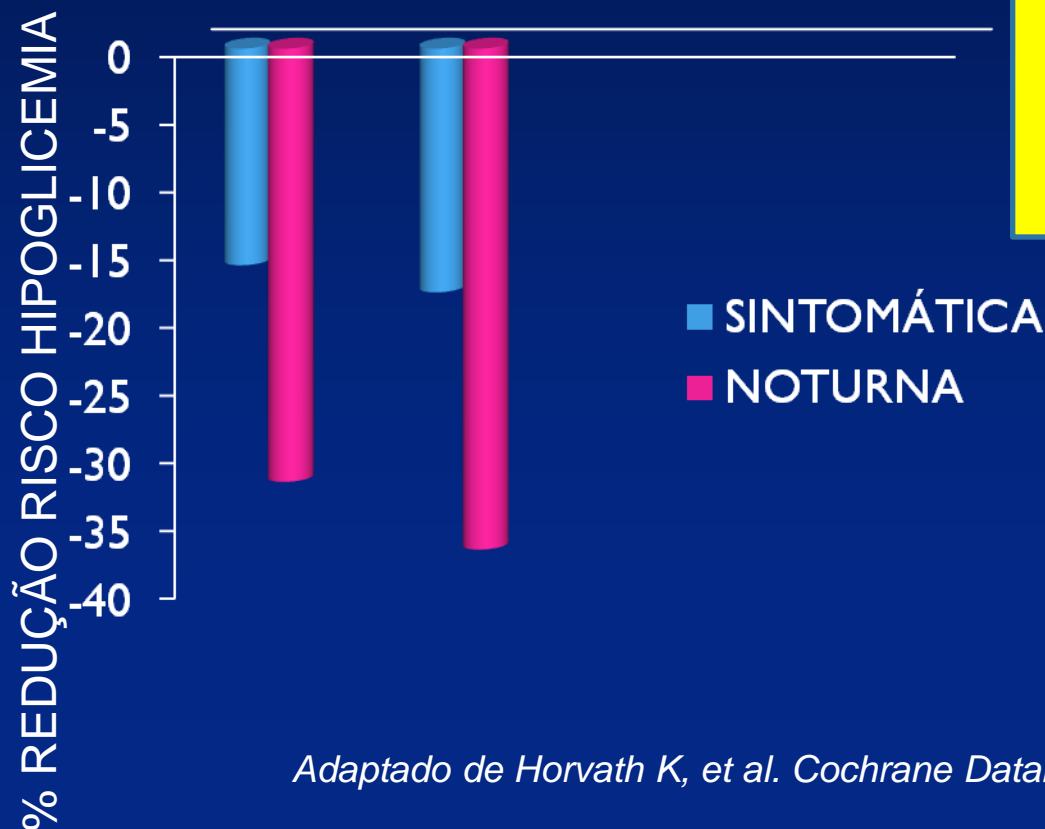
- ▣ Preferência por poucas aplicações
- ▣ Rotina diária fixa
- ▣ Resistente à AMG
- ▣ Função cognitiva limitada
- ▣ Suporte aos cuidados com a saúde limitado

## Esquema Basal-Bolus

- ▣ Padrão alimentar variável
- ▣ Rotina diária variada
- ▣ Controle da glicemia pós-prandial difícil
- ▣ Função cognitiva boa e cooperativo
- ▣ Suporte aos cuidados com a saúde disponível

