A TERAPÊUTICA COM INSULINA NA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Maria Teresa Freitas Correia

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

teresa.correia89@gmail.com

Praceta da Avenida Dias da Silva, nº7, 1ºandar, 3000-138 Coimbra

ÍNDICE

1. **RESUMO……...….3**
2. **PALAVRAS-CHAVE……4**
3. **INTRODUÇÃO……...…5**
4. **MATERIAL E MÉTODOS……..8**
5. **RACIONALIDADE DO USO DE INSULINA NA DMT2…….……...9**
   - **DISFUNÇÃO DAS CÉLULAS β……....9**
   - **RESISTÊNCIA À INSULINA……...……11**
   - **CONTROLO GLICÉMICO COM INSULINA……...14**
6. **INDIVIDUALIZAÇÃO DA TERAPÊUTICA DA DMT2……...……17**
   - **OBJECTIVOS TERAPÊUTICOS…….…17**
   - **OPÇÕES TERAPÊUTICAS……..……20**
7. **ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS……...…32**
   - **ESCALADA TERAPÊUTICA…….……..32**
   - **EVOLUÇÃO PARA A INSULINOTERAPIA…….33**
   - **REGIMES DE INSULINOTERAPIA…….……..40**
   - **DESVANTAGENS DA INSULINOTERAPIA……48**
8. **BARREIRAS NO USO DE INSULINA…….……52**
9. **FUTURO……...……56**
10. **CONCLUSÕES……59**
11. **REFERÊNCIAS…….……..62**

1. Resumo

A diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) é uma doença crónica que combina a deficiente secreção de insulina com o aumento da resistência à insulina. A sua história natural indica uma progressiva diminuição da secreção de insulina devido à disfunção progressiva das células β; assim, a maioria dos doentes irá eventualmente necessitar da administração de insulina para um adequado controlo metabólico. A insulina deve ser iniciada quando as outras terapêuticas não insulínicas falham ou quando há uma hiperglicemia muito marcada ou sintomática. A individualização do plano terapêutico a cada doente deve ser um fundamento base do tratamento dos doentes com DMT2. Assim, tanto os alvos terapêuticos como os fármacos devem ser definidos para cada doente tendo em vista uma panóplia de factores incluindo idade, comorbilidades, duração da doença e risco de iatrogenia. Deve envolver-se activamente o doente tendo em atenção as suas crenças e expectativas. Actualmente dispomos de diversas formulações de insulina: insulinas basais (insulina humana de acção intermédia e análogos de acção prolongada), insulinas prandiais (insulina humana regular de acção curta e análogos acção rápida) e insulinas bifásicas (misturas de insulinas humanas ou análogos, com diferentes tempos de acção). A maioria dos doentes com DMT2 irá iniciar a insulinoterapia, com uma insulina basal uma vez por dia; mas, com o evoluir da doença, poderá ter de passar para um esquema mais complexo com insulinas bifásicas ou esquema de múltiplas administrações de insulina (basal/bolus). A terapêutica com insulina não é, no entanto, desprovida de riscos sendo a hipoglicemia e o aumento de peso os mais preocupantes. Além disso tanto doentes como os médicos criaram mitos que vão impor barreiras ao início do tratamento. Estas barreiras devem ser ultrapassadas numa parceria entre médico e doente.

Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) is a chronic disease that combines the deficient insulin secretion with increased insulin resistance. The natural history of this disease indicates a progressive decrease in the secretion on insulin due to progressive dysfunction of β cells. The majority of patients will eventually need insulin administration to an appropriate metabolic control. Insulin should be started when other therapies non insulinic fail or when there is a very marked or symptomatic hyperglycemia. The individualization of the therapeutic plan for each patient should be a mainstay of treatment of patients with T2DM. So both the therapeutic targets as the drugs must be defined for each patient taking into account a range of factors including age, co-morbidities, disease duration and risk of iatrogenesis. Should actively involve the patient, taking into account their beliefs and expectations. Currently there are several formulations of insulin such as basal insulins (intermediate-acting human insulin and long-acting analogs), prandial insulins (short-acting regular human insulin and rapid-acting analogs) and biphasic insulins (blend of human insulins or analogs, with different action times). The majority of patients with T2DM will start treatment with insulin, with a basal insulin once a day but, with the progress of the disease, it may be necessary to embrace a more complex scheme with biphasic insulins or a scheme with multiple administrations of insulin (basal/bolus). Insulin therapy is not devoid of risks being hypoglycemia and weight gain of greatest concern. In addition both patients and physicians have created myths that impose barriers to start treatment with insulin. These barriers must be overcome in partnership between doctor and patient.

2. Palavras-chave

Diabetes mellitus tipo 2, insulina, célula β, individualização, HbA_{1c}

3. Introdução

Segundo a OMS a diabetes mellitus é uma doença metabólica de etiologia múltipla caracterizada por hiperglicemia crónica, com distúrbios no metabolismo dos hidratos de carbono, lipídios e proteínas, resultantes de deficiências na secreção ou acção da insulina, ou de ambas.

A Diabetes afecta, em Portugal, cerca de 991 mil indivíduos com idades compreendidas entre os 20 e os 79 anos, o que corresponde a 12,4% da população portuguesa.[1] Trata-se de uma doença crónica que requer cuidados médicos continuados impondo custos bastante elevados na economia tanto devido ao tratamento da doença em si como das complicações que tão frequentemente a acompanham.[2]

Segundo o Observatório Nacional da Diabetes de 2011 o consumo de medicamentos para a diabetes aumentou 78% entre 2000 e 2010; no entanto, este aumento do consumo corresponde a um crescimento de 338% nos gastos com medicamentos à custa do aumento do preço, superior ao dobro, das embalagens de medicamentos. Este aumento do preço dos medicamentos deve-se, em grande parte, à introdução de novos princípios activos de ADOs mas também de novas formulações de insulinas (análogos). Além dos custos com medicamentos temos de considerar os custos com hospitalizações (que representam os custos mais elevados), tratamentos, mecanismos de autocontrolo da glicemia (tiras teste) e as bombas de perfusão de insulina. Os gastos com a diabetes corresponderão a 7%-8% da despesa em saúde em Portugal.[3]

Estes dados correspondem à diabetes em geral mas atendendo à baixa incidência de diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) e o grupo etário estudado, considera-se que 90% destes casos correspondam a casos de DMT2.[1]

A prevalência e a incidência da DMT2 estão a aumentar a nível mundial principalmente devido às rápidas mudanças culturais e sociais associadas ao aumento da esperança média de

vida, às alterações alimentares, à redução da actividade física e a estilos de vida não saudáveis.[4] Além disso, o aumento da prevalência de obesidade tem relação directa com o aumento da prevalência da diabetes, já que 90% dos indivíduos com diabetes apresentam excesso de peso ou obesidade.[3]

A DMT2 é a forma mais comum de diabetes e é caracterizada por três mecanismos fisiopatológicos principais: resistência à insulina, deficiente secreção de insulina pancreática por disfunção das células β e produção excessiva de glucose a nível hepático.[5] A gravidade de cada um destes mecanismos varia de doente para doente e depende também da fase da doença, sendo esta uma doença com um espectro bastante heterogéneo na sua expressão metabólica.[6] A resistência à insulina vai preceder em muitos anos a doença propriamente dita e vai induzir uma adaptação do pâncreas endócrino através de uma hiperprodução de insulina (hiperinsulinismo) no sentido de manter a normoglicemia. No entanto, ao longo do curso natural da doença, vai haver uma falência progressiva na capacidade secretora das células β podendo agravar-se em casos de descompensação metabólica com glicotoxicidade, lipotoxicidade, acumulação excessiva de citocinas inflamatórias com aumento da acumulação de substância amiloide nas células β.[7] A disfunção das células β é um requisito essencial da DMT2. O estudo designado por United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) estimou que na altura do diagnóstico existe já uma redução de cerca de 50% da função das células β e que ao longo do tempo de doença há um agravamento progressivo da disfunção das células β e consequentemente um declínio, também progressivo, da secreção de insulina.[8, 9] Ao fim de 6 anos a secreção endógena de insulina será menos de 25% do normal.[10] Assim sendo, uma pessoa com DMT2 diagnosticada há 12 anos pode ser tão insulino-deficiente como um doente com DMT1.

Dado este declínio inevitável da função das células β e consequentemente da secreção de insulina considera-se que a maior parte dos doentes com DMT2 irá eventualmente necessitar de insulinoterapia para atingir os objectivos terapêuticos estipulados.

A diabetes é a principal causa de insuficiência renal crónica, amputações não traumáticas dos membros inferiores e novos casos de cegueira entre adultos, além disso, é uma das principais causas de morte por implicar riscos acrescidos de doença cardiovascular (DCV) nomeadamente doença coronária e acidente vascular cerebral (AVC), estando também associada a um risco aumentado de problemas psiquiátricos graves, cancro, insuficiência hepática crónica, entre outros. [3, 4]

O desenvolvimento de complicações microvasculares está em estreita relação com o grau de hiperglicemia tornando-se assim imperativo optimizar o controlo glicémico dos doentes com DMT2.

Esta revisão foca-se na racionalidade da introdução de insulina nos esquemas terapêuticos dos doentes com DMT2. Além disso é dada grande relevância à individualização do tratamento: a cada doente deve-se moldar a melhor estratégia terapêutica de modo a atingir os objectivos terapêuticos que devem também atender às características e desejos do doente.

4. Materiais e Métodos

Para a realização deste trabalho de revisão foram consultados artigos científicos publicados e referenciados na MedLine/ PubMed, preferindo artigos desde 1992 e outros mais antigos, relevantes para os temas em discussão.

5. Racionalidade do uso de insulina na Diabetes Mellitus tipo 2

A DMT2 é uma doença caracterizada pela deficiência relativa de insulina, face ao nível de resistência à insulina, que evolui na sua história natural para uma deficiência total de insulina tendo em conta a degenerescência funcional das células β.

- **Disfunção das células β**

A DMT2 é caracterizada, desde o início, por uma deficiente secreção de insulina. A insulina é a principal hormona que vai controlar os níveis de glucose sanguínea. Este mecanismo chamado de homeostase glicémica permite que os valores de glucose sanguínea estejam entre valores considerados normais num individuo saudável. A insulina vai ser segregada pelas células β pancreáticas de modo a responder a variações da glicose, sendo esta resposta também modulada por outros factores nomeadamente outros nutrientes, incretinas e a inervação das células dos ilhéus de Langerhans.[11] Assim, é essencial a integridade em número e funcionalidade das células β pancreáticas para se conseguir a regulação dos níveis de glicose sanguínea.

O número de células β parece ser regulado por um equilíbrio entre replicação e apoptose das células β além do desenvolvimento de novos ilhéus nos ductos pancreáticos exócrinos,[12] qualquer alteração nestes mecanismos de formação ou aumento da percentagem de apoptose pode então comprometer a número de células β.

Vários estudos foram conduzidos ao longo dos anos, tanto em autópsias como em modelos animais, para tentar perceber se o número de células β pancreáticas está diminuído na DMT2.

No momento actual ainda é muito difícil avaliar a quantidade e qualidade de células β *in vivo* estando apenas disponíveis resultados de material de autópsias. Existem inúmeras limitações associadas a este tipo de estudo nomeadamente a rápida autólise do pâncreas *post-mortem* [13], a possibilidade de alterações na massa de células β como consequência de doença terminal [14], a não disponibilização de todo o pâncreas e quando este é disponibilizado a medição do peso

pode não ser fidedigna devido à variabilidade de gordura pancreática interlobular [15], entre outras. Não obstante estas limitações, os dados publicados sobre células β em autópsias são concordantes e relativamente consistentes.

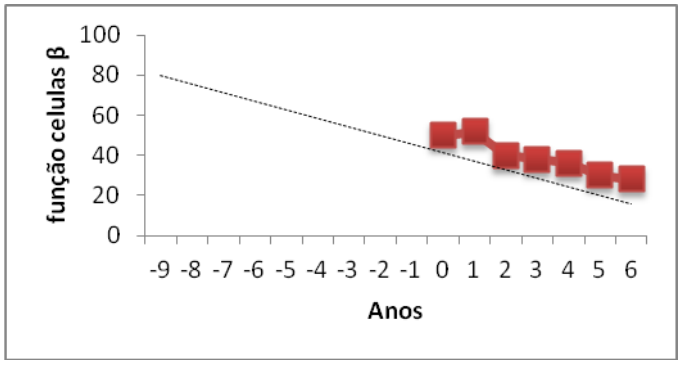

Figura 1 - Diminuição progressiva da função das células β.
Fonte: referência 10

O início da DMT2 é insidioso e indolente estimando-se que a maioria dos doentes apenas seja diagnosticado aproximadamente 10 anos depois do início da doença.[16] No entanto, nesta altura já há uma diminuição marcada da funcionalidade das células β como podemos ver na figura 1 baseada no UKPDS. Neste estudo, foi avaliada a funcionalidade da célula β concluindo-se que na altura do diagnóstico já haveria uma diminuição de cerca de 50% dessa funcionalidade. Além disso, concluiu-se que, independentemente do tipo de tratamento a que os doentes são sujeitos, há sempre uma diminuição na função das células β apesar de se observar um aumento inicial da função em doentes sob terapêutica com sulfonilureias como se pode observar na figura 2.[10]

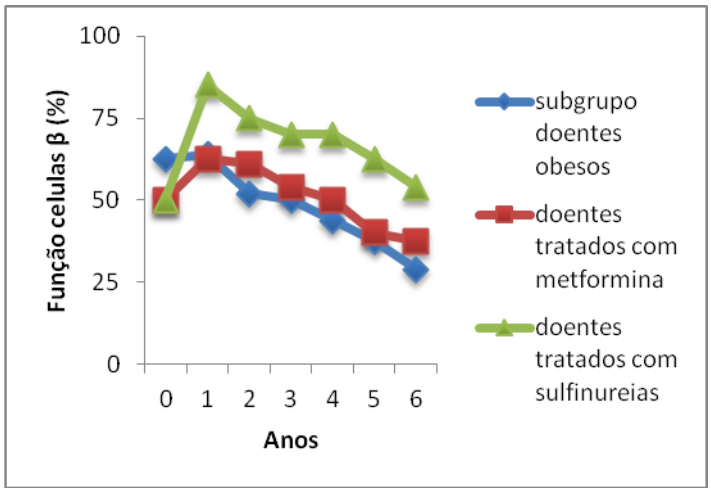

Figura 2 - Declínio na função das células B independentemente da terapêutica usada.
Fonte: referência 10

Estudos em autópsias de pessoas com DMT2 revelaram uma diminuição da massa de células β quando comparados com doentes com idêntico IMC. Há também aumento da apoptose de células β quando comparados com os casos controlo[17] indicando que a perda de massa de células β será progressiva.

Assim podemos prever que o mecanismo de diminuição da massa de células β na DMT2 parece ser a apoptose de células β, tendo-se observado um aumento 10 vezes superior em indivíduos magros e 3 vezes superior em indivíduos obesos com DMT2, quando comparados com os respectivos controlos.[17]

As causas deste aumento da apoptose ainda se encontram em estudo, sendo uma das mais controversas o papel dos depósitos de substância amiloide nos ilhéus pancreáticos que se encontra em quase todos os humanos com DMT2.[18] Também a hiperglicemia persistente é considerado um factor que contribui para o aumento da taxa de apoptose de células β.[19] A glicotoxicidade inerente à hiperglicemia crónica condiciona uma disfunção da secreção e acção de insulina. Esta hiperglicemia crónica leva a uma hipertrofia e perda de diferenciação de células β que por sua vez levam à manutenção da hiperglicemia num ciclo vicioso. Além disso, a lipotoxicidade leva a uma desregulação da libertação de insulina mediada pela glucose nas células β protelando a hiperglicemia.[6]

Assim sendo, poderemos concluir que se conseguíssemos inibir a apoptose das células β em pessoas com DMT2 seria possível manter a massa de células β e logo a sua capacidade funcionante. Considera-se assim que uma estratégia terapêutica que evitasse esta apoptose seria o mais racional e deverá ser alvo de mais estudos e pesquisa.

