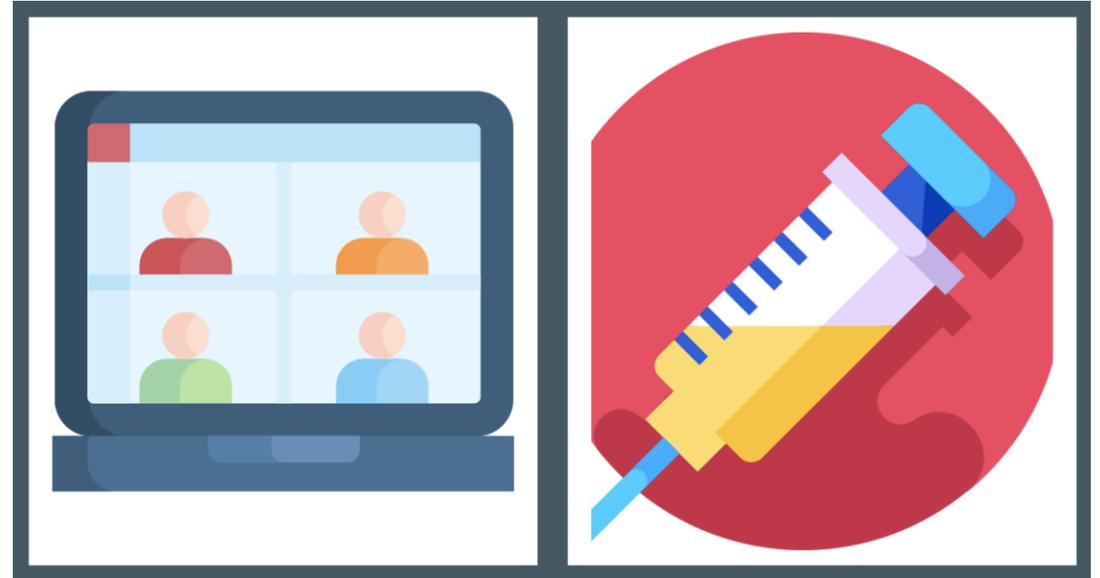


**Diabetes sem
fronteiras**

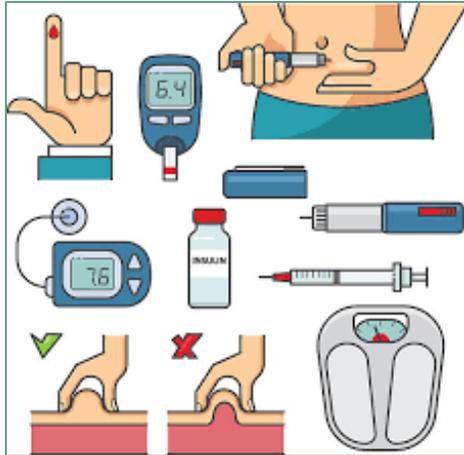


Insulinoterapia

Susana Heitor

Assistente Hospitalar Graduada Medicina Interna

Hospital Prof Doutor Fernando Fonseca, EPE



AGENDA

1. Porquê e quando iniciar insulina
2. Escolher a insulina
3. Como iniciar
4. Titulação

AGENDA

1. **Porquê e quando iniciar insulina**
2. **Escolher a insulina**
3. **Como iniciar**
4. **Titulação**

DECISION CYCLE FOR PATIENT-CENTERED GLYCEMIC MANAGEMENT IN TYPE 2 DIABETES

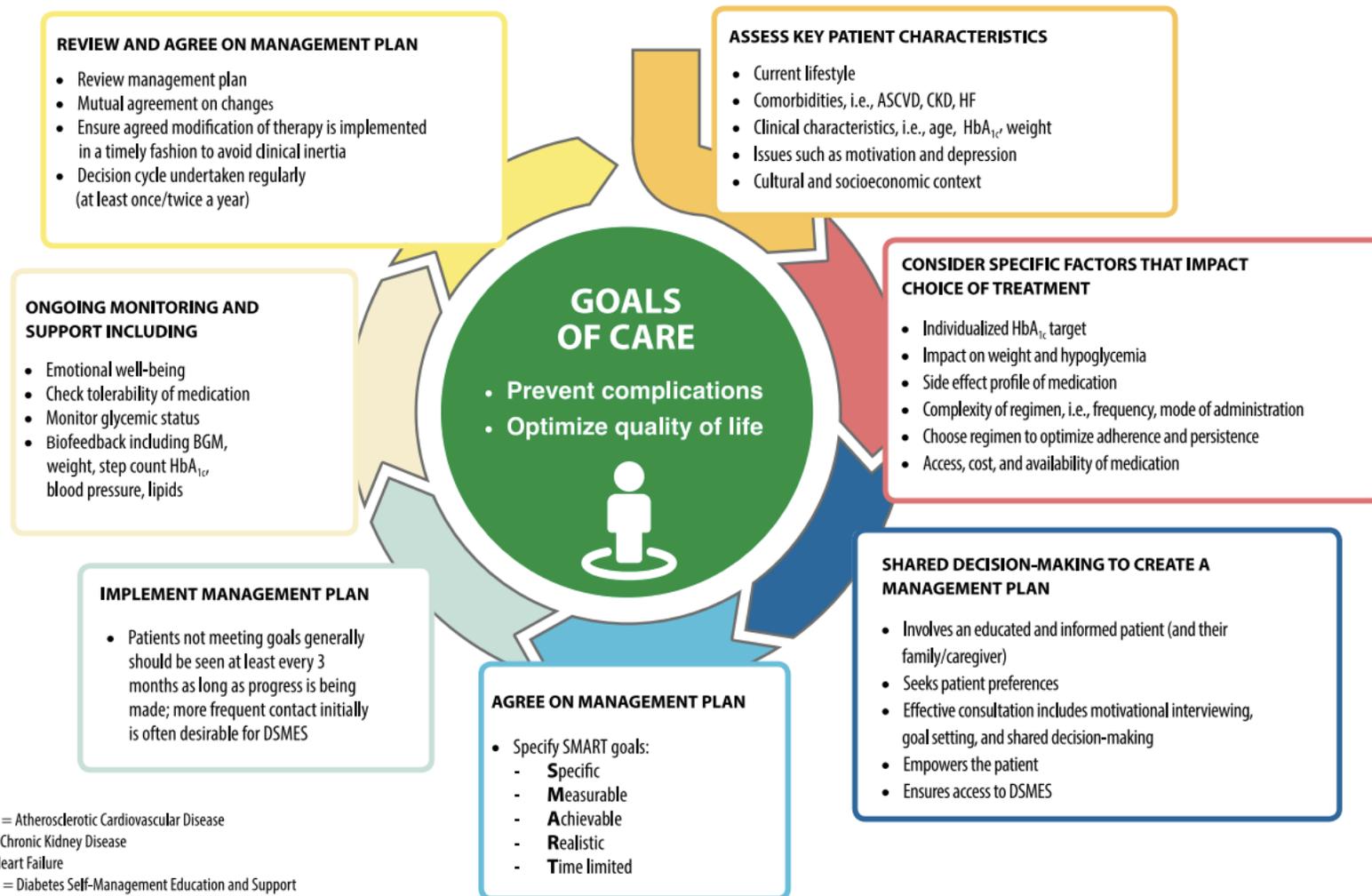
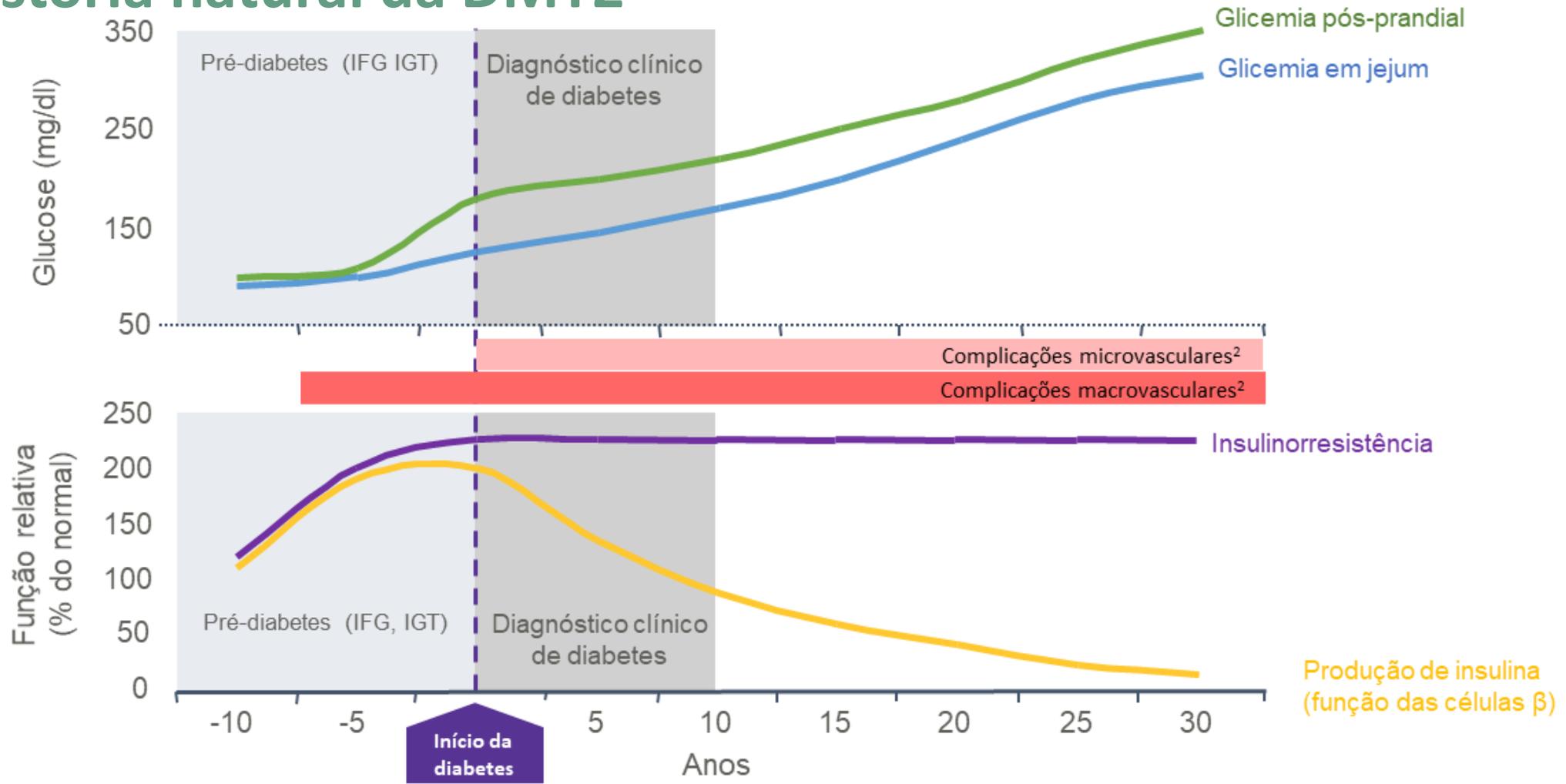


FIGURE 4.1 Decision cycle for patient-centered glycemic management in type 2 diabetes. HbA_{1c}, glycosylated hemoglobin. Adapted from Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Diabetes Care 2018;41:2669–2701.

