

CURS 5

DIABETUL ZAHARAT – Principii de tratament

Managementul diabetului zaharat presupune:

- Optimizarea stilului de viață
- Tratament farmacologic
- Educație terapeutică
- Automonitorizare/autocontrol
- Evaluare

Obiectivele tratamentului în DZ

- Ameliorarea/ dispariția simptomatologiei
- Obținerea și menținerea tintelor individualizate: glicemice, lipidice, tensionale, de greutate
- Prevenirea apariției DZ la cei cu pre-DZ
- Prevenirea complicațiilor acute și cronice ale DZ
- Creșterea calității vieții
- Creșterea speranței de viață.

OPTIMIZAREA STILULUI DE VIAȚĂ

- Activitate fizică – mers pe jos min 150 min/săptămână
- Terapia medicală nutrițională - element esențial atât în tratamentul pacienților cu DZ tip 1 cât și cu DZ tip 2

Promovarea măsurilor de OSV se face:

- inițial la diagnosticul DZ
- ulterior anual sau mai frecvent dacă este necesar, sau dacă se modifică medicația antidiabetică

Recomandările de OSV trebuie să fie **individualizate**, adaptate preferințelor, culturii, religiei, tradițiilor și programului de viață ale pacienților, etc.

DIETOTERAPIA ÎN DIABETUL ZAHARAT (vezi lucrare practică)

MEDICAȚIA ANTIDIABETICĂ ORALĂ - clase

- Biguanidele

- Sulfonilureicele (derivații de sulfoniluree)
- Meglitinidele (glinidele)
- Tiazolidindionele (glitazonele)
- Inhibitorii de alfa-glucozidază
- Inhibitorii DPP4
- Agoniștii receptorilor GLP-1

BIGUANIDELE

- constituie o clasă de medicamente al cărei reprezentant principal este metforminul. Ceilalți membri ai clasei sunt:
 - Buforminul – puțin utilizat
 - Fenforminul – scos din uz din cauza reacțiilor adverse
 - Metforminul – cel mai utilizat medicament antidiabetic

Mecanismul de acțiune al Metforminului este incomplet cunoscut. Metforminul determină reducerea producției hepatice de glucoză predominant prin inhibarea gluconeogenezei (efect mediat prin AMP kinază) și prin reducerea glicogenolizei. La nivelul musculaturii scheletice metforminul crește semnificativ captarea de glucoză mediată de insulină. Administrarea metforminului induce reducerea lipotoxicității prin creșterea oxidării acizilor grași liberi. La nivelul celulei beta pancreatice, metforminul nu are efect direct, el prezervând funcția beta-celulară prin ameliorarea lipotoxicității și glucotoxicității. Datorită acestor efecte metforminul determină scăderea glicemiei bazale, având risc minim de hipoglicemie. Scăderea glicemiei nu apare la persoanele fără DZ.

În prezent, specialiștii recomandă ca el să fie administrat tuturor pacienților cu diabet zaharat tip 2 (non-insulinodependent) încă de la diagnosticarea bolii.

Metforminul crește eficiența acțiunii insulinei (eliberată din pancreasul pacientului sau administrată prin injecții) în ficat și mușchiul scheletic.

Reducerea concentrației glucozei în sânge (glicemia) se face prin:

- scăderea eliberării glucozei din depozitele din ficat (supresia glicogenolizei)
- scăderea cantității de glucoză produsă în ficat din alte substanțe (supresia gluconeogenezei)

- favorizarea pătrunderii și metabolizării glucozei în fibra musculară

METFORMIN – efecte benefice în afecțiunile hepatice (23)

- îmbunătățește valoarea enzimelor hepatice,
- reduce gradul steatozei și fibrozei
- scade riscul de carcinom hepatocelular
- crește insulinosensibilitatea în țesuturile periferice ameliorând hiperinsulinemia endogenă
- activarea AMP-proteinkinazei care inhibă rapamicina, un important regulator în proliferarea celulară
- scădere în greutate
- rol antiinflamator
- scăderea producției speciilor reactive de oxigen

Alte efecte favorabile:

- Scade concentrația grăsimilor în sânge
- Reduce, în timp, riscul de apariție a bolilor generate de ATS (IM și AVC)
- Crește durata de viață a pacienților
- Ameliorează încărcarea grasă a ficatului (steatoza)
- Protejează împotriva anumitor forme de cancer: sân, colon, ovar, uter, pancreas

