

Tratamento aprimorado do diabetes com as insulinas de última geração

David L. Russell-Jones, MBBS, BSc, MD, FRCP

WebMD Global, LLC

Este documento destina-se apenas a fins de formação.
Não serão concedidos créditos pela leitura do conteúdo deste documento.
Para participar nesta actividade, visite

<http://www.medscape.org/viewarticle/781365> ou
<http://theheart.medscape.org/viewarticle/781365>

<http://www.medscape.org/viewarticle/781365> ou
<http://theheart.medscape.org/viewarticle/781365>

Audiência Alvo

Esta atividade educativa foi elaborada para profissionais de saúde não situados nos EUA, especificamente para diabetologistas, endocrinologistas, especialistas em clínica médica, médicos generalistas, cardiologistas e outros profissionais que prestam cuidados de saúde para pacientes com diabetes.

Objetivo

O objetivo desta atividade é abordar as lacunas identificadas no conhecimento e na prática clínica e assegurar a difusão oportuna das estratégias terapêuticas emergentes para melhorar os desfechos em pacientes com diabetes.

Objetivos de Aprendizagem

Ao concluir esta atividade, os participantes serão capazes de:

- 1) Revisar a literatura científica mais recente sobre os aspectos clínicos da insulinoterapia em pacientes com diabetes tipos 1 e 2
- 2) Avaliar os resultados clínicos e os perfis dos análogos de insulina basal de primeira e de última geração

Joachim Trier, MPharm, PhD, Diretor Científico, WebMD Global, LLC

Joachim Trier, MPharm, PhD, declarou as seguintes relações financeiras relevantes:

Possui ações, opção de compra de ações ou títulos de AstraZeneca Pharmaceuticals LP

Nome do docente, afiliações e declarações

David L. Russell-Jones, MBBS, BSc, MD, FRCP, Professor Titular de Diabetes e Endocrinologia, Médico Consultor, Hospital Royal Surrey County e Universidade de Surrey, Guildford, Reino Unido

David L. Russell-Jones, MBBS, BSc, MD, FRCP, declarou as seguintes relações financeiras relevantes:

Trabalhou como consultor para: Eli Lilly and Company; GlaxoSmithKline; Novartis Pharmaceuticals Corporation; Novo Nordisk; Sanofi

Atuou como palestrante ou membro da equipe de palestrantes para: Eli Lilly and Company; Novartis Pharmaceuticals Corporation; Novo Nordisk; Sandoz; Sanofi

Recebeu subsídios para pesquisa clínica de: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.; Eli Lilly and Company; Novartis Pharmaceuticals Corporation; Novo Nordisk; Pfizer Inc.; Sanofi; Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.

O Dr. Russell-Jones não pretende abordar os usos off-label dos medicamentos, dispositivos mecânicos, medicamentos biológicos nem os diagnósticos aprovados pela Agência Europeia de Medicamentos.

O Dr. Russell-Jones não pretende abordar fármacos experimentais, dispositivos mecânicos, medicamentos biológicos nem os diagnósticos não aprovados pela Agência Europeia de Medicamentos.

Comitê Diretivo

Presidente

Stephen Gough, MD, FRCP, Professor Titular de Diabetes, Médico Consultor, Centro Oxford para Diabetes, Endocrinologia e Metabolismo (OCDEM), Churchill Hospital, Oxford, Reino Unido

Membros

Stephen Colagiuri, MD, Professor Titular de Saúde Metabólica, Instituto Boden de Obesidade, Nutrição e Exercícios, Universidade de Sydney, Sydney, Austrália

Tim Heise, MD, Executivo-Chefe, Ciência e Administração, Instituto Profil para Pesquisas Metabólicas, Neuss, Alemanha

Robert J. Ligthelm, MD, Diretor, Especialista em Clínica Médica em Tropvacc BV, Roterdã, Países Baixos

Chantal Mathieu, MD, PhD, Professor Titular de Medicina, Chefe de Endocrinologia, Laboratório de Medicina Experimental, Endocrinologia (LEGENDO), Katholieke Universiteit Leuven, Leuven, Bélgica

Jiten Vora, MD, MRCP, FRCP, Professor Titular de Medicina, Médico Consultor e Endocrinologista, Hospitais da Universidade Royal Liverpool, Liverpool, Reino Unido

Declarações

Stephen Gough, MD, FRCP, declarou as seguintes relações financeiras relevantes:

Trabalhou como consultor para: Eli Lilly and Company; GlaxoSmithKline; Novo Nordisk; sanofi-aventis; Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.

Atuou como palestrante ou membro da equipe de palestrantes para: Eli Lilly and Company; Novo Nordisk; sanofi-aventis

Recebeu subsídios para pesquisa clínica de: Novo Nordisk; sanofi-aventis; Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.

Stephen Gough, MD, declarou as seguintes relações financeiras relevantes:

Trabalhou como consultor para: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Bristol-Myers Squibb Company; Eli Lilly and Company; Janssen Pharmaceutica Products, L.P.; GlaxoSmithKline; Merck & Co., Inc.; Novartis Pharmaceuticals Corporation; Novo Nordisk; Roche Diagnostics; SERVIER

Atuou como palestrante ou membro da equipe de palestrantes para: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Bristol-Myers Squibb Company; Eli Lilly and Company; GlaxoSmithKline; Merck & Co., Inc.; Novartis Pharmaceuticals Corporation; Novo Nordisk; Roche Diagnostics; SERVIER

Tim Heise, MD, declarou as seguintes relações financeiras relevantes:

Trabalhou como consultor para: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.; Novo Nordisk; Nycomed

Atuou como palestrante ou membro da equipe de palestrantes para: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.; Novo Nordisk

Recebeu subsídios para pesquisa clínica de: Astellas Pharma, Inc.; Bayer HealthCare Pharmaceuticals; Becton, Dickinson and Company; Biocon; Bidel Inc.; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.; Eli Lilly and Company; Evolva, Inc.; F. Hoffmann-La Roche Ltd; GlaxoSmithKline; Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.; Lundbeck, Inc.; Novo Nordisk; NOXXON Pharma AG; OptiScan; OSI Pharmaceuticals, Inc.; sanofi-aventis; SERVIER; Sirtris; SkyePharma PLC

Robert Ligthelm, MD, declarou as seguintes relações financeiras relevantes:

Trabalhou como consultor para: Eli Lilly and Company; GlaxoSmithKline; Novo Nordisk; sanofi-aventis

Atuou como palestrante ou membro da equipe de palestrantes para: GlaxoSmithKline; Novo Nordisk

Chantal Mathieu, MD, PhD declarou as seguintes relações financeiras relevantes:

Trabalhou como consultor para: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Bristol-Myers Squibb Company; Eli Lilly and Company; Janssen Pharmaceutica Products, L.P.; Merck Sharp & Dohme Corp.; Novo Nordisk; sanofi-aventis

Atuou como palestrante ou membro da equipe de palestrantes para: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Bristol-Myers Squibb Company; Eli Lilly and Company; Janssen Pharmaceutica Products, L.P.; Merck Sharp & Dohme Corp.; Novo Nordisk; sanofi-aventis

Recebeu subsídios para pesquisa clínica de: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Bristol-Myers Squibb Company; Eli Lilly and Company; Janssen Pharmaceutica Products, L.P.; Merck Sharp & Dohme Corp.; Novo Nordisk; sanofi-aventis

Jiten Vora, MD, MRCP, FRCP declarou as seguintes relações financeiras relevantes:

Trabalhou como consultor para: Abbott Laboratories; Eli Lilly and Company; Merck Sharp & Dohme Corp.; Novartis Pharmaceuticals Corporation; Novo Nordisk; sanofi-aventis

Atuou como palestrante ou membro da equipe de palestrantes para: Abbott Laboratories; Eli Lilly and Company; Merck Sharp & Dohme Corp.; Novartis Pharmaceuticals Corporation; Novo Nordisk; sanofi-aventis

Recebeu subsídios para pesquisa clínica de: Abbott Laboratories; Eli Lilly and Company; Merck Sharp & Dohme Corp.; Novartis Pharmaceuticals Corporation; Novo Nordisk; sanofi-aventis

RESUMO

A insulina desempenha um papel importante na redução do risco de complicações microvasculares e macrovasculares associadas com o diabetes. É o único tratamento farmacológico disponível para pacientes com diabetes tipo 1 (DM1), e tem um papel fundamental no tratamento do diabetes tipo 2 (DM2) quando um bom controle da glicemia não é alcançado com modificações do estilo de vida e o uso de hipoglicemiantes orais. O papel da insulinoterapia na conduta do diabetes teve progresso considerável desde sua descoberta no início dos anos 1920s, em particular nas últimas três décadas com o desenvolvimento da insulina humana recombinante e, mais recentemente, com os análogos de insulina. As diretrizes terapêuticas mais recentes recomendam uma abordagem em etapas para o tratamento da DM2, com esquemas individualizados, a fim de satisfazer as necessidades terapêuticas de cada paciente. Em muitos pacientes, com o tempo o tratamento incluirá insulina, por ser o agente hipoglicemiante mais potente. Contudo, o início da insulinoterapia frequentemente é protelado, e o principal motivo para isso é a preocupação do paciente com o risco associado de hipoglicemia.

Diversos esquemas de insulinoterapia estão disponíveis para o manejo do DM1 e DM2 e tais esquemas podem ser adaptados às necessidades do paciente, e vários deles são descritos nas seções seguintes. Atualmente, muitos esquemas incluem análogos de insulina basal de ação prolongada que foram desenvolvidos para reproduzir de maneira mais apurada o perfil fisiológico da insulina endógena em relação ao que se consegue alcançar com a insulina NPH (protamina neutra Hagedorn). Os análogos de insulina basal revolucionaram a insulinoterapia pela duração prolongada de sua ação, variabilidade reduzida e menor risco de hipoglicemia do que a NPH. Contudo, como eles não reproduzem totalmente o perfil fisiológico da insulina endógena, uma segunda geração de análogos de insulina basal está sendo desenvolvida, com duração de ação ainda mais prolongada, perfil praticamente sem picos e risco de hipoglicemia ainda menor. Esses novos análogos de insulina basal também oferecem flexibilidade aos pacientes e esquemas de administração mais compatíveis com suas necessidades e estilos de vida.