- **Resistência à insulina**

A resistência à insulina é um mecanismo fisiopatológico básico da DMT2 que precede a doença em vários anos podendo os doentes apresentar, já na fase pré-clínica da doença, alterações da homeostase da glicemia, designadas por hiperglicemia intermédia, onde se inclui a anomalia da glicose em jejum (AGJ) e a tolerância diminuída à glicose (TDG).

A resistência à insulina é definida como a dificuldade da insulina exercer a sua ação a nível periférico, o que implica a necessidade de maiores concentrações plasmáticas de insulina para que funções como a entrada de glucose para o músculo e tecido adiposo sejam realizadas com

normalidade. Também a nível hepático, em consequência da resistência à insulina, vai existir um aumento da produção de glucose que induz uma alteração no normal metabolismo dos lípidos levando também a um aumento das concentrações plasmáticas de VLDL e LDL e uma diminuição das concentrações de HDL.[20] A insulinorresistência não se limita ao metabolismo dos hidratos de carbono. Todas as células alvo da insulina têm uma resposta insuficiente aos níveis normais de insulina circulante: são afetados o metabolismo dos lípidos e das proteínas entre outros.[14] Esta diminuição da sensibilidade à insulina evidencia-se metabolicamente ao nível do músculo, tecido adiposo e fígado. Sabe-se que o aumento dos ácidos gordos livres vai condicionar a resistência à insulina a nível hepático e periférico com uma diminuição da captação de glicose e síntese de glicogénio a nível periférico associado ao aumento da gliconeogénese e da glicogenólise hepática[5, 21]. Estas alterações condicionam uma hiperglicemia crónica que, associada ao aumento dos ácidos gordos livres, irão potenciar a resistência à insulina e contribuir para a degenerescência progressiva da célula β.[20]

A necessidade aumentada de insulina induz um processo adaptativo do pâncreas endócrino com aumento da secreção de insulina e consequentemente hiperinsulinismo que, nas fases iniciais, é suficiente para manter a normoglicemia, mas quando ocorre exaustão (diminuição da função) das células β, surge a hiperglicemia e DMT2.[5]

Embora não se conheçam os mecanismos exactos do desenvolvimento de insulinorresistência, para além das síndromas genéticas, sabe-se que está em estreita relação com a obesidade correlacionando-se com o actual estilo de vida ocidental, caracterizado por sedentarismo e excesso de consumo calórico levando a um aumento da gordura abdominal. Efectivamente a insulinorresistência engloba-se na definição da síndroma metabólico juntamente com dislipidemia, hipertensão arterial e a obesidade central. Esta associação juntamente com outras alterações como intolerância à glicose, alterações da coagulação e hiperuricemia condicionando um risco elevado de DCV. Há estudos epidemiológicos em não diabéticos que

mostram uma associação entre aumento do risco cardiovascular e hiperinsulinemia.[22, 23] Assim, a insulinorresistência e o hiperinsulinismo serão factores de risco cardiovascular independentes que terão influência na patogenia da DCV, décadas antes do desenvolvimento da DMT2.[20, 21] No entanto, o hiperinsulinismo é relativo e, logo que a diabetes é diagnosticada, o nível de produção de insulina é deficitária em função do grau de insulinorresistência. Assim, a DMT2 é caracterizada por um aumento da resistência à acção da insulina e um défice da sua produção, défice este que se vai acentuando ao longo dos anos de duração da doença, como referimos anteriormente. A noção de hiperinsulinismo como factor de risco de DCV despoletou o medo de iniciar insulinoterapia nestes doentes pois poderia acelerar a progressão da doença cardiovascular. No entanto conclui-se que a associação de hiperinsulinemia com aterosclerose é na verdade uma associação de hiperproinsulinemia endógena com aterosclerose[24] não havendo evidência que a administração de insulina exógena se associe a aterosclerose. A insulinorresistência nas pessoas com DMT2 pode ter factores agravadores, como descrito anteriormente, como a glucotoxicidade e lipotoxicidade inerentes à hiperglicemia crónica e ao aumento dos ácidos gordos livres havendo evidência que a insulinoterapia, exerce efeitos benéficos nesses mecanismos reduzindo a resistência à insulina. [25-27] Através do método *clamp euglicemico* foi analisada a sensibilidade à insulina em doentes com DMT2 que receberam tratamento intensivo com insulina. A figura 3 mostra a

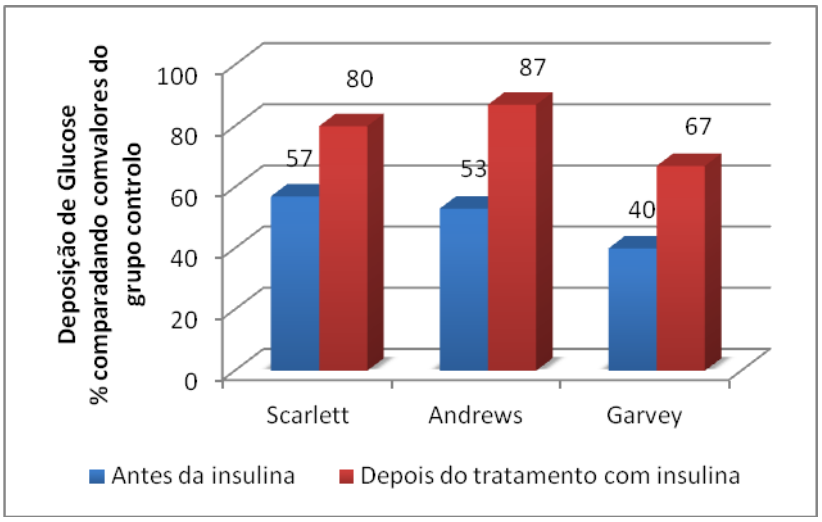

Figura 3 - Aumento da sensibilidade à insulina medida pela técnica *glucose-clamp* antes e depois da terapêutica intensiva com insulina. *Fonte: referências 25 a 27*

sensibilidade da insulina nos tecidos periféricos antes e depois do tratamento: os três estudos demonstram resultados concordantes com um aumento significativo da sensibilidade periférica à insulina havendo no entanto alguma resistência residual que permanece. Esta melhora da resistência à insulina será devido à resolução da hiperglicemia e consequente diminuição da glucotoxicidade.

- **Controlo glicémico com insulina**

A diabetes é uma doença que associa frequentemente complicações a nível microvascular nomeadamente nefropatia, retinopatia e neuropatia; assim como complicações macrovasculares refletindo um aumento do risco cardiovascular nestes doentes. Actualmente não existem dúvidas que estas complicações estão correlacionadas com a hiperglicemia crónica característica da doença que pode ser avaliada através dos níveis de HbA_{1c}.[28]

Em vários estudos concordantes foi possível verificar que o tratamento intensivo da DMT2, com o objectivo de um controlo mais apertado próximo da normoglicemia, se acompanha de uma redução significativa na taxa de complicações microvasculares. O UKPDS [8, 9] é o estudo de referência neste contexto, ao demonstrar que no fim dos 10 anos de duração do estudo, o grupo tratado de forma intensiva (insulina e sulfonilureias) tinha, em média, um valor de HbA_{1c} 0,9% mais baixo em comparação com o grupo de terapêutica *standard* (7,0% vs 7,9%). Essa redução, de cerca de 1% de HbA_{1c}, implicou uma redução do risco de complicações microvasculares no grupo da terapia intensiva (25% menos). Esta redução refletiu-se numa grande diminuição do número de doentes a necessitar de fotocoagulação da retina, e no número de doentes que desenvolveram insuficiência renal, bem como de outras patologias associadas a estas complicações. No entanto não foram encontradas diferenças entre os dois grupos de tratamento no que diz respeito a complicações macrovasculares, nomeadamente, enfarte do miocárdio, cardiomegalia, doença vascular periférica ou ausência de pulsos

periféricos, não havendo assim evidência que a terapêutica intensiva com estes agentes possa ter efeitos benéficos na doença cardiovascular.

Por outro lado, no subgrupo de doentes obesos tratados com metformina, apesar da diminuição da HbA_{1c} ser de apenas 0,6%, quando comparado com o grupo controle (7,4% vs 8,0%), parece haver uma diminuição da mortalidade geral e relacionada com a diabetes assim como uma diminuição significativa do número de doentes com enfarte do miocárdio. Estes resultados parecem estar relacionados com a ação do fármaco a nível da resistência à insulina que ao diminui-la diminuem igualmente um conjunto de citocinas inflamatórias agravadoras do risco CV.[8]

Em 2008 foram levados a cabo três estudos ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)[29], ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified-Release Controlled Evaluation)[30] e VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial)[31], onde os doentes foram distribuídos em dois grupos de controlo glicémico com percentagens HbA_{1c} diferentes: um grupo de terapia intensiva e outro *standard*.

Na tabela 1 podemos verificar que para atingir valores mais baixos de HbA_{1c} é necessária a introdução de insulina numa maior percentagem de doentes em comparação com o grupo *standard*. Além disso, quanto maior forem os anos de duração da doença mais doentes irão necessitar da introdução de insulina para que o mesmo valor de HbA_{1c} seja atingido.[32]

			HbA_{1c} alvo (%)		**Doentes a necessitar de insulina para atingir objectivo terapêutico (%)**	
Estudo	**Idade média dos doentes (anos)**	**Duração da DMT2 (anos)**	***Standard***	**Intensivo**	***Standard***	**Intensivo**
VADT	60,4	11,5	<9,0	<6,0	74	90
ACCORD	62,2	10,0	<7,0-7,9	<6,0	58	73
ADVANCE	66,0	7,9	Valor local	<6,5	24	41

Tabela 1 - Necessidade de insulinoterapia na DMT2: influência do objectivo terapêutico e da HbA1c alvo.
Fonte: Adaptado de referência 32

Nos três estudos verificou-se um aumento do número de episódios de hipoglicemia e um aumento de peso significativo nos doentes tratados intensivamente.

Nenhum destes estudos revelou diminuição significativa no risco cardiovascular nos doentes tratados no grupo da terapia intensiva quando comparados com os doentes do grupo *standard*. Aliás, no estudo ACCORD observou-se um aumento da mortalidade de 22% ao fim de 3,5 anos de terapia intensiva, principalmente devido a eventos cardiovasculares. No entanto, em doentes sob terapia intensiva que nunca tinham tido eventos cardiovasculares antes do estudo ou em que a média da HbA_{1c} era menor que 8% apurou-se que menos tiveram eventos cardiovasculares fatais e não-fatais quando comparados com os doentes do grupo controlo sugerindo que determinados doentes poderão beneficiar de uma terapêutica intensiva.

Dez anos após o estudo UKPDS observou-se que, os doentes que tinham integrado o grupo de terapêutica intensiva, apresentavam uma diminuição significativa dos enfartes do miocárdio (15%) e da mortalidade geral de 13%. O benefício a nível CV nos doentes tratados com metformina manteve-se com uma diminuição da mortalidade geral de 27%.[33]

Mais recentemente um estudo, o ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Interventions), avaliou se doentes tratados com glargina para manter a normoglicemia (GJ $\leq$ 95mg/dL), com risco cardiovascular e AGJ, TDG ou DMT2 em fase inicial teriam uma redução no número de eventos cardiovasculares. No entanto, os resultados foram desanimadores mostrando que a insulina glargina apesar do bom controlo metabólico conseguido, mostrou ter efeitos neutros no desenvolvimento de patologia cardiovascular e de cancros. Além disso a glargina não se demonstrou eficaz na prevenção de DMT2 em doentes com hiperglicemia intermédia.[34]

6. Individualização da terapêutica da Diabetes Mellitus tipo 2

A terapêutica da DMT2 não é linear nem única. Não será uniforme para todos os doentes e, apesar de todas as normas e consensos publicados, é ainda uma matéria controversa que muitas vezes leva a incertezas sobre a sequência de tratamento e orientação do doente. Apesar de todos os estudos sobre a matéria não há nenhum que englobe todas as opções terapêuticas; apenas existem estudos comparativos usando estratégias terapêuticas muito específicas e doentes selecionados. Doentes diferentes respondem a tratamentos idênticos de forma diferente e muitas vezes não temos uma explicação para tal. Assim sendo deveremos centrar a nossa estratégia terapêutica no doente que queremos tratar e não integrar o doente num plano terapêutico geral inespecífico. No final caberá sempre ao doente, devidamente esclarecido, a decisão acerca das terapêuticas preconizadas pela equipa de saúde. As preferências e necessidades de cada doente devem ser analisadas individualmente e o doente deve estar envolvido no processo de decisão terapêutica não sendo apenas o "objecto de tratamento". [4, 35]

No desenvolvimento do plano terapêutico do doente vários factores devem ser tidos em conta nomeadamente idade, horários e condições de trabalho, actividade física, hábitos alimentares, situação socioeconómica e envolvimento cultural, assim como a presença de comorbilidades e complicações associadas à DMT2.[36]

Apesar dos doentes com DMT2 partilharem variadas comorbilidades como a obesidade, as apresentações iniciais da doença podem ser muito variadas, a progressão difere de doente para doente e estes terão respostas diferentes aos antihiperglicemiantes.

- **Objectivos terapêuticos**

As *guidelines* para tratamento da DMT2 dão enfase à individualização da terapêutica de modo a atingir e manter a normoglicemia enquanto se minimiza os potenciais efeitos adversos da medicação.

Assim o controlo glicémico será fundamental para a gestão e adequação da terapêutica a cada doente. Em estudos como o UKPDS demonstrou-se que um melhor controlo glicémico está associado a uma menor taxa de complicações microvasculares,[8, 9] correlacionando-se o valor de HbA_{1c} com a percentagem de complicações microvasculares.[28] Esta análise permite-nos concluir que a um nível populacional muitas das complicações microvasculares seriam prevenidas se houvesse uma melhoria do controlo glicémico. Também outros estudos como o VADT, o ADVANCE e o ACCORD vêm confirmar este benefício no desenvolvimento ou progressão das complicações microvasculares.[37] Nestes estudos 41% a 100% dos doentes sob terapêutica intensiva foram tratados com insulina.[9, 37] No entanto um controlo glicémico muito rigoroso poderá acarretar riscos e desvantagens que ultrapassem os benefícios potenciais sobre as complicações microvasculares. Referimo-nos ao risco de hipoglicemia, ao ganho de peso, ao esforço para se atingirem valores mais baixos de HbA1c. O aumento da mortalidade observado no ACCORD em doentes sob terapia intensiva [29] levou a considerar a agressividade dos objetivos terapêuticos principalmente em populações com comorbilidades e idades avançadas. Os resultados destes estudos enfatizaram a necessidade de ajustamento de objetivos e metas de compensação metabólica, avaliadas através da HbA_{1c} conforme as características do doente e da doença.[37]

No follow-up aos 10 anos do UKPDS verificou-se uma redução do número de enfartes do miocárdio (15% em doentes tratados com sulfonilureias e 33% em doentes tratados com metformina) e da mortalidade geral (13% e 27% respectivamente) em doentes que no UKPDS integraram o grupo de terapêutica intensiva quando comparados com doentes do grupo controlo sob terapêutica convencional.[33] Este efeito denominado “memória metabólica” reforça o efeito positivo da terapêutica intensiva da DMT2 logo nas fases iniciais da doença a nível macrovascular. Por outro lado os resultados dos três grandes estudos (ACCORD, ADVANCE e VADT) não foram tão animadores não demonstrando redução dos eventos

cardiovasculares em doentes sob terapêutica intensiva.[37] O facto de estes três estudos terem sido levados a cabo em doentes com diabetes de longa duração (entre 8 a 11 anos) com doença cardiovascular estabelecida ou múltiplos factores de risco justificam estes resultados.