Efecte adverse

- Tulburări digestive: diaree, dureri abdominale, grețuri, vărsături
 - frecvente
 - apar mai rar dacă se începe cu doză mică, ce se crește treptat
 - uneori pacientul nu le tolerează și e nevoie de întreruperea tratamentului
- Acidoza lactică este un efect advers foarte grav, chiar mortal, dar din fericire extrem de rar, fiind întâlnit în caz de administrare a metforminului la pacienți cu contraindicații
- Anemie prin scăderea absorbției de vitamină B12 (rară)

Contraindicații

- Boli grave de ficat, rinichi, inimă, plămâni și în insuficiențele acestor organe)
- Efectuarea de radiografii cu substanță de contrast
- Boli diareice de orice cauză
- Infarct acut de miocard
- Cetoacidoză diabetică (complicație a diabetului zaharat)
- Imediat înainte și după intervenții chirurgicale majore
- Siguranța administrării în sarcină este discutabilă

Mod de administrare: Metforminul se administrează postprandial pentru a minimaliza simptomele gastro-intestinale, în 2-3 prize/zi. Conform consensului ADA/EASD, inițierea terapiei se face cu doze de 500-1000mg pe zi, iar titrarea se face progresiv în funcție de valorile glicemiei bazale și toleranță.

Doza maximă de 2500 - 3000mg/zi.

SULFONILUREICELE (DERIVAȚII DE SULFONILUREE)

Reprezentanții clasei: Glibenclamid (rar utilizat în prezent), Gliclazid, Glimepirid, Glipizid

Mecanism de acțiune

- Stimularea secreției endogene de insulină prin legare de subunitatea SUR-1 a canalelor de K dependente de ATP, situate pe membrana celulelor β -pancreatice.
- În mai mică măsură influențează și secreția altor hormoni pancreatici: glucagon, somatostatin.
- Anumite sulfonilureice se leagă de receptori situați în alte organe (inimă, creier, vase de sânge), influențând activitatea acestora.

Efecte adverse

- Hipoglicemia (scăderea glicemiei sub cea normală)
 - cel mai de temut efect advers
 - este favorizată de vârsta înaintată, lipsa de alimentare, consumul de alcool, efortul fizic, diaree sau boli grave de rinichi și ficat

- poate fi foarte gravă și să ducă la comă și deces dacă nu se intervine prompt și corect
- poate recidiva după o ameliorare a pacientului sub tratament (de aceea este nevoie de internare)
- Creșterea în greutate (uneori importantă)

Contraindicații

- Boli grave de ficat (ciroză, insuficiență hepatică)
- Insuficiență renală (unele sulfonilureice)
- Sarcină
- Alăptare
- Cetoacidoză diabetică
- Imediat înainte și după intervenții chirurgicale majore
- Alergie la sulfonilureice

Mod de administrare:

Gliclazid – 30 – 120 mg/zi

Glimepirid – 1 – 6 mg/zi

Glipizid – 5 – 20 mg/zi

MEGLITINIDELE (glinidele)

Reprezentanți ai clasei: Repaglinida

- Au mecanism de acțiune asemănător cu al SU, dar durata scurtă de acțiune impune administrarea lor la fiecare masă
- Se recomandă, de obicei, la pacienții care au o durată scurtă de evoluție a bolii, fiind mai eficiente în aceste cazuri
- Singura glinidă existentă în România este repaglinida.

Efecte asupra glicemiei

- Scad glicemia, în special cea de postprandială (de după mâncare)

- Scad HbA1c cu 0,5 - 1%
- Efectul lor se menține în timp

Efecte adverse - Aceleași ca la SU (hipoglicemie, creștere în greutate), dar întâlnite mai rar și de amploare mai mică.

Contraindicații - Aceleași ca la SU, cu mențiunea că glinidele se pot administra la pacienți cu afectare ușoară a funcției renale.

Mod de administrare:

Repaglinida 0,5 – 6 mg/zi

Se administrează imediat sau cu până la 30 minute înainte de mesele principale. Pacienții trebuie instruiți să nu își administreze repaglinida dacă omit o masă.

Se administrează numai la mesele principale, permițând o flexibilitate crescută a orarului meselor.