INTRODUÇÃO

O papel da insulinoterapia no manejo do diabetes

Manter os níveis basais de glicemia o mais próximo possível do normal, sem induzir hipoglicemia, é fundamental para o manejo de DM1 e DM2, pois contribui para reduzir o risco de complicações microvasculares e macrovasculares. O controle da glicemia é obtido por modificações do estilo de vida e uso de uma série de medicamentos orais e injetáveis, inclusive a insulina. O objetivo da insulinoterapia é reproduzir o perfil fisiológico da insulina endógena para assegurar que as variações na glicemia pós-prandial sejam minimizadas e a produção hepática de glicose entre as refeições seja suprimida adequadamente.^[1-2]

A insulina é o principal agente para o manejo do DM1, e existem diversos esquemas para tratar crianças, jovens e adultos.^[3] A insulina é altamente eficaz para controlar a glicemia em pacientes com DM2, mas sua introdução nos esquemas terapêuticos é frequentemente protelada.^[4] Os esquemas de reposição de insulina consistem de 2 componentes: uma preparação de insulina basal (ou de jejum) e uma preparação em bolo (ou prandial/às refeições).^[1]

Como se deu o desenvolvimento da insulina

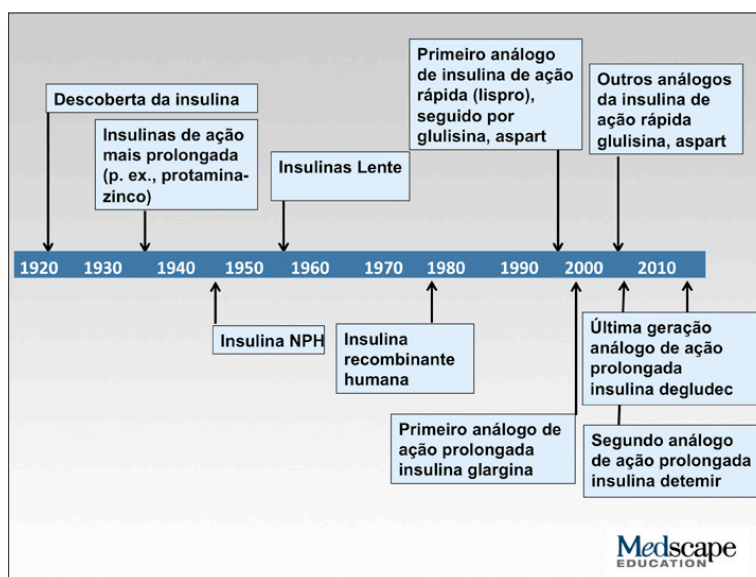


Figura 1. Como se deu o desenvolvimento da insulina.

A insulinoterapia evoluiu consideravelmente desde sua descoberta em 1921 e seu primeiro uso comercial em 1922 (Figura 1).^[5] Houve melhoras significativas na purificação, produção e formulação da insulina, bem como nos esquemas e métodos de administração. As primeiras insulinas disponíveis comercialmente eram de curta ação e requeriam diversas aplicações diárias.^[5] Na década de 1930, foi desenvolvida a insulina protamina-zinco (PZI), de ação mais prolongada mas com início de ação lento e maior risco de hipoglicemia. A insulina NPH, desenvolvida em 1946, consistia de uma PZI modificada, mais estável do que a combinação de insulina e protamina em proporções isófanas (sem excesso de insulina ou protamina).^[6] Como a NPH era uma insulina de ação intermediária, rapidamente passou a ser muito usada como uma preparação de insulina para uso uma ou duas vezes ao dia.^[7] Nos anos 1950, foram desenvolvidas três insulinas do tipo Lenta com diferentes durações de ação. A insulina Ultralenta é considerada a primeira preparação de insulina de ação prolongada.^[7] Entretanto, a insulina NPH e as insulinas Lentas tinham várias limitações, entre elas um pico no perfil de ação e efeito variável. Até os anos 1980, todas as insulinas eram extraídas de pâncreas bovino ou suíno. Contudo, os produtos de insulina animal eram impuros e associados a reações imunológicas no local de injeção, e mais raramente, a reações sistêmicas como anafilaxia mediada por IgE.^[1,8]

Desde os anos 1980, a insulina humana é produzida com uso de tecnologia de DNA recombinante.^[1] É idêntica à insulina humana natural, mas pode ser fabricada em quantidades ilimitadas. Os análogos de insulina de ação prolongada foram desenvolvidos nos anos 1990 para resolver as limitações das preparações de insulina mais antigas. Os análogos foram criados ao se modificar as moléculas de insulina, conferindo a elas um perfil de atividade farmacológica mais próximo ao perfil da insulina endógena humana. Os análogos apresentam menor risco de hipoglicemia em geral e noturna e menor risco de variabilidade da glicemia. Mais recentemente, foram desenvolvidos análogos de insulina de segunda geração com um perfil de ação ainda mais prolongado, menor variabilidade interna no paciente e maior flexibilidade nos esquemas posológicos.^[7]

Adaptação do tratamento aos perfis fisiológicos e necessidades do estilo de vida dos pacientes

Os perfis fisiológicos e necessidades do estilo de vida dos pacientes com diabetes variam muito. Por exemplo, alguns pacientes têm aumento acentuado dos níveis de glicemia após as refeições, outros têm hipoglicemia recorrente significativa e outros podem precisar da ajuda de um cuidador para administrar a insulina e por essa razão podem preferir fazer um número menor de aplicações.^[9] O desenvolvimento dos análogos de insulina, e em especial dos análogos de insulina de última geração, oferece flexibilidade de administração das doses e proporciona um leque de opções para individualizar a terapia de modo a satisfazer as necessidades dos pacientes com DM1 e DM2.^[10-11]

O PAPEL DA INSULINA NO MANEJO DA DM2

Metas glicêmicas personalizadas e algoritmo terapêutico escalonado

Existem diversas diretrizes elaboradas com base em evidências de estudos de referência que demonstraram que o controle da glicemia é crucial para o manejo do DM2.

Existe um alto grau de consenso, sendo as metas recomendadas de hemoglobina glicada (HbA1c) de 6,5% a 7,0%.^[12-14] Em uma declaração de posicionamento de 2012, a ADA e a EASD recomendaram a adoção de uma abordagem centrada no paciente, com metas de HbA1c individualizadas para atender às necessidades dos pacientes.^[12]

Recomenda-se a adoção de metas mais rigorosas de HbA1c (p. ex., 6,0%–6,5%) para pacientes com DM2 de curta duração que não tenham doença cardiovascular significativa e tenham longa expectativa de vida, desde que as metas possam ser alcançadas sem que ocorra hipoglicemia significativa ou outros efeitos adversos. As metas menos rigorosas de HbA1c (p. ex., 7,5%–8,0%) são recomendadas para pacientes com expectativa de vida limitada, história de hipoglicemia grave, comorbidades extensas ou complicações em estágio avançado.

As diretrizes terapêuticas propõem uma abordagem escalonada para o controle da glicemia com modificações do estilo de vida e tratamento com metformina como terapia de primeira linha assim que o DM2 for diagnosticado. A metformina é amplamente utilizada, sendo eficaz na redução dos níveis de HbA1c, é bem tolerada pela maioria dos pacientes e não interfere no peso corporal.^[12, 14] Contudo, há limitações em sua eficácia para alcançar um controle da glicemia permanente, em especial entre os pacientes com altos níveis basais de HbA1c ($\geq 9\%$).^[15] As diretrizes recomendam a progressão para o tratamento duplo combinado caso as metas de HbA1c não sejam alcançadas após 3 meses.^[12, 14] Nesse estágio, a declaração de posicionamento da ADA/EASD de 2012 recomenda acrescentar um segundo agente hipoglicemiante oral, como um agonista do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1) ou insulina basal (ver Figura 2).^[12]

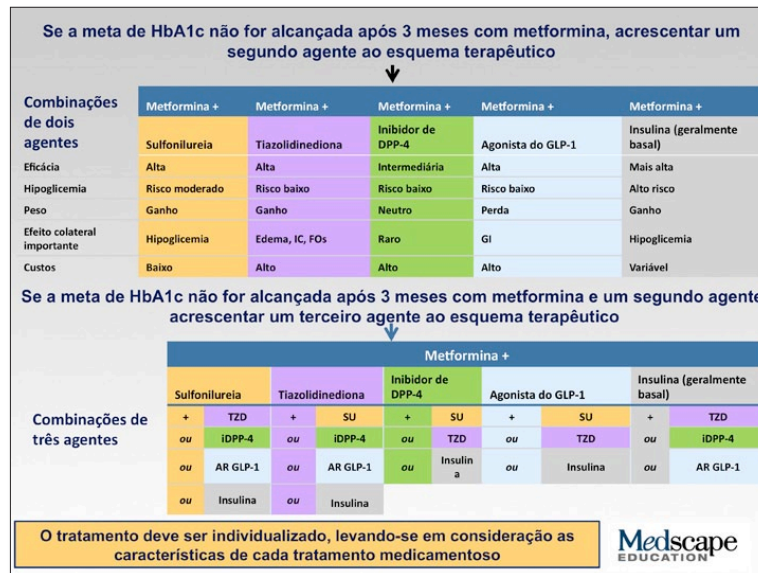


Figura 2. Evolução para o tratamento duplo ou triplo combinado em pacientes com DM2.

Adaptado de Inzucchi SE et al.^[12]

iDPP-4 = inibidor da dipeptidil peptidase 4; FOs = fraturas ósseas; AR GLP-1 = agonista do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon; SU = sulfonilureia; TZD = tiazolidinediona; IC = insuficiência cardíaca; GI = gastrointestinal.