Assim o controlo glicémico rigoroso poderá desempenhar um papel mais importante na prevenção de doença cardiovascular antes de esta se estabelecer e terá pouco ou nenhum benefício se esta está em estado avançado. O VADT demonstrou uma redução de eventos cardiovasculares em doentes sob terapêutica intensiva com menores níveis de aterosclerose.[38]

Surge então a necessidade de individualização da terapêutica tendo em consideração factores como: tempo de duração da doença, idade e esperança média de vida, comorbilidades, doença cardiovascular estabelecida ou complicações microvasculares avançadas, tendência para a hipoglicemia e outros factores socioeconómicos do doente.

As recomendações de 2012 da ADA aconselham uma HbA_{1c} alvo ≤7%, glucose pré-prandial entre 70-130mg/dl e glucose 2h pós prandial <180mg/dl para a maioria dos adultos com DMT2, se estes doentes não tiverem factores de risco acrescidos, admitindo diferentes alvos, que podem ir desde 8% a 8,5% de HbA_{1c}, consoante o doente que estamos a tratar. [39, 40] Assim em doentes com maior esperança média de vida, com curta duração da doença e sem doença cardiovascular ou complicações microvasculares avançadas deve impor-se alvos terapêuticos mais rigorosos (HbA_{1c} entre 6% e 6,5%) pois estes serão os doentes que deverão beneficiar deste tipo de abordagem. Por outro lado devemos ser menos exigentes em doentes mais idosos e com menor esperança média de vida, com diabetes de longa duração, com complicações micro e macrovasculares ou outras comorbilidades e em indivíduos com história de episódios de hipoglicemia severa. Nestes doentes é mais apropriado uma HbA_{1c} alvo entre 7% e 8%.[41] Também as vontades e desejos do doente devem ser tidos em consideração assim como o sistema de apoio, condições socioeconómicas e condição psicológica pois qualquer tipo de controlo glicémico irá exigir a participação e dedicação do

doente.[4] Além da correcção da hiperglicemia característica da DMT2, a ADA e a AHA (American Heart Association) [40, 42] promovem o controlo de factores de risco cardiovasculares não glicémicos (controlo da tensão arterial para valores <130/80mmHg, tratamento das dislipidemias com estatinas e modificações no estilo de vida, terapêutica antiplaquetaria com aspirina e cessação tabágica) como estratégia primária na prevenção de doença cardiovascular em indivíduos com DMT2.

- **Opções terapêuticas**

Os doentes com DMT2 devem ser acompanhados por uma equipa multidisciplinar com o intuito de atingir melhores resultados terapêuticos. Deverão integrar esta equipa médico especialista de endocrinologia ou diabetologia, médico de família, enfermeiras, dietistas, podologistas, nutricionistas, psicólogos (psiquiatras) entre muitos outros conforme o nível de cuidados, ambulatórios ou diferenciados.

O tratamento da DMT2 incluindo as **alterações do estilo de vida** (actividade física e planos nutricionais adequados) e a **terapêutica farmacológica** é direcionado para os três defeitos principais da DMT2: o aumento da resistência à insulina, o defeito da secreção de insulina e o aumento da produção hepática de glucose. Na generalidade a terapêutica da DMT2 deve basear-se na associação de metformina e alterações no estilo de vida na altura do diagnóstico e, posteriormente, associar outros fármacos (incluindo insulina) no sentido de atingir os objectivos terapêuticos estipulados minimizando os riscos iatrogénicos associados aos fármacos antihiperglicemiantes.

Todos os doentes com DMT2 deverão ser educados sobre a sua doença, formas de tratamento e complicações da doença e dos tratamentos.[43] A educação e ensinamentos aos doentes é parte fundamental do tratamento da DMT2 englobando uma explicação cuidada da fisiopatologia da doença, a concepção e ajustamento de um plano nutricional e de actividade física, esclarecendo o método de toma/administração da medicação e potenciais efeitos adversos,

ensinamento do método de autocontrolo glicémico, prevenção, detecção e tratamento de complicações agudas e crónicas decorrentes da doença, traçar objectivos terapêuticos em que o doente esteja empenhado e adaptação do doente à sua doença e modificações no estilo de vida que esta poderá acarretar.[44]

MODIFICAÇÃO DO ESTILO DE VIDA

Como referido anteriormente, é um facto que a obesidade e excesso de peso são factores de risco para o desenvolvimento da DMT2.[3] De facto a diabetes é 3 a 7 vezes mais prevalente em indivíduos obesos do que em indivíduos com peso normal.[45] Além disto, a obesidade irá complicar o tratamento da DMT2 pois irá aumentar a resistência à insulina e um aumento da glucose sanguínea, sendo também um factor de risco de dislipidemia, hipertensão e DCV condicionando um aumento das complicações e mortalidade CV nos doentes com DMT2.[46]

A perda de peso será assim fundamental para indivíduos obesos ou com excesso de peso pois irá melhorar o controlo glicémico, a acção da insulina e diminuir a hiperglicemia em jejum.[47] Esta melhoria generalizada do metabolismo glucídico irá permitir uma redução na medicação antidiabética. Além disso a perda de peso irá trazer benefícios adicionais aos doentes com DMT2 pois irá condicionar uma melhoria dos outros factores de risco para DCV (diminuição da tensão arterial, diminuição dos triglicerídeos, colesterol total e LDH e aumento do HDL).

É de extrema importância que os objectivos estipulados para cada doente sejam atingíveis e seja possível manter a perda de peso: um plano dietético bem estruturado e equilibrado associado a actividade física e modificações do comportamento estão na base de uma estratégia terapêutica de sucesso.[48]

O plano dietético deverá ser adaptado e individualizado a cada doente.[49] Embora muitas estratégias diatéticas resultem numa diminuição do peso a curto prazo a maioria terá como limitação a baixa adesão a longo prazo e as recaídas com ganho de peso. Não há assim uma dieta ideal universal que consiga uma diminuição de peso persistente no tempo,[48]

sublinhando-se a necessidade de personalização da dieta ao doente. Apesar disto, todos os doentes devem ser aconselhados a seguir uma alimentação saudável limitando o consumo de ácidos gordos saturados, ácidos gordos *trans* e colesterol no sentido de reduzir o risco de DCV e aumentando o consumo de frutas, vegetais, cereais, produtos lácteos magros, peixe fresco e carnes magras.[47]

O exercício é uma parte importante do plano terapêutico da DMT2. A prática regular de exercício físico aeróbico irá melhorar a sensibilidade à insulina e o controlo glicémico.[50] Assim, os doentes com DMT2 deverão ser aconselhados a fazer pelo menos 150 minutos por semana de exercício físico aeróbico de intensidade moderada (50% a 70% da frequência cardíaca máxima).[40] No entanto, também o plano de actividade física deverá ser individualizado a cada doente pois a actividade física poderá estar condicionada em indivíduos mais idosos ou com limitações na mobilidade: nestes qualquer aumento do nível de actividade física será benéfico e deverão ser tão activos quanto possível. [40]

Fazer e manter todas estas modificações no estilo de vida é extremamente complicado para a maioria dos doentes e o papel do médico e de toda a equipa clinica deverá ser apoiar, monitorizar e encorajar o doente ao longo de todo o processo.[50]

ANTIDIABETICOS ORAIS (ADO) e INJECTAVEIS NÃO INSULINICOS

Actualmente existem inúmeros fármacos antihiperglicemiantes não insulínicos, no entanto, muitos estão associados a efeitos indesejados importantes como o ganho de peso, o aumento do risco de hipoglicemia e o não controlo da hiperglicemia pós prandial; além disso podem persistir as flutuações de glicemia e muitas terapêuticas irão falhar no controlo e manutenção da glicemia a longo-prazo. Assim, é de extrema importância a escolha cuidada dos agentes ADO de acordo com a resposta do doente tentando associar a máxima resposta terapêutica ao menor risco de efeitos iatrogénicos. Também o custo dos medicamentos deverá ser uma preocupação aquando da decisão terapêutica pois, como referido anteriormente, os custos

associados ao tratamento da DMT2 representam um grande encargo tanto para o estado como para os doentes.

As características dos fármacos antihiperglicemiantes não insulínicos quando usados em monoterapia estão descritas na tabela 2. A eficácia dos fármacos, demonstrada em ensaios clínicos, deve-se, não só às características do medicamento, mas também ao tempo de duração da doença, ao valor inicial de HbA_{1c}, medicação prévia e outros factores.[39]

A selecção da terapêutica inicial deverá considerar as características clínicas e analíticas de cada doente tendo em atenção os efeitos adversos potenciais de cada fármaco pois nenhum é desprovido de riscos.[51] Os antidiabéticos orais deverão ser iniciados numa dose baixa, sendo esta progressivamente aumentada de acordo com a resposta glicémica de cada doente, avaliada através da HbA_{1c}.[52] O efeito antihiperglicemiante das maiores classes de ADOs é semelhante, observando-se uma diminuição da HbA_{1c} entre 1% a 2%.[39]

<u>Biguanidas – Metformina</u>

É a terapêutica mais usada em primeira linha no tratamento da DMT2 e o seu mecanismo principal de acção baseia-se na diminuição da produção hepática de glucose. Além disso diminuiu a resistência periférica à insulina diminuindo as necessidades de insulina, contribui para uma diminuição do peso corporal e melhora o perfil lipídico reduzindo a hipertrigliceridemia e colesterol LDL e aumentanto o colesterol HDL.[53] Terá uma boa eficácia terapêutica com uma redução de HbA_{1c} entre 1% e 2%.[54] É geralmente bem tolerada sendo os efeitos adversos mais frequentes gastrointestinais (epigastralgias, dispepsia e diarreia) podendo também associar-se a uma deficiência de vitamina B12.[51] Não está associada ao risco de hipoglicemia e usualmente mantém ou diminuiu ligeiramente o peso, sendo esta uma vantagem importante desta classe de ADOs não apreciável em muitas outras.[50]

Tabela 2 - Antidiabéticos orais e injectaveis não insulínicos: mecanismo de acção, vantagens e desvantagens, contraindicações e custos.
Fonte: adaptado de referência 4

Classe	Fármacos	Mecanismo de acção	Vantagens	Desvantagens	Contraindicações	Custo
Biguanidas	Metformina	Diminuição da produção hepática de glucose	Não causa aumento de peso; Não causa hipoglicemia; Muita experiência clínica	Efeitos adversos gastrointestinais; Acidose láctica (raro)	Insuficiência Renal (Cr≥1,5 H e ≥1,4 M); Insuficiência cardíaca crónica; Acidose metabólica;	Baixo
Sulfonilureias	Gliclazida; Glimepirida; Glibenclamida	Aumento da secreção de insulina	Muita experiência clínica; Rápido controlo glicémico	Hipoglicemia; Aumento de peso; Controlo glicémico não mantido a longo prazo	Doença hepática; Doença renal	Baixo
Glidinas	Nateglinida	Aumento da secreção de insulina	Diminuição da glicemia pós prandial; Rápida duração de acção	Hipoglicemia; Aumento de peso; Muitas tomas diárias	Doença hepática; Doença renal	Alto
Glitazonas	Pioglitazona	Aumento da sensibilidade à insulina	Não causa hipoglicemia; Efeito duradouro do controlo glicémico; Potenciais benefícios CV	Aumento de peso; Edemas e insuficiência cardíaca congestiva; Fracturas; Risco de cancro da bexiga	Insuficiência cardíaca crónica; Doença hepática Carcinoma da bexiga	Alto

Tabela 2 (continuação) - Antidiabéticos orais e injectaveis não insulínicos: mecanismo de acção, vantagens e desvantagens, contraindicações e custos.
Fonte: adaptado de referência 4

Classe	Fármacos	Mecanismo de acção	Vantagens	Desvantagens	Contraindicações	Custo
Inibidores da α-glucosidade	Acarbose	Diminuição da absorção intestinal de hidratos de carbono	Não causa hipoglicemia; Diminuição da glicemia pós prandial; Acção local (não sistémica)	Efeitos adversos gastrointestinais; Muitas tomas diárias	Doença hepática; Doença renal	Interm édio
Inibidores da DPP4	Sitagliptina; Vidagliptina; Saxagliptina	Aumento da concentração pós prandial de GLP-1	Não causa hipoglicemia; Não causa aumento de peso; Bem tolerados sem efeitos gastrointestinais	Não muito eficazes na diminuição da HbA_{1c}; Risco de pancreatite em estudo	Insuficiência renal	Alto
Agonistas dos receptores do GLP-1	Exenatide	Activação dos receptores do GLP-1	Não causa hipoglicemia; Diminuição do peso;	Efeitos adversos gastrointestinais; Injectavel; Risco de pancreatite aguda		Alto

Sulfonilureias

São a mais antiga classe de ADOs estimulando a secreção de insulina através do encerramento de canais de potássio ATP dependentes nas células β.[4] A sua eficácia parece ser semelhante à da metformina baixando os níveis de HbA_{1c} entre 1% e 2%.[54] A hipoglicemia, normalmente subclínica mas às vezes severa, é o efeito adverso mais comum e potencialmente letal da terapêutica com sulfonilureias.[55] Este efeito é relativamente mais comum em doentes idosos, com hábitos alimentares irregulares e em alcoólicos. Assim sendo, os doentes sob esta terapêutica deverão ser avisados e ensinados sobre esta complicação e método de actuação se se desenvolverem sintomas. As sulfonilureias de primeira geração (tolbutamina e cloropropamida) eram associadas a um risco mais importante de hipoglicemia do que as sulfonilureias de segunda geração (gliclazida, glimepirida e glibenclamida).[56] Apesar disto as sulfonilureias continuam a ser uma opção económica como terapêutica de segunda linha e de primeira linha em doentes com intolerância ou contra-indicações ao uso de metformina. Estes fármacos têm outro efeito negativo, o do aumento de peso, estando a terapêutica com sulfonilureias associada a aumentos de peso de cerca de 2kg.[51]

Glinidas

São secratogogos de insulina de acção rápida que terão um efeito semelhante às sulfonilureias mas com uma semi-vida mais curta.[51] Estes agentes estão associados a menor risco de hipoglicemia quando comparados com as sulfonilureias e deverão ser tomadas imediatamente antes das refeições adequando-se assim a doentes com hábitos alimentares irregulares.[57, 58] No entanto, o número de tomas é maior do que outros ADOs.[39] A eficácia das glidinas em monoterapia é limitada.[54]

Glitazonas

São estimuladores do receptor nuclear PPARγ (peroxisome proliferator-activated receptor γ) e irão diminuir a resistência do músculo, fígado e gordura à insulina: são sensibilizadores de

insulina endógena e exógena favorecendo a captação de glicose.[59] As glitazonas são moderadamente eficazes no controlo glicémico estando associadas a diminuições da HbA_{1c} entre 0,5% e 1,4%.[54] Além disso, parecem ter um efeito mais duradouro no controlo glicémico, principalmente quando comparadas com as sulfoniluerias.[51]

Os efeitos adversos mais comuns com estes fármacos são o aumento de peso, o aumento do risco de fracturas e de cancro da bexiga em doentes com factores de risco e a retenção de líquidos levando ao desenvolvimento de edemas periféricos e/ou insuficiência cardíaca congestiva.[60]

Inibidores da α-glicosisdase - Acarbose

Esta classe de ADOs irá diminuir a absorção dos hidratos de carbono na parte proximal do intestino delgado causando uma diminuição da glicemia pós prandial.[61] São menos eficazes na redução de HbA_{1c} que a metformina e as sulfonilureias diminuindo cerca de 0,5% a 0,8%.[54] A sua maior limitação são os efeitos gastrointestinais (flatulência, desconforto abdominal e diarreia) devido ao aumento de hidratos de carbono que chegam ao cólon.[39]

Inibidores da DDP4 (dipeptidil peptidase 4)

O GLP-1 (glucagon-like peptide–1) e o GIP (glucose dependent insulinotropic peptide) são as principais incretinas que serão libertadas minutos depois da ingestão de alimentos e irão ter um papel semelhante facilitando a rápida distribuição e utilização dos nutrientes ingeridos. A activação dos receptores das incretinas nas células β levará à secreção de insulina de forma glucose dependente, redução do glucagon, e eventualmente indução da proliferação celular das células β e inibição da apoptose celular mas estas duas últimas funções ainda estão por provar sendo necessário mais estudos sobre o assunto. Além disso o GLP-1 irá retardar o esvaziamento gástrico e inibição da secreção de glucagon.[62] Estas incretinas serão rapidamente degradadas pela DPP4 inibindo este as suas acções. Assim, este será um alvo terapêutico pois a sua inibição irá prolongar a acção das incretinas.