THIAZOLIDINDIONELE

- Clasă de medicamente al cărei unic reprezentant în prezent este pioglitazona.
- Ceilalți reprezentanți sunt: troglitazona, rosiglitazona – scoase din uz

Mecanism de acțiune

- Pioglitazona se leagă de niște receptori situați pe nucleul celulelor (PPAR γ și PPAR α) și prin aceasta favorizează, în principal, metabolismul glucozei, și secundar pe cel al grăsimilor
- Acționează în țesutul gras, mușchi și ficat
- Crește sensibilitatea țesuturilor la acțiunea insulinei

Efecte asupra glicemiei

- Scade glicemia, în special cea de dimineață
- Scade HbA1c cu 1-1,5%

Alte efecte

- • Crește colesterolul “bun” (HDL)
- • Reduce concentrația trigliceridelor

- • Reduce depozitele grăsoase ale ficatului
- • Reduce riscul de infarct de miocard și de accident vascular cerebral
- • În NAFLD îmbunătățește valoarea transaminazelor și histologia hepatică

Efecte adverse

- Retenție de apă în corp
- Insuficiență cardiacă
- Creștere în greutate
- Anemie
- Afectare a ficatului (au fost raportate cazuri de hepatită acută colestatică, motiv pentru care este contraindicată în ciroza hepatică avansată)
- Fracturi (mai ales la femei)
- Tumori vezicale

Contraindicații

- Insuficiență cardiacă
- Boli hepatice severe
- Alcoolism cronic
- Cetoacidoză diabetică
- IMA sau AVC în antecedentele recente
- Sarcină și alăptare

Mod de administrare:

Pioglitazona se administrează în priză unică, indiferent de orarul meselor.

Doza inițială este de 15 mg, crescând doza progresiv până la doza maximă de 45mg/zi.

INHIBITORII DE α – GLUCOZIDAZĂ

- În România se găsește doar acarboza și despre ea vom vorbi în continuare.

Mecanism de acțiune

- Inhibă alfa-glucozidaza (enzimă intestinală ce transformă glucidele mai complexe în glucide simple = monozaharide, ce pot fi absorbite)
- Consecința este creșterea cantității de hidrați de carbon (glucide) ce ajung în intestinul gros, unde sunt fermentați

Efecte adverse

- Gastrointestinale (cele mai frecvente, ce adesea impun întreruperea tratamentului), consecință a fermentării hidraților de carbon în intestinul gros:
 - disconfort abdominal
 - balonare (meteorism)
 - emisii de gaze (flatulență)
 - diaree
- Afectare hepatică – de obicei ușoară
- Hipoglicemie – rară
- Alergie

Contraindicații

- Cetoacidoză diabetică
- Unele boli gastrointestinale: boala Crohn, colita ulcerosă, sindroame de malabsorbție
- Boli hepatice sau renale severe
- Sarcină

Mod de administrare:

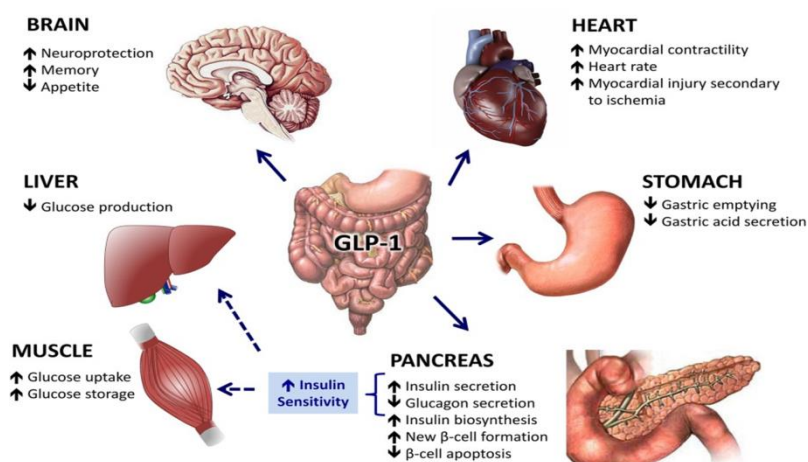
- administrare la începutul fiecărei mese și, pentru a fi eficienți, dieta trebuie să conțină cel puțin 40-50% hidrați de carbon.

- Inițierea tratamentului se face cu doze mici (pentru acarboză: 25 mg la masa de seară), iar titrarea se face lent (la aproximativ două săptămâni), progresiv până la atingerea dozei eficiente. Doza maximă de acarboză este de 300mg/zi.