Se as metas de HbA1c não forem alcançadas passados 3 meses, recomenda-se o tratamento com combinação de três medicamentos. Caso a terapia dupla já inclua uma insulina basal, recomenda-se que seja adotada uma estratégia mais complexa para a insulino terapia, geralmente em combinação com um ou dois agentes não insulínicos. As diretrizes também recomendam que o tratamento seja individualizado, levando-se em consideração as vantagens e desvantagens dos medicamentos para cada paciente e otimizando a seleção dos agentes e ajuste das doses a fim de evitar ganho de peso desnecessário. Também precisam ser levados em consideração a tolerabilidade global, risco de hipoglicemia e efeitos colaterais, tais como sintomas gastrointestinais e retenção líquida.^[12]

Benefícios do controle rígido precoce da glicemia

Estudos de referência demonstraram a eficácia do controle intensivo da glicemia na redução do risco de complicações microvasculares e macrovasculares.^[16-21] O risco de complicações microvasculares pode ser reduzido em 25% a 76%.^[22-23] Por exemplo, no estudo ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease-Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation), o controle intensivo da glicemia reduziu a incidência de nefropatia diabética em 21% nos pacientes com DM2.^[19] Meta-análises recentes e revisões de grandes estudos de morbimortalidade revelaram que o controle intensivo da glicemia levou a reduções significativas (14%–15%) no risco de infarto de miocárdio (IM) não fatal em 4,4–5,4 anos.^[22,24-25] Contudo, a mortalidade por todas as causas não foi reduzida pelo controle intensivo da glicemia.^[26-27]

Um estudo de seguimento do UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) verificou que os benefícios do controle glicêmico rígido em pacientes com DM2 pode prolongar-se além do período do controle intensivo da glicemia. Este “efeito legado” demonstra a importância de atingir um bom controle da glicemia o mais rapidamente possível.^[28]

O caráter crônico do DM2 é um fator importante para a falta de controle da glicemia por parte dos pacientes com essa doença. O DM2 é caracterizado por um declínio progressivo na função das células beta pancreáticas, levando à deficiência de insulina. A secreção de insulina diminui devido aos efeitos tóxicos da hiperglicemia e ácidos graxos livres nas células beta. Alcançar o controle intensivo e precoce da glicemia possibilita preservar a função pancreática. Um estudo clínico randomizado e controlado, realizado em 2012, verificou que, após tratamento inicial com insulina com duração de três meses, a terapia intensiva e precoce com insulina e metformina ou com três agentes hipoglicemiantes orais preservou a função das células beta por 3,5 anos ou mais.^[29]

Obstáculos práticos à insulino terapia

Embora os benefícios da insulino terapia nos pacientes com DM2 estejam bem estabelecidos, sua introdução nos esquemas terapêuticos é frequentemente protelada até que surjam complicações.^[11, 30]

A hipoglicemia é um motivo importante para protelar o tratamento. Foi demonstrado que o controle intensivo da glicemia aumenta o risco de hipoglicemia grave, que por sua vez aumenta o risco de desfechos graves e potencialmente fatais.^[24-25,31-33] Tanto clínicos quanto pacientes preocupam-se com o risco de hipoglicemia associado com a insulina e alguns agentes hipoglicemiantes orais.^[34-36]

O receio de hipoglicemia, especialmente hipoglicemia noturna, é a maior barreira para o início e a intensificação da insulinoterapia. O estudo GAPPTM (Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy) de 2010, que incluiu 3.000 pacientes com DM1 e DM2 procedentes de oito países, verificou que dois-terços dos pacientes se preocupavam com a possibilidade de ter um evento hipoglicêmico. Também foi relatado que quase três-quartos dos médicos instituiriam tratamento para aproximar-se mais das metas recomendadas de HbA1c se não fosse pelo receio de eventos hipoglicêmicos importantes.^[37-38]

Outro obstáculo significativo para a insulinoterapia é o aumento no risco de ganho de peso associado ao uso da insulina, que é uma preocupação importante pois a maioria dos pacientes com DM2 já tem sobrepeso. Muitos estudos demonstraram ganho de peso associado com à insulinoterapia. Os pacientes no estudo UKPDS tratados com insulina ganharam mais peso em menos tempo em comparação com os que receberam outros tratamentos. Os pacientes que receberam insulinoterapia intensiva ganharam mais peso do que os que estavam no grupo de tratamento convencional.^[17]

A inércia clínica, na qual o médico apresenta a insulina como uma opção terapêutica “alternativa”, não como um hipoglicemiante eficaz, também é uma barreira à insulinoterapia.^[39] Os médicos desconhecem as diretrizes terapêuticas atuais^[40] ou podem relutar em investir tempo e recursos ensinando os pacientes. Frequentemente, a insulinoterapia é vista como sendo um tratamento complexo, e os pacientes podem ter receio do impacto negativo que ela terá na vida diária.^[15,41-42] Eles também podem achar que a introdução da insulinoterapia indica que o diabetes não pode ser controlado e que a doença está se agravando.^[30] O medo de agulhas e da autoaplicação é outra barreira à insulinoterapia.^[41] A recente preocupação de segurança quanto a um possível risco de câncer associado aos análogos de insulina também pode ser um obstáculo ao seu uso (veja também a seção 6 “Avanços nos Análogos de Insulina Basal de Primeira Geração”).

Quando e como iniciar a insulinoterapia

O tratamento precisa ser intensificado assim que ficar evidente que um paciente com DM2 não está conseguindo alcançar ou manter as metas de tratamento. A insulina é a melhor opção para muitos pacientes, geralmente em combinação com metformina.^[12,15] Existe uma série de evidências indicando que a insulinização precoce pode retardar a progressão do DM2.^[43] Inicialmente, a insulinoterapia tem por objetivo controlar as variações noturnas nos níveis hepáticos de glicose, e o esquema ideal requer o acréscimo de uma dose única (0,1 a 0,2 unidade/kg de peso corporal) de um análogo de insulina basal a um ou dois agentes hipoglicemiantes não-insulínicos (ver Figura 3).^[12]

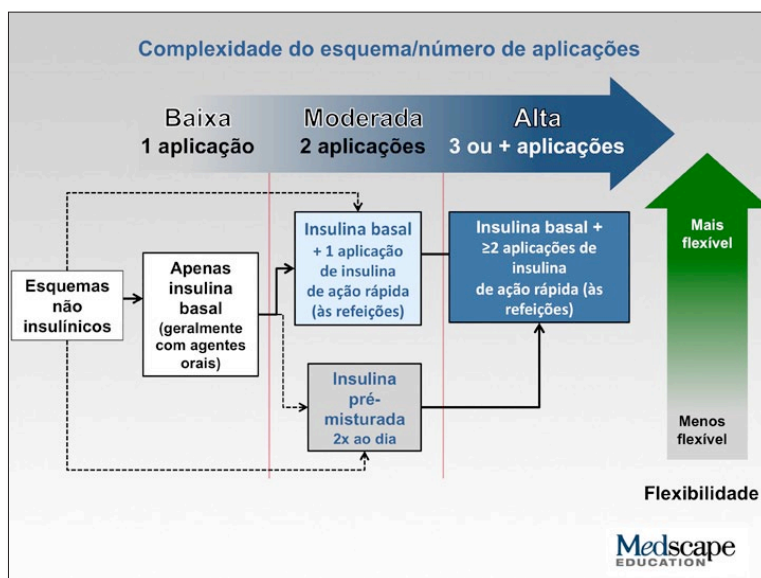


Figura 3. Início e intensificação da insulinoterapia para DM2.

Adaptado de Inzucchi SE et al.^[12]

As insulinas bifásicas pré-misturadas, administradas uma ou duas vezes ao dia antes das refeições, também podem ser usadas como terapia inicial ou como passo seguinte ao esquema exclusivamente com insulina basal. Embora as insulinas basal e prandial sejam administradas em uma aplicação única e sejam mais eficazes do que somente insulina basal para reduzir os níveis de HbA1c, as insulinas bifásicas são menos flexíveis e estão associadas com uma incidência ligeiramente maior de hipoglicemia e ganho de peso.^[12,44] A dose de insulina pode ser ajustada gradativamente pelo paciente, e ao se aproximar da meta, os ajustes da dose devem ser menos frequentes e menores. Recomenda-se o ajuste com redução das doses caso ocorra hipoglicemia.^[12]

Quando e como intensificar a insulinoterapia

A maioria dos pacientes acaba precisando intensificar a insulinoterapia com a progressão do DM2. Por exemplo, se a glicemia de jejum estiver no nível pretendido, mas os níveis de HbA1c permanecem acima da meta pretendida. A terapia basal e em bolo proporciona cobertura prandial mais flexível e precisa. Acrescenta-se à insulina basal uma insulina prandial de ação rápida, geralmente iniciando-se com uma refeição e aumentando gradualmente para duas ou mais. O tratamento pode ser graduado de uma aplicação antes da refeição com maior oscilação da glicemia a aplicações antes das três refeições principais do dia. A cobertura de insulina prandial também pode ser feita com insulinas pré-misturadas duas vezes ao dia, mas assim não é possível ajustar a insulina de ação curta a partir da insulina de ação prolongada.

A dose de insulina deve estar de acordo com os hábitos alimentares e nível de atividade física de cada paciente, bem como seus níveis automonitorados de glicemia. O esquema precisa levar em consideração as metas terapêuticas do paciente e a conveniência do esquema terapêutico.^[12]

INSULINA NO MANEJO DA DM1

Esquemas padrão e os desafios da vida real

A insulinoterapia é o único tratamento farmacológico atualmente disponível para pacientes com DM1.^[1] O controle da glicemia é mais fácil de ser alcançado na DM1 usando-se um esquema de insulina basal/em bolo em vez de um esquema de insulina pré-misturada. Isso se deve à natureza da deficiência de insulina e à ausência de resistência significativa à insulina na DM1. Existem diversos esquemas com insulina disponíveis para adultos, e assim como para o DM2, a terapia deve ser adaptada para atender às necessidades e preferências do paciente.^[3] A terapia com insulina basal/em bolo tem por objetivo fornecer insulina suficiente por um período de 24 horas para satisfazer as necessidades basais e administrar insulina em bolo para contra-atacar o efeito glicêmico das refeições. Em adultos, as diretrizes recomendam que a insulina basal seja NPH ou um análogo de insulina de ação prolongada (este último é indicado quando o paciente tem hipoglicemia associada à NPH ou se os análogos de insulina de ação rápida forem usados para o controle da glicemia nas refeições).

A insulina não modificada ou análogos de insulina de ação rápida são recomendados para aplicações no horário das refeições, sendo os análogos principalmente adequados em pacientes com hipoglicemia.^[3] Em crianças e jovens, recomendam-se três esquemas básicos de insulina:

1. 1 a 3 aplicações por dia de insulina de ação curta ou análogos de insulina de ação rápida misturados com uma insulina de ação intermediária;
2. Um esquema de múltiplas aplicações diárias consistindo de aplicações pré-prandiais de insulina injetável de ação curta ou um análogo de insulina de ação rápida, mais uma ou mais aplicações diárias separadas de insulina de ação intermediária ou de um análogo de insulina de ação prolongada;
3. Terapia com bomba de insulina com dose contínua de insulina de ação curta ou análogo de insulina de ação rápida.