O primeiro inibidor da DPP4, sitagliptina, foi aprovado pela FDA em 2006, tendo sido posteriormente aprovadas outras moléculas. Actualmente no mercado europeu existem a vildagliptina, a saxagliptina e a linagliptina (ainda não disponível em Portugal). Os inibidores da DDP4 são muito bem tolerados não causando hipoglicemias nem aumento de peso.[63] Têm uma eficácia menor que a metformina e as sulfoniluerias no controlo glicémico, diminuindo a HbA_{1c} entre 0,5% e 0,8%. No entanto, quando usados em associação, por exemplo com a metfomina, irão ter uma melhor eficácia terapêutica coma vantagem de não ter o risco de hipoglicemias.[54]

Agonistas do receptor do GLP-1 (glucagon-like peptide-1)

Estes fármacos irão mimetizar a acção do GLP-1 endógeno estimulando a secreção de insulina de modo glucose-dependente através da ligação ao receptor da GLP-1 na célula β, tendo no entanto uma sem-vida muito maior.[63] O primeiro fármaco desta classe, o exenatide, foi aprovado em 2005 e é administrado através de duas injecções subcutâneas diariamente. Também suprimem a secreção de glucagon e diminuem a velocidade de esvaziamento gástrico o que irá condicionar uma maior saciedade.[39] Têm um efeito associado de perda de peso altamente benéfico nestes doentes. Embora não estejam associados a episódios de hipoglicemia os agonistas do receptor do GLP-1 têm efeitos adversos gastrointestinais (náuseas, vómitos e diarreia) numa grande percentagem dos doentes. Actualmente ainda se está a estudar a associação entre o uso de agonistas do receptor do GLP-1 e o risco de pancreatite aguda.[64]

INSULINA

A insulina é a terapêutica mais antiga disponível actualmente para o tratamento da diabetes sendo também a medicação sobre a qual se tem mais experiencia clínica. É sem dúvida o agente mais eficaz na diminuição da glicemia não havendo um limite de dose para além do

qual não vai haver efeito terapêutico. Efectivamente não há nenhum valor de glicemia que não possa ser diminuído com recurso a insulina.

A progressiva perda da função das células β em doentes com DMT2 levará à diminuição e eventualmente falha da terapêutica com antihiperglicemiantes não insulínicos sendo assim frequente o recurso à terapêutica com insulina no decorrer da doença.[65] A terapêutica com insulina, no entanto, está associada a dois efeitos adversos importantes: aumento de peso e hipoglicemia.[33] Assim, quando um doente inicia a terapêutica com insulina deve ser alertado para a possibilidade destes eventos. A dose e tipo de insulina utilizada devem ser adaptados a cada doente no sentido de minimizar os efeitos adversos maximizando a manutenção de um perfil normoglicemico.

A insulina deve iniciar-se com uma insulina basal de acção intermédia (isofânica ou NPH) ou longa (glargina ou determir), que irá controlar a glicose sanguínea.[66] Deve ser administrada ao deitar com vista à supressão da produção hepática de glicose, mais intensa durante este período.

Os análogos de acção longa estão associados a uma menor percentagem de episódios de hipoglicemia e a um menor aumento de peso (insulina determir) do que as insulinas de acção intermédia. No entanto, nos resultados avaliados através da determinação da HbA_{1c}, não se verificou melhor relação custo/eficiência com os análogos de longa duração em relação às insulinas humanas, pelo que se deve iniciar a terapêutica com estas últimas a não ser quando não indicadas.[66, 67] Os doentes podem vir a necessitar de associar insulinas de acção rápida e curta (análogos rápidos: lispro, aspart e glulisine e insulina humana regular) antes das refeições devido à progressiva diminuição da capacidade secretora de insulina. As diferenças entre os análogos rápidos e a insulina humana regular, além do preço (os análogos são mais dispendiosos), é a farmacocinética, que permite que os análogos sejam administrados cerca de cinco a dez minutos antes das refeições enquanto a insulina humana terá de ser administrada

cerca de trinta minutos, e a duração de acção (4 horas os análogos e 6 horas as insulinas humanas).[68]

Tanto os análogos de insulina de acção rápida como os análogos lentos não demonstraram ser mais eficazes do que as insulinas de acção curta e de acção intermédia humanas na diminuição dos valores de HbA_{1c}, no entanto, terão menos efeitos adversos nomeadamente no respeitante à hipoglicemia, com frequência mais reduzida com os análogos.[69, 70]

Além das insulinas basais e prandiais, actualmente dispomos de pré-misturas destas insulinas combinando uma insulina basal e uma prandial. Existem insulinas bifásicas com misturas de análogos de acção intermédia e acção rápida e com mistura de insulinas humanas de acção intermédia e curta. Estas insulinas bifásicas deverão ser consideradas em doentes que com insulina basal apresentam hiperglicemia pós prandial ou em doentes com hipoglicemia principalmente matinal, devido ao aumento da dose de insulina basal com a finalidade de atingir os objectivos terapêuticos.[66] Estas insulinas serão mais eficazes no controlo da glicemia pós prandial do que as insulinas basais, mas menos eficazes no controlo da glicemia em jejum.[71]

Um esquema terapêutico com insulina deverá ser individualizado e adaptado a cada doente sempre acompanhado das medidas necessárias para atingir um adequado controlo glicémico, mas tendo em conta as, comorbilidades associadas e condições particulares de cada doente. Referiro-me a limitações do doente na percepção e aplicação do esquema terapêutico proposto, condições psico-socioeconómicas, idade e riscos iatrogénicos inerentes ao tratamento entre outros.

A terapêutica com insulina, além de tudo, irá obrigar a um ensino e educação do doente em relação à monitorização da glicemia capilar, técnicas de administração de insulina e reconhecimento de crises hipoglicémicas e seu tratamento. Este ensino irá requerer uma equipa multidisciplinar onde não só equipa médica têm um papel fundamental no apoio e

orientação do doente mas também o doente e familiares ou cuidadores terão um papel decisivo no sucesso da implementação do tratamento.

7. Estratégias terapêuticas

- **Escalada terapêutica**

No tratamento farmacológico da DMT2, a maioria dos doentes irá necessitar de ADOs para controlo da sua doença por falência das intervenções no estilo de vida para alcançar um adequado controlo glicémico e pela progressiva perda de função das células β. Inicialmente, grande parte dos doentes, iniciarão a terapêutica com metformina, fármaco de primeira linha, se não houver contraindicações ao seu uso e se esta for tolerada, pois este será o fármaco com maior eficácia e custo-benefício.[36, 58] No entanto, qualquer um dos agentes antihiperglicemiantes anteriormente falados poderá ser usado dependendo de caso para caso.[4] A escolha do fármaco deverá basear-se nas suas características, efeitos adversos potenciais, mas, mais importante ainda, deverá focar-se na susceptibilidade do doente aos seus efeitos adversos e probabilidade do doente atingir um bom controlo glicémico com o fármaco de escolha.

Ao fim de cerca de três meses o doente deverá ser reavaliado e, se a estratégia terapêutica usada não estiver a ser suficiente para atingir os valores de HbA_{1c} predefinidos para o doente, teremos de intensificar o tratamento. Pode optar-se pela adição de um agente não insulínico ou iniciar o tratamento com insulina, associada ou não a fármacos antihiperglicemiantes não insulínicos.[4,72] Atendendo às características fisiopatológicas desta doença e tendo em conta a diminuição progressiva da função das células β característica da DMT2, a maioria dos doentes irá eventualmente necessitar de insulina para controlo glicémico da doença.[7] A adição/progressão de insulina será a escolha terapêutica que demonstrará melhores resultados a nível de controlo glicémico. Esta deverá ser a escolha prioritária principalmente em doentes com níveis de $HbA_{1c} \geq 8,5\%$ sob o efeito de dois antihiperglicemiantes não insulínicos, pois será improvável a compensação metabólica com uma combinação de três fármacos sem ser a insulina. Esta afirmação tem a ver com a evidência de que a diminuição de níveis de HbA_{1c}>

1,5–1,7% normalmente só é possível com recurso a insulina.[73] Actualmente não há um consenso sobre qual será a melhor opção terapêutica mas teremos que ter em conta diversas variáveis relacionadas com o doente e com a medicação disponível e tentar adoptar a melhor estratégia custo-benefício para o doente.

Conclui-se assim que o tratamento preconizado para a diabetes será progressivo e deverá ser individualizado doente a doente, tendo sempre em conta que a progressão terapêutica necessária na DMT2 não representa um agravamento da doença mas sim uma consequência da história natural da doença em si mesma. Este aspecto deve ser explicado ao doente que assim melhorará a sua adesão terapêutica.

- **Evolução para a insulinoterapia**

A terapêutica com insulina deverá ser, como atrás referido, uma opção sempre presente no tratamento da DMT2. Todos os doentes deverão estar conscientes que a insulina poderá ser introduzida no esquema terapêutico para melhor controlo da doença e menor risco de complicações.[9] A insulina é assim considerada quando a terapêutica não farmacológica associada a terapêutica farmacológica com ADOs não for suficiente para atingir os objectivos propostos para o doente.[66]

Tanto médicos como doentes receiam a introdução de insulina nos regimes terapêuticos pelo medo das injeções, de crises de hipoglicemia e de aumento do peso. Além disso ainda há muitos mitos sobre a utilização de insulina que precisam de ser clarificados e afastados. Não há interesse em atrasar a introdução deste fármaco para além do clinicamente aceitável pois isso poderá levar a períodos prolongados de hiperglicemia não controlada que serão extremamente deletérios.[74]

Não há um consenso de quando será a melhor altura para introduzir a insulina, no entanto, normalmente a insulinoterapia é iniciada caso o valor de HbA_{1c} persista superior ao estabelecido para o doente ao fim de três meses de tratamento com dupla terapêutica com

antihiperglicemiantes não insulínicos, sendo obrigatória em caso de terapêutica tripla.[66] Também poderá ser considerada se um doente em monoterapia não atingir os objectivos glicémicos propostos, e não se preveja o seu alcance com a adição de um segundo antihiperglicemiante não insulínico. Referimo-nos, nomeadamente, a doentes com $HbA_{1c} \geq$ 8,5% ou com hiperglicemia sintomática (poliúria, polidipsia ou perda de peso).[39] No fundo, a introdução de insulina no esquema terapêutico é mandatória quando o controlo glicémico não é atingido com outro meio. A manutenção ou não de outros fármacos juntamente com a insulina irá depender maioritariamente da manutenção de capacidade residual de secreção de insulina endógena.[6]

Em situações específicas poderá ser necessário iniciar a terapêutica com insulina na altura do diagnóstico: se os doentes apresentarem hiperglicemia severa sintomática ou com valores de glicemia> 300-350 mg/dL ou de $HbA_{1c} \geq$ 10-12%. Também se o doente se apresentar com características catabólicas (perda de peso) com ou sem cetonúria. Após a estabilização metabólica destes doentes deve haver uma reavaliação e ponderar estratégia terapêutica a seguir: o doente poderá deixar de fazer insulina e passar para ADO ou manter a insulina juntamente com ADOs.[4]

Um doente com DMT2 controlada com terapêuticas não insulínicas poderá apresentar, ao longo da vida, uma crise de hiperglicemia severa que poderá indicar *stress* metabólico devido a uma doença aguda intercorrente (ex.: infecção, trauma, enfarte agudo do miocárdio, cirurgia,…). A libertação de hormonas como o cortisol, catecolaminas e factores de crescimento irá inibir a acção da insulina quebrando o delicado balanço entre a secreção de insulina e insulinorresistência.[6] O melhor método de equilíbrio destes doentes é a insulinoterapia para reduzir a glucotoxicidade melhorando a resistência à insulina e secreção endógena de insulina.[75]

Há doentes com doenças crónicas como insuficiência cardíaca, insuficiência renal ou doença hepática em que a maioria dos ADOs está contraindicada. Estes doentes devem fazer também terapêutica com insulina. As contraindicações poderão desenvolver-se ao longo do curso da doença e nessa altura os ADO deverão ser descontinuados e a terapêutica com insulina iniciada.[6] A gravidez é uma condição que impõem cuidados acrescidos e mudanças radicais no tratamento e seguimento das doentes com DMT2. É de extrema importância o controlo rigoroso da glicemia já que, a hiperglicemia em grávidas com DMT2 é um importante teratógeno. No entanto há inúmeros fármacos que estarão contraindicados durante a gravidez o que poderá condicionar a terapêutica destas doentes.[76] De facto, a metformina e acarbose são classificadas como categoria B (sem evidência de risco em humanos) e todos os outros ADO categoria C (risco não pode ser posto de parte).[36] Assim a transição para um esquema terapêutico com insulina basal e prandial é o procedimento que confere melhores resultados a nível de controlo metabólico. Esta transição deve ser feita preferencialmente antes da concepção no sentido da optimização do perfil glicémico nas primeiras semanas de gestação. Deve-se então parar toda a medicação hipoglicemiante não insulínica e iniciar um esquema com insulina basal e prandial com dose total inicial de 0,7- 1,0 U/Kg com ajustes posteriores. Nestas doentes dever-se-á optar pela utilização de NPH como insulina basal por não estar comprovada a segurança dos análogos de acção prolongada podendo-se usar como insulina prandial a insulina regular e os análogos lispro e aspart.[76]

As características das insulinas disponíveis actualmente encontram-se na tabela 3. Uma das grandes dificuldades na escolha do esquema terapêutico ideal para um doente é a gestão do custo *vs* benefício real *vs* efeitos adversos. Efectivamente hoje em dia os médicos são confrontados com a existência de dois grande tipos de insulinas: os análogos e as insulinas humanas.

