

O QUE O CARDIOLOGISTA DEVE SABER SOBRE DIABETES: INVESTIR NO CAPITAL VASCULAR

Insulinoterapia na diabetes *mellitus* tipo 2

Jorge Dorez

Assistente Hospitalar Graduado do Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

Professor Convidado do Mestrado Integrado de Medicina do ICBAS, Universidade do Porto, Porto, Portugal

PALAVRAS-CHAVE

Insulina;
Diabetes *mellitus*
tipo 2;
HbA1c

Resumo A diabetes tipo 2 é uma doença frequentemente assintomática, com uma prevalência crescente e com complicações crónicas devastadoras para o indivíduo, família e sociedade.

A natureza progressiva da doença obriga à escalada da dose e à associação de fármacos que rapidamente se tornam insuficientes para manter as pessoas com diabetes dentro dos objectivos do controlo preconizado individualmente.

A terapêutica insulínica é a opção mais efectiva no controlo da doença mas há uma resistência tácita à sua implementação por parte dos profissionais de saúde e das próprias pessoas com diabetes.

O objectivo desta publicação visa partilhar informação sobre esta modalidade terapêutica, através da desmistificação de conceitos desajustados da realidade actual e da disponibilização de uma formação pretensamente simples sobre o processo da insulinoterapia centrado na pessoa com diabetes tipo 2.

A partilha de informação com diferentes grupos de profissionais de saúde relativamente aos objectivos glicémicos e aos meios para os atingir com as diferentes insulinas existentes, permite transmitir uma informação homogénea, não contraditória, às pessoas com diabetes, por equipas multiprofissionais, sendo fulcral a articulação do médico com o enfermeiro de cada equipa.

A decisão da terapêutica insulínica não se esgota com o seu início. A natureza progressiva da doença obriga a uma partilha de conhecimentos com a própria pessoa com diabetes no sentido de o capacitar para ajustar as doses de acordo com as glicemias que monitoriza regularmente e perceber que a decisão de um esquema terapêutico não é perene, devendo ser constantemente adaptado à evolução da condição clínica da pessoa com diabetes.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

KEYWORDS

Insulin;
Type 2 diabetes;
HbA1c

Insulin therapy in type 2 diabetes

Abstract Type 2 diabetes is a growing prevalent disease, usually symptomless, with devastating chronic complications for the individual, family and society.

Its progressive nature leads to the dose escalating and the association of different drugs which will rapidly become insufficient to achieve the glycemic goals established individually.

Insulin is the most effective drug to control diabetes but there is frequently a silent contract to resist to its implementation between the healthcare team and people with type 2 diabetes. This publication aims to share information about this therapeutic option, eliminating old myths and giving an understandable teaching about all the process of insulin therapy centered on the person with type 2 diabetes.

Sharing knowledge with different groups of healthcare professionals regarding the glycemic goals and how to reach them with distinct kinds of available insulins, will allow the release by multiprofessional teams of a homogeneous and non contradictory information to the people with type 2 diabetes. Moreover, a good engagement between physicians and nurse educators in the same team is the cornerstone to the initiation and intensification of insulin therapy.

The decision of starting insulin therapy is not the end of the process. The progressive nature of the disease compels to empower the patient to adjust its dose of insulin according to the self monitoring blood glucose data and to realize that the decision of a single therapeutic scheme is not definitive, being adapted upon the clinical condition of the person along the diabetes evolution.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

A diabetes tipo 2 é uma doença complexa, frequentemente assintomática, com uma prevalência crescente e com complicações crónicas devastadoras para o indivíduo, família e sociedade.

Subjacente à sua patogenia está a insulinoresistência que aumenta com a idade, obesidade e sedentarismo, a que se associa a disfunção progressiva do pâncreas endócrino em compensar esta ineficácia periférica da insulina na regulação do metabolismo da glicose. Sendo a doença progressiva, é compreensível que os antidiabéticos disponíveis com diferentes mecanismos de acção anti-hiperglicemiantes tenham uma eficácia limitada no tempo e até na própria magnitude da redução da hiperglicemia crónica, obrigando à adição de novos antidiabéticos à medida que a doença progride. Apesar do escalonamento das doses com antidiabéticos orais, muitos doentes irão necessitar de insulina para conseguir um adequado controlo glicémico. Até 60 % das pessoas com diabetes irão necessitar de insulina dentro de 6 a 10 anos após o diagnóstico, ou mesmo mais cedo, se a doença, frequentemente assintomática, for diagnosticada tardiamente^{1,2}.