INCRETINELE

- În intestin se produc în mod normal hormoni, numiți “incretine”, care acționează asupra celulelor pancreatice (unde determină creșterea secreției de insulină și reducerea secreției de glucagon și, prin urmare, scăderea concentrației glucozei în sânge), dar și asupra altor organe (stomac, creier, inimă, rinichi etc.), exercitând o serie de efecte benefice
- Concentrația incretinelor este scăzută la pacienții cu DZ tip 2

Figura 3. INCRETINELE – mecanism de acțiune (24)



- Incretinele sunt rapid metabolizate de o enzimă numită DPP4, astfel încât durata lor de viață este mică
- Se cunosc două incretine: GLP-1, GIP
- Există două clase de medicamente antidiabetice, bazate pe acțiunea incretinelor:

– **agoniștii de receptori GLP-1** (medicamente cu structură chimică asemănătoare cu a GLP-1, dar mai rezistente la acțiunea DPP4 și, prin urmare, cu viață mai lungă)

– **inhibitorii DPP4**

AGONIȘTII DE GLP-1

- Agoniștii receptorilor GLP-1 reprezintă singura clasă de medicamente non-insulinice, disponibilă în România, ce se administrează sub formă de injecții subcutanate (aceeași tehnică de injectare ca pentru insulină)

- Reprezentanți ai clasei: Exenatid, Dulaglutid, Lixisenatid, Liraglutid, Semaglutid

Agoniștii receptorilor GLP-1 se leagă de receptori specifici, localizați în diverse organe, determinând:

- creșterea secreției de insulină (doar la valori glicemice mari)
- scăderea secreției de glucagon (doar la valori glicemice mari)
- întârzierea golirii stomacului
- scăderea poftei de mâncare
- protecție cardiovasculară

Efectele GLP-1 asupra ficatului

- Ficatul este un organ – cheie pentru homeostazia lipidică menținută de obicei printr-o balanță între influxul/producția AG și utilizarea lor pentru oxidare sau secreția ca VLDL (TG).
- GLP - 1 scade insulinoresistența, crește insulinosensibilitatea, scade acumularea hepatică de grăsimi.
- Studiile sugerează efectele benefice ale GLP-1 asupra stresului oxidativ, stresului RE, apoptozei celulelor hepatice și a producției de mediatorii ai inflamației.
- Ameliorează steatoza hepatică prin modularea metabolismului lipidic, dar și prin modularea semnalului la insulină la nivelul hepatocitelor.
- Metabolism glucidic – acțiune insulin-like – stimulează glicogenogeneza și inhibă gluconeogeneza.
- Metabolismul lipidic – acțiune glucagon – like – crește oxidarea AG și transportul lipidelor de la hepatocite cu reducerea lipogenogenezei.
- Mecanismele benefice asupra NASH sunt multifactoriale ca o consecință a unor beneficii cumulative legate de greutate, IR și fenotip metabolic
- Exenatida crește expresia:
 - **PPAR – α** – un factor transcriptional care reglează expresia unui nr. de gene implicate în β -oxidarea la nivelul peroxizomilor și mitocondrii.

- **ACOX** (acil-coenzima A oxidaza) enzimă care limitează rata de β -oxidare a AGL la nivelul proxizomilor.

- **CPT 1A** (carnitin palmitoil transferaza 1 A) enzima cheie care permite transportul inițial al AG în mitocondrie pentru β -oxidare

- Acțiune antiinflamatorie prin reducerea mediatorilor proinflamatori (leptina, proteina chemoattractantă monocitară 1 [MCP1] asociată cu fibroza)
- GLP – 1 crește expresia AMPK și SIRT – 1 în ficat
- AMP - activated proteinkinase (AMPK) și SIRT-1 - silent mating type information regulation 2 homolog sunt senzori metabolici care reglează homeostazia energetică (oxidarea AG, lipogeneza, captarea glucozei, gluconeogeneza, biosinteza mitocondrială și insulinosensibilitatea) și sunt implicate în medierea efectului adiponectinei în inhibarea acumulării de grăsimi în ficat
- GLP-1 reduce gluconeogeneza hepatică prin inhibarea PEPCK (fosfoenolpiruvat - carboxikinaza) și G6Pase (glucozo-6-fosfataza).