<table>
<tr><th>Insulina</th><th>Início de acção</th><th>Actividade Máxima</th><th>Duração de acção</th></tr>
<tr><th colspan="4">Insulina Basal</th></tr>
<tr><td>NHP</td><td>1-4 h</td><td>4 a 12 h</td><td>Até 24 h</td></tr>
<tr><td>Glargina</td><td rowspan="2">1-3 h</td><td rowspan="2">mínimo</td><td>24 h</td></tr>
<tr><td>Determir</td><td>Até 24 h</td></tr>
<tr><th colspan="4">Insulina Prandial</th></tr>
<tr><td>Regular</td><td>25-35 min</td><td>3-5 h</td><td>6-8 h</td></tr>
<tr><td>Aspártica</td><td rowspan="3">5-10 min</td><td rowspan="3">40-60 min</td><td>3-5 h</td></tr>
<tr><td>Lispro</td><td rowspan="2">2-5 h</td></tr>
<tr><td>Glulisina</td></tr>
<tr><th colspan="4">Insulina Bifásica</th></tr>
<tr><td>Regular/NHP 30/70</td><td rowspan="2">30-60 min</td><td rowspan="2">2-8 h</td><td rowspan="5">Até 18h</td></tr>
<tr><td>Regular/protamina 25/75</td></tr>
<tr><td>Aspart 70/30</td><td rowspan="3">15-30 min</td><td>1-4 h</td></tr>
<tr><td>Lispro 75/25</td><td rowspan="2">30 min-4 h</td></tr>
<tr><td>Lispro 50/50</td></tr>
</table>

Tabela 3 - Características farmacocinéticas das formulações de insulina disponíveis em Portugal.
Fonte: adaptado de referência 65

As insulinas humanas poderão ser responsáveis por um maior aumento de efeitos adversos, por estarem associadas a um maior aumento de peso e risco mais elevado de episódios de hipoglicemia. Além disso a NHP tem uma duração de acção inferior a 24h sendo muitas vezes necessária uma segunda dose de insulina para cobrir as necessidades glicémicas de um dia. Também tem um pico de acção, passados 2 a 3 horas da sua administração, o que irá aumentar a probabilidade de hipoglicemia nocturna (se administrada ao deitar). Além disso, a absorção a nível do tecido celular subcutâneo é altamente variável entre diferentes doentes sendo também variável no mesmo doente tornando-se imprevisível a sua duração de acção.[77] Já a insulina regular é caracterizada por um início de acção de pelo menos 30 minutos após a

administração subcutânea, e um pico de acção tardio em relação ao pico de absorção dos alimentos, obrigando a horários de administração antes das refeições difíceis de cumprir.[78]

De modo a ultrapassar estes inconvenientes associados às insulinas humanas foram desenvolvidos análogos de insulina humana com modificações na sequência de aminoácidos. Estes análogos foram desenvolvidos de modo a criar uma insulina com um perfil mais fisiológico que se aproximasse da farmacodinâmica e farmacocinética da insulina endógena.

Assim, foram desenvolvidos dois análogos de acção prolongada (determir e glargina) e três análogos acção rápida (aspártica, lispro e glulisina).

Vários estudos demonstraram que os análogos de acção prolongada irão reduzir o risco de hipoglicemia e reduzir o aumento de peso. A redução do aumento do peso é mais significativa na insulina determir.[78, 79] Efectivamente tanto a NHP como os análogos de acção prolongada garantem o mesmo grau de controlo glicémico (tanto nos níveis de HbA_{1c} como de GJ), no entanto os doentes sob terapêutica com glargina e determir irão experienciar menos episódios de hipoglicemia e terão um aumento de peso menos significativo.[80] Os análogos não têm pico de acção como a NHP o que origina uma diminuição das crises de hipoglicemia nocturna. Além disso a duração de acção dos análogos, aproximadamente 24 horas, irá permitir o controlo da glicemia diária com apenas uma injecção.[81]

Os análogos de acção rápida (lispro, aspártica e glulisina) são absorvidos mais rapidamente que a insulina regular. O início de acção destas será assim aos 10-15 minutos tendo um pico e duração de acção mais curto o que traz duas vantagens: permite uma maior flexibilidade aos doentes na administração da insulina prandial e diminui a ocorrência de hipoglicemia pós prandial.[82] De facto a utilização de análogos de acção rápida como insulinas prandiais traz diversas vantagens em relação à insulina regular, nomeadamente, o rápido início de acção (≤15 minutos), a curta duração de acção (3-5 horas) e uma maior predictividade na taxa de absorção e modo de acção. O controlo glicémico com os análogos parece ser ligeiramente

melhor. Uma meta-análise da eficácia dos análogos de acção rápida demonstrou melhor controlo da glicemia pós prandial e redução de 0,4% na HbA_{1c} quando comparados com insulina regular.[83]

Um factor decisivo sobre o tipo de insulina a administrar será o preço e, apesar de todas as vantagens que os novos análogos têm, são fármacos caros.[81, 84] Assim estes ficam reservados para doentes selecionados: mais uma vez se sublinha a importância da personalização da terapêutica. Em doentes que apresentem hipoglicemias frequentes com as insulinas humanas, que necessitem de mais do que uma administração diária de NHP, com cardiopatia isquémica associada, idosos ou com níveis de incapacidade que necessitem do cuidado de terceiros devem ser considerados para passar a usar os análogos de acção prolongada.[66]

Outro tipo de insulina usado actualmente são as insulinas bifásicas. As insulinas bifásica podem ser misturas de insulina regular com NHP ou de análogos de acção rápida com NPH modificada. Este tipo de preparação irá permitir uma cobertura do controlo glicémico tanto em jejum como nas refeições. A grande vantagem destas formulações é permitir um menor número de injecções quando um doente necessita de insulina prandial para controlo da glicemia pós prandial simplificando o esquema terapêutico do doente pois não será necessário adequar a dose de cada vez que se faz a insulina prandial e a insulina basal.[82] Esta simplificação poderá ser necessária em doentes que não sejam capazes de aderir a um esquema terapêutico mais complexo como o basal-bólus.

Actualmente encontram-se disponíveis no mercado cinco tipos de insulinas bifásicas: três de mistura de análogos e duas de mistura de insulinas humanas. As suas características encontram-se na tabela 3.

A escolha do tipo de insulina e do regime terapêutico é discutido mais à frente. A mesma regra se aplica do tratamento com medicação não insulínica se aplica ao tratamento com

insulina. A chave para alcançar os objectivos terapêuticos propostos está na personalização e individualização da terapêutica.

As diferentes características farmacocinéticas de cada formulação de insulina resultam de diferentes cinéticas na absorção quando administradas por via subcutânea.[6]

O melhor local para a administração subcutânea de insulina é na região abdominal pois é onde a absorção será mais rápida e onde se verifica menor variabilidade. Os doentes não devem administrar a insulina sempre no mesmo local do abdómen para evitar o desenvolvimento de lipodistrofia, embora esta complicação esteja reduzida com as novas insulinas.[85] A insulina pode ser administrada noutros locais como coxas, nádegas e braço no entanto nestes locais há uma maior variabilidade na taxa de absorção.[6]

A injecção propriamente dita é uma das maiores barreiras na instituição da terapêutica com insulina. Actualmente estão disponíveis dois dispositivos de injecção: canetas descartáveis e seringas com agulhas. As canetas são largamente preferidas pelos doentes aumentando a adesão à terapêutica ao facilitar a tarefa da injecção.[86] Efectivamente as canetas são mais fáceis de usar e de ler e, mesmo doentes com limitações visuais ou motoras conseguem usar sem grande problema.

A monitorização dos doentes insulinotratados é de extrema importância. Desde cedo os doentes devem ser incentivados a fazer medições da glicemia em casa: este auto controlo é importante principalmente na fase de início da terapia para ajuste das doses a administrar. Este ajuste deve seguir um algoritmo publicado e reconhecido aumentando a dose de insulina se os valores de glicemia estão acima do objectivo estipulado ou diminuindo a dose se o doente experienciar sinais ou sintomas de hipoglicemia. Outros factores poderão influenciar a titulação das doses de insulina como a prática de exercício físico.[79] Os doentes devem ser ensinados a usar os dispositivos de auto-controlo e a frequência das medições deverá ser acordada entre o médico e doente dependendo da fase de tratamento e do controlo glicémico

já conseguido ou a conseguir.[6] Sempre que o doente sentir sintomas sugestivos de hipoglicemia deverá medir a glicemia sanguínea de modo a prevenir episódios de hipoglicemia severos.

- **Regimes de insulinoterapia**

RACIONALIDADE DA ASSOCIAÇÃO DE INSULINA E ADOs

A história natural da DMT2 sugere que o início da terapêutica com insulina não deverá ser atrasado ou evitado demasiado tempo pois poderá levar à exposição durante períodos prolongados de tempo de hiperglicemia que serão deletérios. No entanto, o início da terapêutica com insulina não implica o abandono dos ADOs, pelo contrário, a maior parte das vezes estes devem manter-se. Efectivamente a continuação de ADOs, caso não haja contraindicações, deve ser a regra neste passo terapêutico pois estes irão permitir uma redução nas doses de insulina administradas aos doentes minimizando assim os seus efeitos adversos *major*: ganho de peso e hipoglicemia.[87] Efectivamente a associação de metformina e insulina associa-se a um melhor controlo glicémico com menos indução de aumento de peso do que a terapêutica exclusiva com insulina.[81] A manutenção da terapêutica com metformina é então a regra se não houver contraindicações ao seu uso. A associação de sulfoniluerias com insulina é mais controversa pois estas poderão potenciar o efeito adverso potencialmente mais perigoso que é a hipoglicemia e também o aumento de peso.[6] É importante a avaliação do doente e da sua resposta à sulfonilureia pois a manutenção desta poderá permitir a diminuição da dose de insulina, e eventualmente, diminuir o número de injecções diárias.[81] No caso de crises de hipoglicemia a sulfonilureia deverá ser descontinuada. As sulfonilureias deverão ser descontinuadas quando o doente tem de intensificar o esquema terapêutico com insulina, nomeadamente a adição de insulinas prandiais.[4] Por outro lado, os inibidores da DPP4 e os agonistas da GLP-1, apesar de também serem fármacos que irão potenciar a secreção de insulina, actuam de modo glucose-dependente. Assim a sua adição a esquemas de insulina

proporcionará um melhor controlo glicémico sem o risco acrescido de hipoglicemia associado às sulfonilureias. Além disso os agonistas dos receptores da GLP-1 estão associados a uma diminuição do peso que será importante para contrabalançar o aumento de peso associado à terapêutica com insulina.[88] A terapêutica combinada com glitazonas deverá depender da resposta prévia do doente a esta classe de fármacos: apesar de permitir um melhor controlo glicémico com maiores reduções nas percentagens de HbA_{1c} poderá condicionar um aumento dos efeitos adversos nomeadamente aumento do peso, edemas periféricos e episódios de hipoglicemia.[89]

A associação de insulina a antihiperglicemiantes não insulínicos irá assim simplificar o esquema terapêutico do doente ao permitir a redução das doses de insulina que deverão ser administradas para controlo glicémico. Esta simplificação será essencial ao sucesso terapêutico pois irá condicionar uma maior *compliance* e diminuir a taxa de abandono do doentes da terapêutica. Além disso permite tranquilizar os doentes em relação às principais preocupações e reservas do início da terapêutica com insulina: haverá uma diminuição da dose de insulina necessária para atingimento dos objectivos terapêuticos levando a uma diminuição do número de injecções diárias necessárias. Também os efeitos adversos da insulina serão menores, logo, será uma terapêutica mais apelativa para os doentes.

INICIAR TERAPÊUTICA COM INSULINA

O esquema terapêutico com insulina idealmente deverá começar com a adição de insulina basal ao esquema anterior com ADOs em uma injecção diária. No entanto, em doentes com um valor de $HbA_{1c} \geq 9\%$ e que estejam dispostos a múltiplas injecções diárias dever-se-ão considerar outros dois esquemas iniciais: insulinas bifásicas ou insulina basal com insulinas pré-prandiais de curta acção.[4] Um esquema de sequenciação de insulinoterapia em doentes com DMT2 pode ser observado na figura 4.

De acordo com a ADA, a EASD[39] e a Norma de Orientação terapêutica da DGS[66] a terapêutica com insulina deverá ser iniciada com a adição de uma insulina basal ao deitar, ou insulina humana de acção intermédia, (NPH), ou análogos de acção prolongada, determir ou glargina. A insulina glargina pode ser administrada também de manhã, se for essa a conveniência do doente.[66] Os análogos de acção prolongada devem ser considerados em doentes com incapacidade que implique a assistência por terceiros, idosos, com cardiopatia isquémica associada, com necessidade de pelo menos duas administrações diárias de insulina humana ou que a terapêutica com NPH induza hipoglicemias frequentes.[66] A premissa que está na base da escolha de uma insulina basal no início do esquema terapêutico é que, a secreção de insulina endógena durante as refeições será ainda suficiente para controlar o aporte glucídico, principalmente se estimulada por ADOs.[82]

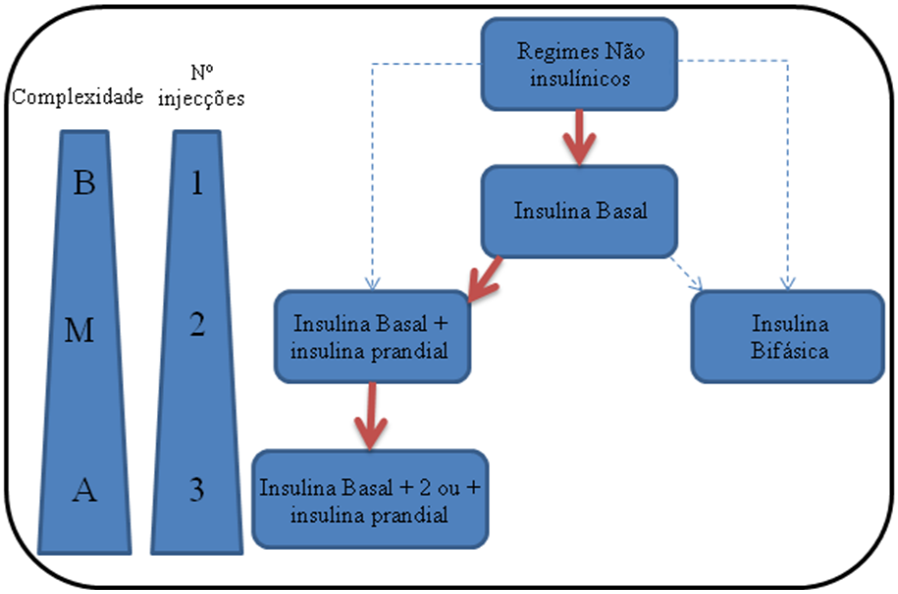

Figura 4 - Sequência das estratégias terapêuticas com insulina.
B: baixa; **M:** moderada; **A:** alta
Fonte: Adaptado de referência 4

Em geral deveremos considerar como primeira opção o uso de NPH.[66, 81] Como referido anteriormente os análogos de insulina de acção prolongada irão ter diversas vantagens em relação à insulina de acção intermédia humana nomeadamente menor risco de hipoglicemia e menor aumento de peso. No entanto devemos contextualizar estas vantagens na grande população de doentes com DMT2 que estamos a tratar: a maioria dos doentes com DMT2 não irá sofrer crises de hipoglicemia durante o tratamento com insulina.[77]

Efectivamente, não são doentes tão susceptiveis a crises de hipoglicemia como os doentes com diabetes mellitus tipo 1 já que a maioria dos doentes com DMT2 tem excesso de peso ou é obeso. Outro forte factor decisivo na escolha da insulina basal deverá ser o preço que poderá não corresponder aos benefícios esperados. Terá de ser uma escolha muito bem ponderada e analisada atendendo à relação custo-benefício dos análogos em comparação com a insulina humana.

Ajustar a dose de insulina a administrar a cada doente é um conceito fundamental na terapêutica da DMT2 com insulina para atingir os objectivos terapêuticos predefinidos.[41] A introdução de insulina deve começar com doses baixas de 0,1-0,2U/Kg/dia (ou 0,3-0,4U/Kg/dia se o doente tiver hiperglicemia mais marcada) numa injecção diária, ao deitar.[4] O ajuste das doses de insulina poderá ser feito pelo próprio doente através de um do inúmeros algoritmos disponíveis que se baseiam no aumento da dose de insulina cada 2-3 dias se a hiperglicemia em jejum persistir além do objectivo estipulado. Em alguns estudos estipularam-se valores de GJ demasiado restritivos principalmente nos braços de terapêuticas intensivas; no entanto, estudos com a GJ alvo <126mg/dL demonstraram praticamente a mesma eficácia no alcance valores de HbA_{1c} <7% que estudos com a GJ alvo <108mg/dL (52% vs 63,2%). Além disso uma GJ alvo menos rígida levará a menos episódios de hipoglicemia.[79, 90]

À medida que o doente se aproxima do objectivo terapêutico os ajustes da dose devem ser mais pequenos e mais distantes no tempo e se o doente tiver hipoglicemia então deverá fazer um ajuste da dose inverso, diminuindo a dose de insulina administrada. Como descrito anteriormente, o doente deverá fazer uma leitura rigorosa e diária da sua glicemia capilar durante esta fase de ajuste das doses.