História natural da DMT2

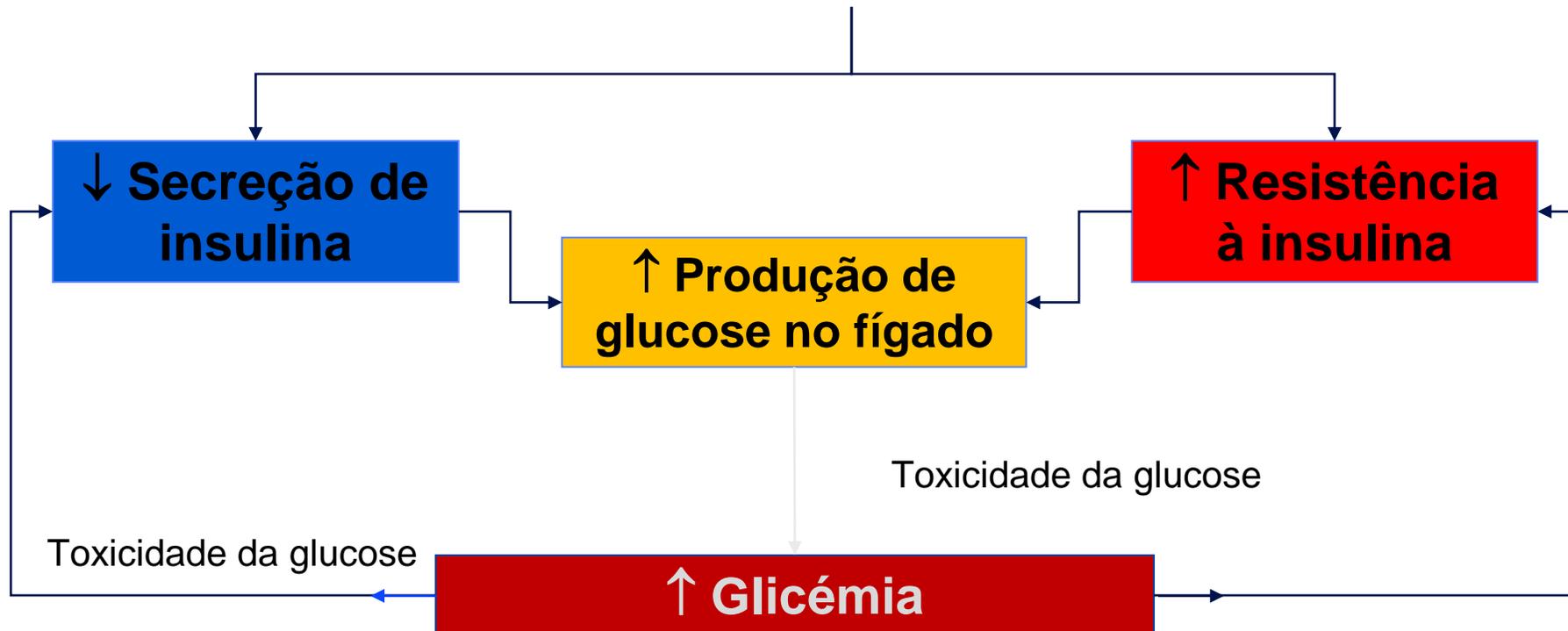


AGJ = anomalia da glicemia em jejum; TDG = Tolerância diminuída à glucose

1, Simonson GD, et al. *Coron Artery Dis.* 2005;16(8):465-472. 2. Ramlo-Halsted BA, et al. *Prim Care.* 1999;26(4):771-789.

Fisiopatologia da diabetes

Factores genéticos e ambientais
Falta de exercício/dieta com teor elevado em
calorias



NOCs e Insulina



NORMA I

da Direção-Geral da Saúde

Francisco
Henrique
Moura
George

Digitally signed by Francisco
Henrique Moura George
DN: c=PT, o=Ministério da
Saúde, ou=Direção-Geral
da Saúde, cn=Francisco
Henrique Moura George
Date: 2014.01.28 13:58:37 Z

NÚMERO: 025/2011

DATA: 29/09/2011

ATUALIZAÇÃO 27/01/2014

ASSUNTO: Insulinoterapia na Diabetes Mellitus tipo 2
PALAVRAS-CHAVE: Insulina
PARA: Médicos do Sistema Nacional de Saúde
CONTACTOS: Departamento da Qualidade na Saúde (dqs@dgs.pt)

MA I

da Direção-Geral da Saúde

NÚMERO: 052/2011
DATA: 27/12/2011
ATUALIZAÇÃO 27/04/2015

ASSUNTO: Abordagem Terapêutica Farmacológica na Diabetes Mellitus Tipo 2 no Adulto
PALAVRAS-CHAVE: Diabetes Mellitus tipo 2, antidiabéticos orais
PARA: Médicos do Sistema de Saúde
CONTACTOS: Departamento da Qualidade na Saúde (dqs@dgs.pt)

Francisco
Henrique
Moura George

Digitally signed by Francisco
Henrique Moura George
DN: c=PT, o=Ministério da
Saúde, ou=Direção-Geral da
Saúde, cn=Francisco Henrique
Moura George
Date: 2015.04.27 09:38:39
+01'00'

Use Principles in Figure 9.3, including reinforcement of behavioral interventions (weight management and physical activity) and provision of DSMES to meet individualized treatment goals



If injectable therapy is needed to reduce A1C¹

Consider GLP-1 RA in most patients prior to insulin²

INITIATION: Initiate appropriate starting dose for agent selected (varies within class)
TITRATION: Titrate to maintenance dose (varies within class)

If already on GLP-1 RA or if GLP-1 RA not appropriate OR insulin preferred

If above A1C target

Add basal insulin³

Choice of basal insulin should be based on patient-specific considerations, including cost. Refer to **Table 9.4** for insulin cost information.

Add basal analog or bedtime NPH insulin

INITIATION: Start 10 units per day OR 0.1-0.2 units/kg per day

TITRATION:

- Set FPG target (see Section 6: Glycemic Targets)
- Choose evidence-based titration algorithm, e.g., increase 2 units every 3 days to reach FPG target without hypoglycemia
- For hypoglycemia determine cause, if no clear reason lower dose by 10-20%

Assess adequacy of basal insulin dose

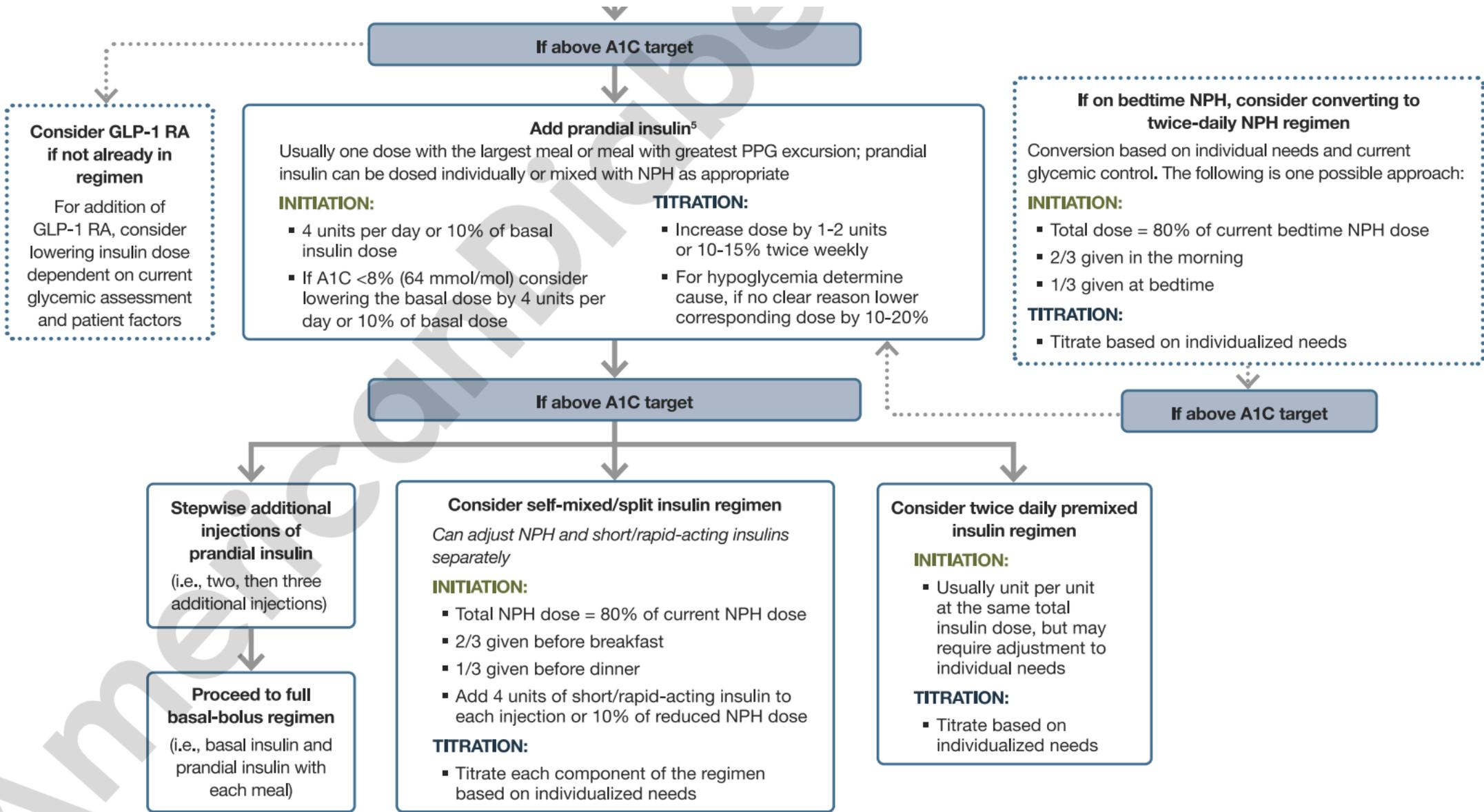
Consider clinical signals to evaluate for overbasalization and need to consider adjunctive therapies (e.g., basal dose more than ~0.5 units/kg/day, elevated bedtime-morning and/or post-preprandial differential, hypoglycemia [aware or unaware], high variability)

https://ada.silverchair.com/ada/content_public/journal/care/issue/45/supplement_1/standards-of-care-2022-copyright-stamped-updated-