Efecte asupra glicemiei

- – reduc valorile glicemiilor (a jeune și postprandial)
- – reduc valorile HbA1c cu până la 1,5%

Alte efecte

- Determină scădere în greutate cu câteva kilograme (efect benefic pentru majoritatea pacienților cu DZ tip 2)
- Scad ușor concentrația CT, a colesterolului “rău” (LDL) și a TG
- Reduc ușor valorile TA

Efecte adverse

- Tulburări digestive (grețuri, vărsături, diaree, lipsa poftei de mâncare) – ce impun uneori întreruperea tratamentului
- Hipoglicemii (mai ales după administrarea în asociere cu SU sau insulină)
- Pancreatită acută

- Noduli la locul de injectare (exenatidul cu eliberare prelungită)
- Reacții alergice (rar)

Contraindicații

- Boli renale severe, cu insuficiență renală
- Sarcină
- Antecedente de pancreatită acută sau risc mare pentru această boală (pacienți cu calculi biliari, consumatori de etanol, cu valori mari ale trigliceridelor)
- Administrarea concomitentă de medicamente ce necesită absorbție rapidă (acestea vor trebui administrate la un interval de timp mare de mesele la care se administrează exenatid sau liraglutid)

Mod de administrare

– **exenatidul** (Byetta, Bydureon) – se injectează fie de 2 ori/zi, fie o dată/săptămână în cazul preparatului cu eliberare prelungită

- **Dulaglutidul (Trulicity)** – se injectează 1,5 mg o dată/săptămână

- **lixisenatidul** - se injectează o dată/zi, actual se găsește în România în combinație cu insulina glargin

– **liraglutidul** (Victoza) – se injectează o dată/zi

- **semaglutid** (Ozempic) – se injectează o dată/zi

INHIBITORII DPP-4

Reprezenți ai clasei: Sitagliptin (Januvia), Saxagliptin (Onglyza), Vildagliptin (Dalmevin)

Mecanism de acțiune

- Inhibitorii de DPP – 4, prin împiedicarea acțiunii enzimei, prelungesc durata de viață a GLP-1 și GIP produși în intestinul pacientului cu DZ care stimulează secreția de insulină într-o manieră dependentă de glucoză și inhibă secreția de glucagon
- Deoarece receptorii de GLP – 1 se găsesc în diferite țesuturi, inclusiv hepatocite, inhibitorii DPP-4 pot avea efecte pleiotrope la nivel hepatic independente de scăderea nivelelor plasmatice de glucoză și stimularea secreției de insulină.

- Există dovezi acumulate că DPP4 este implicat în dezvoltarea bolii cronice de ficat. DPP4 este puternic exprimat în ficat, iar expresia sa, precum și nivelurile de circulație sunt crescute în NAFL și NASH. sDPP4 este sugerat ca biomarker al NAFLD și sa dovedit a fi o măsură valabilă pentru apoptoza și fibroza hepatocitelor.
- Toate acestea sugerează faptul ca inhibitorii DPP-4 îmbunătățesc funcționarea hepatică atât prin creșterea activității GLP-1, dar și direct prin inhibiția locală a activității DPP-4 de la nivelul ficatului.
- DPP-4 este implicat în cronicizarea diferitelor afecțiuni hepatice (hepatita cronică cu virus C).
- Studiile au demonstrat reducerea transaminazelor (GPT, GOT) independent de nivelul HbA1c și greutate sugerând efectele pleiotrope asupra funcției hepatice.
- Sitagliptinul s-a demonstrat a reduce conținutul de TG în ficat, expresia genelor lipogenezei și gluconeogenezei.

Mod de administrare: indiferent de orarul meselor

Sitagliptin 100 mg/zi

Saxagliptin 5 mg/zi

Vildagliptin 50 mg/zi

INHIBITORII SGLT-2

Reprezențați ai clasei: dapagliflozin (Forxiga), empagliflozin (Jardiance)

- Scad nivelul plasmatic al glucozei prin inhibarea reabsorbției renale a glucozei și promovarea excreției renale de glucoză
- În aditie cu un efect antihiperglicemic susținut, inhibitorii SGLT-2 promovează o scădere în greutate acompaniată de reducerea țesutului adipos abdominal, cu creșterea adiponectinei
- Reduc acumularea hepatică de TG, atenuează inflamația, fibroza și riscul de carcinom hepatocelular
- Prin atenuarea hiperglicemiei și hiperinsulinismului, induc supresia unor gene implicate în lipogeneza de novo în ficat care contribuie la reducerea hepatosteatotei.