Dados do Observatório da diabetes de 2012 evidenciam uma prevalência da doença de 12,7%, com um aumento de internamentos por AVC e EAM com diabetes. A estes factos não deverão ser alheios a natureza complexa e multifactorial da doença, mas importa salientar neste relatório, que 20% das pessoas com diabetes têm HbA1c > 8%³.

A dificuldade progressiva no controlo da diabetes não tem sido acompanhada com a resposta mais efectiva por parte dos profissionais de saúde, uma vez que nos últimos 10 anos o volume de vendas de embalagens de insulina pouco aumentou, contrariamente ao de antidiabéticos orais que quase duplicou³.

É exactamente sobre este fenómeno que se justifica plenamente partilhar o conhecimento e a experiência da utilização da insulinoterapia no tratamento da pessoa com diabetes tipo 2, uma vez que é a modalidade terapêutica com eficácia máxima, sem dose-tecto e segura, desde que monitorizada adequadamente. É necessário formar um grupo multidisciplinar de profissionais que tome consciência da inevitabilidade da introdução da insulina

ao longo deste processo evolutivo da história natural da diabetes tipo 2, combatendo mitos e atitudes obsoletas, de modo a evitar a transmissão contraditória de informação à pessoa com diabetes. A par da formação sobre as indicações, farmacocinética, esquemas terapêuticos e técnicas de administração e monitorização, não pode ser descurada a vertente da segurança. A hipoglicemia, o outro lado do espectro da disglucemia, limita frequentemente a intensificação com este tipo de terapêutica, sobretudo em grupos particulares de pessoas, nomeadamente com doença cardiovascular estabelecida ou subclínica. A educação terapêutica visando o *empowerment* da pessoa com diabetes não pode ficar completa sem a criação de uma rede de profissionais com linguagem e atitudes homogêneas, permitindo potenciar sinergias para atingir os objectivos terapêuticos preconizados para cada doente.

Barreiras ao início da insulinoterapia. A insulinoresistência psicológica

Das pessoas com diabetes tipo 2

A resistência do doente à insulinoterapia é comum e esta atitude atrasa frequentemente o seu início⁴. Resultados de estudos observacionais efectuados em pessoas com diabetes tipo 2 a quem foi proposta a insulina revelam relutância de atitude em aceitar iniciar insulina, tendo ficado conhecida como insulinoresistência psicológica. Esta atitude resulta de preocupações múltiplas físicas como o medo das injeções, preocupação com o potencial aumento de peso, o aparecimento de complicações graves da diabetes e o risco de hipoglicemias⁵. Associadas a estas atitudes existem estigmas psicossociais que incluem o sentimento de frustração de falha pessoal em conseguir o controlo glicémico através de medidas como a adopção de um estilo de vida mais saudável e a consequente redução do peso, ou o desconforto de administrar a insulina em público⁵. Para contornar estas atitudes deverão ser adoptados pelos profissionais que lidam com as pessoas com diabetes tipo 2 comportamentos que alertem precocemente o doente para a inevitabilidade da necessidade da insulina no seu plano

terapêutico, sendo um desfecho natural, dada a natureza progressiva da doença. Atitudes em que a palavra insulina é utilizada como «arma de arremesso» ou ameaça punitiva para que a pessoa com diabetes adira ao estilo de vida proposto são fortemente desaconselhadas.