Insulinoterapia sempre que:

- ✓ Hiperglicemia grave ($> 300\text{mg/dl}$)
- ✓ Sintomatologia expoliativa
- ✓ $\text{Hba1c} \geq 11\%$
- ✓ Suspeita de se tratar de LADA





Várias opções

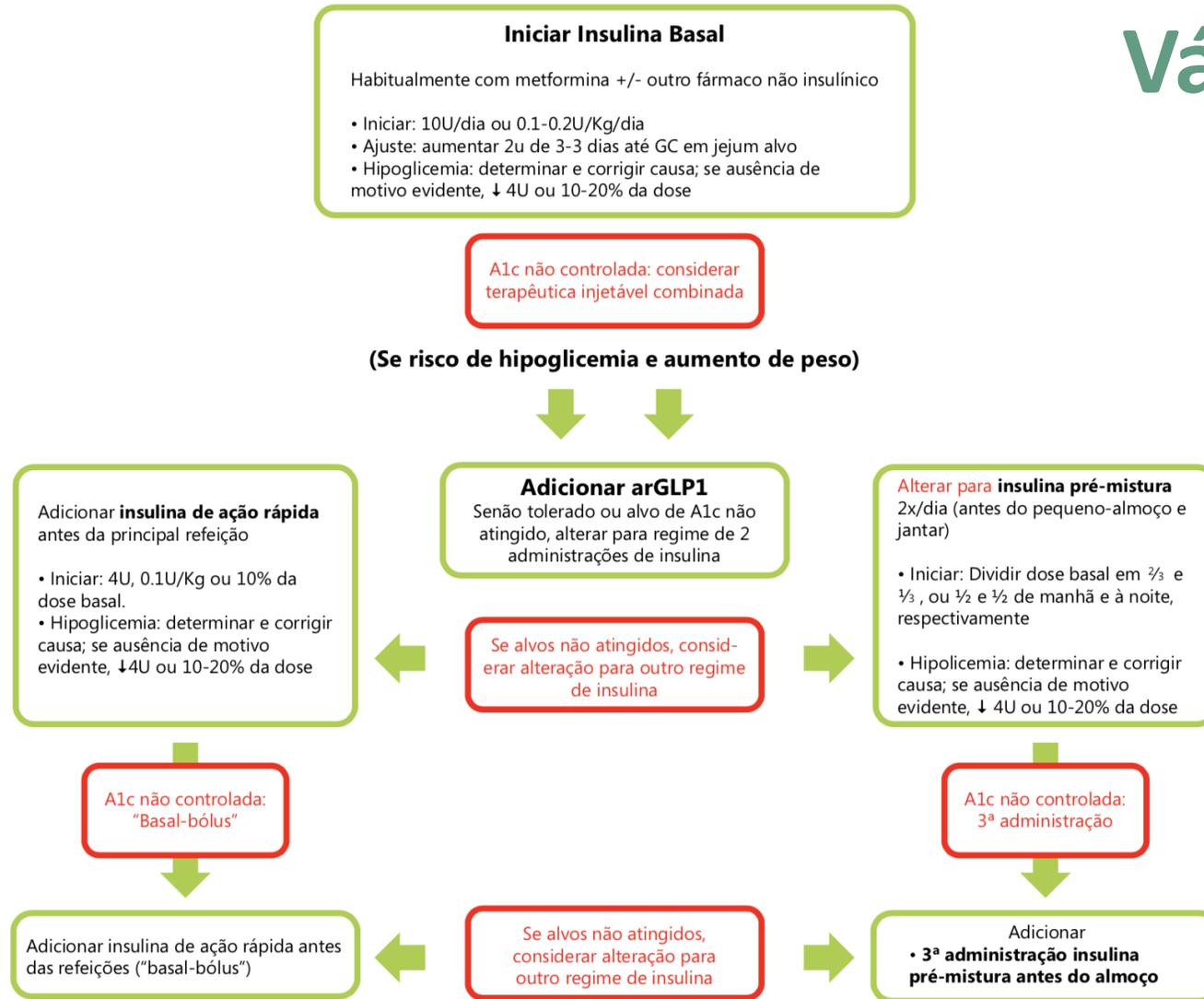


Figura 5 - Insulinoterapia da Diabetes Mellitus tipo 2: esquemas possíveis (adaptado de: ADA's Standards of Medical Care in Diabetes - 2018, Table 8.1: Drug-specific and patient facts to consider when selecting antihyperglycemic treatment in adults with type 2 diabetes).

Regras de boa utilização da terapêutica combinada:

METFORMINA



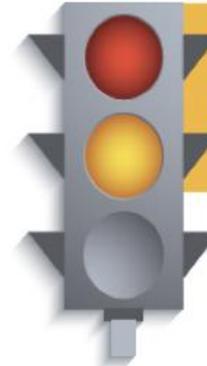
Continuar o tratamento com metformina

i-SGLT2



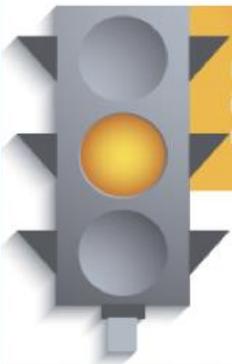
Se sob um iSGLT2, continuar o tratamento
Considerar associar um iSGLT2 se:
• DCV estabelecida;
• HbA1c acima do valor alvo ou como ajuda à redução de peso.

SULFONILUREIA



Se sob sulfonilureia, parar ou reduzir a dose em 50% quando iniciar insulina basal

iDPP-4



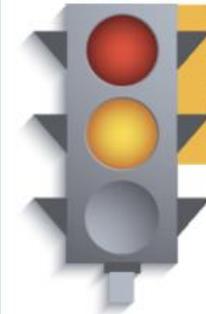
Parar o iDPP-4 se for iniciado um agonista dos receptores GLP-1

Cuidado

- Cetoacidose diabética (euglicêmica)
- Instruir sobre regras para os "dias de doença"
– Não fazer titulação descendente da insulina de forma demasiado agressiva

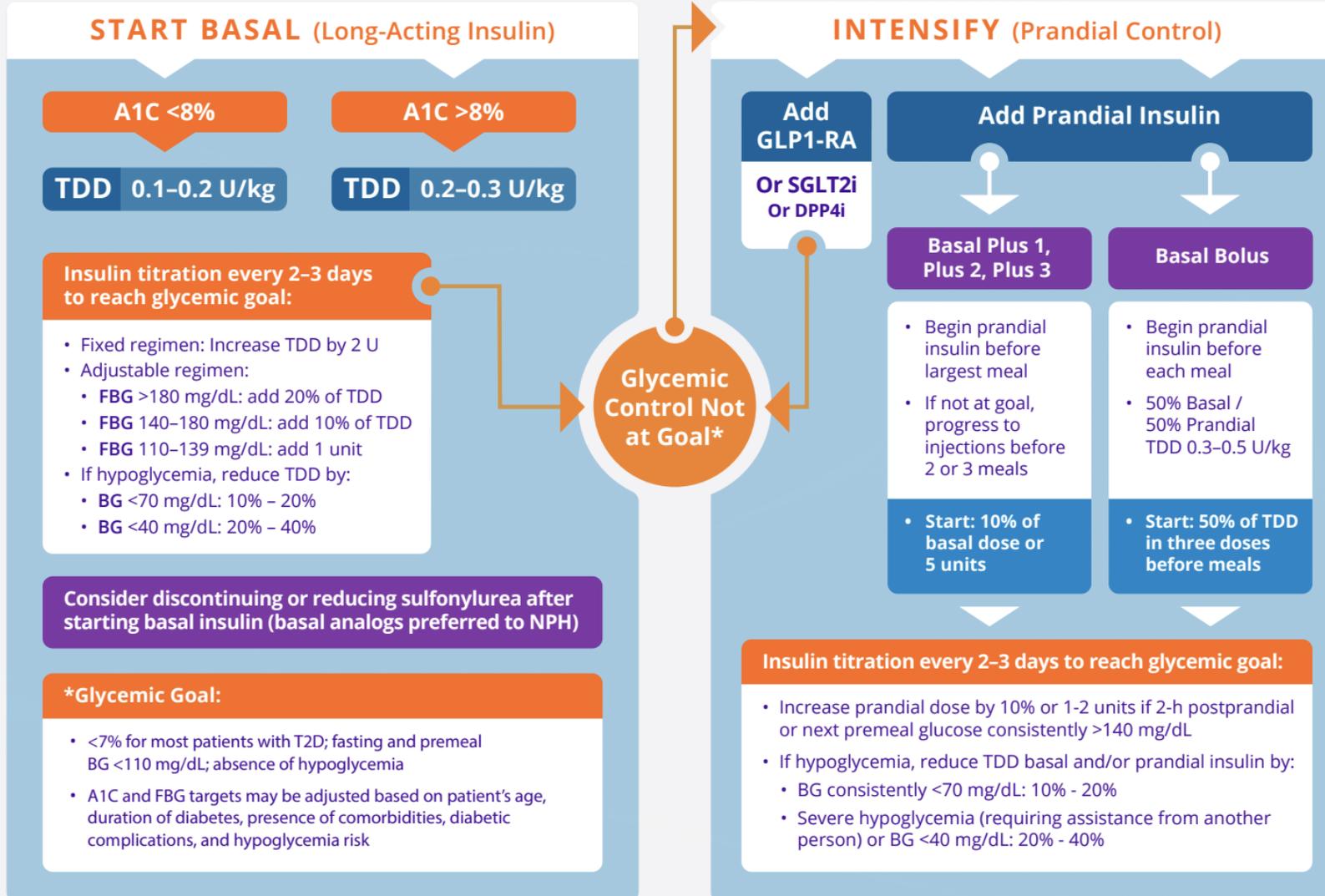
Considerar parar a SU se for iniciada insulina prandial ou se sob regime premix

TZD¹



Parar a TZD, ou reduzir a sua dose, se iniciar insulina

ALGORITHM FOR ADDING/INTENSIFYING INSULIN



Em relação às guidelines

✓ Guidelines = linhas orientadoras

São extremamente importantes porque derivam de ensaios clínicos, artigos científicos e são construídas por um painel extenso de profissionais tanto acadêmicos como clínicos. Uniformizam a forma de tratar os doentes com DMT2.

