

Diabetes Mellitus Tipo 2: Insulinização

*Autoria: Sociedade Brasileira de Endocrinologia e
Metabolismo
Associação Brasileira de Nutrologia*

Elaboração Final: 31 de março de 2011

Participantes: Macedo G, Moura F, Soriano EA, Ribas DF,
Andrada NC

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DE MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Foram revisados artigos nas bases de dados do MEDLINE (PubMed) e outras fontes de pesquisa, sem limite de tempo. A estratégia de busca utilizada baseou-se em perguntas estruturadas na forma P.I.C.O. (das iniciais “Paciente”, “Intervenção”, “Controle”, “Outcome”). Foram utilizados como descritores: *Diabetes Mellitus, Type 2, Diabetes Mellitus, Diabetes Complications, Postprandial Period, Blood Glucose/analysis, Hemoglobin A, Glycosylated; Hyperglycemia, Hypoglycemia, Hypoglycemia/chemically induced, Iatrogenic Disease, Drug Therapy, Drug Therapy, Combination, Drug Administration Schedule, Diet Therapy, Hypoglycemic Agents/therapeutic use, Hypoglycemic/adverse effects, Insulin, Insulin/administration & dosage*, Insulin/standards, Insulin/therapeutic use, Insulin/adverse effects, Insulin/analog & derivatives*, Risk, Hypoglycemia/drug effects, Weight Gain/drug effects, Weight Loss, Obesity, Adiposity*, Adipose Tissue, Body Mass Index, Body Weight*. Após obtenção do texto completo e avaliação crítica dos trabalhos recuperados, foram selecionados os artigos relativos às perguntas que originaram as evidências que fundamentaram a presente diretriz. Para aumentar a sensibilidade da busca, outras referências foram obtidas de forma não sistemática, por meio de artigos citados nas referências dos artigos da busca que mostravam ter importância para a presente diretriz.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Apresentar as melhores recomendações aos especialistas e generalistas sobre as indicações do uso da insulina no diabético tipo 2, apontando os benefícios da terapêutica e alertando sobre os danos da não iniciação da terapêutica, quando já estiver indicada.

CONFLITO DE INTERESSE:

Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 11.

INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença crônica que requer contínua atenção médica, além de investimento em programas de educação em diabetes, para diminuir as complicações crônicas, melhorar a aderência ao tratamento e a qualidade de vida dos portadores dessa doença.

1. POR QUE INSULINIZAR O DIABÉTICO TIPO 2 ?

A função das células β diminui com o decorrer do tempo de doença, e desde a publicação do *United Kingdom Prospective Diabetes Study* – UKPDS^{1,2}(A) ficou evidente que existe perda gradual e progressiva do controle glicêmico, independente do tratamento instituído (dieta, sulfonilureias e metformina - que eram as drogas disponíveis na época), e a necessidade do uso de insulina ao longo da doença, em diabéticos tipo 2. Nesse estudo, com seis anos de acompanhamento, 53% dos pacientes em uso de sulfonilureia necessitaram de insulina, para melhor controle da glicemia²(A). Comparando pacientes diabéticos tipo 2 recém diagnosticados e randomizados para receber desde início insulina ou tratamento medicamentoso via oral (glibenclamida, metformina ou pioglitazona) por 36 meses observou-se ausência estatisticamente significativa do controle da hemoglobina glicada (HbA1c= $6,1 \pm 0,6\%$ no grupo insulina *versus* $6,0 \pm 0,8\%$ no grupo de tratamento oral). Sem diferenças significativas no número de eventos hipoglicêmicos, tanto em casos leves (0,51/pessoa/mês em uso de insulina contra 0,68/pessoa/mês em tratamento via oral, com $p=0,18$) e tanto nos casos graves (0,04 pessoa/ano contra 0,09/pessoa/ano, respectivamente, com $p=0,53$). Nesse acompanhamento, o grupo tratado com insulina teve menor aumento do peso, estatisticamente significativo, em relação ao tratamento via oral, com aumento de 4,47 kg (IC 95% 0,89-8,04 kg) *versus* 7,15 kg (IC 95% 4,18-10,13 kg) com $p=0,009$. Adesão ao tratamento, satisfação com o tratamento e qualidade de vida foram semelhantes entre os grupos³(A). Diabéticos obesos têm menor volume de células β que os obesos não diabéticos, cuja função declina com o tempo de doença⁴(B)⁵(C).