Este ajuste da terapêutica insulínica poderá ser feito pelo médico se o doente ou cuidadores forem incapazes de o fazer, no entanto, isto implicará um contacto continuado entre o doente

e médico para este avaliar a resposta ao tratamento e decidir sobre o aumento/diminuição da dose.

Há outras opções no tratamento inicial com insulina: insulinas bifásicas e esquemas basal-bólus. O estudo Treating to Target in T2DM (4-T) comparou a eficácia da introdução de três análogos de insulina em doentes cujo tratamento com metformina e sulfonilureias falhou. Neste estudo comparou-se a eficácia da introdução de uma insulina basal ao deitar (determir) com a introdução de insulina bifásica duas vezes por dia (insulina bifásica aspártico 30/70) ou da introdução de insulina acção rápida nas refeições (insulina aspártica), tendo como objectivo terapêutico $HbA_{1c} \leq 6,5$.[90] A redução da HbA_{1c} foi semelhante entre os três grupos de doentes (1,3% grupo insulina bifásica, 1,4% grupo de insulina acção rápida e 1,2% no grupo com insulina basal), no entanto, o número de doentes a atingir valores de HcA_{1c} abaixo de 7% no grupo com insulina bifásica foi substancialmente menor (49,4%) que os doentes sob terapêutica com insulina prandial (67,4%) e insulina basal (63,2%). Estes regimes terapêuticos estão associados a alguns efeitos adversos: hipoglicemia e aumento de peso. No entanto, a percentagem de doentes afectados por estes efeitos irá variar: os regimes usando insulina de acção rápida ou bifásica estão associados a uma aumento dos casos de hipoglicemia (5,7; 3,8 episódios por doente por ano respectivamente) e a um aumento de peso maior (6,4kg e 5,7kg respectivamente) quando comparados com os doentes sob terapêutica com insulina basal (2,7 episódios por doente por ano de hipoglicemia e aumento de peso de 3,6kg).[90] Estes resultados irão apoiar o início da terapêutica com insulina basal associada a hipoglicemiantes não insulínicos como primeira linha pois a maioria dos doentes irá atingir os objectivos terapêuticos associando menores taxas de hipoglicemia e menor ganho de peso do que aqueles que iniciam com insulina bifásica ou de acção rápida.

Há um aspecto fundamental na escolha do esquema terapêutico e efectivamente a maioria dos doentes aceitará melhor um esquema que envolva apenas uma injecção diária antes de deitar

do que três antes de refeições: este é uma das maiores barreiras à terapêutica com insulina.[81] Assim se um menor número de injecções for favorável à adesão à terapêutica por parte do doente, a opção por insulina basal ou bifásicas deverá ser preferida

Como referido anteriormente, o tratamento da DMT2 deverá ser personalizado a cada doente. Haverá assim doentes que irão beneficiar da introdução de insulina bifásica ou esquemas basal-bolus no início da terapêutica com insulina: em doentes com valores de HbA_{1c} >8,5% em que os valores de glicemia pós prandial estão aumentados estas opções deverão ser tidas em conta.[78]

Os esquemas basal-bólus ganharam maior popularidade nos últimos anos em relação às insulinas bifásicas. Efectivamente, os primeiros têm diversas vantagens nomeadamente a flexibilidade da terapêutica: a dose das insulinas rápidas prandiais pode ser ajustada ao tipo de refeição, à hora que o doente quer fazer a refeição e ao exercício físico previsto.[84] Além disso os esquemas basal-bólus serão mais eficazes a diminuir o valor de HbA_{1c} <7% quando comparados com as insulinas bifásicas: num estudo confrontando o tratamento com a insulina bifásica lispro com um regime basal-bólus com glargina e lispro demonstrou-se que a percentagem de doentes a atingir esse valor de HbA_{1c} seria de 54% vs 69% respectivamente.[79] No entanto, se o nosso objectivo terapêutico for mais brando (por ex.: HbA_{1c} <7,5%) então a eficácia dos dois regimes será semelhante com a mesma percentagem de doentes a atingir os objectivos estipulados.[91]

A insulina bifásica poderá ser assim preferida em doentes cujos objectivos terapêuticos não sejam tão rígidos. Além disso as preparações bifásicas terão outras vantagens em relação aos esquemas basal-bólus, nomeadamente, a redução do número de injecções que poderá ir até cinco injecções por dia com os esquemas basal-bólus mais complexos. Também a diminuição da complexidade do esquema terapêutico com insulina bifásica poderá levar o doente e médico a optar por este tratamento em detrimento de um esquema basal-bólus pois poderá

aumentar a c*ompliance* do doente. Estas formulações bifásicas eliminarão a necessidade de preparação e ajuste de múltiplas doses de insulina por dia, simplificando o esquema terapêutico. [82] Os efeitos adversos, hipoglicemia e aumento de peso, não parecem diferir entre as duas terapêuticas se se compararem estratégias em que sejam usadas, nas duas, análogos ou insulinas humanas.[79, 91]

Estes esquemas não devem ser usados por rotina como terapêutica de primeira linha: devem ser reservados para os casos atrás descritos. A insulina de primeira linha a instituir deverá ser a insulina basal associado a ADOs.

INTENSIFICAÇÃO DA TERAPÊUTICA COM INSULINA

Devido à progressiva degradação da função das células β a terapêutica com insulina basal exclusivamente não irá ser suficiente, na maioria dos doentes, para atingir os objectivos terapêuticos estipulados. Efectivamente a dose de insulina basal é ajustada de acordo com os valores pretendidos de GJ; no entanto, se o valor de HbA_{1c} estiver acima do pretendido mesmo com ajuste da dose de insulina basal à GJ em jejum alvo, é provável que a glicemia pós prandial esteja em valores não aceitáveis (> 180mg/L) sublinhando a necessidade de adicionar uma insulina prandial para normalização da glicemia pós prandial e consequentemente do valor de HbA_{1c} preconizado. Outra indicação para intensificar o esquema terapêutico com insulina prandial será o aumento da dose de insulina basal para doses que promovam episódios de hipoglicemia durante a noite ou entre refeições. A adição de insulina prandial e diminuição da dose de insulina basal poderá minimizar estes episódios de hipoglicemia.[4, 81]

A intensificação do esquema terapêutico com insulina poderá ser feito de dois modos: passando para um esquema basal-bólus com a adição de uma ou mais injecções de insulina prandial antes das refeições ou mudar para uma insulina bifásica.[4] Efectivamente a terapêutica exclusiva com insulina basal será suficiente enquanto o doente mantiver algum grau de

secreção endógena de insulina; no entanto, com o declínio da secreção endógena de insulina, a insulina basal não será suficiente para controlar os níveis de glicemia pós prandial sendo assim necessário adicionar uma insulina que seja capaz de controlar a hiperglicemia pós prandial destes doentes.[81]

A intensificação do esquema terapêutico irá permitir um melhor controlo glicémico e diminuir as variações glicémicas ao longo do dia. Um dos grandes obstáculos desta intensificação é a aceitação do doente pois serão necessárias mais injecções diárias, além de complicar o esquema terapêutico.[84] A melhor estratégia deverá ser abordada pelo médico e doente individualizando os prós e contras de cada terapêutica.

Num esquema basal-bólus a introdução da insulina prandial no esquema terapêutico deverá basear-se no perfil glicémico do doente. Inicialmente dever-se-á introduzir uma injecção de insulina prandial antes da refeição com maior aporte de hidratos de carbono, depois, há medida que as necessidades insulínicas vão sendo maiores, poder-se-ão adicionar injecções com insulina prandial antes das outras refeições.[92] O doente poderá ter de fazer quatro a cinco injecções por dia. Assim como tem de haver um ajuste com a insulina basal aos alvos terapêuticos a atingir, também a insulina prandial terá de ser ajustada de acordo com os valores de glicemia pós prandial: no 4-T as doses iniciais de insulina prandial correspondiam a 10% do total de insulina basal mas nunca ultrapassando as 4-6U [90], posteriormente as doses são aumentadas ou mantidas para alcançar uma glicemia pós prandial <180mg/dL.[40]

As vantagens e desvantagens de cada uma das hipóteses de intensificação da terapêutica com insulina já foram expostas. No fim cabe ao médico em conjunto com o doente optar pelo método que trouxer mais vantagens em cada situação específica e não se deve generalizar uma mesma abordagem para todos os doentes: doentes diferentes têm necessidades diferentes.

A chave do sucesso terapêutico passa pelo autocontrolo dos doentes das suas glicemias. O ajuste das doses de insulina está dependente deste controlo e valores de insulina e aqui está a chave para o controlo da doença.

- **Desvantagens da insulinoterapia**

HIPOGLICÉMIA

A hipoglicemia é o factor mais limitativo no atingimento do controlo glicémico em doentes insulinotratados com DMT2. Os factores de risco de hipoglicemia podem ser revistos na tabela 4. No UKPDS a incidência de episódios de hipoglicemia severa em doentes com DMT2 do grupo de terapêutica intensiva insulinotratados foi de 2%-3% por ano.[9] Não é uma percentagem desprezável mas corresponde a menos do que os doentes com diabetes mellitus tipo 1 do grupo

Factores de riscos relacionados com a doença e o doente
• Idade avançada • Desconhecimento dos sinais e sintomas de hipoglicemia • Duracção da insulinoterapia • Antecedentes de hipoglicemia • Antecedentes de complicações microvasculares • Tabagismo • Terapêutica intensiva • DMT2 de longa duração • Baixo IMC
Factores de risco relacionados com o estilo de vida
• Consumo de álcool • Estilo de vida errático saltando refeições • Exercício físico vigoroso
Factores de risco associados a comorbilidades
• Alcoolismo • Condições que mascaram a hipoglicemia (demência, depressão, enfarte do miocárdio, DCV,…) • Atraso mental ou isolamento que podem levar a um atraso no tratamento da hipoglicemia • Insuficiência hepática • Malnutrição ou mal absorção • Polimedicação • Insuficiência renal • Sepsis ou cancro • Doenças endócrinas descompensadas

Tabela 4 - Factores de risco de hipoglicemia.
Fonte: Adaptado de referência 84

(DMT1) de terapêutica intensiva no DCCT (Diabetes Control and Complications Trial).[93] É importante que o médico explique ao doente que o risco de hipoglicemia na DMT2 é bastante inferior ao risco de hipoglicemia em doentes com DMT1. Esta diminuição do risco estará associada à manutenção de secreção endógena residual de insulina e glucagon e à insulinorresistência.[81]

No UKPDS, a frequência de episódios de hipoglicemia em doentes insulinotratados é maior do que nos outros grupos de tratamento, não havendo grandes diferenças entre os doentes obesos e magros. No entanto a maior parte destes episódios de hipoglicemia são leves a moderados.[9] No VADT, ADVANCE e ACCORD os doentes sob terapia intensiva, com objectivos terapêuticos de HbA_{1c} entre 6,3-6,9% (vs 7,0-8,5% no grupo controlo), a incidência de episódios de hipoglicemia severa foi de 2,7-21,2%. Uma percentagem muito maior do que aqueles no grupo controlo onde foram observados episódios de hipoglicemia em 1,5-9,9% dos doentes.[29, 30, 94] A hipoglicemia dependerá em grande parte do objectivo terapêutico definido: quando mais baixo o valor de HbA_{1c} a atingir maior será a probabilidade de um doente ter um episódio de hipoglicemia.

Dentro dos doentes insulinotratados, a probabilidade de ocorrer hipoglicemia dependerá em grande parte do tipo de insulina usado e do esquema terapêutico estabelecido. Como falado anteriormente, as insulinas humana serão responsáveis por uma maior percentagem de casos de hipoglicemia. Os novos análogos de acção prolongada permitem uma redução no risco de hipoglicemia, assim, devem ser indicados em doentes com propensão para episódios de hipoglicemia. Além disso a terapêutica com insulina basal mostrou ser aquela com menor percentagem de hipoglicemia devendo, também por isto, ser preferida. No estudo 4-T comparando-se a introdução de insulina basal com introdução de insulina prandial ou bifásica verificou-se uma percentagem menor de hipoglicemia no grupo tratado com insulina basal (2,7%) que nos outros dois grupos (5,7% e 3,8% respectivamente).[90]

Também e intensificação da terapêutica será responsável por um aumento da incidência de hipoglicemia. A adição de insulina prandial ou mudança para insulina bifásica proporcionam um melhor controlo glicémico mas à custa de maiores percentagens de episódios de hipoglicemia.[81] A individualização é essencial neste aspecto pois doentes com maior risco de desenvolver hipoglicemia deverão ter objectivos terapêuticos mais brandos de modo a não sentirem que estão limitados por este efeito adverso.

Na educação dos doentes é extrema importância alertar os doentes para os sintomas associados à hipoglicemia ensinar como reagir e o que fazer caso estes sintomas se expressem. O ajuste adequado das doses de insulina é essencial na prevenção de episódios de hipoglicemia.

AUMENTO DE PESO

O início da terapêutica com insulina está associado a um aumento de peso. Vários mecanismos foram propostos para explicar este aumento de peso como a diminuição da glicosúria ou o aumento do consumo de pequenos *snacks* para prevenir ou tratar a hipoglicemia, no entanto, os mecanismos específicos para este aumento de peso ainda não estão bem esclarecidos.[81] Pensa-se que o aumento de peso é directamente proporcional ao número de injecções diárias.[95]

Como observado em relação à hipoglicemia, também o aumento de peso vai variar consoante o tipo de insulina usado e o esquema terapêutico usado. No estudo 4-T, comparando a introdução de análogos de insulina basal, prandial ou bifásica, demonstrou-se que com insulina basal se verifica um menor aumento de peso (3,6kg); com insulina prandial e bifásica o aumento de peso é superior (6,4kg e 5,7kg respectivamente).[90] Comparando as insulinas basais, concluiu-se que a insulina glargina e NHP levam a um aumento de peso semelhante.[32, 87] Por outro lado o tratamento com insulina determir parece condicionar um menor aumento

de peso quando comparada tanto com a NHP e com a glargina.[79] A etiologia deste menor aumento de peso com a insulina determir é ainda desconhecida.

Um factor que pode influenciar o ganho de peso e deve ser pensado na prescrição terapêutica é a associação de insulina com antihiperglicemiantes não insulínicos: se o aumento de peso é uma preocupação então não se deve associar certos fármacos à insulina que irão potenciar este aumento de peso como as sulfonilureias e glitazonas devendo-se optar pela associação com metformina ou inibidores da DPP4 que não promovem aumento de peso.[32] Os agonistas dos receptores da GLP-1 são a melhor opção em relação ao aumento de peso já que proporcionam uma diminuição do peso que irá contrabalançar este efeito adverso da insulina. De facto verificou-se que adicionando exenatide a insulina basal irá haver uma redução de 1,8kg.[88]

8. Barreiras no uso de insulina

A resistência à iniciação da terapêutica com insulina é comum: tanto os doentes como médicos têm receios e ideias erradas sobre a insulina que levarão muitas vezes ao atraso do início da terapêutica. Este atraso poderá condicionar a exposição do doente a níveis de hiperglicemia por períodos prolongados de tempo que poderão ser deletérios contribuindo para o desenvolvimento de lesões micro e macrovasculares.