Dos profissionais de saúde

Estudos demonstram que apesar de quase todos os médicos que interagem com as pessoas com DM2 estarem cientes dos objectivos do controlo glicémico que estes deverão apresentar⁶, muitos tendem a adoptar abordagens terapêuticas inconsistentes e inadequadas para atingir os alvos glicémicos, por resistência em iniciar insulina^{6,7}. Já houve trabalhos nos EUA que demonstraram que entre os médicos dos cuidados primários, o início da insulina só era despertado quando a HbA1c atingisse os 9% ou mais⁸. Alguns autores chegaram a caracterizar este estado como um conluio entre médicos e doentes propondo a existência de uma dinâmica de contrato mútuo implícito e não verbalizado para continuar os antidiabéticos orais o maior tempo possível⁹.

A resistência do médico à prescrição de insulina resulta de aspectos fisiológicos e práticos. Os primeiros incluem a apreensão sobre a hipoglicemia ou o ganho ponderal e a ideia de que a insulina causa efeitos metabólicos desfavoráveis. Os segundos prendem-se com a ansiedade induzida no doente, complexidade no ensino da administração de insulina, exigindo mais tempo, conhecimentos e experiência do médico para tratar o doente com insulina¹⁰. Estas preocupações são contudo exageradas. A evidência sugere que a insulina está associada com efeitos benéficos no risco cardiovascular, particularmente nos níveis de triglicérides e no colesterol das HDL^{6,11}.

Do mesmo modo, o ganho ponderal com a introdução de insulina é frequentemente moderado, menos pronunciado com os análogos de insulina e inversamente proporcional ao IMC prévio ao início da insulina¹¹. Num estudo publicado recentemente que envolveu mais de 12000 doentes, a prescrição de insulina numa fase precoce da doença ou mesmo na pré-diabetes, com um tempo médio de exposição a esta terapêutica de 6 anos, mostrou apenas o aumento de 1,1 kg em relação ao tratamento padrão, não tendo havido maior frequência de eventos cardiovasculares ou mesmo de neoplasias¹².

Quanto aos aspectos práticos, embora o início da insulinoterapia imponha algum dispêndio de tempo adicional, este poderá ser ultrapassado com a educação do doente em pequenos passos e distribuído pelos outros elementos fundamentais na equipa de saúde como os enfermeiros educadores. Embora alguns doentes vivenciem ansiedade perante esta terapêutica, esta atitude quase sempre é revertida após a aquisição de experiência e a constatação da melhoria dos valores da glicemia, aumento da sensação de bem-estar, levando frequentemente a elevados níveis de satisfação com a terapêutica insulínica instituída¹³.

Adesão à terapêutica insulínica

A taxa de adesão correta à terapêutica insulínica nas pessoas com DM2 varia entre 63 e 77%^{14,15}. A adesão deficiente depende de múltiplos factores entre os quais pessoas,

sociais e da própria complexidade do esquema terapêutico prescrito. É importante o reconhecimento por parte dos profissionais de saúde desta taxa de não adesão. Perante níveis elevados de HbA1c e/ou do perfil glicémico, melhor do que nos limitarmos a aumentar indiscriminadamente a insulina diária será reconhecer a fraca adesão à terapêutica prescrita, tentando perceber o motivo desta fraca adesão. Neste processo a boa comunicação entre o médico e o doente reveste-se de extrema relevância levando a que se explorem as razões da falha da adesão e da proposta de alternativas aceitáveis para a pessoa com diabetes. O medo das agulhas pode ser ultrapassado pela primeira injeção no próprio consultório para que o indivíduo se aperceba do desconforto mínimo que provoca, ou a exibição de uma agulha de tamanho mínimo (4 ou 5 mm) para que diminua o primeiro impacto visual negativo. A desmotivação por ter que tomar a insulina indefinidamente poderá ser contornada com uma experiência transitória de meses para que depois a própria pessoa tome uma decisão mais confiante. A disponibilização à pessoa com diabetes ou ao seu cuidador de um algoritmo de fácil compreensão para auto-ajustar a sua insulina, é outro modo de conseguir melhorar a adesão e consequentemente ajudar os doentes a conseguir e manter o controlo glicémico¹⁶. Poderemos também motivar o indivíduo com diabetes fazendo alusão à família como argumento, salientando que este tem muitas pessoas que dependem da sua boa condição de saúde e bem-estar e que essas pessoas sofreriam se adoecesse por não aderir à terapêutica insulínica planeada.