# Análogos da insulina humana de ação prolongada x insulina NPH no DM2- Uma revisão de Cochrane

## GLARGINA X NPH    DETEMIR X NPH

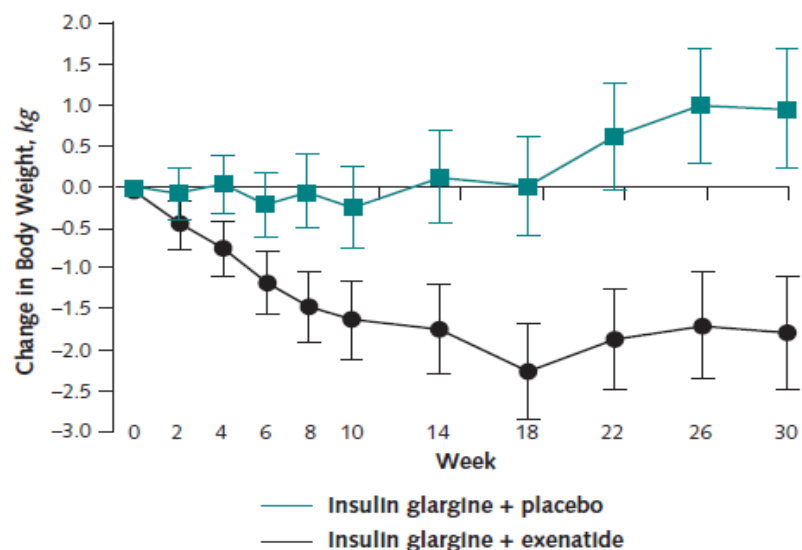
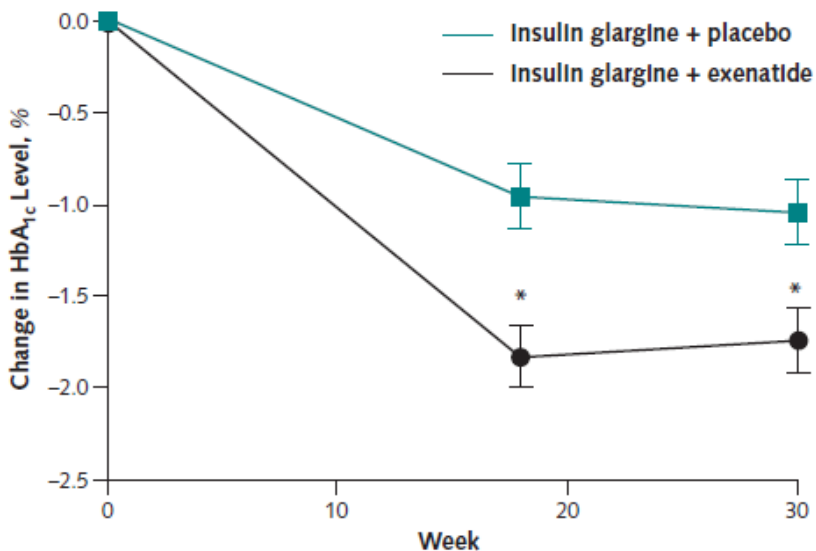


SEM DIFERENÇA PARA  
CONTROLE GLICÊMICO  
OU % REDUÇÃO  
HIPOGLICEMIA

---

**Novas opções**

# Evitando hipoglicemia Exenatide+ Glargina



## VANTAGENS INSULINA+ INCRETÍNICOS

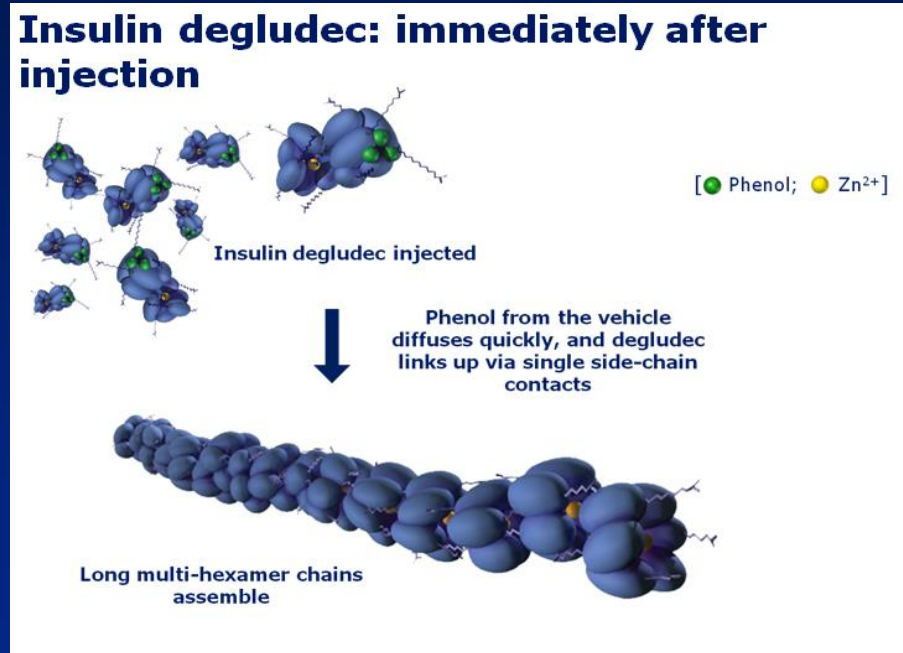
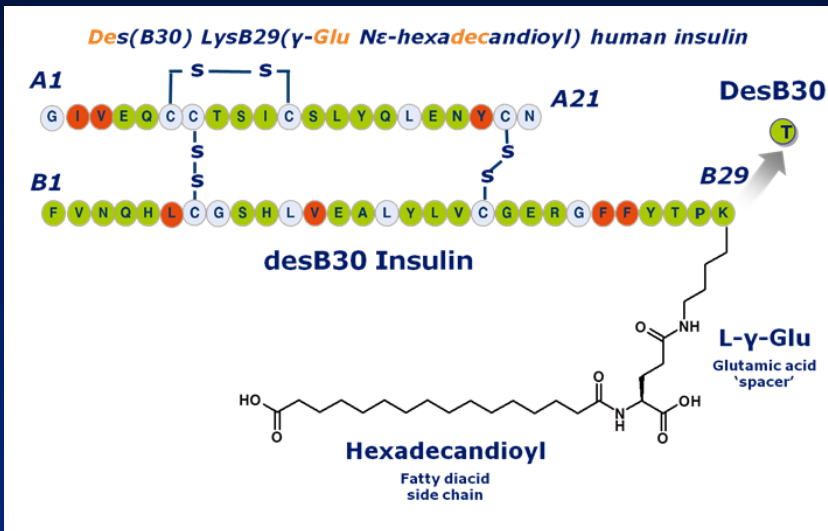
- ✓ ↓ GJ (Exenatide e Liraglutide) e pós prandial (Lixisenatide) (> efeito do q i DPP-IV)
- ✓ ↓ Dose insulina
- ✓ < hipoglicemia
- ✓ < ganho de peso
- ✓ Evita necessidade bolus Insulina prandial (idosos)