Recomendação

Pacientes portadores de DM2 têm possibilidade de iniciar o tratamento tanto com medições via oral quanto com insulina, com resultados semelhantes no controle glicêmico, risco de hipoglicemia, adesão ao tratamento e qualidade de vida³(A). Aqueles que optarem por iniciar o tratamento com medicações via oral evoluirão, em mais da metade dos casos, com necessidade de introdução do uso de insulina²(A), decorrente da redução progressiva do volume de células β e consequente diminuição de produção insulínica, com o passar do tempo de doença⁴(B).

2. QUAIS SÃO OS BENEFÍCIOS DO USO DE INSULINA NO DM2?

O uso de insulina ajuda a atingir as metas de controle glicêmico. A glicemia controlada, semelhante ao estado de normalidade, diminui complicações crônicas microvasculares e cardiovasculares (representadas por IAM e doença coronária). O UKPDS mostrou que o tratamento intensivo com uso de insulina em DM2 diminuiu as complicações microvasculares em $RR=25\%$ ($IC_{95\%}$ 7-40%, com $p=0,0099$)⁶(A) e macrovasculares em $RR=16\%$ ($IC_{95\%}$ (0,71-1,00) $p=0,052$)⁷(A). Embora as complicações macrovasculares tenham apresentado significância estatística limítrofe durante o período do estudo (10 anos)⁶(A), a publicação com o acompanhamento pós estudo desses pacientes, por mais 10 anos (total de 20 anos de acompanhamento), mostrou significância estatística na diminuição das complicações macrovasculares ($p=0,014$) expressa por infarto do miocárdio, e da mortalidade por todas as causas ($p=0,007$), no grupo tratado intensivamente com insulina⁷(A).

Mesmo em publicações mais recentes, como o estudo ACCORD, que foi interrompido por aumento de mortalidade no grupo de controle intensivo da glicemia, cuja meta era $HbA_{1c} < 6,0\%$, e para conseguir isto a insulina foi usada em 77% dos pacientes, demonstrou-se diminuição de eventos coronários. A meta-análise de 5 estudos (UKPDS, PROactive, ADVANCE, VADT e ACCORD) mostrou que o controle intensivo da glicemia em DM2 diminuiu em 2-3 eventos de infarto agudo do miocárdio, e 2-9 eventos de doença coronária, para cada 200 pacientes tratados intensivamente por 5 anos, o que leva à redução de 17% em eventos não fatais de infarto agudo do miocárdio, com $OR=0,83$ ($IC_{95\%}$ 0,75-0,93) e redução de 15% em doenças coronárias, com $OR=0,85$ ($IC_{95\%}$ 0,77-0,93). Não houve diferença significativa em relação a eventos de AVC, com $OR=0,93$ ($IC_{95\%}$ 0,81-1,06) ou em mortalidade por todas as causas, com $OR=1,02$ ($IC_{95\%}$ 0,87-1,19)⁸(A).

Em uma coorte retrospectiva com 342.692 pacientes, o uso de insulina esteve associado a diminuição de 25% do risco cardiovascular em pacientes com mais de 65 anos e em 42% em pacientes com menos de 45 anos⁹(B).

Recentemente, um estudo em ratos, com knockout dos receptores endoteliais de insulina, mostrou que, sem esses receptores, a área da lesão aterosclerótica em aorta aumentou em duas vezes, evidenciando que a insulina exerce um papel antiaterogênico¹⁰(D).

O uso precoce e intensivo de insulina como primeira opção terapêutica tem sido associado com controle glicêmico mais precoce e duradouro, quando comparado aos hipo-

glicemiantes orais, o que sugere um papel da insulina na preservação da função das células beta pancreáticas¹¹(A).

Em idosos, o controle glicêmico, principalmente o uso de insulina, diminui a diurese osmótica (incontinência urinária), a instabilidade (quedas), insuficiência mental (demência), imobilidade (neuropatia), iatrogenia (polifarmácia), além da sarcopenia associadas à hiperglicemia¹²(D). De qualquer modo, não se pode esquecer que esses pacientes apresentam maior risco e menor tolerância a hipoglicemias, o que implica em maior monitorização e metas menos estritas¹³(D).