Evolução das recomendações para a implementação mais precoce da insulinoterapia

As recomendações mais antigas sugeriam protelar a terapêutica com insulina para o mais tarde possível no tratamento das pessoas com DM2⁶. Todavia essa abordagem levava a que muitos doentes ficassem expostos a um controlo glicémico inadequado durante demasiado tempo. Estudos demonstraram que no momento do início da insulinoterapia, muitos doentes viveram 5 anos com uma HbA1c > 8% e 10 anos com uma HbA1c > 7%⁸.

A constatação destes resultados e os ensinamentos extraídos da extensão dos estudos DCCT¹⁷ (*Diabetes Control and Complications Trial*) e UKPDS¹⁸ (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) onde surge o conceito da memória metabólica, mudou a atitude perante o momento da introdução da insulina nas recomendações mais recentes. Estas recomendações sugerem a introdução de insulina quando não há atingimento dos objectivos terapêuticos com os antidiabéticos (em geral quando a HbA1c > 7%) ou quando o nível da HbA1c é tão elevado que não é expectável que os antidiabéticos disponíveis o consigam trazer para dentro do alvo terapêutico preconizado para cada indivíduo^{11,19-21}.

Podem ser admissíveis níveis de HbA1c mais elevados em grupos de pessoas mais vulneráveis à hipoglicemia, com complicações microvasculares e co-morbilidades graves ou com baixa esperança de vida²¹.

A hemoglobina glicada A1c (HbA1c) é um índice que reflecte o controlo glicémico nos três meses que precedem a sua determinação. Para atingir uma HbA1c < 7% os alvos para

a glicemia em jejum estão compreendidos entre os 70 e 130 mg/dl e menos de 180 mg/dl duas horas após as refeições¹¹.

Formulações da insulina

Estão disponíveis diversas preparações de insulina com um leque variável de propriedades farmacodinâmicas (Fig. 1). Estas preparações incluem as insulinas humanas mais antigas e económicas e a alternativa com algumas vantagens, embora mais dispendiosa - os análogos de insulina. As vantagens destes últimos assentam no seu perfil de acção mais fisiológico, com menor incidência de hipoglicemias²². Os análogos de insulina incluem os de acção rápida (para cobertura prandial), os análogos de acção lenta (para cobertura basal) e os de pré-mistura que combinam numa mesma formulação um componente de acção rápida e um de duração mais longa, e cuja referência numérica associada à marca comercial se refere ao componente de acção rápida.

Esquemas de insulino terapia

As estratégias para iniciar a terapêutica com insulina têm sido estudadas com o objectivo de determinar a eficácia e segurança relativas de diferentes regimes terapêuticos (basal, bolus ou basal-bolus)^{23,24}. Estes e outros estudos de intervenção, acumularam evidência suficiente para recomendar que a terapêutica inicial com insulina em pessoas com diabetes tipo 2 seja com insulina basal¹¹, preferencialmente com uma insulina de acção intermédia, mantendo os antidiabéticos anteriormente prescritos²⁵. Esta insulina deverá ser administrada ao deitar, dando autonomia ao doente, mediante a disponibilização de um algoritmo, para aumentar a dose inicial até que a glicemia em jejum atinja o objectivo estipulado. Quando a glicemia em jejum estiver controlada, qualquer escalada na dose da insulina basal não corrigirá o componente pós prandial. Nesta fase pode-se justificar a transição para um regime de 2 ou 3 pré-misturas ou para o basal-bolus, suspendendo os antidiabéticos à excepção da metformina, desde que não haja contra-indicações.

Dose de insulina

Estão disponíveis vários algoritmos de iniciação e optimização da terapêutica com insulina, devendo ser utilizado aquele com o qual o médico se sente mais confiante e adaptado à especificidade de cada pessoa com DM2²⁶.

