

# Terapêutica com insulina na Diabetes tipo 2

CONCEIÇÃO BACELAR \*

## RESUMO

*A Diabetes Mellitus tipo 2 (D2) caracteriza-se pela falência progressiva das células beta pancreáticas, associada a um grau variável de insulinoresistência periférica. As alterações do estilo de vida podem ser eficazes para controlar os níveis de glicemia em muitos doentes com D2 precoce. No entanto, à medida que a doença evolui e progride, o seu tratamento passa pelo uso, para além da dieta e do exercício, de antidiabéticos orais (AO) e depois pela adição de insulino-terapia à terapêutica oral. As indicações para o uso de insulina exógena em pacientes com D2 incluem doença aguda, cirurgia, gravidez, glucotoxicidade, contra-indicação ao uso, ou incapacidade em atingir os objectivos de tratamento, com os AO<sup>1</sup>. Acrescentar ao tratamento a insulina basal torna-se útil se existe alguma função residual das células beta. Já a terapêutica substitutiva com insulina basal-bólus é necessária se há exaustão da célula beta. Um tratamento de emergência com insulina substitutiva durante algumas semanas pode reverter a glucotoxicidade.*

## SECREÇÃO DE INSULINA

O padrão fisiológico de secreção da insulina pelas células B pancreáticas consiste num nível de insulina sustentado ao longo de todo o dia a que acrescem, após as refeições, surtos relativamente elevados de insulina que vão diminuir em 2 ou 3 horas. Estes dois componentes da secreção fisiológica da insulina são chamados de bólus (relacionados com refeição) e basal (não relacionado com ingestão alimentar). Uma adequada secreção de insulina basal é essencial para a regulação da glicose nos órgãos alvo (músculo e tecido adiposo) e tem um papel determinante em modular a produção endógena de glicose pelo fígado, a qual é altamente sensível a pequenas variações no nível de insulina. A subida de insulina que se segue à ingestão alimentar estimula a tomada de glicose pelos tecidos periféricos e suprime a produção endógena de glicose. Deste modo, as acções da insulina mantêm os níveis plasmáticos de glicose dentro de margens bastante estreitas. A elevação no valor da glicemia de jejum parece estar associada a risco de mortalidade, e o valor da glicemia

pós-prandial parece que está ligado ao desenvolvimento e à progressão das complicações da doença.

Os pacientes com diabetes tipo 2, se diagnosticados numa fase inicial, são muitas vezes tratados por meio de dieta adequada e exercício. Quando o controlo glicémico se agrava, iniciam um agente oral (sulfonilureia, metformina, tiazolidinediona, inibidor da alfa-glucosidase, secretagogo não-sulfonilureia). A libertação de insulina pode ser estimulada pelas meglitinidas (1ª fase de secreção) ou pelas sulfonilureias (SUF) (2ª fase de secreção). As SUF têm uma taxa de falência anual de 5 a 10% (glicemias de jejum >200 mg/dl). Assim, se em monoterapia ou com dois agentes orais, não é conseguido o controlo glicémico, pode associar-se um terceiro. Com o passar do tempo, contudo, para muitos doentes, os AO não conseguem manter o necessário controlo glicémico. A perda progressiva de células beta funcionantes coloca a necessidade de adicionar/substituir insulina ao tratamento farmacológico. Resultados do UKPDS mostraram que 53% dos pacientes que iniciaram tratamento com SU vieram a necessitar de insulina num período de seis anos de acompanhamento<sup>2</sup>.

## OBJECTIVOS DE TRATAMENTO

A ADA<sup>3</sup> apresenta os seguintes valores alvo a atingir na diabetes tipo 2: HbA1c <7%, glicemia de jejum entre 90 e 130 mg/dl e glicemia pós-prandial <180 mg/dl.

\*Serviço de Endocrinologia  
Hospital Geral de S. António – Porto

**PREPARAÇÕES DE INSULINA DISPONÍVEIS**

A insulina exógena caracteriza-se como basal ou de bólus, com base na duração de acção. A insulina basal inclui a insulina NPH, ou isofano, e o análogo de insulina glargina (Lantus). As insulinas de bólus ou pré-prandiais incluem a insulina regular e os análogos aspart e lispro. As formulações premisturadas incorporam NPH e regular ou análogos de acção rápida. Formulações de insulina inalada, transdérmica e oral estão ainda em desenvolvimento.

**TERAPÊUTICA COMBINADA**

Muitos pacientes fazem insulina em combinação com AO. Existe uma série de regimes de tratamento com este fim: insulina NPH injectada ao deitar ou duas vezes por dia, análogo de insulina de acção lenta (glargina) uma vez ao dia. Insulina lenta, insulina regular e análogos da insulina têm sido combina-

das com os vários AO para obtenção de bom controlo, redução do valor da glicemia e da concentração da hemoglobina glicosilada. Ex: Insulina + SU; insulina+ Metaglinidas (MET); insulina + Acarbose; insulina + Tiazolinidionas (TZD) ou Glitazonas.