Recomendação

Há benefício na utilização de insulina no paciente portador de DM2, com redução de risco cardiovascular de 42%, quando em pessoas com menos de 45 anos, e redução de risco cardiovascular de 25%, em pessoas com mais de 65 anos de idade⁹(B). O tratamento intensivo do DM2 com uso de insulina diminui as complicações microvasculares, em 25% dos casos⁶(A), e macrovasculares, em 16% dos casos⁷(A). Cuidado especial com monitorizações mais frequentes e metas menos estritas devem ser feitas nos idosos¹³(D), onde o uso de insulina diminui a diurese osmótica, risco de quedas, demência, neuropatia e sarcopenia¹²(D).

3. QUAIS AS DIFICULDADES PARA INSULINIZAR o DM2?

São várias as dificuldades para a insulinação em DM2, tanto por parte dos profissionais de saúde quanto dos pacientes. As principais barreiras citadas pelos profissionais de saúde são a escassez de recursos forne-

dos pelos sistemas de saúde, o tempo gasto para esclarecer aos pacientes sobre o uso de insulina, além de 1/3 acreditar que o uso de insulina seria “o último recurso”. Por parte dos pacientes, medo das injeções, percepção do uso de insulina como fracasso no tratamento, associação (falsa) entre o uso de insulina e a piora ou surgimento das complicações crônicas, falta de acesso a profissionais e informações fidedignas, alto custo do tratamento, o aumento de peso e maior frequência de hipoglicemias foram os fatores limitantes para o uso de insulina^{14,15}(D). Nesse contexto, a figura do educador em diabetes, para informar, esclarecer dúvidas e desmistificar alguns aspectos do uso de insulina, entre outras coisas, torna-se essencial¹⁶(D).

Em relação ao aumento do risco de hipoglicemias e ao aumento de peso, vale ressaltar que, quanto mais rigoroso o controle glicêmico, maior o risco de tais efeitos acontecerem. A aderência às mudanças de estilo de vida, a maior monitorização da glicemia, bem como o uso de esquemas mais simples e de análogos de insulina podem minimizar esses riscos¹⁷(A).

Recomendação

Há dificuldades reais para o uso de insulina em DM2, como alto custo do tratamento, tempo necessário para esclarecimento e treinamento sobre a aplicação da mesma, poucos recursos de suporte pelo sistema de saúde, aumento do peso e risco de quadros de hipoglicemias^{14,15}(D), porém tudo isto poderá ser minimizado por meio da educação sobre o assunto, desmistificando o uso da insulina tanto para os pacientes, quanto para os médicos¹⁶(D), além do envolvimento, comprometimento e suporte do sistema de saúde com essa prática.

4. QUAIS SÃO OS RISCOS DO USO DE INSULINA EM DM2?

O risco de hipoglicemias e aumento de peso são os mais importantes. Vale ressaltar que, quanto mais rigoroso o controle glicêmico, maior o risco desses fatos acontecerem. A aderência às mudanças de estilo de vida, a maior monitorização da glicemia, o uso de esquemas mais simples e de análogos de insulina podem minimizar esses riscos.

Praticamente todos os estudos que comparam os análogos de insulina de longa ação - glargina¹⁸(B) e detemir¹⁹(B) - com NPH mostram o mesmo controle glicêmico e diminuições modestas dos episódios de hipoglicemia com os análogos, principalmente em relação a hipoglicemias noturnas²⁰(A). Não há diferenças significativas nos níveis de hemoglobina glicada entre a glargina, detemir e insulina NPH. Não há diferenças na frequência de hipoglicemias severas entre os análogos e NPH, entretanto a hipoglicemia foi menos frequente com glargina (OR=0,74 IC 95% 0,63-0,89) e detemir (OR=0,51 IC 95% 0,35-0,76). A chance desse episódio de hipoglicemia ser noturno é de OR=0,47 (IC 95% 0,37-0,59) para glargina e OR=0,48 (IC 95% 0,37-0,63) para detemir²⁰(A).

A insulina glargina tem duração de 24 horas, não tem pico de ação e necessita apenas de uma picada por dia, que deve ser feita sempre no mesmo horário. A detemir é também bastante estável, mas eventualmente necessita de 2 injeções por dia para cobrir o basal das 24 horas, especialmente quando existe hiperglicemia no final da tarde/início da noite.

Hipoglicemia é sempre uma preocupação quando se insulinizamos um diabético. As causas

mais frequentes são retardo e/ou omissão de refeição, doses excessivas de medicação (anti-diabéticos orais-ADOS + insulina), ingestão excessiva de bebidas alcoólicas, insuficiência renal e hepática, além de hipotireoidismo.