A dose inicial de insulina frequentemente recomendada é de 10 U/dia ou 0,2 U/Kg/dia de uma insulina de acção intermédia^{1,25}. No entanto, como mais de 90 % das pessoas com diabetes tipo 2 são insulinoresistentes, são frequentemente necessárias doses maiores (por vezes acima de 1 U/kg/dia) para conseguir um adequado controlo glicémico. O algoritmo dirigido para o doente descrito na figura 2 é amplamente usado por ser simples e prático, podendo ser aplicado para iniciar, titular e intensificar a terapêutica com insulina. Este algoritmo orienta para o aumento da dose basal de insulina em 2 U a 4 unidades cada 3 dias, se os níveis da glicemia em jejum persistirem acima

de 130 mg/dl ou 180 mg/dl, respetivamente, aconselhando a redução de 4 U ou 10% da dose, se a glicemia em jejum for inferior a 70 mg/dl.

O processo da insulino terapia nas pessoas com DM2 não se esgota com o início de insulina. A natureza progressiva da doença obriga a um ajuste contínuo da dose e a progressão gradual para esquemas semelhantes aos dos diabéticos tipo 1, uma vez que a reserva da insulinossecção se vai esgotando até à exaustão. Este percurso de escalonamento da terapêutica insulínica deverá ser norteado pelo atingimento e manutenção do alvo terapêutico centrado em cada pessoa com diabetes, sem descurar a vertente da segurança, nomeadamente minimizando o risco das hipoglicemias.

Automonitorização glicémica

A terapêutica insulínica é totalmente indissociável da automonitorização glicémica, não só para orientar o escalonamento da dose ou alteração do esquema terapêutico insulínico, mas também para conferir maior segurança na gestão das hipoglicemias.

No início da terapêutica com insulina, quando é prescrita uma terapêutica basal ao deitar, uma determinação da glicemia única diária, em jejum, pode ser suficiente. Contudo, se o doente estiver envolvido no auto-ajuste dos bolus prandiais de insulina, a automonitorização deverá ser efectuada sempre antes da injeção do bolus prandial correspondente, devendo a informação dos resultados ser utilizada para aumentar ou diminuir a dose, conforme necessário.

Quando os doentes se encontram em terapêutica intensiva, o material de auto-monitorização deve constituir parte integrante dos seus objectos de uso pessoal, para que se possa a qualquer momento diagnosticar precocemente uma hipoglicemia e proceder à monitorização da sua evolução, após a adopção do tratamento adequado.

Conclusões

Apesar do vasto consumo de recursos em cuidados de saúde que a diabetes tem atingido, a abordagem das pessoas com esta doença ainda não é satisfatória, encontrando-se ainda muitos doentes fora dos objectivos glicémicos recomendados. As recomendações terapêuticas das pessoas com DM2 tendem a sugerir a introdução da insulina mais precocemente durante a trajectória da evolução da diabetes. Apesar desta tendência, a evidência dos números em Portugal ainda demonstram uma baixa insulinoização, que resulta de uma resistência à introdução da insulina devido a um aparente acordo tácito entre o profissional menos treinado com esta terapêutica e o doente. Para ultrapassar esta inércia terapêutica é fundamental formar em insulino terapia diferentes grupos de profissionais que lidem com pessoas com diabetes, no sentido de potenciar sinergias para conseguir ultrapassar esta barreira. A articulação entre médicos e enfermeiros reveste-se de extrema importância para distribuir a carga de tarefas adicionais que uma terapêutica insulínica acarreta e, em conjunto, combater os mitos que ainda prevalecem entre os doentes.