Os pacientes com DM1 precisam monitorar a glicemia frequentemente e devem ajustar a dose da insulina de acordo com os níveis observados. Orientar os pacientes sobre a automonitorização é essencial para que consigam alcançar resultados ideais no controle de seu diabetes.

Risco de hipoglicemia no DM1

Os episódios hipoglicêmicos são uma consequência inevitável da insulinoterapia na maioria das pessoas que usam uma esquema com insulina.^[3] O UKHSG (UK Hypoglycemia Study Group) observou que os pacientes com DM2 tinham taxas muito menores de hipoglicemia nos primeiros três anos ou mais de insulinoterapia em comparação com os pacientes com DM1 (ver Figura 4).^[32]

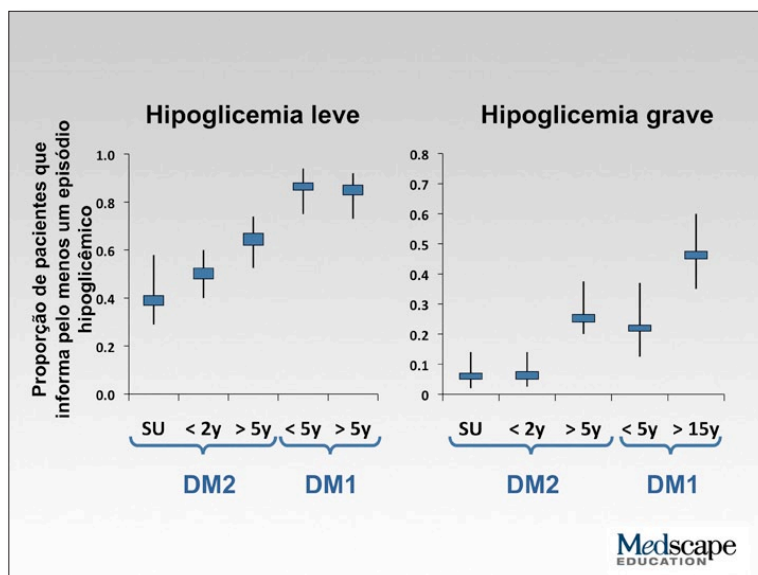


Figura 4. Incidência de hipoglicemia em pacientes com DM1 e DM2. Adaptado do UK Hypoglycemia Study Group.^[32]

Contudo, com ≥ 5 anos de insulinoterapia, o risco de hipoglicemia leve ou grave foi semelhante ao risco dos pacientes com DM1 com doença de curta duração. Um em cada três pacientes com DM1 teve episódios de hipoglicemia grave. O risco de um episódio grave aumenta com a duração da doença. O UKHSG também verificou que quase metade (46%) dos pacientes com doença de duração mais prolongada (> 15 anos) teve > 3 episódios graves de hipoglicemia por ano, que é significativamente maior do que o número observado no estudo de referência DCCT.^[45] Os pacientes com DM1 devem adotar um esquema de insulina que evite ou reduza a incidência de episódios hipoglicêmicos, ao mesmo tempo em que consegue manter níveis ideais de glicemia.^[3]

VISÃO GERAL DAS FORMULAÇÕES DE INSULINA DISPONÍVEIS ATUALMENTE

A insulina produzida comercialmente está disponível em diversas formulações com efeitos farmacodinâmicos distintos. Cada versão difere quanto ao início, pico e duração da ação.

Vários tipos de preparações de insulina estão disponíveis, e diferentes combinações são usadas no tratamento (ver Tabela 1).^[1,7,14,46-47] A insulina de ação curta e os análogos de insulina de ação rápida são usados como componente em bolo da insulinoterapia, e as preparações de ação intermediária e de ação prolongada são usadas como componente basal.^[1]

Comparadas com a insulina endógena produzida após uma refeição, as insulinas de ação curta têm início de ação mais lento, pico relativamente tardio e duração mais prolongada, o que pode resultar em hipoglicemia e hiperglicemia. Sua utilização vem diminuindo, sendo preferido o uso dos análogos de insulina de ação rápida que possuem início de ação e pico mais rápidos e duração de ação mais curta.^[1]

A única insulina de ação intermediária atualmente em uso é a NPH. Tem um perfil de ação com pico acentuado que pode levar à variabilidade entre pacientes e em um mesmo paciente. Contudo, ainda é usada clinicamente como insulina basal administrada duas vezes ao dia e em preparação pré-misturada com insulina de ação curta.

Os análogos de insulina de ação prolongada têm ação após 1-3 horas, praticamente não tem pico e seu efeito dura aproximadamente 24 horas. Geralmente são de dose única diária e podem ser combinados com insulina de ação curta ou rápida. São abordados em mais detalhes na seção 6 “Avanços dos Análogos de Insulina Basal de Primeira Geração”.

As insulinas pré-misturadas são uma alternativa conveniente à terapia com insulina basal/em bolo devido ao número reduzido de aplicações. As classes existentes são apresentadas na Tabela 1.^[1]

Tipo de insulina	Exemplo	Início de ação* (h)	Pico* (h)	Duração [†] (h)	Administração	Vantagens/desvantagens
Insulina de ação curta	Insulina solúvel, insulina regular	0,5–1,0	2–4	6–8	0,5 h antes da refeição	Hiperglicemia ou hipoglicemia; a administração antes das refeições pode não ser viável
Análogo de insulina de ação rápida	Aspart, lispro, glulisina	0,25–0,50	0,5–2,0	3–5	Imediatamente antes da refeição	Menor risco de hipoglicemia; maior flexibilidade de administração; melhor controle da glicemia
Insulina de ação intermediária	NPH	1,5–4,0	4–10	Até 24	Entre as refeições	Variabilidade entre pacientes e em um mesmo paciente; custo menor
Análogo de insulina de ação prolongada	Glargina, detemir	1–3	Praticamente sem picos	Aprox. 24	Uma ou duas vezes ao dia	Menor risco de hipoglicemia e variabilidade; maior flexibilidade de administração
Insulina pré-misturada	NPH (70%)/insulina regular (30%)	0,5–1,0	1–12	22	Uma ou duas vezes ao dia, antes das refeições	Conveniência devido ao menor número de aplicações do que na terapia basal/em bolo
	NPL (70%)/lispro (30%) ou NPL (50%)/lispro (50%)	0,25	2	22		
	NPA(70%)/aspart (30%)	0,25	1–4	24		

Medscape
EDUCATION

Tabela 1. Formulações de insulina disponíveis atualmente

NPH = protamina neutra Hagedorn; NPL = protamina neutra lispro; NPA = protamina neutra aspart.

*Tempo entre a aplicação e o início do efeito da insulina; tempo após a aplicação que leva para a insulina alcançar sua eficácia máxima; †tempo total que a insulina mantém seu efeito.

AVANÇOS DOS ANÁLOGOS DA INSULINA BASAL DE PRIMEIRA GERAÇÃO

Melhora farmacocinética e farmacodinâmica em comparação com a NPH

Como descrito anteriormente, a insulino terapia tem por objetivo reproduzir o perfil fisiológico da insulina endógena, mas a insulina NPH demonstra ter uma variabilidade considerável tanto entre os pacientes quanto em um mesmo paciente. Os análogos de insulina de ação prolongada glargina e detemir foram desenvolvidos para reproduzir de maneira mais apurada o perfil fisiológico da insulina basal em relação ao que se consegue alcançar com a insulina NPH, com o intuito de oferecer perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos prolongados, uniformes e constantes.^[48] Os análogos de insulina basal melhoraram significativamente a insulino terapia desde a sua introdução há mais de uma década. Seu efeito ocorre após 1–3 horas, com duração de até 24 horas. Tanto a glargina quanto a detemir reduzem a variabilidade em um mesmo paciente em comparação com a NPH, sendo que a redução da variabilidade associada à detemir é maior do que a obtida com a glargina em pacientes com DM1.^[11,49-50]

Vários estudos demonstraram que, nos pacientes com DM2, a insulina glargina (uma vez ao dia) ou a insulina detemir (uma ou duas vezes ao dia) levam a um controle da glicemia equivalente ao da insulina NPH. Os esquemas com análogos de insulina que são ajustados para atingir as metas de glicemia permitem que a maioria dos pacientes com DM2 alcance níveis de HbA1c $\leq 7,0\%$ após insucesso com a terapia oral ou terapia oral-insulino terapia basal (ver Figura 5).^[51-52]

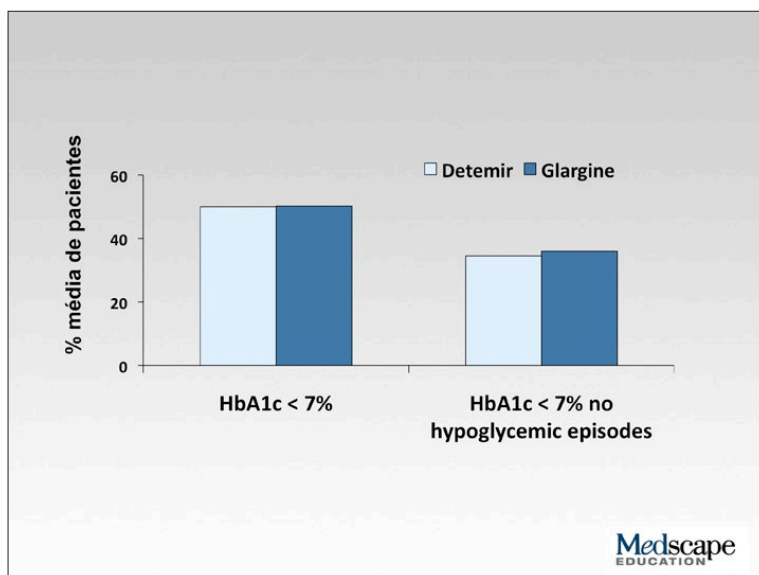


Figura 5. Efeito das insulinas detemir e glargina nos níveis de HbA1c quando acrescentadas a um agente hipoglicemiante em pacientes com DM2. Adaptado de Rosenstock J et al.^[52]