Contudo, a nossa experiência clínica feita doente a doente, com a imensa variabilidade individual, deve ter sempre um juízo crítico acerca do que é mais adequado para cada doente.

Então, insulina quando?

- ✓ Doentes jovens e emagrecidos, (mesmo excluindo os casos autoimunes) têm geralmente uma situação de insulina – carência grave – insulina tem efeito anabolizante;
- ✓ Diabetes inaugural com queixas espoliativas graves;
- ✓ Diabetes inaugural muito descompensada $HbA1C > 10\%$ (insulina transitoriamente);

- ✓ Insuficiência Hepática;
- ✓ Insuficiência Renal;
- ✓ Doentes com neoplasias / Diabetes secundária a corticoterapia;

- ✓ Doentes com mau controlo metabólico;
- ✓ Doentes com falência de outras terapêuticas;
- ✓ Intensificação tratamento;

AGENDA

1. **Porquê e quando iniciar insulina**
2. **Escolher a insulina**
3. **Como iniciar**
4. **Titulação**

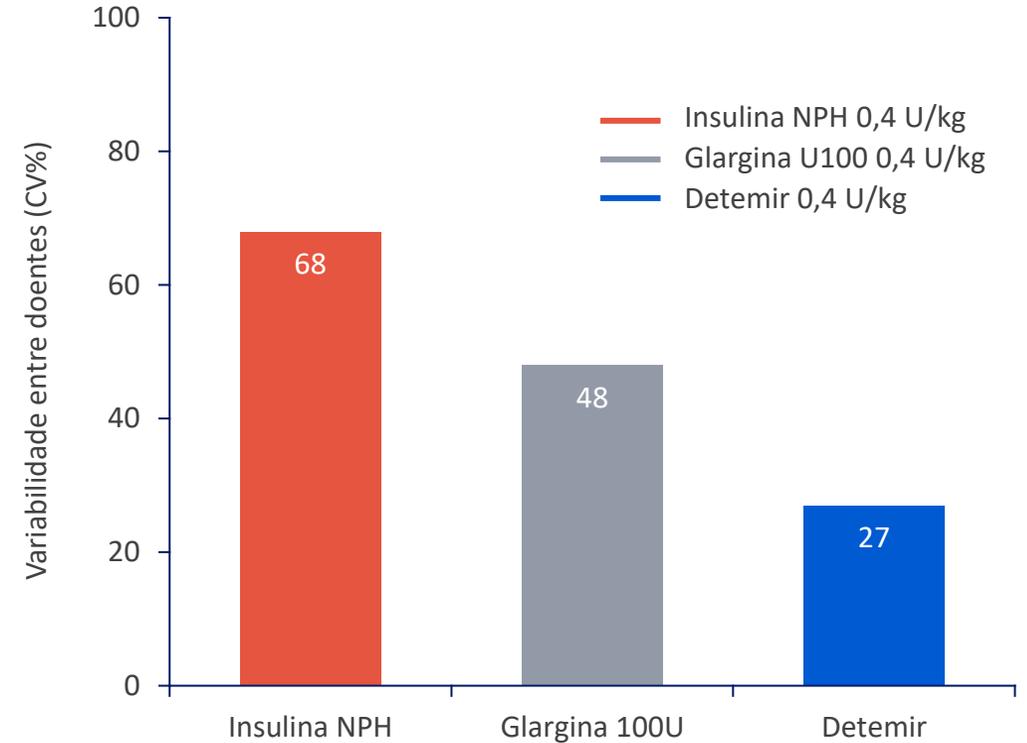
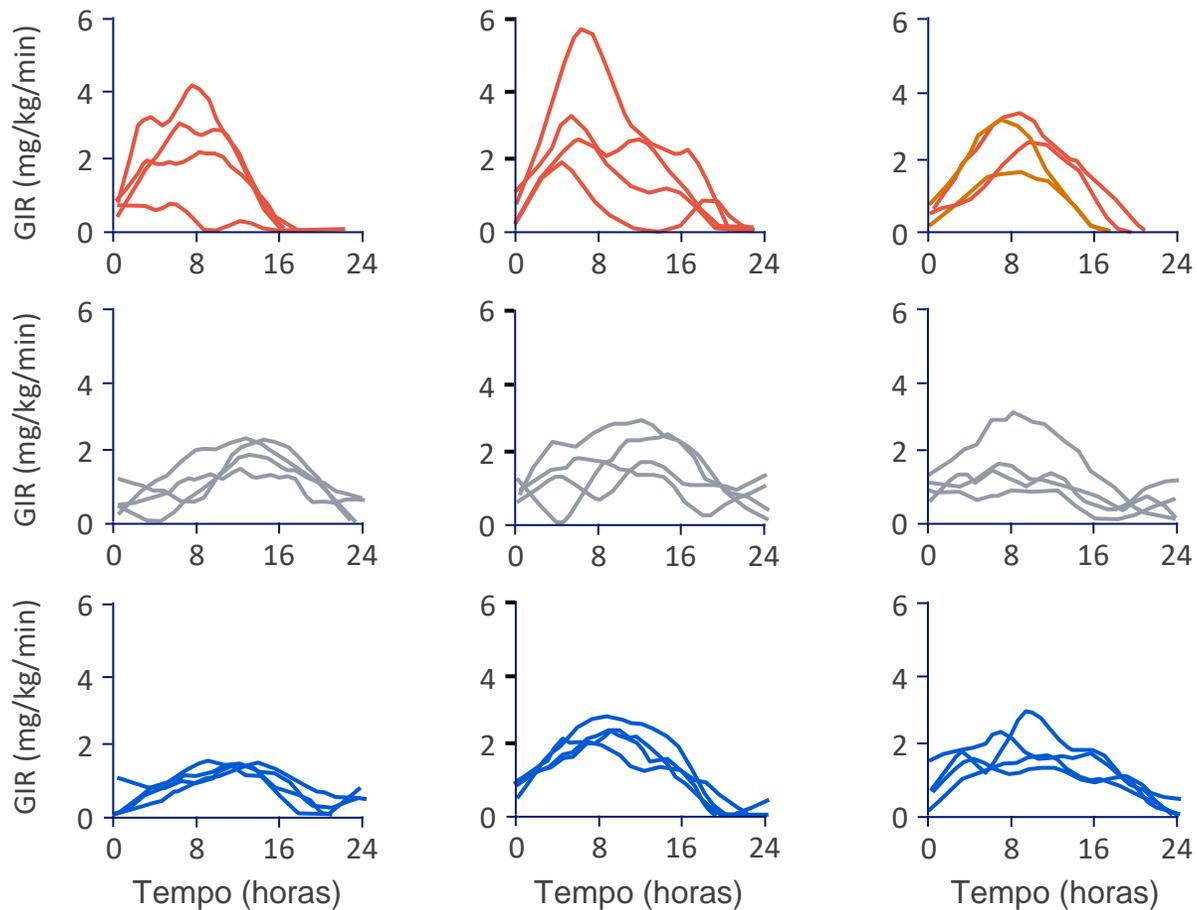
Insulinas humanas disponíveis em Portugal

	LILLY		NOVO NORDISK		SANOFI AVENTIS	
	CARTUCHO	CANETA PRÉ-CHEIA	CARTUCHO	FRASCO PARA INJETÁVEIS	CARTUCHO	CANETA PRÉ-CHEIA
RÁPIDA	Humulin Regular® (Humapen Savio)		Actrapid® Penfill® (Novopen 4® e Novopen Echo®)	Actrapid®	Insuman Rapid® (Clickstar®)	Insuman Rapid® (Solostar®)
MISTURA	Humulin M3® (Humapen Savio)	Humulin M3®	Mixtard 30 Penfill® (Novopen 4® e Novopen Echo®)		Insuman Comb 25® (Clickstar®)	Insuman Comb 25® (Solostar®)
INTERMÉDIA	Humulin NPH® (Humapen Savio)	Humulin N®	Insulatard Penfill® (Novopen 4® e Novopen Echo®)	Insulatard Penfill®	Insuman Basal® (Clickstar®)	Insuman Basal® (Solostar®)

Análogos de insulina disponíveis em Portugal

	LILLY		NOVO NORDISK			SANOFI AVENTIS		VIATRIS
	CARTUCHO	CANETA PRÉ-CHEIA	CARTUCHO	FRASCO PARA INJETÁVEIS	CANETA PRÉ-CHEIA	CARTUCHO	CANETA PRÉ-CHEIA	CANETA PRÉ-CHEIA
RÁPIDA	Humalog® Lyumjev® (Humapen Savio)	Humalog® Lyumjev® (KwikPen®)	NovoRapid® Penfill® Fiasp® Penfill® (Novopen 4® e Novopen Echo®)	Fiasp®	Fiasp® (FlexTouch®)	Apidra® (Clickstar®)	Apidra® (Solostar®)	
MISTURA	Humalog Mix 25® Humalog Mix 50® (Humapen Savio)	Humalog Mix 25® Humalog Mix 50® (KwikPen®)	Novomix 30® Penfill® (Novopen 4® e Novopen Echo®)		Novomix 30® (Flexpen®)			
BASAL		Abasaglar® (KwikPen®)			Levemir® (Flexpen®) Tresiba® (FlexTouch®)	Lantus® (Clickstar®)	Lantus® Toujeo® (Solostar®)	Semglee®

Menor variabilidade diária da glicose com análogos de insulina basal de primeira geração *versus* insulina NPH