- Crește insulinosensibilitatea în țesutul adipos promovând expansiunea sănătoasă a acestuia, protejând organele nespecializate în depozitarea grăsimii (ficatul, pancreasul, mușchi scheletic)
- Ameliorează inflamația – expresia markerilor inflamatori în ficat
- Reduc valorile transaminazelor hepatice
- Îmbunătățesc insulinosensitivitatea
- Scad stresul oxidativ

Mod de administrare: Dapagliflozin 10 mg/zi, Empagliflozin 10 mg/zi, indiferent de orarul meselor





Pacienți cu BCVAS constituită sau BCR

PENTRU EVITAREA
INERȚIEI CLINICE REEVALUAȚI ȘI MODIFICAȚI TERAPIA ÎN MOD REGULAT
(3-6 luni)

PREDOMINĂ BCVAS

- BCVAS constituită
- Risc înalt pentru BCVAS (vârsta ≥ 55 ani + HVS sau stenoză arterială coronariană, carotidiană sau periferică $> 50\%$)

PREDOMINĂ IC SAU BCR

- În special IC cu fracție de ejeție redusă $< 45\%$
- BCR: eGFR $30-60 \text{ ml min}^{-1} [1.73\text{m}]$ sau RACU $> 30 \text{ mg/g}$, în special RACU $> 300 \text{ mg/g}$

DE PREFERAT **cu**
beneficii CV dovedite
SAU

SGLT2i cu beneficii CV dovedite la un eGFR adecvat

PREFERABIL

SGLT2i cu dovezi de reducere a IC și/sau a progresiei BCR în CVOTs dacă eGFR este adecvat

SAU

Dacă SGLT2i nu este tolerat sau este contraindicat dacă eGFR nu este adecvat adăugați cu beneficii CV dovedite

Dacă HbA_{1c} este peste țintă

Dacă este necesară o intensificare suplimentară sau pacientul nu tolerează GLP-1 RA și/sau SGLT2i, alegeți medicația care a demonstrat siguranță CV:

- Considerați adăugarea celeilalte clase (GLP-1 RA sau SGLT2i) cu beneficii CV dovedite
- DPP-4i dacă nu este asociat GLP-1 RA
- Insulină bazală
- TZD
- SU

Dacă HbA_{1c} este peste țintă

- Evitați TZD în contextul IC
- Alegeți agenți cu siguranță CV dovedită:
- Considerați adăugarea celeilalte clase (GLP-1 RA sau SGLT2i) cu beneficii CV dovedite
- DPP-4i (nu saxagliptin) în contextul IC (dacă nu este asociat GLP-1 RA)
- Insulină bazală
- SU

Pacienți fără BCVAS constituită sau BCR

PENTRU EVITAREA INERȚIEI CLINICE REEVALUAȚI ȘI MODIFICAȚI TERAPIA ÎN MOD REGULAT (3-6 luni)

REDUCEREA
RISULUI DE
CREȘTERE ÎN
GREUTATE

COSTUL
REPREZINTĂ O
PROBLEMĂ

DPP-
4i

GLP 1-RA

SGLT2
i

TZD

GLP 1-RA

cu
eficacitate
bună în
pierderea în
greutate

SGLT2i²

SU

TZD

Dacă
HbA_{1c} este
peste
țintă

Dacă
HbA_{1c} este
peste
țintă

Dacă
HbA_{1c} este
peste țință

Dacă HbA_{1c}
este peste
țință

Dacă HbA_{1c} este peste

Dacă HbA_{1c} este peste

SGLT2i
SAU
TZD

SGLT2i
SAU
TZD

GLP 1-RA

SAU
DPP-4i
SAU
TZD

SGLT2i
SAU
DPP-4i
SAU
GLP 1-RA

SGLT2i²

GLP 1-RA

cu
eficacitate
bună în
pierderea în
greutate⁸

TZD

SU

Dacă HbA_{1c} este peste

Dacă HbA_{1c} este peste

Dacă HbA_{1c} este peste țință

Continuați cu adăugarea altei clase
terapeutice așa cum s-a arătat mai sus

Dacă HbA_{1c} este peste țință

Considerați adăugarea SU **SAU** a insulinei
bazale:

- Se alege o generație mai nouă de SU pentru a reduce riscul de hipoglicemie
- Considerați insulina bazală cu risc scăzut de hipoglicemie

Dacă este necesară
tripla terapie sau
SGLT2i și/sau GLP-1
RA nu este tolerat
sau este
contraindicat se
utilizează regimul cu
cel mai scăzut risc
de creștere în
greutate
PREFERABIL
DPP-4i (dacă nu
este asociat cu GLP-
1 RA) pe baza
neutralității în
privința greutatei