A insulina glargina tem um pico menor do que a detemir, mas é importante salientar que ambas são muito eficazes na redução do risco de hipoglicemia, especialmente da hipoglicemia noturna.^[52-56] Esses estudos incluíram tanto pacientes nunca tratados com insulina quanto os tratados com esquemas de insulina de ação prolongada e/ou insulina basal/em bolo.^[52-53,57-59] Uma revisão em larga escala da glargina e detemir no tratamento do DM2 não verificou diferenças clinicamente relevantes de eficácia e segurança. Contudo, a fim de alcançar o mesmo grau de controle da glicemia que a glargina, a insulina detemir era frequentemente aplicada duas vezes ao dia em dose mais alta. A insulina glargina era aplicada em dose única diária e resultou em um menor número de reações no local de aplicação.^[60]

Foram demonstrados os benefícios de acrescentar um esquema com análogos de insulina basal à terapia oral. Um estudo com duração de 3 anos, que incluiu pacientes com DM2 tratados com metformina e sulfonilureia que não haviam alcançado suas metas de HbA1c, verificou que acrescentar detemir em um esquema basal ou prandial melhorou o controle da glicemia e resultou em um menor número de episódios de hipoglicemia e menor ganho de peso do que nos pacientes que receberam um esquema com insulina bifásica.^[61] Contudo, o estudo PREFER sugeriu que somente os pacientes que já tratados com insulina, em vez de exclusivamente com terapias orais, devem se beneficiar da passagem para a terapia com análogos de insulina basal/em bolo.^[51]

Nos pacientes com DM1, as insulinas glargina e detemir também resultam em um controle da glicemia similar ao alcançado com o uso de NPH. Vários estudos com pacientes com DM1 observaram que os análogos de insulina basal reduzem o risco de hipoglicemia noturna em comparação com NPH, e que o efeito é mais acentuado do que nos pacientes com DM2.^[11,62] A insulina detemir demonstrou levar a uma redução pequena, mas constante, no ganho de peso em comparação com as insulinas NPH e glargina em pacientes com DM1 e DM2.^[63-64] Existem evidências de que a insulina detemir possa ser ligeiramente hepatosselativa em comparação com a NPH, uma característica que pode ser terapêuticamente benéfica.^[65]

Foi demonstrada a eficácia da introdução de uma esquema basal/em bolo usando insulina glargina com aspart ou lispro ou usando detemir com aspart. Este esquema proporcionou melhor equilíbrio entre controle e tolerabilidade em comparação com a insulina NPH/regular, e levou a um melhor controle da glicemia, menor incidência de hipoglicemia e ausência de ganho de peso.^[52,66] Quando comparadas uma a outra em um estudo com duração de um ano usando um esquema basal/em bolo, verificou-se que as insulinas detemir e glargina foram similares em termos de controle global da glicemia, tolerabilidade e incidência de hipoglicemia.^[67]

Contudo, nem a insulina glargina nem a detemir proporcionam uma cobertura confiável de insulina basal de 24 horas em todos os pacientes com DM1, e alguns precisarão receber uma dose duas vezes ao dia de um dos análogos a fim de alcançar reposição completa da insulina basal.^[11]

Os análogos de insulina basal possuem perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos mais uniformes do que a insulina NPH, mas nenhum deles possui perfis totalmente uniformes e não são constantes em um período de 24 horas. A Figura 6^[7,68-69] mostra que a insulina glargina tem um perfil mais uniforme do que a detemir, e esse perfil é normalmente considerado como sendo exato.^[70]

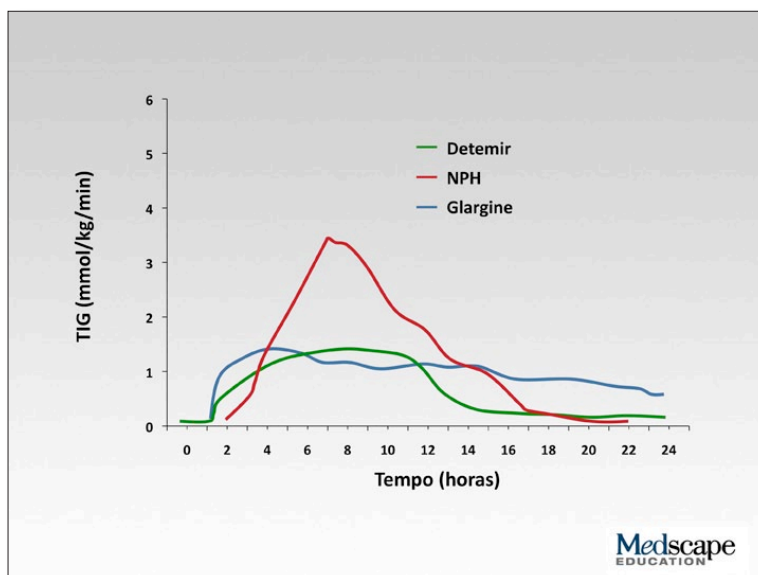


Figura 6. Perfis de ação ao longo do tempo das insulinas detemir, glargina e protamina neutra Hagedorn (NPH).

Adaptado de Owens DR.^[7]

TIG = taxa de infusão de glicose.

Contudo, outros estudos demonstraram uma diferença menos clara no perfil entre os dois análogos de insulina, e essa é uma área um pouco controversa.^[70] A variabilidade nos perfis de ação ao longo do tempo das insulinas detemir e glargina fica especialmente evidente nas doses mais elevadas.^[71] Vários estudos verificaram um pico evidente nos efeitos das insulinas glargina e detemir 8–12 horas após a aplicação de uma dose única.^[50,70] Apesar dos benefícios proporcionados pelos análogos de insulina basal, o tratamento bem sucedido requer a determinação frequente da glicemia pelo paciente e um ajuste cuidadoso individual da dose de análogo de insulina. Esse ajuste pode ser difícil de ser alcançado na prática e erros pequenos na dosagem podem resultar em um controle da glicemia menos eficaz.^[48] Uma revisão sistemática realizada em 2011 da eficácia “real” das insulinas glargina e detemir em pacientes com DM2 verificou que, apesar de iniciarem a insulino terapia, muitos pacientes não conseguiam alcançar as metas de glicemia, indicando a necessidade de estratégias terapêuticas alternativas.^[56]

Nos últimos anos, surgiram preocupações quanto a um possível risco de câncer associado ao uso prolongado de certos análogos de insulina, em especial a glargina.^[1,72] Foi sugerido também que a insulina glargina está associada com um aumento no risco de outras complicações relacionadas ao diabetes e à mortalidade por todas as causas.^[73] A ADA e a Sociedade Americana de Câncer publicaram um relatório de consenso no qual indicam a necessidade de mais pesquisas nessa área.^[74] Contudo, as evidências de uma conexão carcinogênica são limitadas, e a associação pode ser confundida pelo fato de o diabetes e o câncer terem fatores de risco similares.^[74-75] Os resultados do estudo ORIGIN publicados recentemente não demonstraram aumento no risco de câncer associado ao uso de glargina para normalizar a glicemia de jejum por mais de seis anos.^[76]

ANÁLOGOS DE INSULINA BASAL DE ÚLTIMA GERAÇÃO

Melhores perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos com os novos análogos de insulina

Nos últimos anos, a pesquisa e o desenvolvimento dos análogos de insulina basal têm focado o desenvolvimento de análogos que resolvam algumas das limitações das terapias disponíveis atualmente, descritas na seção anterior. O objetivo de se desenvolver uma geração mais moderna de análogos de insulina basal é proporcionar um tratamento que forneça insulina de forma contínua, constante e previsível ao longo de 24 horas ou mais, com variabilidade mínima, baixa incidência de hipoglicemia e capacidade de ser oferecida em formulações pré-misturadas.^[7,10,11]

Diversos análogos de insulina basal de última geração estão em desenvolvimento. Degludec está na fase mais avançada de desenvolvimento, já passou por estudos de fase 3 e recentemente foi aprovada na UE.^[77]

Degludec é uma insulina basal de ação ultralenta, produzida a partir da modificação da cadeia beta de insulina nativa em dois *loci*, possibilitando autoassociar-se e formar complexos de multi-hexâmeros longos no local de aplicação após administração subcutânea. Como a taxa de absorção é afetada pelo tamanho molecular, os complexos dissociam-se em monômeros e entram na corrente sanguínea de forma lenta, contínua e estável, produzindo um perfil de ação “ultralenta” em pacientes com DM1 e DM2.^[78] Degludec também está sendo desenvolvida em formulação pré-misturada com insulina de ação rápida aspart.^[1,7,11,78]

A farmacodinâmica e a farmacocinética de degludec foram estudadas em pacientes com DM1 e DM2. Degludec demonstrou duração de ação de mais de 42 horas, alcançando um estado de equilíbrio dinâmico após 2–3 dias.^[78-80] Em condições de equilíbrio dinâmico, a exposição global de degludec não se alterou de um dia para outro.^[80]

Degludec tem um perfil de ação uniforme e estável. A Figura 7^[80] mostra o perfil da taxa de infusão de glicose (TIG) em três doses de degludec diferentes em pacientes com DM2 por um período de 24 horas.

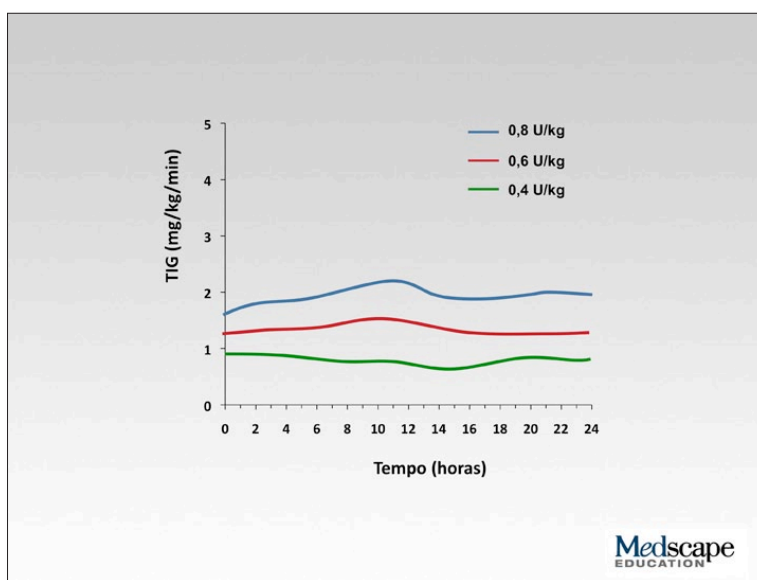


Figura 7. Perfis ação ao longo do tempo de diferentes doses de degludec.