Novo Nordisk



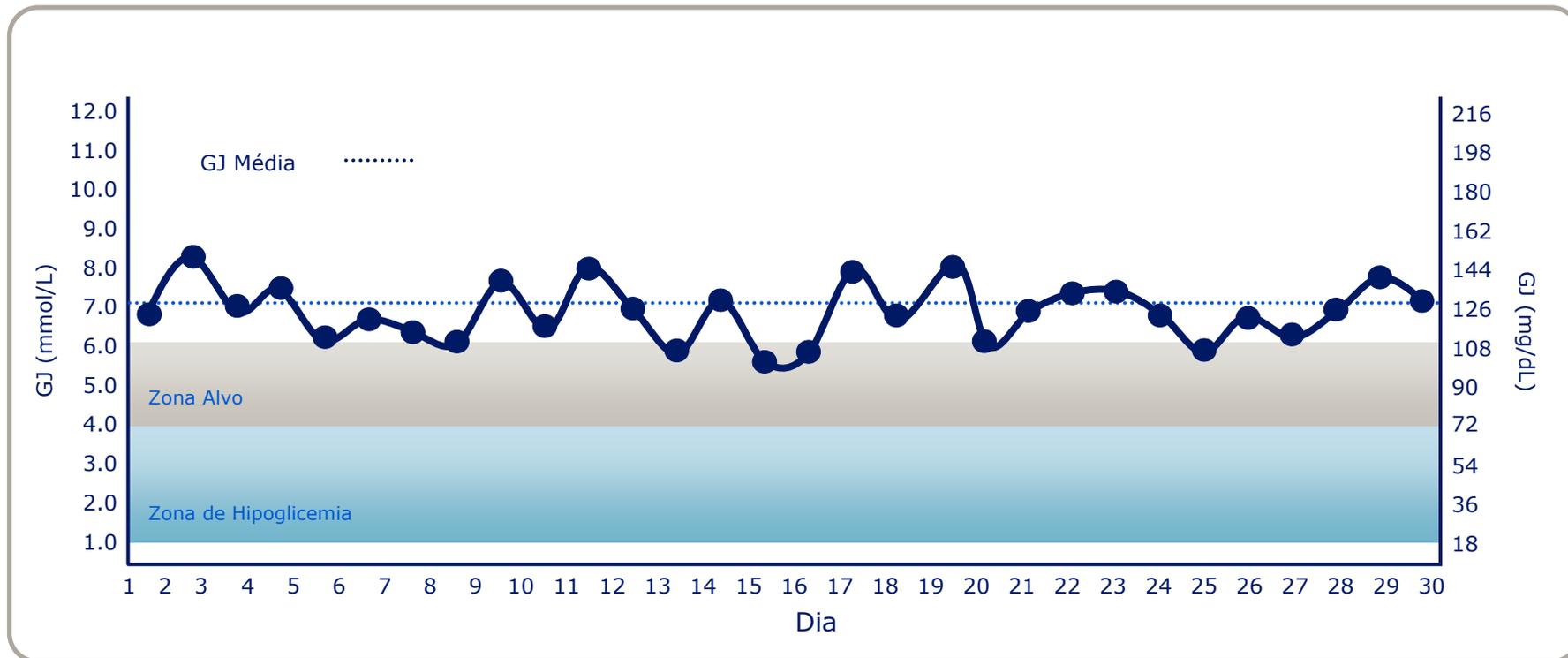
Lilly



Sanofi Aventis



Redução do risco de hipoglicemia com menor variabilidade glicêmica

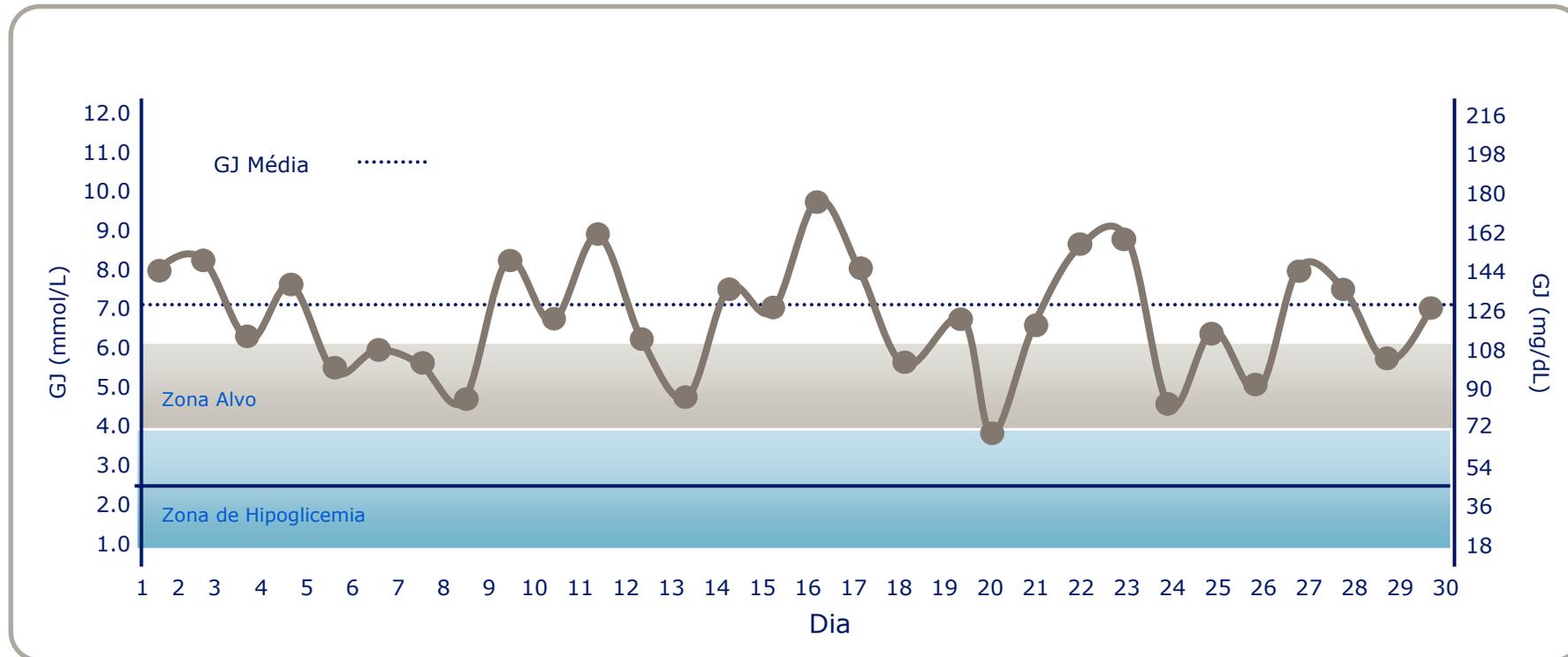


FPG, fasting plasma glucose

Adapted from Kovatchev *et al. Diabetes Care* 2006;29:2433–8

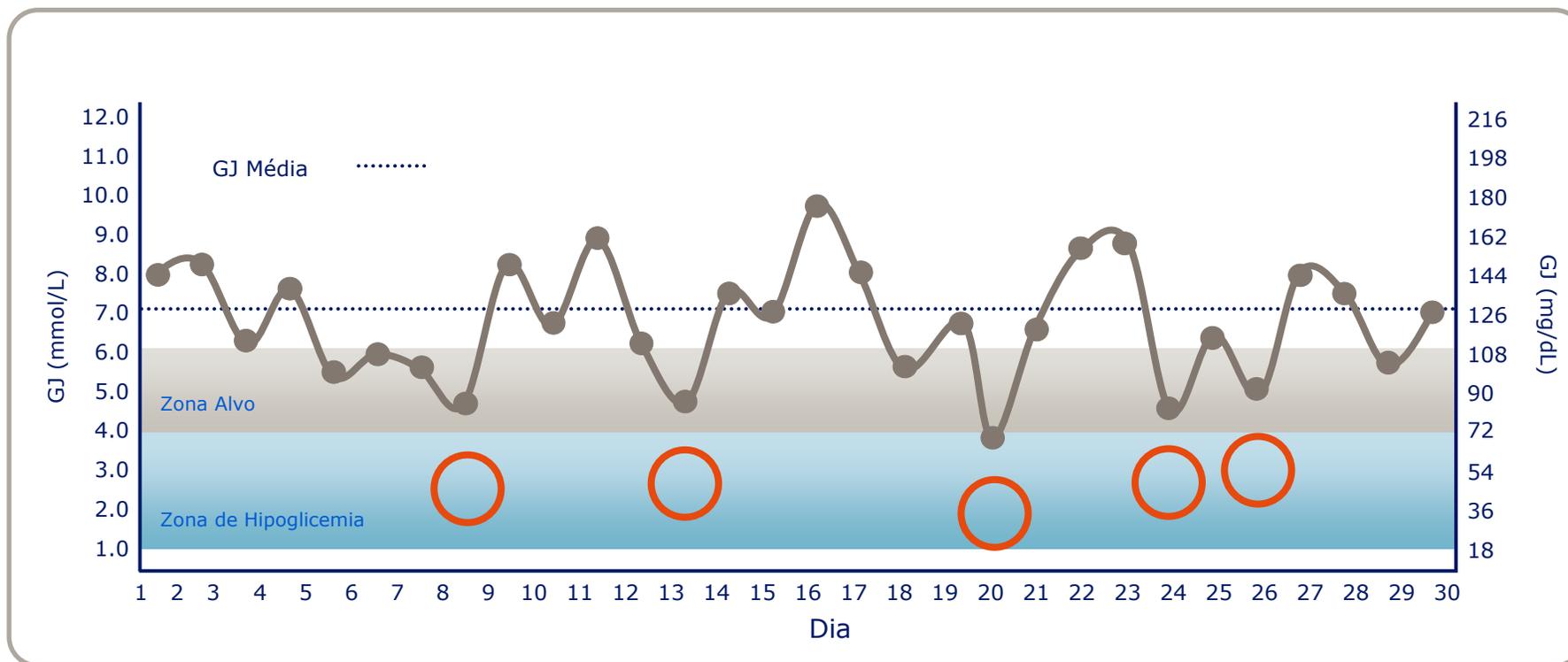
Controlo metabólico = HbA1C + Variabilidade Glicémica

