

# Mejora en el tratamiento de la diabetes con insulinas de última generación

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

*WebMD Global, LLC*

Este documento solo tiene una finalidad pedagógica.  
No se atribuirá ningún crédito a la lectura del contenido de este documento.  
Para participar en esta actividad, visite

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

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

## Público al que va dirigido

Esta actividad educativa se dirige a una audiencia internacional de profesionales médicos fuera de Estados Unidos, específicamente diabetólogos, endocrinólogos, internistas, médicos de atención primaria, cardiólogos y demás profesionales médicos que participan en el cuidado de los pacientes con diabetes.

## Objetivo

Esta actividad tiene como fin abordar las lagunas identificadas en el conocimiento y la práctica y asegurar la adecuada difusión de las estrategias de tratamiento emergentes para poder mejorar el pronóstico de los pacientes con diabetes.

## Objetivos pedagógicos

Al completar esta actividad, los participantes deberían ser capaces de:

- 1) Evaluar las últimas publicaciones científicas sobre los aspectos clínicos del tratamiento con insulina en pacientes con diabetes tipo 1 y 2
- 2) Evaluar los resultados y perfiles clínicos de los análogos de insulina basal de primera y última generación

Joachim Trier, MPharm, PhD, director científico, WebMD Global, LLC

Joachim Trier, MPharm, PhD, ha declarado las siguientes relaciones financieras relevantes:

Posee acciones, opciones de compra o venta de acciones, o bonos de: AstraZeneca Pharmaceuticals LP

## Nombre del integrante del cuerpo docente, afiliaciones, declaraciones

**David L. Russell-Jones, MBBS, BSc, MD, FRCP**, profesor de diabetes y endocrinología, médico consultor, Royal Surrey County Hospital y University of Surrey, Guildford, Reino Unido

**David L. Russell-Jones, MBBS, BSc, MD, FRCP**, ha declarado las siguientes relaciones financieras relevantes:

Ha prestado servicios como asesor o consultor para: Eli Lilly and Company; GlaxoSmithKline; Novartis Pharmaceuticals Corporation; Novo Nordisk; Sanofi

Ha prestado servicios como orador o miembro del equipo de oradores para: Eli Lilly and Company; Novartis Pharmaceuticals Corporation; Novo Nordisk; Sandoz; Sanofi

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

No está previsto que el Dr. Russell-Jones analice los usos de los medicamentos fuera de las indicaciones aprobadas, los dispositivos mecánicos, productos biológicos o diagnósticos aprobados por la European Medicines Agency.

El Dr. Russell-Jones analizará fármacos **experimentales**, dispositivos mecánicos, productos biológicos o diagnósticos no aprobados por la European Medicines Agency.

## Comité directivo

Presidente

Stephen Gough, MD, FRCP, profesor de diabetes, médico consultor, Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology and Metabolism (OCDEM), Churchill Hospital, Oxford, Reino Unido

Miembros

Stephen Colagiuri, MD, profesor de salud metabólica, Boden Institute of Obesity, Nutrition and Exercise, University of Sydney, Sydney, Australia

Tim Heise, MD, presidente ejecutivo, Ciencia y Administración, Profil Institute for Metabolic Research, Neuss, Alemania

Robert J. Ligthelm, MD, director, internista en Tropvacc BV, Róterdam, Países Bajos

Chantal Mathieu, MD, PhD, profesora de medicina, jefe de Endocrinología, Laboratorio de medicina y endocrinología experimental (LEGENDO), Katholieke Universiteit Leuven, Lovaina, Bélgica

Jiten Vora, MD, MRCP, FRCP, profesor de medicina, médico consultor y endocrinólogo, Royal Liverpool University Hospitals, Liverpool, Reino Unido

Stephen Gough, MD, FRCP, ha declarado las siguientes relaciones financieras relevantes:

Ha prestado servicios como asesor o consultor para: Eli Lilly and Company; GlaxoSmithKline; Novo Nordisk; sanofi-aventis; Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.

Ha prestado servicios como orador o miembro del equipo de oradores para: Eli Lilly and Company; Novo Nordisk; sanofi-aventis

Recibió financiación para investigación clínica de: Novo Nordisk; sanofi-aventis; Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.