Vinte e sete por cento das pessoas com DM2 usam insulino-terapia mas menos de metade atingem os recomendados níveis de HbA1c, indicando que a terapêutica insulínica está com grande probabilidade sub-otimizada<sup>4</sup>.

**INSULINA AO DEITAR**

A terapêutica substitutiva de insulina deve mimetizar o padrão de libertação normal. A utilização de insulina ao deitar visa o controlo dos níveis da glicemia em jejum até à obtenção de um valor próximo dos 120 mg/dl e tem resultados na melhoria da secreção da insulina e na sensibilidade à insulina. A hipoglicemia nocturna estimada em 3% de casos é minimizada pela introdu-

**QUADRO I****PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS DAS DIFERENTES PREPARAÇÕES DE INSULINA**

Tipo Insulina	Início Acção (h)	Conc. Máx. (h)	Duração Acção (h)	Nome Comercial
Acção curta	0,25h	2h	4-8h	Actrapid, Isuman Rapid Humulin Regular
<b>Acção Intermédia</b>				
Insulina NPH – neutral protamine Hagedorn	1,5h	4-8h	18h	Insulatard, Isuman Basal*, Humulin NPH
Insulina Zn	1,5h	6-8h	22h	Monotard*, Lenta*
Acção Lenta	5h	Sem pico detectável	30h	Ultratard*, Humulin Ultra Lenta*
Pré-misturas	0,5h	1-12h	24h	Mixtard 10, 20, 30, 40, 50 Humulin M1, M2, M3, M4 Isuman Combi 25*
<b>Análogos</b>				
rápidos	0,25h	0,5-1,5h	3-5h	Humalog, Apidra**, NovoRapid**
intermédias	1h	3h	24h	Lantus, Levemir**

\*descontinuadas

\*\*não disponíveis no mercado nacional

ção por passos e educação do doente.

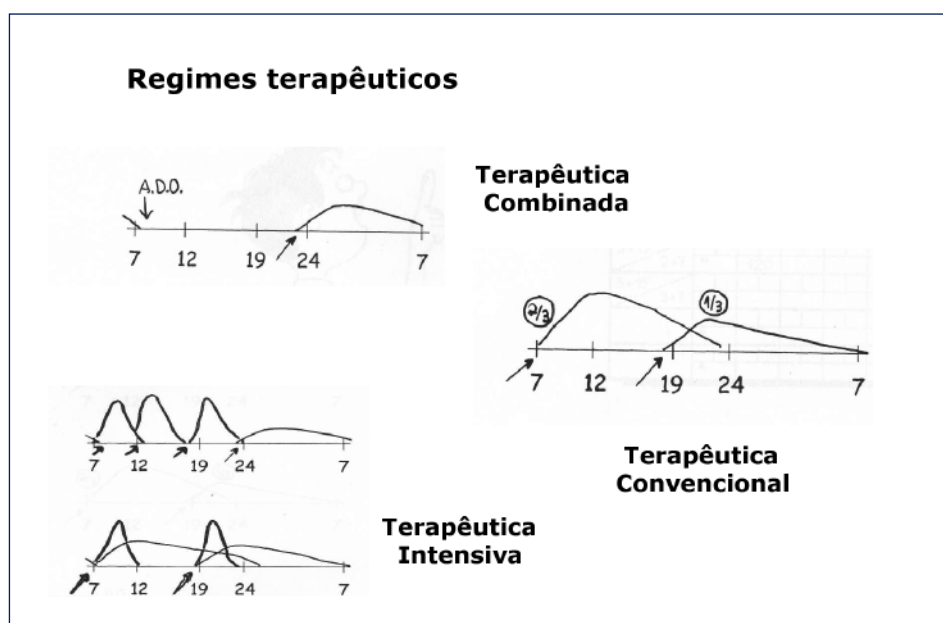
### CUIDADOS ESPECIAIS

Como com todos os medicamentos, a diabetes deve ser tratada cuidadosamente nos pacientes mais idosos, de modo a manter um bom controlo glicémico e evitar situações de hiperglicemia com os decorrentes problemas de má cicatrização de feridas, disfunção cognitiva ou alterações hidroelectrolíticas e prevenir a hipoglicemia com os riscos de queda, fracturas e outros. Igualmente deve ter-se em atenção situações especiais como a presença de gastroparesia (sub-estimada), em que os alimentos permanecem mais tempo no estômago, com a subida da glicemia mais retardada, condicionando hipoglicemia imediata pós-prandial seguida de eventual hiperglicemia, quando se utilizam análogos da insulina rápida. Nestes casos, será opção a insulina regular. A insuficiência renal também

contribui para prolongar a acção da insulina e alterar a farmacocinética, obrigando a uma atenta vigilância sobre hipoglicemias tardias (atraso no pico da insulina). Por estas razões é importante acompanhar o tratamento com reforço de educação terapêutica, incluindo disciplina alimentar, actividade física e auto-vigilância. Deve iniciar-se o tratamento com dose baixa e progredir por etapas, no ajuste das doses de insulina. Não existe forma de determinar automaticamente a dose correcta da insulina. Esta deve ser efectuada com base na avaliação clínica, padrão da glicemia (perfil) e peso corporal.