Previsão do risco de hipoglicemia através da variabilidade glicémica



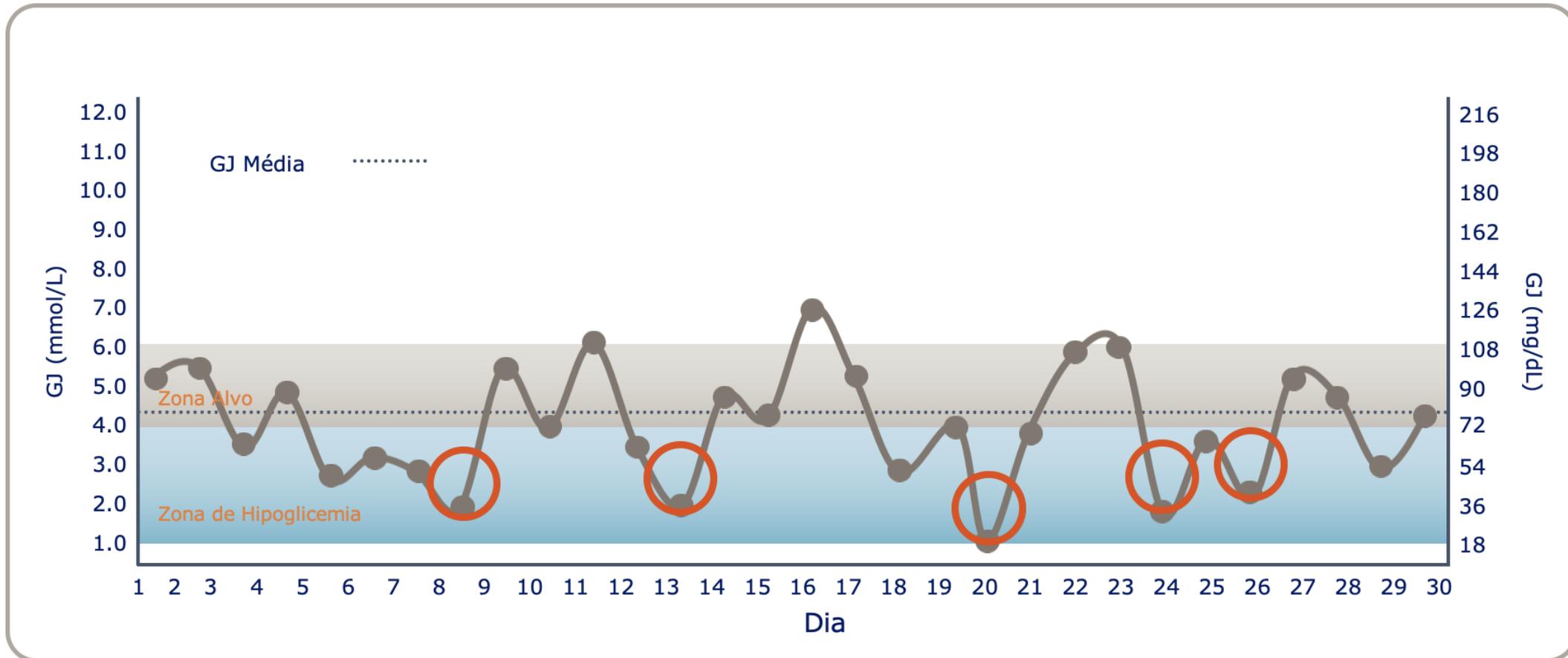
Controlo metabólico = HbA1C + Variabilidade Glicémica

Previsão do risco de hipoglicemia através da variabilidade glicémica



Controlo metabólico = HbA1C + Variabilidade Glicémica

Previsão do risco de hipoglicemia através da variabilidade glicémica



FPG, fasting plasma glucose

Adapted from Kovatchev *et al. Diabetes Care* 2006;29:2433–8

AGENDA

1. **Porquê e quando iniciar insulina**
2. **Escolher a insulina**
3. **Como iniciar**
4. **Titulação**

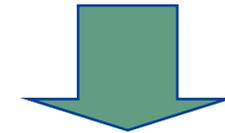
Ensino - conservação

Insulina de reserva



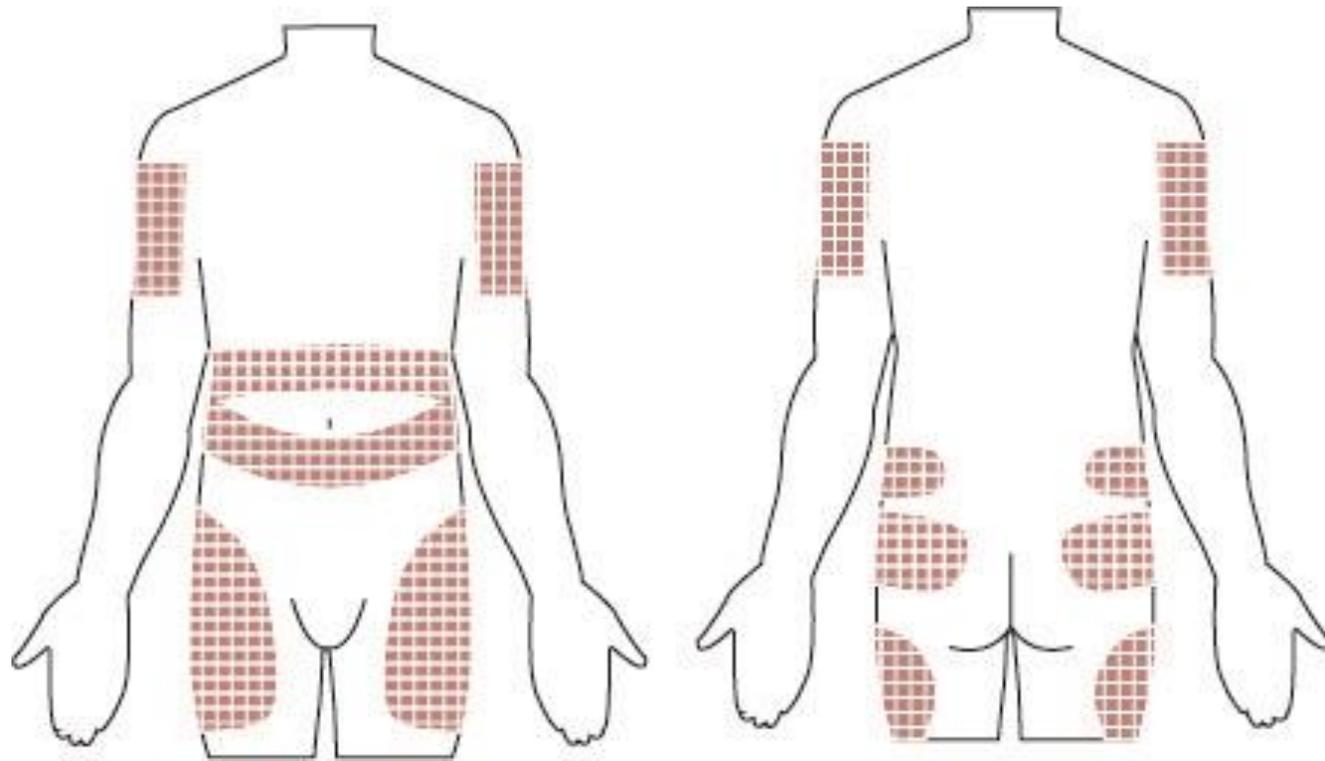
- Deve estar no frigorífico entre 2°C a 8°C.
- A 0°C destrói-se a insulina e a 40°C altera a sua eficácia.

Insulina em uso



- Conserva-se em perfeito estado durante 28 dias à temperatura ambiente não superior a 30°C.

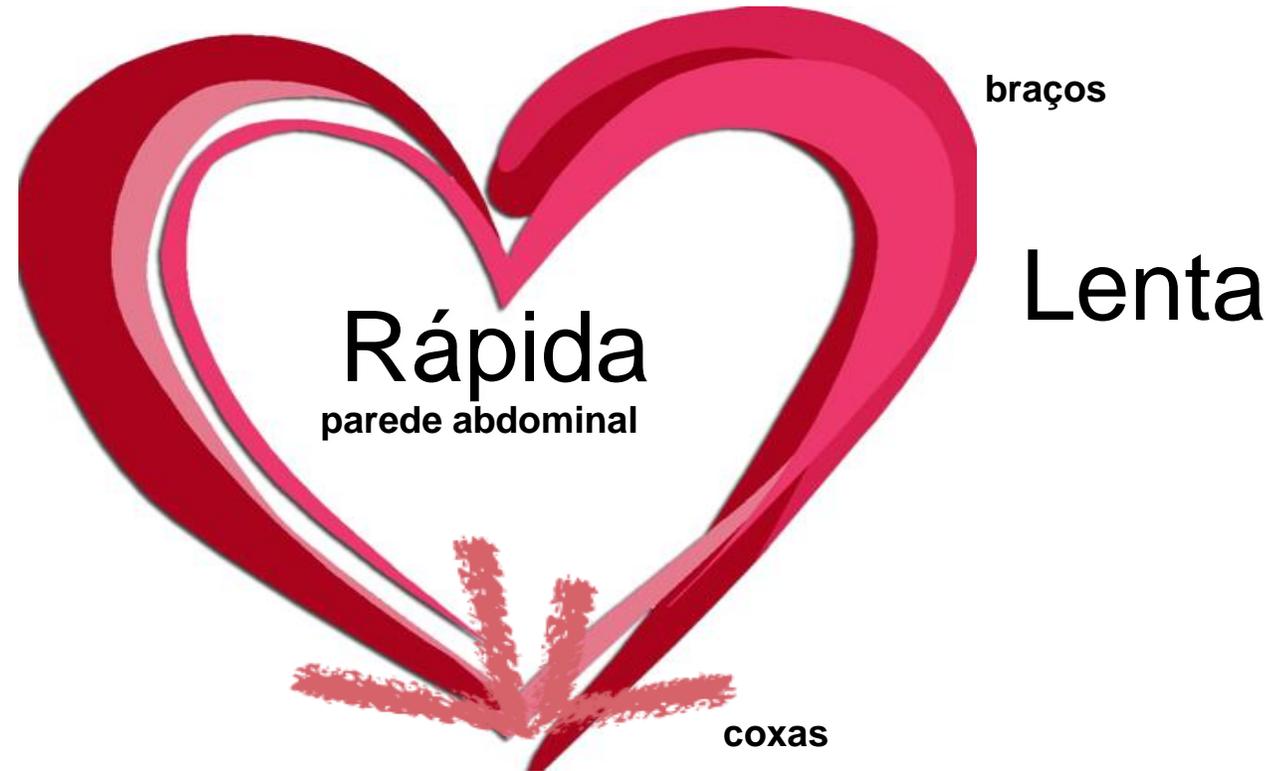
Locais de administração



Administração (pontos chave)

- ✓ Colocar cartucho (se necessário)
- ✓ Homogeneizar (se necessário)
- ✓ Purgar...
- ✓ Fazer uma prega de pele com os dedos e introduzir a agulha com um ângulo de **90°**
- ✓ Administrar a insulina, lentamente, pressionando o pulsador do dispositivo
- ✓ **Contar até 10** antes de retirar a agulha

Absorção

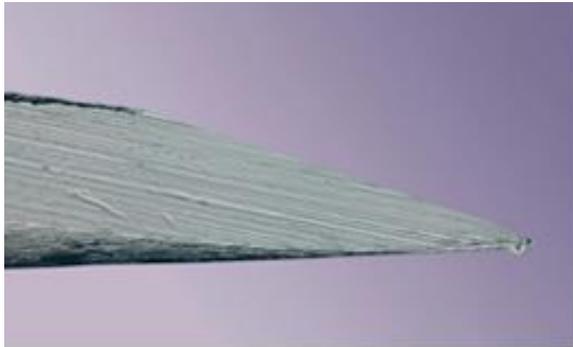


Agulhas

- Universais
- 4 mm | 5 mm | 6 mm | 8mm | 12 mm



Reutilização das agulhas



Agulha usada ampliada 370 vezes



Agulha usada ampliada 2.000 vezes



ATENÇÃO: A reutilização deve ser cuidadosa!