Barreiras associadas aos doentes

No UKPDS verificou-se que 27% dos doentes recusou inicialmente a terapêutica com insulina.[9] Num outro estudo, 28% dos doentes afirmou que não iriam iniciar a terapêutica com insulina se esta fosse prescrita, sendo que outros 24% dos doentes de mostraram relutantes em iniciar este tratamento.[96] Esta resistência ao início do tratamento terá uma base psicológica e resultará de ideias erróneas sobre as implicações do tratamento com insulina na qualidade e estilo de vida. Pode-se considerar várias causas para esta resistência, nomeadamente barreiras físicas como o medo de injecções e as preocupações com o aumento de peso e o risco de hipoglicemia.[96] Por outro lado há as barreiras psicológicas que serão talvez as mais difíceis de ultrapassar. Muitos doentes associam a evolução para a terapêutica com insulina a uma falha pessoal. O facto de necessitar de insulina representa uma incapacidade do próprio doente em controlar a sua doença representando esta evolução uma derrota pessoal.[97] A característica negativa que mais se destaca na distinção entre doentes motivados para iniciar insulina e doentes que a recusam é a crença que esta evolução na terapêutica terá por base uma falha do próprio doente no controlo da doença.[96] Há diversas maneiras de evitar este sentimento nos doentes: desde cedo se deve evitar "ameaçar" os doentes que não aderem a outras terapêuticas com insulina pois se estes alguma vez necessitarem de iniciar terapêutica com insulina pensarão nesta como um castigo, algo mau. O médico deve, desde o início, explicar ao doente que a necessidade de insulina é uma característica da progressão natural da doença. Se o

doente perceber que a introdução de insulina é natural no decurso da doença a adesão a esta terapêutica será mais fácil. Além disto, os doentes poderão também pensar na terapêutica com insulina como um forte condicionante das suas vidas impondo restrições e limitando as prespectivas de futuro.[97] 44% dos doentes não se sentem capazes de lidar com as exigências associadas à terapêutica com insulina[96] nomeadamente na determinação de doses e auto injecção em tempos específicos. Sobre este aspecto é de extrema importância o ensino cuidadoso e paciente dos doentes. O estigma social poderá também embaraçar os doentes pois muitos doentes sentem-se constrangidos de se injectar em se público já que este acto está associado à toxicodependência entre outros.[97] Para ultrapassar esta conotação negativa os doentes devem ser aconselhados a dar a injecção num local mais privado.

Barreiras associadas aos médicos e outros profissionais de saúde

O tratamento e seguimento dos doentes com DMT2 é da responsabilidade dos médicos de clínica geral e a maior parte destes estão atentos e informados sobre os objectivos terapêuticos que cada doente deve atingir, no entanto, as estratégias terapêuticas usadas são muitas vezes inconsistentes e inadequadas. Um dos factores para esta inadequada gestão da DMT2 é a resistência à introdução de insulina nos esquemas terapêuticos dos doentes: no estudo DAWN (Diabetes, Attitudes, Wishes and Needs) verificou-se que os médicos de clínica geral e familiar estarão mais inclinados para atrasar o início da terapêutica com insulina.[98] Esta resistência por parte dos médicos pode ter origem tanto por factores psicológicos como práticos. As preocupações psicológicas incluem a crença de risco acrescido para os doentes com a terapêutica com insulina (aumento de peso em doentes já com excesso de peso, risco de hipoglicemia e aumento do risco metabólico) e dúvidas sobre a capacidade de adesão à terapêutica por parte do doente (tanto pela exigência e complexidade dos regimes terapêuticos como pela não compliance dos doentes). O nível de escolaridade e socioeconómico muitas vezes é limitação por parte dos médicos para evoluírem na terapêutica optando por esquemas

terapêuticos mais simples. Quanto às preocupações práticas vão desde saber lidar com a ansiedade do doente em relação à evolução terapêutica até à gestão de recursos pois o início da terapêutica com insulina requer profissionais com formação específica e com disponibilidade para ensinar e educar os doentes sobre esta terapêutica.[97] Estas preocupações, no entanto, são exageradas e infundadas. Em relação ao risco CV não há evidência que a insulina exponha o doente a risco acrescido, antes pelo contrário já que esta irá ter efeitos benéficos por exemplo baixando os níveis de triglicerídeos e aumentando os níveis de HDL.[39] Por outro lado é importante perceber que os efeitos adversos inerentes à insulinoterapia, aumento de peso e hipoglicemia, têm de ser relativizados já que aumento de peso associado é modesto (2-4kg) e inversamente proporcional ao peso inicial do doente. Quanto aos episódios de hipoglicemia, são pouco frequentes e a maior parte são ligeiros a moderados não necessitando ajuda de outra pessoa para recuperação.[4] Em relação às preocupações relacionadas com a educação dos doentes é obvio que ensinar o doente irá requerer algum tempo e paciência, tanto dos médicos como outros profissionais de saúde, mas na realidade não será um desafio tão complicado já que a maior parte dos doentes consegue perceber e aplicar o esquema terapêutico quando explicado.[96] Há contudo algumas exepções que devem ser tidas em conta: doentes com défices cognitivos, dificuldades motoras nomeadamente na destreza de manuseamento e cegos vão depender do tratamento por terceiros, logo a adaptação do esquema terapêutico deve ser tido em conta de acordo com as suas limitações e disponibilidade. Muitas vezes os próprios médicos são afectados negativamente pelas barreiras à insulinoterapia dos doentes. No DAWN demonstrou-se que o facto de os doentes demonstrarem receio pelo início da terapêutica com insulina por causa do medo das injecções ou a preferência destes pela manutenção de outras terapêuticas que não a insulínica representa uma barreira *major* à prescrição de insulina. Por outro lado também os médicos poderão ser responsáveis por barreiras associadas ao doente nomeadamente a culpabilização pela

necessidade de iniciar terapêutica com insulina já que mais de metades dos médicos referem-se à insulina como uma consequência da não *compliance* dos doentes.[98]

É de extrema importância que tanto as barreiras dos doentes como as dos médicos sejam ultrapassadas para que a implementação da terapêutica seja pacífica e facilitada. Uma boa relação médico-doente é a base para a criação de empatia e confiança necessários para influenciar o doente tanto na adesão como na evolução da terapêutica. Também o médico deverá personalizar os cuidados de saúde para o doente que está a tratar atendendo a uma multiplicidade de factores que individualizam cada pessoa nomeadamente crenças, preocupações, condições socioeconómicas entre muitos outros.

9. Futuro

A investigação e desenvolvimento de terapias sobre a DMT2 está em constante evolução. Actualmente estão a ser desenvolvidos novos análogos de insulina tentando sempre alcançar o perfil mais fisiológico possível da insulina endógena.

A insulina Degludec é um novo análogo de acção ultra prolongada que forma multi hexâmeros depois da injecção subcutânea havendo posteriormente uma dissociação continua e lenta dos monómeros de insulina para a corrente sanguínea. Este mecanismo de acção único permitirá uma semi-vida de mais de 24 horas e menor frequência de episódios de hipoglicemia. Além disso permite uma diminuição na variabilidade farmacodinâmica entre doentes e no mesmo doente.[99] Também está a ser desenvolvida uma formulação com uma mistura de insulina degludec e insulina aspártica (Degludec Plus) que além de cobrir as necessidades diárias de insulina irá oferecer cobertura prandial permitindo uma maior flexibilidade sem comprometer o controlo glicémico e segurança.[100]

No que diz respeito às insulinas prandiais também estão a ser feitos esforços no sentido de desenvolver uma insulina com um início de acção mais rápido e que permitam um melhor controlo glicémico pós prandial. Linjeta (antes conhecido como VIAject) é uma nova insulina humana de acção ultra rápida cuja formulação contêm EDTA e ácido cítrico permitindo assim dissociação mais rápida dos hexâmeros de insulina em monómeros. Isto permitirá uma absorção e início de acção mais rápidos do que a insulina humana regular e os análogos de acção rápida. Esta insulina poderá ter vantagens oferecendo um melhor controlo glicémico pós prandial enquanto diminui a hipoglicemia pós prandial, nomeadamente em doentes a fazer terapêutica com bomba de perfusão de insulina[101]

Há outro novo conceito que está a ser desenvolvido: a co-administração de hialuronidase com insulina prandial (rHuPH20). Esta mistura irá acelerar a velocidade de absorção da insulina regular e da insulina lispro. A hialuronidase já é usada como adjuvante para aumentar a

absorção e dispersão de outras moléculas injectáveis. Com a insulina irá funcionar do mesmo modo favorecendo a dissociação dos hexâmeros de insulina aumentando assim a velocidade de absorção e o encurtando o pico de acção. Esta insulina recombinada cm hialuronidase parece promover um perfil mais fisiológico na resposta à incursão de nutrientes nas refeições.[102]

Além destes avanços no desenvolvimento de novas insulinas, também se explora outros métodos de administração que não por injecção subcutânea. Está em desenvolvimento uma insulina ultra rápida inalada, Afrezza (insulina Technosphere®). Já esteve no mercado uma outra insulina inalada, Exubera®, mas que foi retirada em poucos anos não tendo demonstrado eficácia superior às formulações injectaveis além de demonstrar diversos inconvenientes no método de administração nomeadamente alterações da função pulmonar e inconveniência no transporte do inalador. Por outro lado a insulina technosphere é decomposta em monómeros resultando num pico de acção mais rápido (14 minutos para afrezza vs 49 minutos para exubera). Isto permitirá um perfil de acção mais fisiológico diminuindo o risco de hipoglicemia e o aumento de peso verificado com as outras insulinas prandiais, melhorando o controlo pós prandial.[103] O dispositivo de inalação, por outro lado, é muito mais fácil de usar e transportar que o dispositivo usado para a exubera tornando esta insulina mais apelativa. Esta poderá ser uma hipótese escolhida por doentes que resistem ao tratamento da DMT2 com insulina por terem medo das injecções.

Além do desenvolvimento de novas insulinas com perfil mais fisiológico há uma mudança que é iminente na terapêutica da DMT2. As patentes de proteção dos análogos de insulina irão expirar (nomeadamente Humalog–lispro que expira em 2013) e irão começar a aparecer as insulinas biossimilares. As insulinas biosimilares são complexas pois a insulina tem uma estrutura muito complexa e uma janela terapêutica muito estreita, além disso a dosagem irá depender da qualidade do dispositivo de administração.[104]

A investigação e desenvolvimento deste campo deve continuar e deve ser incentivada pois os doentes com DMT2 enfrentam já um grande desafio na sua vida de gestão e controlo da sua doença e esta tarefa poderá ser facilitada e menos penosa com o desenvolvimento de novas formulações com perfil mais fisiológico assim como o desenvolvimento de novos métodos de administração. A melhoria da qualidade de vida salvaguardando a segurança dos doentes deve ser o objetivo principal do desenvolvimento e evolução das terapêuticas.

10. Conclusões

A DMT2 é uma doença crónica que cursa com uma fisiopatologia muito característica associando uma diminuição de secreção de insulina por disfunção das células β, um aumento da resistência dos tecidos periféricos à acção da insulina e um aumento da produção hepática de glicose. Estas características levarão ao desenvolvimento de uma hiperglicemia crónica. As alterações associadas à DMT2 irão levar ao desenvolvimento de complicações micro e macrovasculares além de se associarem a um alargado espectro de doenças neoplásicas, insuficiência hepática e doenças psiquiátricas potencialmente graves.

O controlo glicémico é parte fundamental do tratamento do doente estando já estabelecido o benefício da diminuição da HbA_{1c} em relação à prevenção e controlo das complicações microvasculares. Por outro lado é importante adequarmos as acções terapêuticas a cada doente de modo a potenciar os seus benefícios minimizando os efeitos adversos inerentes. O tratamento intensivo de doentes com DMT2 nem sempre está associado a efeitos benéficos para o doente e a redução da DCV parece ser pouco significativa em doentes sob esta terapêutica. Além disso, doentes tratados intensivamente estão mais sujeitos aos efeitos adversos dos fármacos sendo muitas vezes inadequada a exposição dos doentes à iatrogenia em relação aos potenciais benefícios. É importante adequarmos os esforços terapêuticos ao doente em questão.

O tratamento da DMT2 é cada vez mais complexo e as opções terapêuticas são cada vez mais diversificadas. Efectivamente os médicos são postos perante uma panóplia de fármacos com diferentes modos de acção, efeitos adversos e vantagens e a escolha entre estes é muitas vezes complicada.

Embora a maior parte dos doentes inicie o tratamento recorrendo a alterações do estilo de vida e a fármacos hipoglicemiantes não insulínicos, estes eventualmente irão falhar na manutenção dos objectivos glicémicos. Uma grande percentagem dos doentes com DMT2 irá necessitar de

insulina para controlo da hiperglicemia e manutenção dos objectivos terapêuticos. A necessidade de insulina advém do caracter progressivo da doença que culmina com exaustão das células β pancreáticas e insuficiência total de insulina.

Muitas preocupações, tanto da parte do médico como dos doentes, podem atrasar o início da insulinoterapia nomeadamente o receio dos efeitos adversos como a hipoglicemia e o aumento do peso. Há também uma forte componente psicológica associada a esta resistência à insulina. Estas barreiras devem ser ultrapassadas no sentido de alcançar os objectivos terapêuticos e manter o controlo glicémico evitando a exposição a períodos prolongados de hiperglicemia que são deletérios para os doentes.

Em geral, a instituição da terapêutica com insulina deve começar com a adição de uma insulina basal, para optimizar a GJ, a hipoglicemiantes não insulínicos. Progressivamente poderá ser necessária a introdução de insulinas prandiais ou passar para insulinas bifásicas para normalizar a glicemia pós prandial. A escolha das insulinas a usar deverá basear-se nas características do fármaco e do doente mas também no custo da insulina. Embora muitos estudos suportem que os análogos de insulina são melhores opções terapêuticas que as insulinas humanas, pelo perfil mais fisiológico e menos efeitos adversos, a relação custo benefício não parece ser assim tão evidente. Assim, os doentes devem iniciar o tratamento com insulina com uma injecção da insulina basal humana. Os análogos de acção prolongada, sendo mais dispendiosos e com benefícios ligeiros, deverão ser reservados para casos específicos como a predisposição para crises de hipoglicemia e a necessidade de duas injecções diárias de insulina basal humana. A introdução de insulinas prandiais ou a passagem para insulinas bifásicas deve adaptar-se a cada doente: embora os esquemas basal-bólus sejam mais flexíveis permitindo adaptar as doses de insulina prandial à qualidade e quantidade de refeição e ao exercício físico irão tornar os esquemas terapêuticos mais complexos e podem aumentar o número de injecções diárias para 4 ou 5. Já as insulinas bifásicas não permitem

um estilo de vida tão flexível impondo alguma regra nas refeições mas simplificam o esquema a seguir pelos doentes o que poderá aumentar a compliance. Os análogos de curta duração são vantajosos em relação à insulina regular humana pois a sua absorção é mais rápida condicionando menos episódios de hipoglicemia pós prandial. Além disso podem ser administrados mais próximos das refeições, o que permitirá ao doente maior flexibilidade nos horários de administração da insulina. No entanto, o preço elevado dos análogos irá condicionar a preferência pelas insulinas humanas. Também com as insulinas bifásicas enfrentamos a mesma dicotomia.

O tratamento com insulina não deve ser encarado como uma derrota nem como uma falha no tratamento dos doentes com DMT2, é uma inevitabilidade para a maioria dos doentes e os médicos devem estar familiarizados com as opções terapêuticas disponíveis de modo a, juntamente com o doente, decidir sobre a melhor estratégia a seguir atendendo às características do doente e da doença.

11. Referencias

1. Gardete-Correia L, Boavida JM, Raposo JF, Mesquita AC, Fona C, Carvalho R, et al. First diabetes prevalence study in Portugal: PREVADIAB study. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. 2010; **27**(8): 879-81.