Na hipoglicemia leve, os sintomas adrenérgicos, tais como taquicardia, palpitações, tremores, palidez, sudorese excessiva e sensação de fome, são os primeiros a ocorrer. Na hipoglicemia moderada, surgem os sintomas neuroglicopênicos, como tonturas, cefaleia, distúrbios visuais, parestesias, sonolência e confusão mental. Na hipoglicemia grave, o paciente apresenta convulsões, torpor e coma. A hipoglicemia é considerada grave quando o paciente é incapaz de reagir sozinho, e necessita da ajuda de terceiros. Na hipoglicemia leve a moderada, com o paciente consciente, devem ser administrados 15 a 20 g de glicose (um copo de 200 ml com suco ou leite) e antecipar o próximo lanche ou refeição. Se o paciente está torporoso ou comatoso, devem ser infundidas 3 a 5 ampolas de glicose a 50% intravenosa, e não administrar nada por via oral, até que haja total restabelecimento da consciência²¹(D).

Não há diferenças significativas no aumento do peso entre o diabético usuário de glargina ou insulina NPH; já o que utiliza detemir, uma vez por dia, pode ter redução de 1,2 kg (IC 95% 1,6-0,8) em relação ao que usa NPH, mas detemir duas vezes por dia aumenta o peso em 3,7 kg²⁰(A). Na prática, a diferença de mudança de peso com o uso da glargina e detemir não é importante²⁰(A).

Recomendação

Hipoglicemia é preocupação frequente na insulinização do diabético. Cuidados devem ser tomados para evitar atraso e/ou omissão de refeição, doses excessivas de medicação, ingestão excessiva

de bebidas alcoólicas, além do controle do hipotireoidismo e insuficiência renal e hepática. Comparando o tratamento via oral com a insulinização, há equivalência entre os mesmos, sem maior ganho de peso ou mais hipoglicemia³(A). Comparando os análogos de insulina de longa ação com insulina NPH, também há equivalência no controle glicêmico e diminuições modestas dos episódios de hipoglicemia, glargina com $OR=0,74$ ($IC95\% 0,63-0,89$) e detemir com $OR=0,51$ ($IC95\% 0,35-0,76$)²⁰(A). Para contornar o risco de hipoglicemia e manter o controle ponderal, devem-se utilizar esquemas simples de insulina, estimular maior aderência às mudanças de estilo de vida e realizar maior monitorização da glicemia.

5. QUAIS AS METAS DE CONTROLE GLICÊMICO NO DM2?

É preciso enfatizar que no DM2 é mandatório buscar também as metas de controle de lipídeos e pressão arterial, no intuito de diminuir o alto risco cardiovascular relacionado à doença.

	Normal	Metas DM2
Meta HbA1c (%)	< 6,0	< 7,0
Glicemia de jejum (mg/dl)	< 100	70-130
Glicemia pós-prandial (2h) (mg/dl)	< 100	< 180

METAS

Pressão arterial: < 130X80 mmHg Colesterol total: < 200 mg/dl HDL: homem > 40 mg/dl; mulher: > 50 mg/dl. LDL: < 100 mg/d para homens e mulheres. Triglicerídeos: < 150 mg/dl para homens e mulheres.

(American Diabetes Association. Diabetes Care. 2009;32 Suppl 1:S13-61)²²(D)

6. QUANDO INICIAR INSULINA PARA O DM2?

Devemos iniciar insulina para o portador de DM2, quando a HbA1c estiver fora da meta por mais de 3 meses, com uso correto da alimentação e dos antidiabéticos orais. Os dois últimos algoritmos de tratamento do DM2 (ADA e AACE/ACE) orientam essa conduta. Insulina já pode ser a segunda opção terapêutica após mudança de estilo de vida e metformina^{23,24}(D). É preciso ficar atento para não retardar o uso da insulina quando ela é necessária. Se houver sintomas importantes, perda de peso, ou doença intercorrente, e glicemia de jejum acima de 300 mg/dl, a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) orienta o uso imediato de insulina.

Há alguns estudos recentes que demonstram benefício em preservar as células β , com uso de insulinização intensiva, imediatamente após o diagnóstico¹¹(A)²⁵(B).