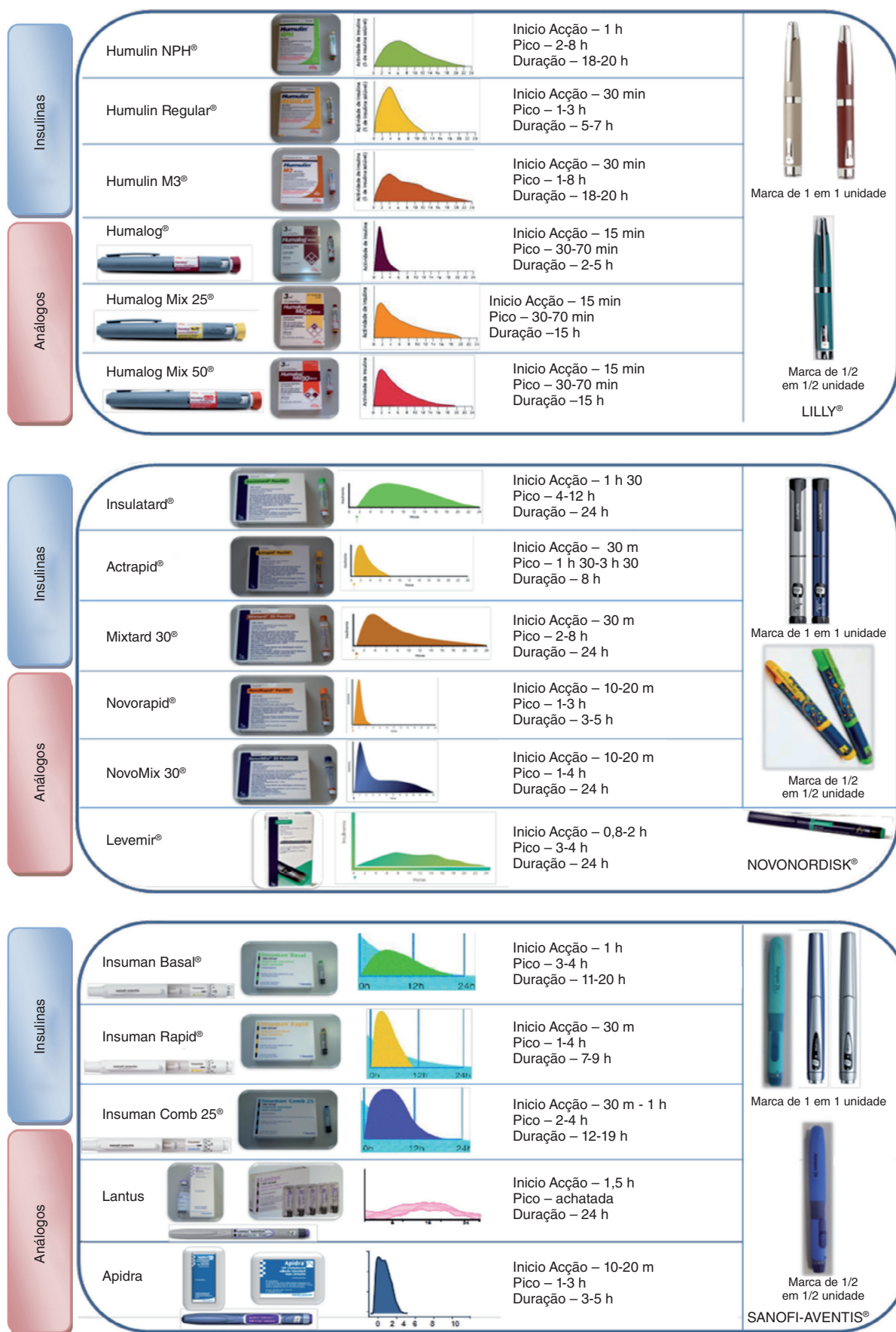


Figura 1 Tipos de insulina disponíveis no mercado português e perfil farmacocinético.