A dose de insulina a utilizar depende da capacidade residual de secreção do doente, de outra medicação em curso, do grau de insulinoresistência e do envolvimento do doente no seu plano de tratamento. O esquema desejável é aquele que controla a hiperglicemia e não causa hipoglicemias.

A insulina basal (de acção prolongada) é injectada uma ou duas vezes ao



dia durante os dias de doença. Em fases de grande carência pode ser útil recorrer a bólus, com insulina de acção rápida ou curta, às refeições. Uma dose inicial de 0,15 U por kg de peso (tratamento em combinação com AO) ou 0,5 U (tratamento de substituição) pode posteriormente ser ajustada sempre que necessário. Cerca de 50 a 60% da dose total diária deve ser de tipo basal. Os restantes 40 a 50% serão distribuídos em bólus. A dose em cada refeição principal deve ser a soma da dose de correcção mais a necessária para a refeição em causa e exercício. Ajustes de dose deverão ser efectuados, começando pela hora do jejum matinal, depois pré-prandial e, por fim, pelos níveis pós-prandiais. Quando houver melhoria com o uso temporário de insulina pode reduzir-se esta e reintroduzir AO enquanto se monitoriza a glicemia.

Nas situações de longo prazo, a insulina é introduzida de modo gradual. Frequentemente estes pacientes têm glicemias de jejum elevadas, daí que iniciar o tratamento com insulina ao deitar seja a melhor opção<sup>5</sup>. À medida que iniciam insulina, mantém os AO começando com 0,2 U por kg de peso e ajustes de 2 U cada 3 ou 4 dias até cerca de 20-30 UI. Se se mantém o mau controlo, significa que pode existir uma resistência elevada à acção da insulina nos tecidos dela dependentes, tendo por vezes necessidade de alcançar as 1UI/kg/peso/dia, na maioria dos casos em 2 ou mais tomas, ou a exaustão da célula beta exige terapia substitutiva.

A terapêutica basal com insulina glargina permite a mesma descida de valor da HbA1c com menos hipoglicemias quando comparada com a insulina NPH<sup>6</sup>. A insulina Aspart e a insulina Lispro proporcionam idêntico valor da HbA1c e qualidade de vida, mas níveis mais baixos da glicemia pós-prandial do que a insulina regular<sup>7,8</sup>.

A terapêutica com insulina aumenta o peso, pelo que qualquer esquema

combinado com AO tende a produzir aumento de peso. A associação com a metformina, sob este aspecto, tem melhor perfil, com menor elevação ponderal enquanto a associação com as sulfonilureias ou metaglinidas se associa a maior ganho ponderal. As TZD podem causar edema, e agravamento de insuficiência cardíaca prévia, principalmente se associadas ao uso de novo da insulina; estes efeitos podem atenuados através de uma dieta adequada com moderada restrição de sal, mas esta associação é actualmente desaconselhada pela agência europeia do medicamento e como tal referenciado no próprio medicamento. Os sensibilizadores da insulina favorecem o controlo glicémico e permitem reduzir a dose total de insulina. Os secretagogos de insulina (sulfonilureias e metaglinidas) devem ser, em geral, os primeiros AO a suspender. A hipoglicemia pode intensificar-se e para limitar o seu risco o doente e família necessitam de estar esclarecidos, aquele deve monitorizar com frequência a glicemia e saber reconhecer e tratar os seus sintomas, no que deve ser apoiado pela sua equipa de saúde.

## CONCLUSÃO

A Diabetes é uma doença progressiva que necessita de monitorização continuada. Não existe uma abordagem única e específica para o uso da insulina na D2, nem nenhum esquema provou ser superior nos resultados<sup>9</sup>

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yki-Jarvinen H. Combination therapies with insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001 Apr; 24 (4): 758-67.
2. Wright A, Burden AC, Paisey RB, Cull CA, Holman RR, UK Prospective Diabetes Study Group. Sulfonylurea inadequacy: efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the UK. *Prospective Diabetes*

Study (UKPDS 57). *Diabetes Care* 2002 Feb; 25 (2): 300-36.

3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2005 Jan; 28 Suppl 1: S4-S36.

4. Birkeland KI. Improving glycemic control with current therapies. *Diabet Med* 1998; 15 Suppl 4: S13-S19.

5. Sheehan JP. Fasting hyperglycemia: etiology, diagnosis and treatment. *Diabetes Technol Ther* 2004 Aug; 6 (4): 525-33.

6. Yki-Jarvinen H. Insulin therapy in type 2 diabetes: role of the long-acting insulin glargine analogue. *Eur J Clin Invest* 2004 Jun; 34 (6): 410-6.

7. Mayfield JA, White RD. Insulin therapy for type 2 diabetes: rescue, augmentation, and replacement of beta-cell function. *Am Fam Physician* 2004 Aug 1; 70 (3): 489-500, 511-2.

8. Edelman SV, Morello CM. Strategies for insulin therapy in type 2 diabetes. *South Med J* 2005 Mar; 98 (3): 363-71.

9. Yki-Jarvinen H. Comparison of insulin regimens in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1992 Nov 12; 327 (20): 1426-33.