A hiperglicemia em pacientes hospitalizados causa vários distúrbios no organismo – desidratação, hipovolemia, distúrbios hidroeletrólíticos, alterações na imunidade e na cicatrização de feridas²⁶(D) – estando associada a aumento da morbidade, aumento no número de dias de internação, aumento do risco de infecções²⁷(B)²⁸(D), inclusive aumento com custos médicos²⁹(A). Também é fator preditor de mortalidade, tanto para pacientes críticos quanto não críticos, clínicos ou cirúrgicos, previamente diagnosticados ou com hiperglicemia recente. Estima-se que 38% dos pacientes não críticos apresentam hiperglicemia no diagnóstico de entrada de uma internação hospitalar, dos quais 26% já sabiam ser portador de diabetes, mas 12% não tinham ideia de ter hiperglicemia. A mortalidade no paciente recém diagnosticado com hiperglicemia é significativamente maior, 16% *versus* 3% nos diabéticos conhecidos e 1,7% dos

pacientes não diabéticos³⁰(B). Há relação direta dos valores de glicemia e risco de morte em pacientes críticos. Os que mantêm glicemias normais têm 9,6% de mortalidade, que pode chegar em 42,5% de mortalidade em diabetes descompensados³¹(B). Segundo o posicionamento conjunto do ADA/AACE, os pacientes internados devem usar insulina (com raras exceções), com o intuito de atingir o controle glicêmico de modo mais rápido, eficaz e seguro³²(D). O esquema ideal vai depender do controle glicêmico prévio, da capacidade do paciente ingerir alimentos por via oral ou não, e do contexto clínico³³(D). Os níveis de glicemia “alvo” não estão totalmente estabelecidos. O consenso ADA/AACE sugere glicemias pré-prandiais abaixo de 140 mg/dl e pós-prandiais abaixo de 180 mg/dl, não estando estabelecido se essas metas devem ser diferentes nos vários subgrupos.

Recomendação

A indicação de iniciar insulina em DM2 ocorre quando existir DM descompensado, com perda de peso ou glicemia de jejum acima de 300 mg/dl; também nos casos que a HbA1c estiver fora da meta de < 7,0 por mais de 3 meses, mesmo em uso correto de dieta e hipoglicemiantes orais. Também está indicado uso de insulina em pacientes hiperglicêmicos hospitalizados por qualquer causa^{30, 31}(B), e especificamente em presença de infecções moderadas a graves e durante o período de gestação.

7. COMO INICIAR INSULINA NO DM2?

Existem vários estudos demonstrando que a melhor forma de iniciar a insulinização em DM2 é com insulina basal (glargina, detemir ou NPH) aplicada uma vez ao dia na hora de dormir (*bed time*), mantendo os antidiabéticos orais durante o dia³⁴(B).

A dose de insulina basal inicial deve ser 10 unidades ou 0,2 unidades/kg/dia, sendo necessário

fazer a titulação, baseada na glicemia de jejum, com o objetivo de chegar às metas de controle. Os ajustes podem ser feitos com aumento de 2 unidades a cada 3 dias, até a glicemia de jejum ficar em torno de 100 mg/dl e a HbA1c < 7³⁵(A). A titulação da insulina basal deve sempre ser feita com a medição da glicemia de jejum. Com o progredir da doença, o controle glicêmico pode se tornar mais difícil com esse esquema. A partir daí, a insulinização deve ser intensificada gradativamente até chegar ao esquema intensivo basal-bolus. Nessa fase, os antidiabéticos orais devem ser retirados, exceto a metformina em pacientes com sobrepeso ou obesidade.

É importante ressaltar que as metas glicêmicas e os esquemas de tratamento devem ser individualizados e menos intensivos, nos pacientes idosos, com doença de longa duração, complicações micro e macrovasculares avançadas, expectativa de vida limitada e doença aterosclerótica avançada.

Recomendação

O início da insulinização em DM2 deve ser feito com insulina basal 10 unidades ou 0,2 unidades/kg/dia, uma vez ao dia, ao deitar (*bed time*), mantendo os antidiabéticos orais durante o dia³⁴(B). Aumentos necessários devem ser feitos de 2 unidades a cada três dias, até a glicemia de jejum ficar em torno de 100 mg/dl e HgA1c < 7³⁵(A).

8. QUAL É O MELHOR ESQUEMA INSULÍNICO PARA O DM2?

Existem vários esquemas terapêuticos disponíveis para insulinização do DM2. Podemos usar as insulinas basais, que são as de longa ação (glargina e detemir), ou de ação intermediária (NPH), as prandiais, que são as ultra-rápidas (lispro, aspart e glulisina) ou a rápida (regular) e as pré-mistas ou bifásicas (lisproMix25, lisproMix50, e aspartMix30).