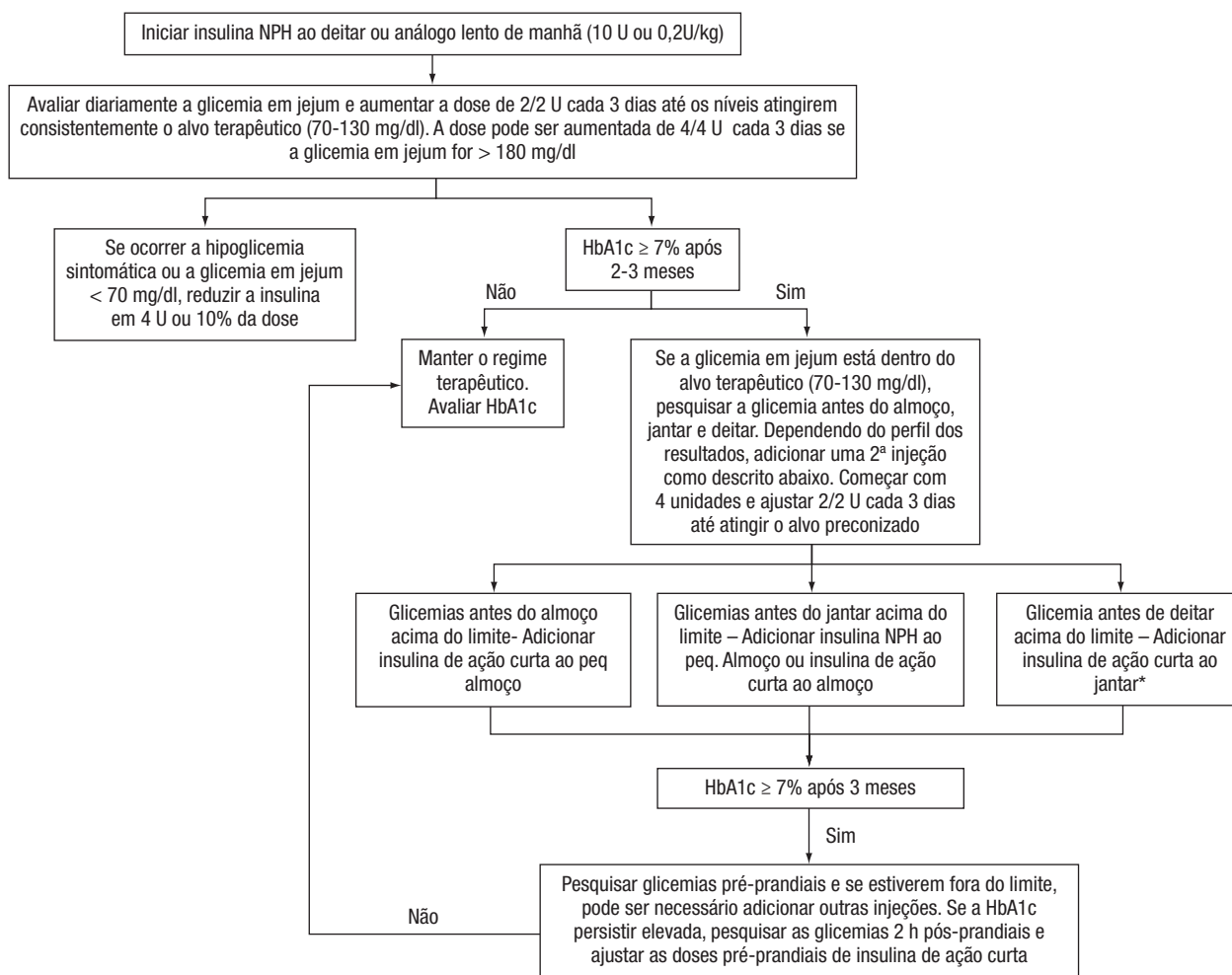


Figura 2 Algoritmo para início e ajuste da terapêutica insulínica. Os esquemas de insulina devem ter em conta o estilo de vida do doente e o seu plano alimentar. HbA1c: hemoglobina glicada; NPH: neutral protamin hagedorn. *As insulinas de pré-mistura ou bifásicas podem ser usadas convenientemente, geralmente antes do pequeno almoço e/ou jantar, se a proporção do componente de ação curta e de ação intermédia necessárias forem semelhantes às proporções fixas disponíveis comercialmente. Adaptado de Natham DM et al. Diabetes Care. 2009;32:193-203.

A decisão da terapêutica insulínica não se esgota com o seu início. A natureza progressiva da diabetes obriga a uma partilha de conhecimentos com o próprio doente, no sentido de o capacitar para ajustar as doses de acordo com as glicemias que automonitoriza e perceber que a opção por um esquema terapêutico não é perene, devendo ser adaptado à evolução da sua condição clínica.