Risco de infecção: mínimo

Mas:

- Mais dor
 - Agulhas rombudas:
 - pequenos ferimentos
- 
- formação de nódulos
(lipo-hipertrofia)



Glucómetros e Picadores



Técnica de determinação da glicemia capilar

1. Lavar as mãos e secar bem.
2. Preparar o picador utilizando o terminal adequado.
3. Ajustar a intensidade da picada.
4. Colocar a tira de teste.
5. Picar o dedo na zona lateral da polpa do dedo.
6. Colocá-la na tira de teste.
7. Em breves segundos terá o resultado.

Não esquecer

de trocar regularmente a lanceta do picador



Lanceta Nova



Lanceta após 4 utilizações



Lanceta após 6 utilizações



Lanceta após 8 utilizações

Erros mais frequentes

- Não lavar as mãos antes da glicemia capilar
- Incorrecta codificação (pouco comum atualmente)
- Tiras teste fora de validade
- Gota de sangue insuficiente
- Picador com terminal adaptado para zonas de punção alternativas.
- Alguns aparelhos não funcionam com temperaturas muito baixas

Insulina Basal

- ✓ Forma mais simples de iniciar uma terapêutica com insulina;
- ✓ Manter terapêutica oral;
- ✓ $\text{Peso} \times 0,2 \text{ U} = \text{dose insulina}$
- ✓ **Titulação:**
 - ✓ 2 U a cada 3 dias (NPH e glargina 100U)
 - ✓ 3 U a cada 3 dias (levemir)
 - ✓ 2 U a cada semana (degludec e glargina 300U)

Na DMT2 prevalece INSULINO RESISTÊNCIA

- ✓ Significa que as doses de insulina podem ser muito elevadas e aumentam ao longo do tempo;
- ✓ Existe secreção endógena de insulina;
- ✓ Evitar fármacos como SU (pelo risco de hipoglicémia) e glitazonas pelo seu efeito de retenção de fluídos);
- ✓ Manter metformina – porque atua na insulino resistência;

Na DMT2 prevalece **INSULINO RESISTÊNCIA**

✓ Terapêuticas incretínicas: iDPP4

análogos GLP1

✓ Terapêutica com iSGLT2:

mantem estáveis as doses de insulina;

diminui a variabilidade glicêmica;

permite não aumentar o peso;

Reconhecer os Sintomas da Hipoglicémia

Físicos (autónomos)

- Abaixo de 65- 70 mg/dl
- Sensação de fome ou de doença
- Tremores
- Ansiedade
- Palpitações
- Palidez
- Suores frios
- Dormência nos Lábios, dedos e língua

Cerebrais

- Abaixo de 60 mg/dl\
- Falta de força, tonturas,
- Dificuldade de concentração
- Visão turva ou dupla
- Dificuldade de audição
- Alteração da visão das cores
- Sensação de calor,
- Confusão, convulsões

Tratar a Hipoglicémia

- **Açucar** (cada pacotinho promove a subida de glicémia cerca de 20 mg/dl)



- Avaliar glicémia passados 5 mn e repetir ingesta de açúcar e nova determinação 5/5 mn até obter **80 -100** mg/dl.
- Refeição com HC absorção rápida (sumo de frutas) + HC absorção lenta (pão)

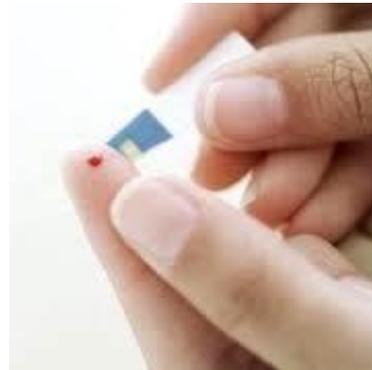


Prevenção da **Hipoglicémia**



- Técnica correta de administração de insulina
- Revisão das doses de insulina
- Alimentação polifraccionada
- Exercício

- Auto controlo



Prevenção da **Hipoglicémia**

- Conhecer os sinais e sintomas da hipoglicémia.
- Kit de sobrevivência!



AGENDA

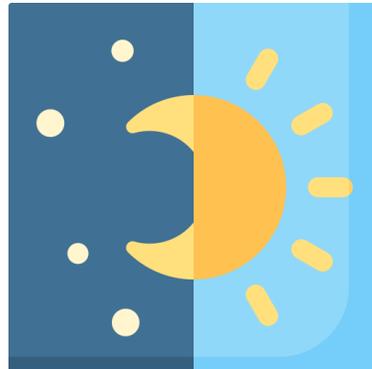
1. **Porquê e quando iniciar insulina**
2. **Escolher a insulina**
3. **Como iniciar**
4. **Titulação**

Titulação da insulina basal

- ✓ Habitualmente ao deitar, mas pode ser administrada de manhã;
- ✓ A insulina basal é administrada ao deitar (cerca das 22-23 h);
- ✓ Os ajustes são feitos de acordo com a glicémia capilar do jejum;



Administração ao deitar



Glicémia de jejum

Titulação da insulina basal

- ✓ Os ajustes são feitos de acordo com a glicémia capilar do jejum:
Estabelecer glicémia alvo (90-140 mg/dl)



Administração ao **deitar**

Noite Administrar	Unidades	Glicémia jejum Manhã seguinte		
5ª f – 22h	14 U	180.	6ªf - 7h	
6ª f -22h	14 U	174	Sáb – 8h	
Sab – 22h	14 U	192	Dom - 9h	+ 2U
Dom – 22 h	16 U	154	2ª f 7 h	
2ª f – 22h	16 U	162	3ª f 7h	
3ª f – 22 h	16 U	144	4ª f h	+ 2U
4ª f – 22h	18 U	126.	5ª f h	

Glicémia de jejum



Auto-controlo: Insulina basal nocturna

	Antes Peq. Almoço	Depois Peq. Almoço	Antes Almoço	Depois Almoço	Antes Jantar	Depois Jantar
2.ª feira	●				●	
3.ª feira	●					●
4.ª feira	●		●			
5.ª feira	●			●		
6.ª feira	●				●	
Sábado	●					●
Domingo	●		●			

● Glicemia utilizada para o ajuste de dose (imprescindível)

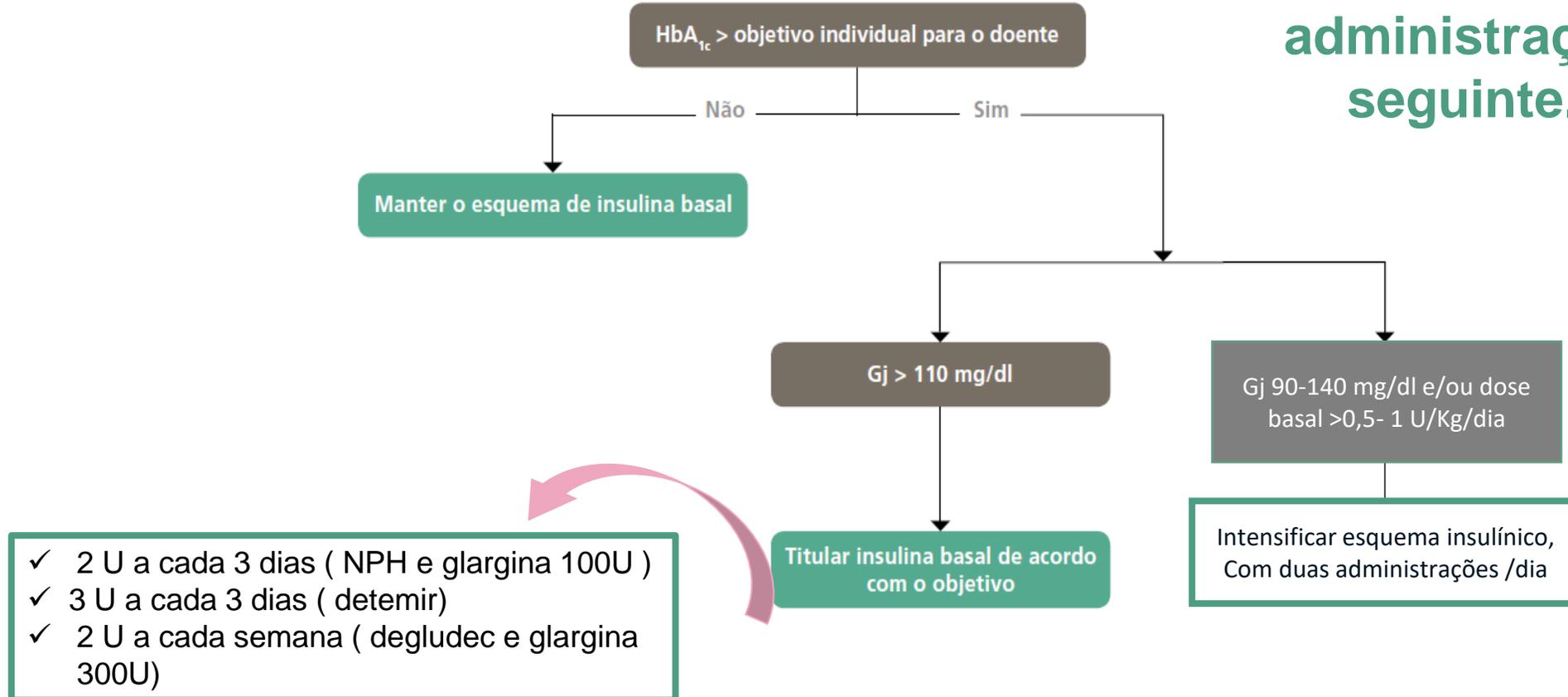
● Glicemia opcional (aconselhada)

“Desdobrar” a insulina

- ✓ Quando os valores de jejum estão no alvo, mas os valores diurnos (pré e pós prandiais), apesar da terapêutica oral, se encontram elevados;
- ✓ Válido para insulina NPH, cuja duração não excede as 16 h;
- ✓ Pode ser feito com insulinas glargina U100 e detemir;
- ✓ A insulina levemir, qd administrada em doses elevadas, porque fica em depósito no tecido sub-cutâneo e tem perfil de absorção muito lento, comporta-se como uma insulina de perfil ultra lento.