O estudo 4 T³⁶(B) comprova que o melhor esquema para iniciar insulina no DM2 é o uso da insulina basal, por dar menos hipoglicemia e menos ganho de peso. Um esquema também eficiente é o uso de insulina ultra-rápida antes das principais refeições (insulina prandial), embora acarrete maior ganho ponderal. Uma alternativa interessante para intensificar a insulinização, quando o paciente já está em uso de insulina basal, é adicionar uma picada de insulina ultra-rápida antes da principal refeição (esquema basal-plus), o que proporciona uma transição mais suave para o controle intensivo (esquema basal-bolus), que é o passo seguinte para se tentar alcançar as metas de bom controle glicêmico. O esquema basal-bolus (esquema intensivo) é feito com uma insulina basal associada à insulina ultra-rápida antes das principais refeições. Deve

ser feito preferencialmente, com os análogos de insulina, pois estes proporcionam menor variabilidade glicêmica, esquemas mais fisiológicos e menos hipoglicemias³⁷(B). É importante ressaltar que as insulinas de longa ação (glargina e detemir) devem ser aplicadas sempre no mesmo horário, diariamente.

Outro esquema possível é o uso de insulina pré-mista (bifásica), podendo ser iniciada com uma dose de 0,1 a 0,2 UI/kg/dia em uma única aplicação antes do jantar, mantendo os antidiabéticos orais, e à medida que for sendo necessário, acrescentar aplicações até 3 vezes ao dia (antes das principais refeições). A Tabela 1 demonstra os diferentes tipos de insulina com seus perfis de ação.

Tipos e perfil de ação das insulinas humanas e análogos.				
Tipo de insulina	Nome	Início	Pico de ação	Final de ação
Ultra-rápida	Lispro	5 - 10 min	1 - 2 h	4 - 6 h
	Aspart	5 - 10 min	1 - 2 h	4 - 6 h
	Glulisina	5 - 10 min	1 h	4 - 5 h
Rápida	Regular	0,5 - 1 h	2 - 3 h	6 - 8 h
Intermediária	NPH	2 - 4 h	4 - 10 h	14 - 18 h
	Lenta	3 - 4 h	4 - 12 h	16 - 20 h
Longa	Ultralenta	6 - 10 h	10 - 16 h (variável)	20 - 24 h
Análogos de ação longa	Glargina	1,5 - 3 h	Não tem	22 ± 4 h
	Detemir	1 - 3 h	Dose dependente	22 ± 2 h
Pré-mista	HumalogMix 75/25	0,25 - 0,5 h	3 - 6 h	Até 22 h
	HumalogMix 50/50			
	Humulin 70/30	0,5 - 2 h	3 - 12 h	Até 22 h
	Novomix 70/30	0,17 - 0,33 h	1 - 4 h	Até 22 h
	Novolin 70/30	0,5 - 2 h	3 - 12 h	Até 22 h

Recomendação
O melhor esquema insulínico é aquele que respeita as características e necessidade do paciente. Para iniciar, deve-se começar com a insulina basal³⁶(B). Na ausência do

controle glicêmico adequado, passar esquema basal plus e depois basal-bolus. Uma alternativa ao esquema já proposto é utilizar insulina pré-mista, mantendo os antidiabéticos orais.