- Terapia cu insulină bazală cu cel mai scăzut cost **SAU**
- Lauți în considerare DPP-4i **SAU** SGLT2i cu cel mai scăzut cost

Dacă DPP-4i nu este tolerat
sau este contraindicat sau
pacientul are asociat un GLP-
1 RA, adăugați cu precauție:
• SU • TZD • Insulină bazală

Insulinoterapia

Indicații (25)

- **DZ tip 1** – insulina este, până în prezent, singurul medicament care asigură supraviețuirea
- **DZ tip 2** în cazul:
 - Eșecului terapiei cu ADO în doze maxime tolerate;
 - Contraindicațiilor ADO (afectare hepatică sau renală);
 - Toleranță redusă a ADO datorată reacțiilor adverse ale acestora;
 - Episoade de stres metabolic acut (infecții, abdomen acut, infarct miocardic, accidente vasculare) – necesar tranzitoriu de insulină;
 - Complicațiilor acute ale DZ (cetoacidoza diabetică, starea hiperglicemică hiperosmolară);
 - Sarcinii și lactației;
 - Pre -, intra - și post-operator.
- **DZ gestațional**

Tipuri de insuline și farmacocinetica insulinelor

Insuline prandiale sunt reprezentate de:

- analogii de insulină cu acțiune rapidă (*Insulina Lispro* (Humalog), *Insulina Aspart* (NovoRapid), *Insulina Glulisine* (Apidra)) și ultrarapidă (*Insulina Aspart* (Fiasp))
- insulinele cu durată scurtă de acțiune (regular): Humulin R, Actrapid, Insuman Rapid

Se pot administra subcutanat și sunt singurele care se pot administra intravenos, intramuscular și în pompele de insulină.

Analogii de insulină cu acțiune rapidă se pot administra cu 15-20 minute preprandial, dar și în timpul mesei sau postprandial. Acțiunea maximă apare la 1-1,5 ore după administrare, iar durata de acțiune este de 3-5 ore.

Insulinele cu durată scurtă de acțiune necesită de la momentul injectării până la momentul instalării acțiunii 30-60 minute, de aceea trebuie administrate cu 30 minute înainte de masă. Acțiunea maximă apare la 2-3 ore după administrare, iar durata de acțiune este de 6-8 ore.

Limitările insulinelor regular:

- debutul mai lent al insulinelor regular implică administrarea acestora cu 20-40 minute preprandial ceea ce poate crește riscul de hipoglicemie preprandială dacă ingestia alimentară este întârziată;

- momentul de acțiune maximă al insulinei regular (la 2-3 ore de la administrare) este mai tardiv decât cel al insulinei endogene, ceea ce implică risc crescut de hiperglicemie postprandială precoce;

- durata de acțiune a insulinei regular (aprox. 6 ore) depășește durata creșterii postprandiale a glicemiei, crescând, astfel, riscul de hipoglicemie postprandială tardivă.

Farmacocinetica analogilor rapizi de insulină (debut al acțiunii mai rapid, momentul de acțiune maximă mai precoce, durată de acțiune totală efectivă mai redusă) implică o flexibilitate mai mare a tratamentului, un risc mai mic de hiperglicemie postprandială precoce și de hipoglicemie postprandială tardive (26).

Insuline bazale sunt reprezentate de:

- insulinele cu durată intermediară (NPH): Humulin N, Insulatard, Insuman Bazal
- analogii cu durată lungă de acțiune: *Insulina Glargine, Insulina Detemir, insulina Deglutek*

Analogi de insuline cu acțiune lungă au durată lungă de acțiune (16-24 ore), debut al acțiunii la 2-4 ore de la administrare, un nivel plasmatic constant al insulinemiei și variabilitate redusă a acțiunii.

Insuline cu acțiune intermediară (NPH) au o durată mai scurtă de acțiune (14-18 ore), debut al acțiunii la 1-3 ore de la administrare, prezintă “vârf” de acțiune (la 5-8 ore) și variabilitate crescută a acțiunii.

Limitările insulinelor NPH (Neutral Protamine Hagedorn):

- risc de hipoglicemii nocturne datorat “vârfului” de acțiune al acestora;
- risc de hiperglicemie matinală datorat duratei reduse de acțiune;
- reproductibilitate mai mică a efectului între diferite zile, la același pacient, datorită variabilității crescute a insulinelor NPH (27,28).