Adaptado de Heise T et al.^[80]

TIG = taxa de infusão de glicose

A exposição total de degludec aumenta proporcionalmente à dose, e a distribuição da exposição farmacocinética foi uniforme. A longa duração de ação significa que degludec pode ser administrada em dose única diária, com flexibilidade no horário de administração.^[80]

As propriedades farmacocinéticas de degludec foram comparadas com as da insulina glargina em pacientes com DM1, e degludec demonstrou consistentemente apresentar menor variabilidade em um mesmo paciente do que a glargina por um período de 24 horas (ver Figura 8).^[71]

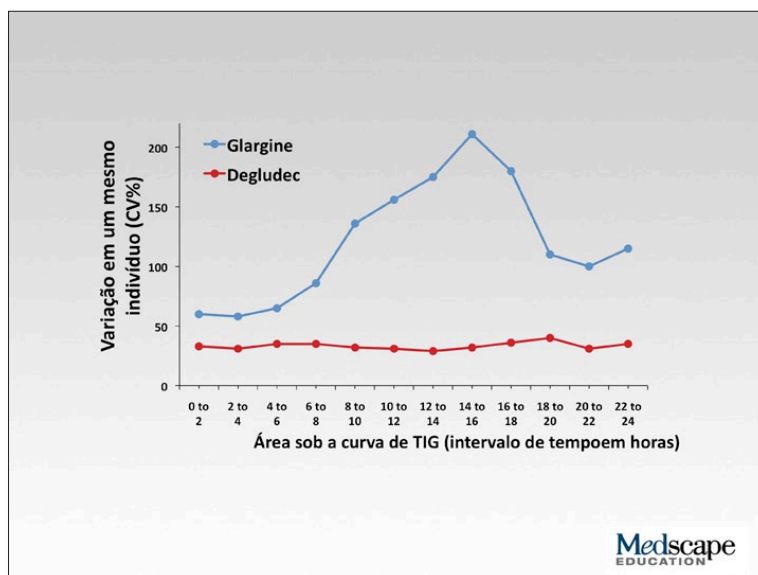


Figura 8. Variabilidade de degludec e glargina em um mesmo paciente .
Adaptado de Heise T et al.^[71]
CV = coeficientes de variação; TIG = taxa de infusão de glicose

Benefícios clínicos de degludec

Vários estudos clínicos estão em andamento avaliando a eficácia e a segurança de degludec em pacientes com DM2 e DM1. Recentemente foram divulgados os resultados de três estudos abertos de fase 3, de 52 semanas de duração, de não inferioridade e abordagem de tratar até obter o resultado esperado. O estudo BEGIN Basal-Bolus Type 1 comparou as insulinas degludec e glargina em esquema basal/em bolo com insulina aspart às refeições em pacientes com DM1.^[81] O controle da glicemia foi similar nos grupos degludec e glargina (redução de HbA1c de 0,40% e 0,39%, respectivamente). As taxas globais de hipoglicemia também foram similares em ambos os grupos (42,54 vs. 40,18 episódios por paciente-ano de exposição). Contudo, a incidência de hipoglicemia noturna foi 25% menor com degludec do que com glargina (4,41 vs. 5,86 episódios por paciente-ano de exposição). A taxa global de eventos adversos graves foi similar em ambos os grupos (14 vs. 16 eventos por 100 pacientes-anos de exposição).

O estudo BEGIN Basal-Bolus Type 2 comparou as insulinas degludec e glargina em esquema basal/embolo com insulina aspart às refeições em pacientes com DM2.^[82] Após um ano, os níveis de HbA1c apresentaram redução de 1,1% e 1,2% nos grupos de degludec e glargina, respectivamente. As taxas de hipoglicemia em geral foram menores com degludec do que com glargina (11,3 vs. 13,6 episódios por paciente-ano de exposição). As taxas de hipoglicemia noturna também foram menores com degludec (1,4 vs. 1,8 episódio por paciente-ano de exposição). O estudo BEGIN Once Long comparou as insulinas degludec e glargina em esquema único diário com metformina em pacientes com DM2 por um período de tratamento de um ano, sendo um estudo aberto, randomizado, com grupos paralelos e abordagem de tratar até obter o resultado esperado. Verificou-se que degludec proporcionou um controle da glicemia similar ao da glargina, mas com incidência menor de hipoglicemia noturna.^[83]

Os estudos BEGIN demonstraram que degludec é um análogo de insulina basal promissor para pacientes com DM1 e DM2, pois proporciona controle da glicemia eficaz com menor risco de hipoglicemia do que o associado com as insulinas basais disponíveis atualmente.

Uma meta-análise realizada em 2012, incluindo estudos abertos de fase 3 (26 ou 52 semanas), randomizados e com abordagem de tratar até obter o resultado esperado que comparavam degludec com glargina em pacientes com DM1 ou DM2, concluiu que o tratamento com degludec proporciona vantagens clínicas importantes, com incidência de hipoglicemia em geral e hipoglicemia noturna significativamente menor em níveis de HbA1c similares.^[84] Degludec é bem tolerada e não foram relatadas reações no local de aplicação. Não foram identificadas preocupações de segurança nos estudos publicados.^[11,78,80]

Insulina basal degludec e insulina aspart de ação rápida

A coformulação de 70% de insulina degludec e 30% de insulina aspart foi comparada com a insulina basal detemir em estudo clínico de fase 3 de 26 semanas de duração em pacientes com DM1. O controle global da glicemia foi similar em ambos os grupos (redução de HbA1c de 0,73% e 0,68%, respectivamente) e a incidência global de hipoglicemia também foi similar (39 vs. 44 episódios por paciente-ano de exposição). Contudo, a incidência de hipoglicemia noturna foi 37% menor com degludec/aspart (3,7 vs. 5,7 episódios por paciente-ano de exposição). As taxas globais de eventos adversos foram similares.^[78] Um estudo de prova de conceito realizado em 2011 com pacientes com DM2 verificou que a coformulação de degludec/aspart resultou em um controle global da glicemia e taxas de hipoglicemia similares aos da glargina, mas a coformulação alcançou melhor controle da glicemia pós-prandial.^[85]

Degludec basal em combinação com um agonista do GLP-1 de dose única diária

Degludec também foi combinada com o agonista do GLP-1 liraglutida e está em investigação em estudos clínicos de fase 3 em pacientes com DM2 que não alcançaram controle da glicemia adequado com insulina basal mais um ou dois agentes hipoglicemiantes orais. O esquema resultou no controle eficaz da glicemia, baixa incidência de hipoglicemia e perda de peso média de 2,5 kg.^[86]

Melhora da flexibilidade com degludec: impacto potencial na adesão ao tratamento por parte do paciente

Degludec oferece flexibilidade de administração das doses devido às propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas descritas previamente. Um estudo aberto de 26 semanas de duração, de não inferioridade e abordagem de tratar até obter o resultado esperado comparou pacientes com DM2 recebendo dose única diária de degludec em esquema flexível com pacientes tratados com glargina, em dose única diária, na mesma hora todos os dias. O estudo também comparou o esquema flexível de degludec com degludec administrado em dose única diária em horário pré-fixado (refeição noturna; ver Figura 9).^[87]

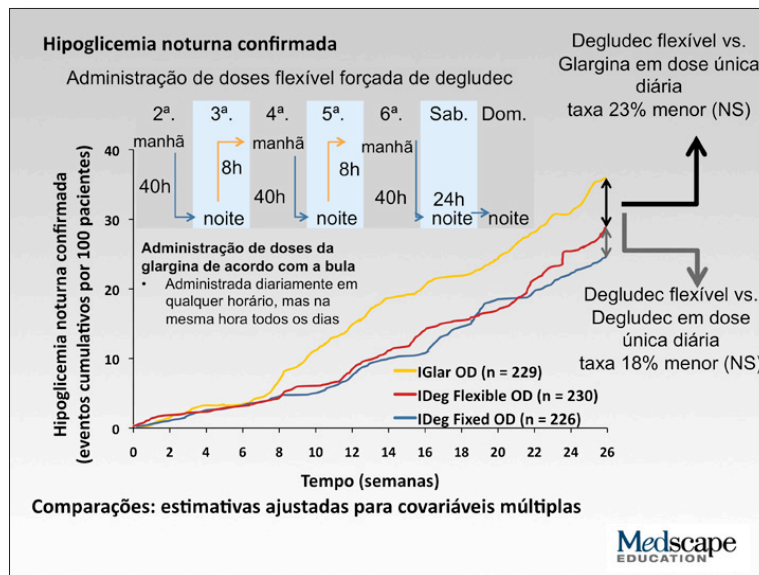


Figura 9. Administração das doses flexível, dose única diária de degludec versus glargina.

Adaptado de Meneghini L et al.^[87]

NS = não significativo

Os intervalos de administração das doses variaram de 8 a 40 horas. Reduções similares na HbA1c foram alcançadas com o esquema flexível de degludec e glargina, mas foram ligeiramente menores com o esquema fixo de degludec. As taxas de hipoglicemia em geral (3,6 episódios por paciente-ano de exposição para degludec em horário fixo e flexível vs. 3,5 para glargina) e hipoglicemia noturna (0,6 episódio por paciente-ano de exposição para degludec em horário fixo e flexível vs. 0,8 para glargina) foram consideradas similares. A glicemia de jejum média foi significativamente menor para degludec em horário fixo e flexível (105 mg/dl para ambos) do que para glargina (112 mg/dl). Os autores concluíram que a insulina degludec pode ser administrada de maneira flexível, a qualquer hora do dia, permitindo que o horário das aplicações seja mudado a cada dia conforme necessário, sem comprometer o controle da glicemia nem a segurança. A flexibilidade da degludec também foi demonstrada em um estudo que comparou degludec em dose única diária ao jantar com um esquema de degludec de administração flexível.^[78] Por causa do efeito prolongado de degludec, é teoricamente possível que, em ambiente hospitalar, pode ser mais complicado para o clínico fazer ajustes diários à dose de insulina basal, por exemplo no caso de ocorrer hipoglicemia ou hiperglicemia. Contudo, não há evidências que apoiem essa possível preocupação.