Titular análogo insulina basal

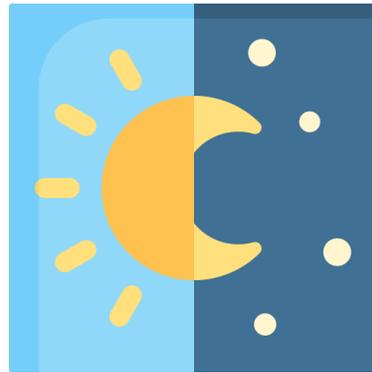
**Se hipoglicémia
reduzir 4 U ou 10% a
20% dose insulina na
administração
seguinte.**



Intensificar insulina basal

- ✓ Se doente está a fazer 36 U de insulina NPH, glargina 100U ou detemir, e valores de jejum no alvo (90-120 mg/dl), mas HbA1C = 9 %,

2/3 de manhã



1/3 ao deitar

$$36 \text{ U} \div 3 = 12 \text{ U}$$

2/3 de manhã = **24 U**

1/3 ao deitar = **12 U**

Auto-controlo: Insulina basal duas administrações

	Antes Peq. Almoço	Depois Peq. Almoço	Antes Almoço	Depois Almoço	Antes Jantar	Depois Jantar
2.ª feira	●	●				●
3.ª feira	●		●			●
4.ª feira	●			●		●
5.ª feira	●				●	●
6.ª feira	●	●				●
Sábado	●		●			●
Domingo	●			●		●

● Glicemia utilizada para o ajuste de dose da insulina da noite

● Glicemia opcional (aconselhada)

● Glicemia utilizada para o ajuste de dose da insulina da manhã

Insulina detemir OD vs BID

- ✓ Estudo PREDICTIVE (estudo observacional de uso empírico na pratica clínica);
- ✓ Sem vantagem no uso duas vezes dia vs uma vez dia, pois controlo glicémico não foi melhor e as doses de insulina foram superiores;

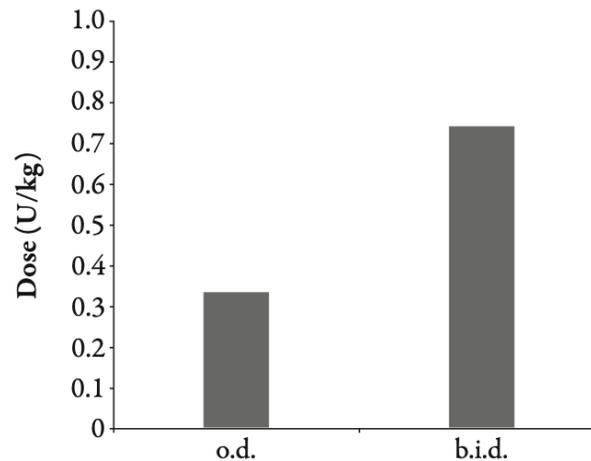
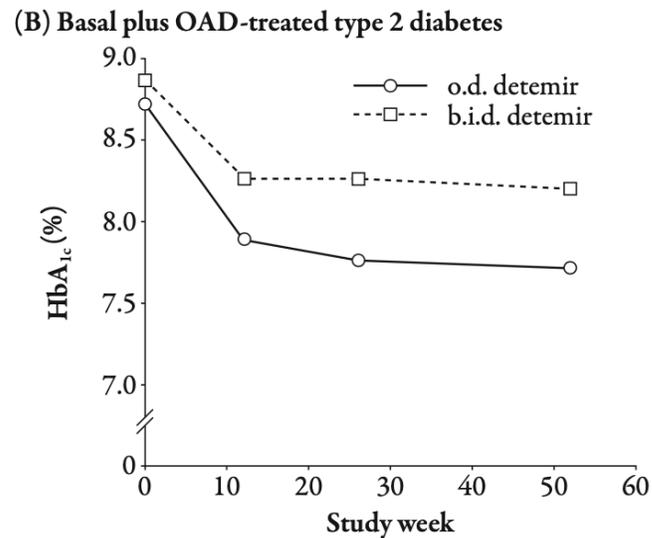


Figure 1. HbA_{1c} by visit and final insulin doses, stratified by cohort and insulin detemir dosing subgroup. b.i.d.=twice daily; detemir=insulin detemir; HbA_{1c}=glycated hemoglobin; OAD=oral antidiabetic drug; o.d.=once daily; U=units.

Fontaine, P., Gin, H., Pinget, M. *et al.* Effect of insulin detemir dose frequency on clinical outcomes in patients with diabetes in PREDICTIVE.

Adv Therapy **26**, 535–551 (2009). <https://doi.org/10.1007/s12325-009-0033-6>

Transição para análogos ultra-lentos

- ✓ Se um doente está sob terapêutica com insulina NPH, i glargina 100U ou i levemir e vai transitar para i degludec ou i glargina 300U:

Passa a uma vez /dia (de manhã ou ao deitar),
reduzindo 15 a 20% do total de insulina administrada.

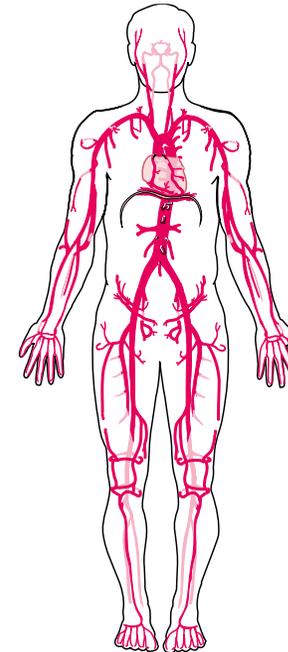
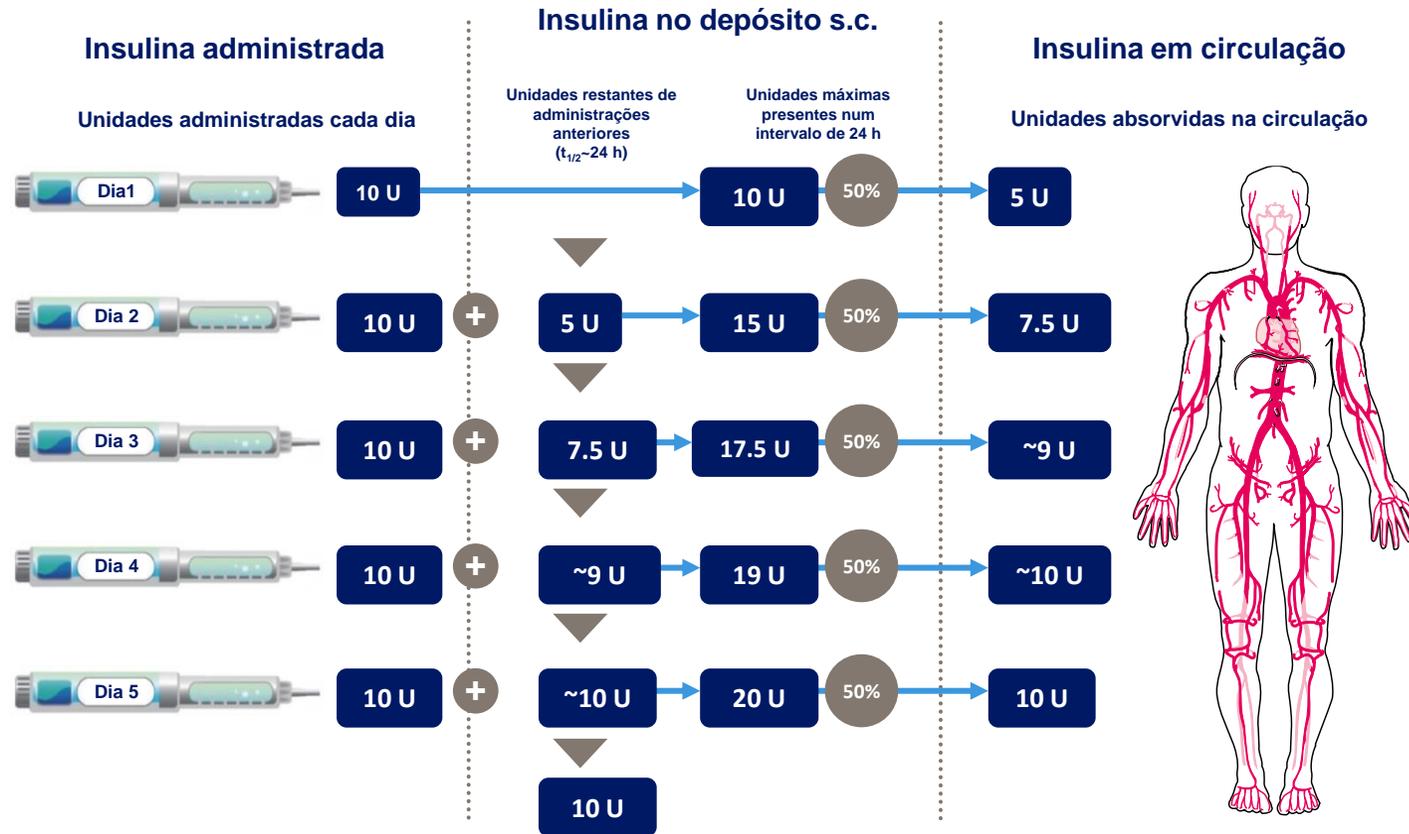
Exemplo:

34 U de manhã e 22 U ao deitar = 56 U x 0,8= 44,8 U ~ 44 U / dia;

- ✓ As titulações dos análogos ultra lentos são feitas **uma** vez por semana.

Atingimento do Estado estacionário com iDeg

Absorção e eliminação da insulina sem acumulação



Eliminação de insulina segue uma ordem primária de cinética. Logo não existe acumulação.

Transição entre insulinas

- ✓ Se um doente está sob menos de 30 U de insulina NPH em duas tomas, pode passar a um análogo rápido (glargina 100U ou detemir);

Uma vez /dia (de manhã ou ao deitar), reduzindo 15 a 20% do total de insulina administrada. Exemplo:

NPH 16 U de manhã e 10 U ao deitar = 26 U x 0,8= 20,8 U ~ 20 U / dia;

- ✓ Se for mais de 30 U / dia pode ser feita conversão direta, ie,
 - 24U NPH de manhã passam a 24 U glargina 100U e
 - 12 U NPH ao deitar passam a 12 U glargina 100U

Insulina, what else?