2. Herman WH. The economics of diabetes prevention. The Medical clinics of North America. 2011; **95**(2): 373-84, viii.

3. Diabetes: Factos e Números 2011 − Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes; 2011.

4. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes care. 2012; **35**(6): 1364-79.

5. DeFronzo RA. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and coronary artery disease: a complex metabolic web. Journal of cardiovascular pharmacology. 1992; **20 Suppl 11**: S1-16.

6. Kazlauskaite R, Fogelfeld L. Insulin therapy in type 2 diabetes. Disease-a-month : DM. 2003; **49**(6): 377-420.

7. Leahy JL, Hirsch IB, Peterson KA, Schneider D. Targeting beta-cell function early in the course of therapy for type 2 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab. 2010; **95**(9): 4206-16.

8. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998; **352**(9131): 854-65.

9. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998; **352**(9131): 837-53.

10. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group. Diabetes. 1995; **44**(11): 1249-58.

11. Meier JJ, Butler PC. Insulin secretion. In: DeGroot LJJJ, editor. Endocrinology. 5 th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 961-73.

12. Finegood DT, Scaglia L, Bonner-Weir S. Dynamics of beta-cell mass in the growing rat pancreas. Estimation with a simple mathematical model. Diabetes. 1995; **44**(3): 249-56.

13. Shimizu M, Hayashi T, Saitoh Y, Ohta K, Itoh H. Postmortem autolysis in the pancreas: multivariate statistical study. The influence of clinicopathological conditions. Pancreas. 1990; **5**(1): 91-4.

14. Chari ST, Zapiach M, Yadav D, Rizza RA. Beta-cell function and insulin resistance evaluated by HOMA in pancreatic cancer subjects with varying degrees of glucose intolerance. Pancreatology. 2005; **5**(2-3): 229-33.

15. Saisho Y, Butler AE, Meier JJ, Monchamp T, Allen-Auerbach M, Rizza RA, et al. Pancreas volumes in humans from birth to age one hundred taking into account sex, obesity, and presence of type-2 diabetes. Clin Anat. 2007; **20**(8): 933-42.

16. Harris MI. Epidemiologic studies on the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). Clinical and investigative medicine Medecine clinique et experimentale. 1995; **18**(4): 231-9.

17. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. Diabetes. 2003; **52**(1): 102-10.

18. Lorenzo A, Razzaboni B, Weir GC, Yankner BA. Pancreatic islet cell toxicity of amylin associated with type-2 diabetes mellitus. Nature. 1994; **368**(6473): 756-60.

19. Biarnes M, Montolio M, Nacher V, Raurell M, Soler J, Montanya E. Beta-cell death and mass in syngeneically transplanted islets exposed to short- and long-term hyperglycemia. Diabetes. 2002; **51**(1): 66-72.

20. Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, Giacca A. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. Endocrine reviews. 2002; **23**(2): 201-29.

21. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes care. 1991; **14**(3): 173-94.

22. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. The New England journal of medicine. 2010; **362**(9): 800-11.

23. Fuller JH, McCartney P, Jarrett RJ, Keen H, Rose G, Shipley MJ, et al. Hyperglycaemia and coronary heart disease: the Whitehall study. Journal of chronic diseases. 1979; **32**(11-12): 721-8.

24. Haffner SM, Hanley AJ. Do increased proinsulin concentrations explain the excess risk of coronary heart disease in diabetic and prediabetic subjects? Circulation. 2002; **105**(17): 2008-9.

25. Andrews WJ, Vasquez B, Nagulesparan M, Klimes I, Foley J, Unger R, et al. Insulin therapy in obese, non-insulin-dependent diabetes induces improvements in insulin action and secretion that are maintained for two weeks after insulin withdrawal. Diabetes. 1984; **33**(7): 634-42.

26. Garvey WT, Olefsky JM, Griffin J, Hamman RF, Kolterman OG. The effect of insulin treatment on insulin secretion and insulin action in type II diabetes mellitus. Diabetes. 1985; **34**(3): 222-34.

27. Henry RR, Gumbiner B, Ditzler T, Wallace P, Lyon R, Glauber HS. Intensive conventional insulin therapy for type II diabetes. Metabolic effects during a 6-mo outpatient trial. Diabetes care. 1993; **16**(1): 21-31.

28. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ. 2000; **321**(7258): 405-12.

29. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. The New England journal of medicine. 2008; **358**(24): 2545-59.

30. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. The New England journal of medicine. 2008; **358**(24): 2560-72.

31. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. Diabetologia. 2009; **52**(11): 2288-98.

32. Donner T, Munoz M. Update on insulin therapy for type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2012; **97**(5): 1405-13.

33. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. The New England journal of medicine. 2008; **359**(15): 1577-89.

34. Investigators TOT. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. The New England journal of medicine. 2012.

35. Tsapas A, Matthews DR. N of 1 trials in diabetes: making individual therapeutic decisions. Diabetologia. 2008; **51**(6): 921-5.

36. Standards of medical care in diabetes--2011. Diabetes care. 2011; **34 Suppl 1**: S11-61.

37. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. Diabetes care. 2009; **32**(1): 187-92.

38. Reaven PD, Moritz TE, Schwenke DC, Anderson RJ, Criqui M, Detrano R, et al. Intensive glucose-lowering therapy reduces cardiovascular disease events in veterans affairs diabetes trial participants with lower calcified coronary atherosclerosis. Diabetes. 2009; **58**(11): 2642-8.

39. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia. 2009; **52**(1): 17-30.

40. Standards of medical care in diabetes--2012. Diabetes care. 2012; **35 Suppl 1**: S11-63.

41. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. Annals of internal medicine. 2011; **154**(8): 554-9.

42. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, Clark NG, Costa F, Eckel R, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. Diabetes care. 2007; **30**(1): 162-72.

43. Norris SL, Lau J, Smith SJ, Schmid CH, Engelgau MM. Self-management education for adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of the effect on glycemic control. Diabetes care. 2002; **25**(7): 1159-71.

44. Funnell MM, Brown TL, Childs BP, Haas LB, Hosey GM, Jensen B, et al. National Standards for diabetes self-management education. Diabetes care. 2011; **34 Suppl 1**: S89-96.

45. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2003; **289**(1): 76-9.

46. Maggio CA, Pi-Sunyer FX. The prevention and treatment of obesity. Application to type 2 diabetes. Diabetes care. 1997; **20**(11): 1744-66.

47. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson JL, Garg A, et al. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. Diabetes care. 2003; **26 Suppl 1**: S51-61.

48. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. WMJ : official publication of the State Medical Society of Wisconsin. 1998; **97**(9): 20-1, 4-5, 7-37.

49. Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, Apovian CM, Clark NG, Franz MJ, et al. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. Diabetes care. 2008; **31 Suppl 1**: S61-78.

50. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. The New England journal of medicine. 2002; **346**(6): 393-403.

51. Krentz AJ, Bailey CJ. Oral antidiabetic agents: current role in type 2 diabetes mellitus. Drugs. 2005; **65**(3): 385-411.

52. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. JAMA : the journal of the American Medical Association. 1999; **281**(21): 2005-12.

53. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes, obesity & metabolism. 2011; **13**(3): 221-8.

54. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2010; **303**(14): 1410-8.

55. Krentz AJ, Ferner RE, Bailey CJ. Comparative tolerability profiles of oral antidiabetic agents. Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience. 1994; **11**(4): 223-41.

56. Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, Goldsmith CH, Clase CM. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. Diabetes care. 2007; **30**(2): 389-94.

57. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. The New England journal of medicine. 2008; **358**(6): 580-91.

58. Saúde DGd. Abordagem terapêutica farmacológica na diabetes mellitus tipo 2. 2011.

59. Day C. Thiazolidinediones: a new class of antidiabetic drugs. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. 1999; **16**(3): 179-92.

60. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. The New England journal of medicine. 2006; **355**(23): 2427-43.

61. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, De Grauw WJ. Alpha-glucosidase inhibitors for people with impaired glucose tolerance or impaired fasting blood glucose. Cochrane Database Syst Rev. 2006; (4): CD005061.

62. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. Gastroenterology. 2007; **132**(6): 2131-57.

63. Nauck MA, Vilsboll T, Gallwitz B, Garber A, Madsbad S. Incretin-based therapies: viewpoints on the way to consensus. Diabetes care. 2009; **32 Suppl 2**: S223-31.

64. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. Diabetes care. 2005; **28**(5): 1092-100.

65. Jabbour S. Primary care physicians and insulin initiation: multiple barriers, lack of knowledge or both? International journal of clinical practice. 2008; **62**(6): 845-7.

66. Saúde DGd. Insulinoterapia na Diabetes Mellitus tipo 2. Direção Geral de Saúde; 2011.

67. Type 2 Diabetes: National Clinical Guideline for Management in Primary and Secondary Care (Update). London; 2008.

68. Siebenhofer-Kroitzsch A, Horvath K, Plank J. Insulin analogues: too much noise about small benefits. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2009; **180**(4): 369-70.

69. Zammitt NN, Frier BM. Hypoglycemia in type 2 diabetes: pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. Diabetes care. 2005; **28**(12): 2948-61.

70. Raskin P, Allen E, Hollander P, Lewin A, Gabbay RA, Hu P, et al. Initiating insulin therapy in type 2 Diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. Diabetes care. 2005; **28**(2): 260-5.

71. Lasserson DS, Glasziou P, Perera R, Holman RR, Farmer AJ. Optimal insulin regimens in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. Diabetologia. 2009; **52**(10): 1990-2000.

72. Blonde L. Current antihyperglycemic treatment guidelines and algorithms for patients with type 2 diabetes mellitus. The American journal of medicine. 2010; **123**(3 Suppl): S12-8.

73. Rosenstock J, Sugimoto D, Strange P, Stewart JA, Soltes-Rak E, Dailey G. Triple therapy in type 2 diabetes: insulin glargine or rosiglitazone added to combination therapy of sulfonylurea plus metformin in insulin-naive patients. Diabetes care. 2006; **29**(3): 554-9.

74. Brown JB, Nichols GA, Perry A. The burden of treatment failure in type 2 diabetes. Diabetes care. 2004; **27**(7): 1535-40.

75. Yki-Jarvinen H, Esko N, Eero H, Marja-Riitta T. Clinical benefits and mechanisms of a sustained response to intermittent insulin therapy in type 2 diabetic patients with secondary drug failure. The American journal of medicine. 1988; **84**(2): 185-92.

76. Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, Catalano PM, Conway DL, Coustan DR, et al. Managing preexisting diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care. Diabetes care. 2008; **31**(5): 1060-79.

77. Holleman F, Gale EA. Nice insulins, pity about the evidence. Diabetologia. 2007; **50**(9): 1783-90.

78. Heise T, Pieber TR. Towards peakless, reproducible and long-acting insulins. An assessment of the basal analogues based on isoglycaemic clamp studies. Diabetes, obesity & metabolism. 2007; **9**(5): 648-59.

79. Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Schernthaner G. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. Diabetologia. 2008; **51**(3): 408-16.

80. Bazzano LA, Lee LJ, Shi L, Reynolds K, Jackson JA, Fonseca V. Safety and efficacy of glargine compared with NPH insulin for the treatment of Type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. 2008; **25**(8): 924-32.

81. Swinnen SG, Hoekstra JB, DeVries JH. Insulin therapy for type 2 diabetes. Diabetes care. 2009; **32 Suppl 2**: S253-9.

82. LaSalle JR. Empowering patients during insulin initiation: a real-world approach. The Journal of the American Osteopathic Association. 2010; **110**(2): 69-78.

83. Mannucci E, Monami M, Marchionni N. Short-acting insulin analogues vs. regular human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. Diabetes, obesity & metabolism. 2009; **11**(1): 53-9.

84. Hamaty M. Insulin treatment for type 2 diabetes: when to start, which to use. Cleveland Clinic journal of medicine. 2011; **78**(5): 332-42.

85. Hajheydari Z, Kashi Z, Akha O, Akbarzadeh S. Frequency of lipodystrophy induced by recombinant human insulin. European review for medical and pharmacological sciences. 2011; **15**(10): 1196-201.

86. Korytkowski M, Niskanen L, Asakura T. FlexPen: addressing issues of confidence and convenience in insulin delivery. Clinical therapeutics. 2005; **27 Suppl B**: S89-100.

87. Riddle MC. Combined therapy with insulin plus oral agents: is there any advantage? An argument in favor. Diabetes care. 2008; **31 Suppl 2**: S125-30.

88. Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC, Heilmann CR, Lewis MS, Kwan AY, et al. Use of twice-daily exenatide in Basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. Annals of internal medicine. 2011; **154**(2): 103-12.

89. Charbonnel B, DeFronzo R, Davidson J, Schmitz O, Birkeland K, Pirags V, et al. Pioglitazone use in combination with insulin in the prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events study (PROactive19). J Clin Endocrinol Metab. 2010; **95**(5): 2163-71.

90. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, Levy JC, Darbyshire JL, Keenan JF, et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. The New England journal of medicine. 2009; **361**(18): 1736-47.

91. Rosenstock J, Ahmann AJ, Colon G, Scism-Bacon J, Jiang H, Martin S. Advancing insulin therapy in type 2 diabetes previously treated with glargine plus oral agents: prandial premixed (insulin lispro protamine suspension/lispro) versus basal/bolus (glargine/lispro) therapy. Diabetes care. 2008; **31**(1): 20-5.

92. Davidson MB, Raskin P, Tanenberg RJ, Vlajnic A, Hollander P. A stepwise approach to insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and basal insulin treatment failure. Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. 2011; **17**(3): 395-403.

93. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The New England journal of medicine. 1993; **329**(14): 977-86.

94. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. The New England journal of medicine. 2009; **360**(2): 129-39.

95. Yki-Jarvinen H. Combination therapies with insulin in type 2 diabetes. Diabetes care. 2001; **24**(4): 758-67.

96. Polonsky WH, Fisher L, Guzman S, Villa-Caballero L, Edelman SV. Psychological insulin resistance in patients with type 2 diabetes: the scope of the problem. Diabetes care. 2005; **28**(10): 2543-5.

97. Peyrot M, Rubin RR, Khunti K. Addressing barriers to initiation of insulin in patients with type 2 diabetes. Primary care diabetes. 2010; **4 Suppl 1**: S11-8.

98. Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T, Skovlund SE, Snoek FJ, Matthews DR, et al. Resistance to insulin therapy among patients and providers: results of the cross-national Diabetes Attitudes, Wishes, and Needs (DAWN) study. Diabetes care. 2005; **28**(11): 2673-9.

99. Zinman B, Fulcher G, Rao PV, Thomas N, Endahl LA, Johansen T, et al. Insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin, once a day or three times a week versus insulin glargine once a day in patients with type 2 diabetes: a 16-week, randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet. 2011; **377**(9769): 924-31.

100. Ma Z, Parkner T, Christiansen JS, Laursen T. IDegAsp: a novel soluble insulin analogs combination. Expert opinion on biological therapy. 2012; **12**(11): 1533-40.

101. Steiner S, Hompesch M, Pohl R, Simms P, Flacke F, Mohr T, et al. A novel insulin formulation with a more rapid onset of action. Diabetologia. 2008; **51**(9): 1602-6.

102. Muchmore DB, Vaughn DE. Review of the mechanism of action and clinical efficacy of recombinant human hyaluronidase coadministration with current prandial insulin formulations. Journal of diabetes science and technology. 2010; **4**(2): 419-28.

103. Neumiller JJ, Campbell RK, Wood LD. A review of inhaled technosphere insulin. The Annals of pharmacotherapy. 2010; **44**(7-8): 1231-9.

104. Kramer I, Sauer T. The new world of biosimilars: what diabetologists need to know about biosimilar insulins. The British Journal of Diabetes & Vascular Disease. 2010; **10**(4): 163-71.