O tratamento eficaz do diabetes requer um esquema que proporcione controle da glicemia e também estimule a adesão do paciente ao tratamento.^[88] Contudo, muitos pacientes não cumprem com os esquemas de insulina por terem estilos de vida imprevisíveis e com muitos compromissos, que não se adaptam aos esquemas de administração em horário fixo.^[4] A flexibilidade de administração das doses de degludec possibilita aos pacientes com esses estilos de vida ou àqueles para os quais as doses devem ser administradas por terceiros a oportunidade de alcançar o controle da glicemia de modo seguro e eficaz.^[88]

Degludec pode ser especialmente vantajoso para os pacientes diabéticos idosos. Uma meta-análise comparando as taxas de hipoglicemia de degludec com glargina em pacientes com DM1 e DM2 verificou que um subgrupo de pacientes idosos (≥ 65 anos) apresentou menos episódios de hipoglicemia em geral com degludec. Além disso, a incidência de hipoglicemia noturna foi 35% menor com degludec do que com glargina.^[84]

Preocupações relacionadas ao potencial risco cardiovascular com degludec

Em 2012, um painel consultivo da agência reguladora de medicamentos e alimentos dos Estados Unidos (FDA) determinou, por votação, que o fabricante comercial de degludec precisava examinar as considerações relacionadas a um possível aumento no risco de eventos cardiovasculares associado ao tratamento. Essa decisão foi baseada em dados de 16 estudos pequenos de curta duração sugerindo que, em comparação com as insulinas convencionais, degludec poderia aumentar o risco de morte cardiovascular, IM não-fatal e acidente vascular cerebral (AVC), bem como de angina instável. Esse risco potencial precisa ser avaliado em estudos maiores de desfechos a longo prazo. Apesar desse achado, o painel consultivo da FDA recomendou na mesma ocasião a aprovação da comercialização de degludec e degludec/aspart. Em fevereiro de 2013, a FDA publicou a uma carta-resposta completa requisitando mais dados de eventos cardiovasculares de um estudo delineado especificamente para a análise de desfechos cardiovasculares.

Enquanto isso, tanto degludec quanto degludec/aspart foram aprovados no Japão em 2012, e pela Comissão Europeia em janeiro de 2013 para comercialização na União Europeia.^[89-90]

Outros novos análogos de insulina basal

Diversos outros análogos de insulina basal de última geração estão em desenvolvimento. LY2605541 é uma insulina lispro peguiliada, que foi desenvolvida para ter um tamanho hidrodinâmico maior. Isso retarda a absorção da insulina e reduz sua depuração, resultando em duração de ação prolongada. Um estudo aberto, com grupos paralelos, com escalonamento de doses em pacientes com DM2 verificou que LY2605541 tinha um perfil farmacocinético e glicodinâmico uniforme. Isso levou à redução da dose de insulina prandial, sem casos relatados de hipoglicemia grave, e com boa tolerância.^[91]

Novas formulações de insulina

Várias formulações de insulina de segunda geração estão sendo pesquisadas. Entre elas há três novas formulações de glargina: BIOD- Basal Ajustável, LY2963016 e HOE-901-U300. BIOD-Basal Ajustável tem duração de ação prolongada e pode ser misturada a outras insulinas. Também está disponível nas formas de ação curta e intermediária. HOE-901-U300 é uma formulação mais concentrada de glargina. Está sendo estudada em um estudo aberto, com grupos paralelos, em pacientes com DM2 que não apresentam controle adequado com hipoglicemiantes não insulínicos, sendo comparados com a formulação de glargina tradicional. Estudos prévios sugeriram menor incidência de hipoglicemia com HOE-901-U300.^[92-93]

Um produto contendo insulina basal de ação ultralenta, FT-105, é uma formulação combinada com vitamina E e um peptídeo poliglutamato, levando à liberação lenta após a aplicação. BIOD-Basal Smart é uma formulação contendo glargina, glicose oxidase e peroxidase. Essa insulina “smart” libera insulina proporcional à concentração de glicose do meio circundante, que pode reduzir tanto o risco de hipoglicemia quanto de hiperglicemia.^[1,11]

CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Como a maioria dos pacientes com DM2 não alcança o controle adequado da glicemia a longo prazo apenas com modificações do estilo de vida e o uso de hipoglicemiantes orais, a insulina desempenha um papel fundamental contribuindo para que os pacientes atinjam suas metas terapêuticas e reduzam as complicações microvasculares e macrovasculares associadas com a doença. A insulina é o principal agente do tratamento nos pacientes com DM1. O desenvolvimento de análogos de insulina representa um progresso significativo na reprodução do perfil fisiológico da insulina endógena. Esses análogos são eficazes na redução do risco de hipoglicemia, principalmente de hipoglicemia noturna, bem como na diminuição da glicemia de jejum e redução da variabilidade glicêmica. Os análogos de insulina de segunda geração atualmente em desenvolvimento representam um avanço importante no tratamento do diabetes. Com seus perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos aperfeiçoados, demonstraram capacidade de melhorar o controle da glicemia em grau similar aos análogos basais de primeira geração, ao mesmo tempo que reduzem o risco de um dos maiores obstáculos ao início da insulino-terapia – a hipoglicemia, principalmente hipoglicemia noturna. A maior flexibilidade proporcionada com os novos análogos de insulina tem o potencial de melhorar a adesão do paciente aos esquemas terapêuticos, possibilitando o uso de esquemas adequados às necessidades particulares e aos estilos de vida dos pacientes.

Referencias

- [1] Borgoño CA, Zinman B. Insulins: past, present, and future. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012;41(1):1-24.
- [2] International Diabetes Federation. About diabetes. Available at: <http://www.idf.org/about-diabetes> Accessed January 9, 2013.
- [3] National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Type 1 diabetes: Diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults. NICE Clinical Guidelines CG15. Available at: <http://publications.nice.org.uk/type-1-diabetes-cg15/guidance#diagnosis-and-initial-management> Accessed January 9, 2013.
- [4] Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T, Skovlund SE, Snoek FJ, Matthews DR, Landgraf R, Kleinbreil L; 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(11):2673-2679.
- [5] Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus: preliminary report. 1922.*CMAJ*. 1991;145(10):1281-1286.
- [6] Krayenbuhl C, Rosenberg T. Crystalline protamine insulin. *Repo Steno Mem Hosp Nord Insulinlab*. 1946;1:60-73.
- [7] Owens DR. Insulin preparations with prolonged effect. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13(suppl1):S5-S14.
- [8] Krämer I, Sauer T. The new world of biosimilars: what diabetologists need to know about biosimilar insulins. *Br J Diab Vasc Res*. 2010;10(4):163-171.
- [9] National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Type 2 diabetes: The management of type 2 diabetes. NICE Clinical Guidelines CG87. Available at: <http://publications.nice.org.uk/type-2-diabetes-cg87/guidance#glucose-control-insulin-therapy> Accessed January 10, 2013.
- [10] Meneghini L. Demonstrating strategies for initiation of insulin therapy: matching the right insulin to the right patient. *Int J Clin Pract*. 2008;62(8):1255-1264.
- [11] Simon AC, DeVries JH. The future of basal insulin supplementation. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13(suppl1):S103-S108.
- [12] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Diabetes Care. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012;35(6):1364-1379.
- [13] Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al; American Diabetes Association; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care*. 2009;32(1):187-192.
- [14] IDF Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for Type 2 diabetes. Brussels: International Diabetes Federation, 2005. Available at: <http://www.idf.org/webdata/docs/IDF%20GGT2D.pdf> Accessed January 11, 2013.
- [15] 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: 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(1):193-203.
- [16] 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(9131):837-853. Erratum in *Lancet* 1999;354(9178):602.
- [17] UKPDS. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):854-865. Erratum in *Lancet* 1998;352(9139):1558.
- [18] Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):405-412.
- [19] Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al; ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-2572.
- [20] Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group (ACCORD), Gerstein HC, Miller ME, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545-2559.
- [21] Riddle MC, Ambrosius WT, Brillon DJ, et al; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Investigators. Epidemiologic relationships between A1C and all-cause mortality during a median 3.4-year follow-up of glycemic treatment in the ACCORD trial. *Diabetes Care*. 2010;33(5):983-990.
- [22] Mattila TK, de Boer A. Influence of intensive versus conventional glucose control on microvascular and macrovascular complications in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2010;70(17):2229-2245.
- [23] Stolar MW. Defining and achieving treatment success in patients with type 2 diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(12):S50-S59.
- [24] Marso SP, Kennedy KF, House JA, et al. The effect of intensive glucose control on all-cause and cardiovascular mortality, myocardial infarction and stroke in persons with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diab Vasc Dis Res*. 2010;7(2):119-130.
- [25] Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52(11):2288-2298.
- [26] Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, 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(9677):1765-1772.
- [27] Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Sattatian-Elahi M, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2011;343:d4169.
- [28] 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(15):1577-1589.
- [29] Harrison LB, Adams-Huet B, Raskin P, et al. β -cell function preservation after 3.5 years of intensive diabetes therapy. *Diabetes Care*. 2012;35(7):1406-1412.
- [30] Hsu WC. Consequences of delaying progression to optimal therapy in patients with type 2 diabetes not achieving glycemic goals. *South Med J*. 2009;102(1):67-76.
- [31] Mazzone T. Intensive glucose lowering and cardiovascular disease prevention in diabetes: reconciling the recent clinical trial data. *Circulation*. 2010;122(21):2201-2211.