## CUIDADOS:

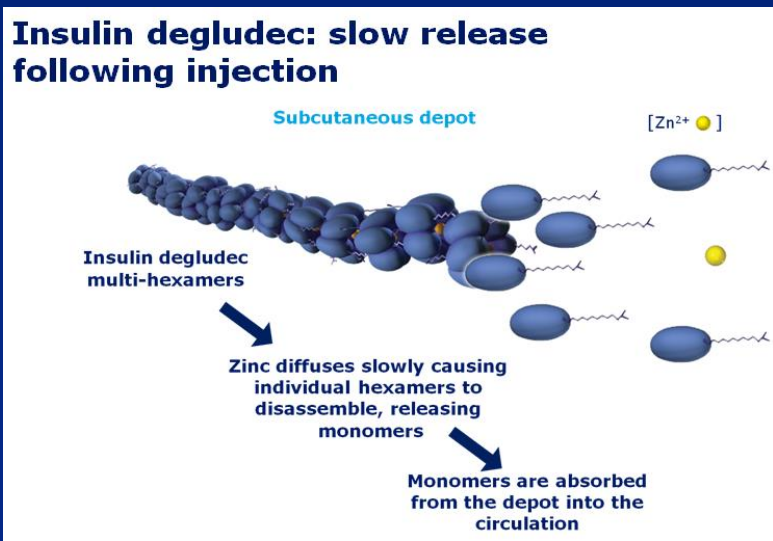
- ✓ ↓ dose IR (Exenatide)/ Liraglutide não precisa
- ✓ ↓ Dose i DPP-IV IR (Saxa/Vilda e Sitagliptina)
- ✓ Náuseas com análogos (↓ da dose inicial)

*Diabetes Care August 2013*

# Insulina DEGLUDEC



### Insulin degludec: slow release following injection



Heise T et al, Diabetologia 2010; 53(suppl 1): S387

**Programa BEGIN™**

1) Zinman B et al, Lancet 2011; 12 (377): 924- DM2

2) Birkeland KI et al, Diabetes Care 2011 34 (3): 661-DM1

# Qual esquema utilizar?

REGIME	PADRÃO GLICÊMICO	QUESTÕES	ESTILO DE VIDA
	<b>GJ</b> ↑↑ Pós prandial alvo com ADO	Resistente ao uso de I Medo injeção	<b>CHO</b> moderada Raramente lanches
	<b>GJ</b> e Pós prandial ↑↑	Gosta de lanchar Não gosta auto- monitorização	Refeições padronizadas < 10-12 h entre café e jantar
	<b>GJ</b> e/ou Pós prandial ↑↑	Deseja controle estrito Disposto a auto- monitorização	Horário flexível Não tem rotina habitual

# Conclusões

- O uso de Insulina basal controla a GJ
- Na fase mais tardia do DM, o uso do esquema basal bolus mimetiza o padrão fisiológico.
- A importância da titulação.
- A escolha do tipo de esquema a ser utilizado dependerá da rotina do paciente, perfil alimentar e padrão glicêmico.
- Insulina basal + Incretínicos → ↓ peso e risco hipoglicemia.
- O futuro nos reserva novas perspectivas : ↓ hipoglicemia e praticidade



Obrigada!

[alessandramatheus79@yahoo.com](mailto:alessandramatheus79@yahoo.com)