Conflito de interesses

O autor declara não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. Hirsch IB, Bergenstal RM, Parkin CG, et al. A real-world approach to insulin therapy in primary care practice. Clin Diabetes. 2005;23:78-86.

2. Pearson J, Powers MA. Systematically initiating insulin: the staged diabetes management approach. Diabetes Educ. 2006;32 Suppl 1:195-285.
3. Observatório Nacional da Diabetes 2012. Disponível em: www.spd.pt
4. Barag SH. Insulin therapy for management of type 2 diabetes mellitus: Strategies for initiation and long-term patient adherence. J Am Osteopath Assoc. 2011;111 Suppl 5:S13-6.
5. Polonsky WH, Fisher L, Guzman, S et al. Psychological insulin resistance in patients with type 2 diabetes: the scope of the problem. Diabetes Care. 2005;28:2543-5.
6. Hayes RP, Fitzgerald JT, Jacober SJ. Primary care physician beliefs about insulin initiation in patients with type 2 diabetes. Int J Clin Pract. 2008;62:860-8.
7. Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T, et al. International DAWN Advisory Panel. Resistance to insulin therapy among patients and providers: results of the cross-national Diabetes Attitudes, Wishes and Needs (DAWN) study. Diabetes Care. 2005;28:2673-9.
8. Brown JB, Nichols GA, Perry A, et al. The burden of treatment failure in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2004;27:1535-40.

9. Wallace TM, Matthews DR. Poor glycemic control in type 2 diabetes: A conspiracy of disease suboptimal therapy and attitude. *QJM*. 2000;93:369-74.
10. Rubin RR, Peyrot M, Siminerio LM. Health care and patient-reported outcomes: results of the cross national Diabetes Attitudes Wishes and Needs (DAWN) study. *Diabetes Care*. 2006;29:1249-55.
11. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. American Diabetes Association. European Association for the Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: A consensus statement from the ADA and EASD. *Diabetologia*. 2009;52:17-30.
12. The ORIGIN trial investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367:319-28.
13. Wilson M, Moore MP, Lunth H. Treatment satisfaction after commencement of insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2004;66:263-7.
14. Cramer JA, Pugh MJ. The influence of insulin use on glycemic control: how well do adults follow prescriptions of insulin. *Diabetes Care*. 2005;28:78-83.
15. Donnelly LA, Morris AD, Evans JM; DATS/MEMO collaboration. Adherence to insulin and its association with glycemic control in patients with type 2 diabetes. *QJM*. 2007;100:345-50.
16. LaSalle JR. Empowering patients during insulin initiation: A real-world approach. *J Am Osteopath Assoc*. 2010;110:69-78.
17. The DCCT/EDIC Research Group. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2011;365:2366-76.
18. Bailey CJ, Day C. Glycaemic memory. *British Journal of Diabetes & Vascular Disease*. 2008;8:242-7.
19. Duarte R, Rodrigues E, Duarte JS, et al. Recomendações da SPD para o tratamento da Hiperglicemia e factores de risco na DMT2. *Revista Portuguesa de Diabetes*. 2007;2 Suppl:5-1818. AACE/ACE Diabetes Algorithm for glycemic control. AACE December 2009 Update. Disponível em: www.aace.com/pub
20. NICE clinical guideline 87. Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes. 2009. Disponível em: www.nice.org.uk/CG87
21. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2013. *Diabetes Care*. 2013;36 Suppl 1:S11-66.
22. Hermansen K, Davies M, Deresinsky T, et al. A 26-week randomized, parallel, treat to target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy in oral glucose lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:1269-74.
23. Bretzel RG, Eckhard M, Landgraf W, et al. Initiating insulin in type 2 diabetic patients failing on oral hypoglycemic agents: Basal or prandial insulin? *Diabetes Care*. 2009;32 Suppl 2:S260-5.
24. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, et al. 4-T study group. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;361:1736-47.
25. Norma da DGS 025/2011. Insulinoterapia na Diabetes Mellitus tipo 2. 29-09-2011. Disponível em: www.dgs.pt
26. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, 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;35:1364-79.