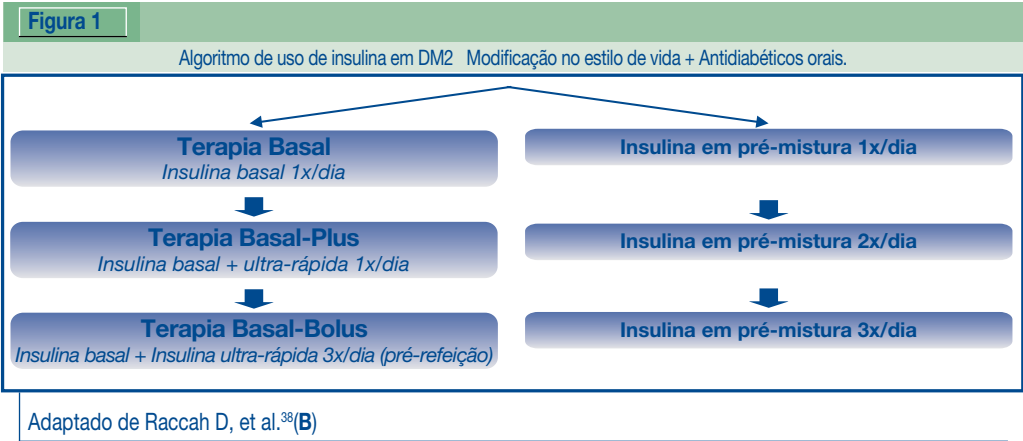
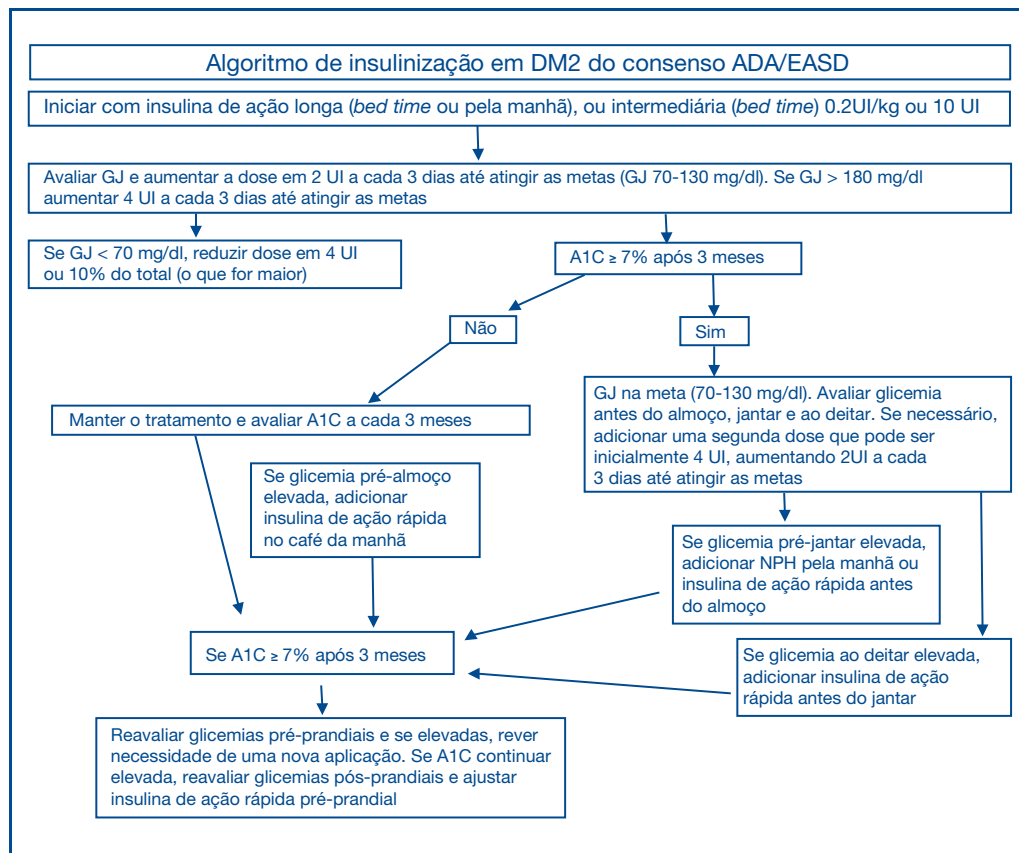


Figura 2

Algoritmo de uso de insulina em DM2 Modificação no estilo de vida + Antidiabéticos orais.



CONFLITO DE INTERESSE

Macedo G: Recebeu honorários por apresentação, conferência ou palestra patrocinadas pela empresa Sanofi-Aventis; recebeu honorários por organizar atividades de ensino da empresa Sanofi-Aventis.

Moura F: Recebeu honorários por apre-

sentação, conferência ou palestra patrocinadas pelas empresas Ely Lilly, Sanofi-Aventis, Novo Nordisk, Novartis e Abbott Nutrition; Recebeu honorários pela elaboração de materiais didáticos patrocinados pela empresa Abbott Nutrition; Recebeu honorários por pesquisa realizada para a empresa Ely Lilly; participou de congressos patrocinados pelas empresas Novartis, Novo Nordisk e Sanofi-Aventis.