- [32] UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia*. 2007;50(6):1140-1147.
- [33] Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med*. 2010;363(15):1410-1418.
- [34] Smith CB, Choudhary P, Pernet A, Hopkins D, Amiel SA. Hypoglycemia unawareness is associated with reduced adherence to therapeutic decisions in patients with type 1 diabetes: evidence from a clinical audit. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1196-1198.
- [35] Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes*. 2008;57(12):3169-3176.
- [36] Woodward A, Weston P, Casson IF, Gill GV. Nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes—frequency and predictive factors. *QJM*. 2009;102(9):603-607.
- [37] Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy (GAPP) Survey, Novo Nordisk, 2010. Available at: www.novonordisk.com/include/asp/exe_news_attachment.asp?sAttachmentGUID=94a95203-4761-49ca-862d-97fb1ee43686 Accessed January 10, 2013.
- [38] Frier BM. How hypoglycaemia can affect the life of a person with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24(2):87-92.
- [39] Khunti K, Damci T, Meneghini L, et al. Study of Once Daily Levemir (SOLVE™): insights into the timing of insulin initiation in people with poorly controlled type 2 diabetes in routine clinical practice. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(7):654-661.
- [40] Kuritzky L. The management of type 2 diabetes: where's the insulin? *Medscape Diabetes & Endocrinology*. August 2010. Available at: <http://cme.medscape.com/viewarticle/726637> Accessed March 12, 2013.
- [41] Korytkowski M. When oral agents fail: practical barriers to starting insulin. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26(suppl3):S18-S24.
- [42] Karter AJ, Subramanian U, Saha C, et al. Barriers to insulin initiation: the translating research into action for diabetes insulin starts project. *Diabetes Care*. 2010;33(4):733-735.
- [43] Rolla A. The pathophysiological basis for intensive insulin replacement. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28 (suppl2):S3-S7.
- [44] Niswender K. Early and aggressive initiation of insulin therapy for type 2 diabetes: what is the evidence? *Clin Diab*. 2009;27(2):60-66.
- [45] Diabetes Control and Complications Trial. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1996;45(10):1289-1298.
- [46] Web MD. Types of insulin for diabetes treatment. Available at: <http://diabetes.webmd.com/guide/diabetes-types-insulin> Accessed January 14, 2013.
- [47] MIMS. Available at: <http://www.mims.co.uk> Accessed January 15, 2013.
- [48] Evans M, Schumm-Draeger PM, Vora J, et al. A review of modern insulin analogue pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles in type 2 diabetes: improvements and limitations. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(8):677-684.
- [49] Heise T, Nosek L, Rønn BB, et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2004;53(6):1614-1620.
- [50] Klein O, Lynge J, Endahl L, et al. Albumin-bound basal insulin analogues (insulin detemir and NN344): comparable time-action profiles but less variability than insulin glargine in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9(3):290-299.
- [51] Liebl A, Prager R, Binz K, et al. Comparison of insulin analogue regimens in people with type 2 diabetes mellitus in the PRE-FER Study: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11(1):45-52.
- [52] Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Scherthaner G. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2008;51(3):408-416.
- [53] Hermansen K, Davies M, Derezinski T, et al. 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-naive people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(6):1269-1274.
- [54] Little S, Shaw J, Home P. Hypoglycemia rates with basal insulin analogues. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13(suppl1):S53-S64.
- [55] Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;81(2):184-189.
- [56] Pollock RF, Erny-Albrecht KM, Kalsekar A, et al. Long-acting insulin analogs: a review of "real-world" effectiveness in patients with type 2 diabetes. *Curr Diabetes Rev*. 2011;7(1):61-74.
- [57] Hollander P, Cooper J, Bregnhøj J, Pedersen CB. A 52-week, multinational, open-label, parallel-group, noninferiority, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in a basal-bolus regimen with mealtime insulin aspart in patients with type 2 diabetes. *Clin Ther*. 2008;30(11):1976-1987.
- [58] Raskin P, Gylvin T, Weng W, Chaykin L. Comparison of insulin detemir and insulin glargine using a basal-bolus regimen in a randomized, controlled clinical study in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2009;25(6):542-548.
- [59] Swinnen SG, Dain MP, Aronson R, et al. A 24-week, randomized, treat-to-target trial comparing initiation of insulin glargine once-daily with insulin detemir twice-daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral glucose-lowering drugs. *Diabetes Care*. 2010;33(6):1176-1178.
- [60] Swinnen SG, Simon AC, Holleman F, Hoekstra JB, Devries JH. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;Jul 6(7):CD006383.
- [61] 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(18):1736-1747.
- [62] Bartley PC, Bogoev M, Larsen J, et al. Long-term efficacy and safety of insulin detemir compared to Neutral Protamine Hagedorn insulin in patients with Type 1 diabetes using a treat-to-target basal-bolus regimen with insulin aspart at meals: a 2-year, randomized, controlled trial. *Diabet Med*. 2008;25(4):442-449.
- [63] Hermansen K, Davies M. Does insulin detemir have a role in reducing risk of insulin-associated weight gain? *Diabetes Obes Metab*. 2007;9(3):209-217.
- [64] Zachariah S, Sheldon B, Shojaae-Moradie F, et al. Insulin detemir reduces weight gain as a result of reduced food intake in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(7):1487-1491.
- [65] Smeeton F, Shojaae Moradie F, Jones RH, et al. Differential effects of insulin detemir and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin on hepatic glucose production and peripheral glucose uptake during hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52(11):2317-2323.
- [66] Hermansen K, Fontaine P, Kukolja KK, Peterkova V, Leth G, Gall MA. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2004;47(4):622-629.
- [67] Heller S, Koenen C, Bode B. Comparison of insulin detemir and insulin glargine in a basal-bolus regimen, with insulin aspart as the mealtime insulin, in patients with type 1 diabetes: a 52-week, multinational, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target noninferiority trial. *Clin Ther*. 2009;31(10):2086-2097.

- [68] Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes*. 2000;49(12):2142-2148.
- [69] Porcellati F, Rossetti P, Ricci NB, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the long-acting insulin analog glargine after 1 week of use compared with its first administration in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(5):1261-1263.
- [70] Heise T, Pieber TR. Towards peakless, reproducible and long-acting insulins. An assessment of the basal analogues based on isoglycaemic clamp studies. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9(5):648-659.
- [71] Heise T, Hermanski L, Nosek L, et al. The pharmacodynamic variability of insulin degludec is consistently lower than insulin glargine over 24 hours at steady state. Program and abstract of the American Diabetes Association 71st Scientific Sessions; June 24-28, 2011; San Diego, CA. Abstract 960-P 2011.
- [72] Currie CJ, Johnson JA. The safety profile of exogenous insulin in people with type 2 diabetes: justification for concern. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(1):1-4.
- [73] Currie CJ, Poole CD, Evans M, et al. Mortality and other important diabetes-related outcomes with insulin vs other antihyperglycemic therapies in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(2):668-677.
- [74] Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *CA Cancer J Clin*. 2010;60(4):207-221.
- [75] Gerstein HC. Does insulin therapy promote, reduce, or have a neutral effect on cancers? *JAMA*. 2010;303(5):446-447.
- [76] ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367(4):319-328.
- [77] European Medicines Agency. EPAR summary for the public. Tresiba, Insulin degludec. Available at: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002498/WC500138964.pdf Accessed February 28, 2013.
- [78] Wang F, Surh J, Kaur M. Insulin degludec as an ultralong-acting basal insulin once a day: a systematic review. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2012;5:191-204.
- [79] Heise T, Nosek L, Coester HV, et al. Steady state is reached within two to three days of once-daily administration of ultra-long-acting insulin degludec. Program and abstract of the American Diabetes Association 72nd Scientific Sessions; June 8-12, 2012; Philadelphia, PA. Abstract 1013-P.
- [80] Heise T, Nosek L, Böttcher SG, et al. Ultra-long-acting insulin degludec has a flat and stable glucose-lowering effect in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(10):944-950.
- [81] Heller S, Buse J, Fisher M, et al. Insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;379(9825):1489-1497.
- [82] Garber AJ, King AB, Del Prato S, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;379(9825):1498-1507.
- [83] Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, et al. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes Care*. 2012;35(12):2464-2471.
- [84] Gough SCL, et al. Prospectively planned meta-analysis comparing hypoglycaemia rates of insulin degludec with those of insulin glargine in all patients and an elderly (≥ 65 year) subgroup. Program and abstract of the 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes; October 1-5, 2012; Berlin, Germany. Poster 615.
- [85] Heise T, Tack CJ, Cuddihy R, et al. A new-generation ultra-long-acting basal insulin with a bolus boost compared with insulin glargine in insulin-naïve people with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Diabetes Care*. 2011;34(3):669-674.
- [86] ClinicalTrials.gov. The Effect of Insulin Degludec in Combination With Liraglutide and Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes Qualifying for Treatment Intensification. NCT01664247. Available at: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01664247> Accessed March 12, 2013.
- [87] Meneghini L, Atkin S, Bain S, et al. Flexible once-daily dosing of insulin degludec does not compromise glycemic control or safety compared to insulin glargine given once daily at the same time each day in people with type 2 diabetes. Program and abstract of the American Diabetes Association 71st Scientific Sessions; June 24-28, 2011; San Diego, CA. Abstract 35-LB. Available at: http://professional.diabetes.org/Abstracts_Display.aspx?TYP=1&CID=88737.
- [88] Wakil A, Atkin SL. Efficacy and safety of ultra-long-acting insulin degludec. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2012;3(2):55-59.
- [89] Reuters. BRIEF-Novo Nordisk gets EU marketing go-ahead for Tresiba, Ryzodeg. Available at: <http://www.reuters.com/article/2013/01/21/novonordisk-brief-idUSWEA0080320130121> Accessed January 23, 2013.
- [90] Tucker ME. FDA Panel Endorses Insulin Degludec. Medscape Medical News. Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/774198> Accessed January 23, 2013.
- [91] Heise T, Howey DC, Virkram P, et al. Steady-state pharmacokinetics (PK) and glucodynamics (GD) of the novel, long-acting basal insulin LY2605541 dosed once-daily (QD) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). Program and abstract of the American Diabetes Association 72nd Scientific Sessions; June 8-12, 2012; Philadelphia, PA. Abstract 1000-P.
- [92] ClinicalTrials.gov. Euglycemic Clamp Dose-Response Study Comparing a New Insulin Glargine Formulation With Lantus®. NCT01195454. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01195454> Accessed March 12, 2013.
- [93] ClinicalTrials.gov. Comparison of a New Formulation of Insulin Glargine With Lantus in Patients With Type 2 Diabetes on Non-insulin Antidiabetic Therapy (EDITION III). NCT01676220. Available at: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01676220?term=HOE901&rank=5> Accessed February 28, 2013.