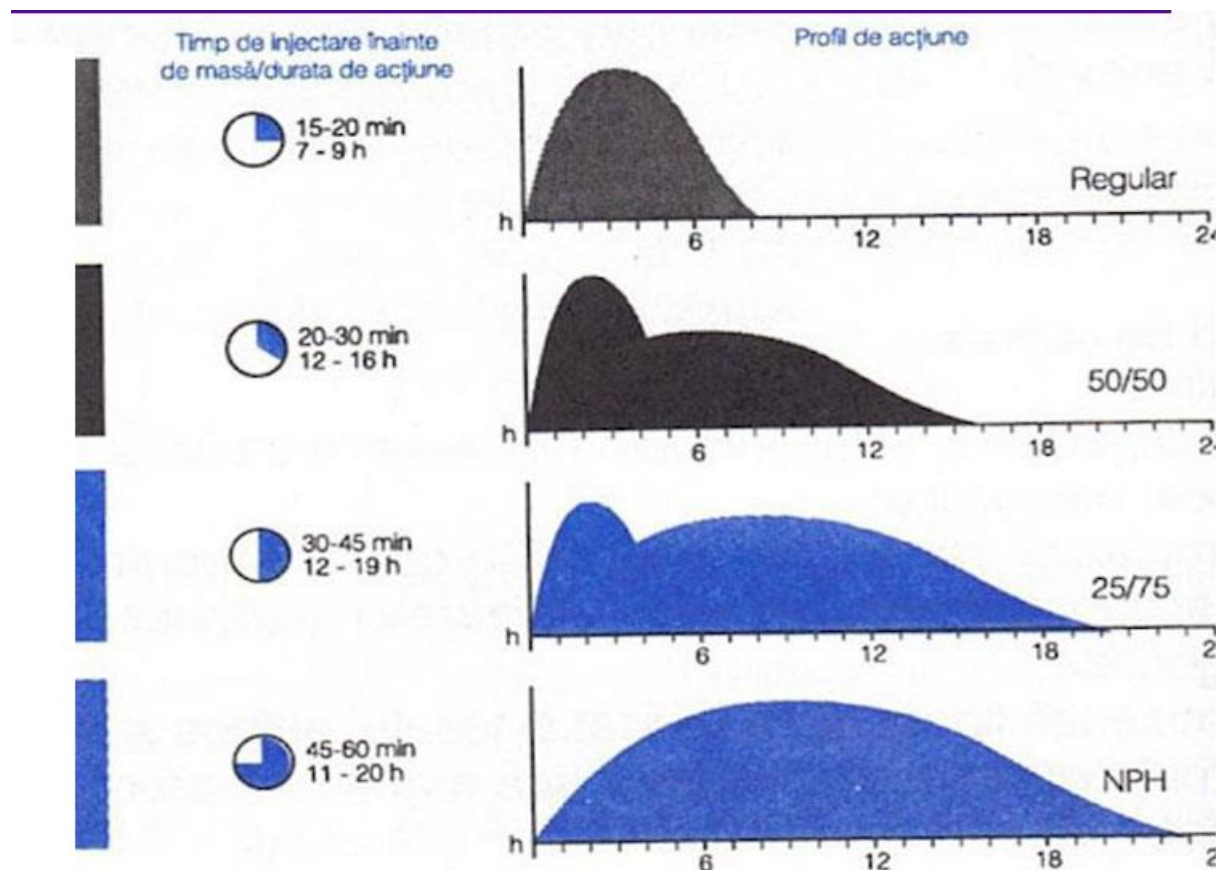
Amestecuri de insulină (insuline premixate) se realizează între insuline prandiale și bazale, în funcție de compatibilitatea pH-ului acestora. Avantajul amestecurilor de insulină este dat de reducerea numărului de injecții pe zi.

- Insuline premixate regular (Humulin M3, Mixtard 30, Insuman Comb 25)
- Analogi de insulină premixată (Humalog Mix 25, Humalog Mix 50, NovoMix 30)

Înainte de administrare, aceste preparate necesită agitare ușoară pentru omogenizarea amestecului.

Profilul de acțiune al amestecurilor de insulină este nefiziologic, acesta nesuprapunându-se peste profilul secreției fiziologice de insulină.

PROFILELE DE ACȚIUNE ALE INSULINELOR



Profile de insuline