REFERÊNCIAS

1. Holman RR. Assessing the potential for alpha-glucosidase inhibitors in prediabetic states. *Diabetes Res Clin Pract* 1998;40 Suppl:S21-5.
2. 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;44:1249-58.
3. Lingvay I, Legendre JL, Kaloyanova PF, Zhang S, Adams-Huet B, Raskin P. Insulin-based versus triple oral therapy for newly diagnosed type 2 diabetes: which is better? *Diabetes Care* 2009;32:1789-95.
4. 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;52:102-10.
5. Yoon KH, Ko SH, Cho JH, Lee JM, Ahn YB, Song KH, et al. Selective beta-cell loss and alpha-cell expansion in patients with type 2 diabetes mellitus in Korea. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2300-8.
6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
7. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
8. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009;373:1765-72.
9. Engel-Nitz NM, Martin S, Sun P, Buesching D, Fonseca V. Cardiovascular events and insulin therapy: a retrospective cohort analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;81:97-104.
11. Weng J, Li Y, Xu W, Shi L, Zhang Q, Zhu D, et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet* 2008;371:1753-60.
12. American Geriatrics Society 2003. Guidelines for improving the care for the older person with diabetes mellitus. Disponível em: <http://www.americangeriatrics.org/files/documents/JAGS> Acessado em 02/10/2010.
13. Posicionamentos oficiais da SBD: Algoritmo para o tratamento do diabetes Tipo 2 – atualização 2009. Disponível em <http://www.diabetes.org.br>
14. Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T, Snoek FJ, Matthews DR, Skovlund SE. Psychosocial problems and barriers to improved diabetes management: results of the

- Cross-National Diabetes Attitudes, Wishes and Needs (DAWN) Study. *Diabet Med* 2005;22:1379-85.
15. Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T, Skovlund SE, Snoek FJ, Matthews DR, et al. Patient and provider perceptions of care for diabetes: results of the cross-national DAWN Study. *Diabetologia* 2006;49:279-88.
 16. Meece J. Dispelling myths and removing barriers about insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Educ* 2006;32(1 Suppl):9S-18S.
 17. Hermansen K, Davies M, Derezinski T, Martinez Ravn G, Clauson P, Home P. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1269-74.
 18. Home PD, Fritsche A, Schinzel S, Massi-Benedetti M. Meta-analysis of individual patient data to assess the risk of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes using NPH insulin or insulin glargine. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:772-9.
 19. Fakhoury W, Lockhart I, Kotchie RW, Aagren M, LeReun C. Indirect comparison of once daily insulin detemir and glargine in reducing weight gain and hypoglycaemic episodes when administered in addition to conventional oral anti-diabetic therapy in patients with type-2 diabetes. *Pharmacology* 2008;82:156-63.
 20. Waugh N, Cummins E, Royle P, Clar C, Marien M, Richter B, et al. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010;14:1-248.
 21. Cryer PE, Davis SN, Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1902-12.
 22. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2009. *Diabetes Care* 2009;32 Suppl 1:S13-61.
 23. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:193-203.
 24. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G, et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract*. Dec 2009; *Endocr Pract* 2009;15:540-59.
 25. Chandra ST, Priya G, Khurana ML, Jyotsna VP, Sreenivas V, Dwivedi S, et al. Comparison of gliclazide with insulin as initial treatment modality in newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2008;10:363-8.
 26. Vanhorebeek I, Langouche L, Van den Berghe G. Intensive insulin therapy in

- the intensive care unit: update on clinical impact and mechanisms of action. *Endocr Pract* 2006;Suppl 3:14-22.
27. Furnary AP, Wu Y. Clinical effects of hyperglycemia in the cardiac surgery population: the Portland Diabetic Project. *Endocr Pract* 2006;12 Suppl 3:22-6.
28. Pomposelli JJ, Baxter JK 3rd, Babineau TJ, Pomfret EA, Driscoll DF, Forse RA, Bistrian BR. Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1998;22:77-81.
29. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. In 2007. *Diabetes Care* 2008;31:596-615.
30. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:978-82.
31. Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc*. 2003;78:1471-8.
32. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 2009;32:1119-31.
33. Inzucchi SE. Clinical practice. Management of hyperglycemia in the hospital setting. *N Engl J Med* 2006;355:1903-11.
34. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J; Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26:3080-6.
35. Yki-Järvinen H, Juurinen L, Alvarsson M, Bystedt T, Caldwell I, Davies M, et al. Initiate Insulin by Aggressive Titration and Education (INITIATE): a randomized study to compare initiation of insulin combination therapy in type 2 diabetic patients individually and in groups. *Diabetes Care* 2007;30:1364-9.
36. 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. *N Engl J Med* 2009;361:1736-47.
37. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:950-5.
38. Raccach D, Bretzel RG, Owens D, Riddle M. When basal insulin therapy in type 2 diabetes mellitus is not enough-what next? *Diabetes Metab Res Rev*. 2007;23:257-64.