Stephen Colagiuri, MD, ha declarado las siguientes relaciones financieras relevantes:

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

Ha prestado servicios como orador o miembro del equipo de oradores 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, ha declarado las siguientes relaciones financieras relevantes:

Ha prestado servicios como asesor o consultor para: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.; Novo Nordisk; Nycomed

Ha prestado servicios como orador o miembro del equipo de oradores para: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.; Novo Nordisk

Recibió financiación para investigación 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;

#### Declaraciones

Ha prestado servicios como asesora o consultor para: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Bristol-Myers Squibb Company; Eli Lilly and Company; Janssen Pharmaceutical Products, L.P.; Merck Sharp & Dohme Corp.; Novo Nordisk; sanofi-aventis

Ha prestado servicios como oradora o miembro del equipo de oradores para: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Bristol-Myers Squibb Company; Eli Lilly and Company; Janssen Pharmaceutical Products, L.P.; Merck Sharp & Dohme Corp.; Novo Nordisk; sanofi-aventis

Recibió financiación para investigación clínica de: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Bristol-Myers Squibb Company; Eli Lilly and Company; Janssen Pharmaceutical Products, L.P.; Merck Sharp & Dohme Corp.; Novo Nordisk; sanofi-aventis

Jiten Vora, MD, MRCP, FRCP, ha declarado las siguientes relaciones financieras relevantes:

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

Ha prestado servicios como orador o miembro del equipo de oradores para: Abbott Laboratories; Eli Lilly and Company; Merck Sharp & Dohme Corp.; Novartis Pharmaceuticals Corporation; Novo Nordisk; sanofi-aventis

Recibió financiación para investigación clínica de: Abbott Laboratories; Eli Lilly and Company; Merck Sharp & Dohme Corp.; Novartis Pharmaceuticals Corporation; Novo Nordisk; sanofi-aventis NOXXON Pharma AG; OptiScan; OSI Pharmaceuticals, Inc.; sanofi-aventis; SERVIER; Sirtris; SkyePharma PLC

Robert Ligthelm, MD, ha declarado las siguientes relaciones financieras relevantes:

Ha prestado servicios como asesor o consultor para: Eli Lilly and Company; GlaxoSmithKline; Novo Nordisk; sanofi-aventis

Ha prestado servicios como orador o miembro del equipo de oradores para: GlaxoSmithKline; Novo Nordisk

Chantal Mathieu, MD, PhD, ha declarado las siguientes relaciones financieras relevantes:

Ha prestado servicios como asesora o consultor para: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Bristol-Myers Squibb Company; Eli Lilly and Company; Janssen Pharmaceutical Products, L.P.; Merck Sharp & Dohme Corp.; Novo Nordisk; sanofi-aventis

Ha prestado servicios como oradora o miembro del equipo de oradores para: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Bristol-Myers Squibb Company; Eli Lilly and Company; Janssen Pharmaceutical Products, L.P.; Merck Sharp & Dohme Corp.; Novo Nordisk; sanofi-aventis

Recibió financiación para investigación clínica de: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Bristol-Myers Squibb Company; Eli Lilly and Company; Janssen Pharmaceutical Products, L.P.; Merck Sharp & Dohme Corp.; Novo Nordisk; sanofi-aventis

Jiten Vora, MD, MRCP, FRCP, ha declarado las siguientes relaciones financieras relevantes:

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

Ha prestado servicios como orador o miembro del equipo de oradores para: Abbott Laboratories; Eli Lilly and Company; Merck Sharp & Dohme Corp.; Novartis Pharmaceuticals Corporation; Novo Nordisk; sanofi-aventis

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

## RESUMEN

La insulina es fundamental en la reducción del riesgo de complicaciones micro y macrovasculares asociadas con la diabetes. Es el único tratamiento farmacológico disponible para pacientes con diabetes tipo 1 (DM1) y es fundamental en el tratamiento de la diabetes tipo 2 (DM2) cuando no se logra un control glucémico eficaz con los cambios en el estilo de vida y la medicación antihiper glucémica oral. El tratamiento con insulina para el control de la diabetes ha evolucionado mucho desde su descubrimiento a principios de la década de 1920, en especial en las últimas tres décadas con el desarrollo de la insulina humana recombinante y, recientemente, de los análogos de insulina. Las últimas directrices recomiendan un enfoque gradual para el tratamiento de la DM2, con regímenes individualizados para satisfacer las necesidades de cada paciente. Para muchos, el tratamiento a la larga incluirá insulina, ya que es el medicamento más eficaz para disminuir la glucosa. No obstante, el inicio del tratamiento con insulina a menudo se posterga, y una razón principal de ello es la preocupación por la preocupación de los pacientes sobre el riesgo asociado de hipoglucemia.

Existen diversos tratamientos con insulina disponibles para el cuidado de la DM1 y DM2 que pueden adaptarse a las necesidades individuales, y muchos de ellos se describen en las secciones siguientes. Muchos tratamientos incluyen ahora análogos de insulina basal de acción prolongada que se crearon para replicar con mayor exactitud el perfil fisiológico de la insulina endógena de lo que se puede lograr con la insulina-protamina neutra Hagedorn (NPH). Los análogos basales han revolucionado el tratamiento con insulina por su mayor duración, menor variabilidad y menor riesgo de hipoglucemia que la NPH. Pero como no imitan completamente el perfil fisiológico de la insulina endógena, se está creando una segunda generación de análogos de insulina basal con mayor duración de acción, un perfil casi sin variaciones y un riesgo de hipoglucemia aún menor. Además, estos nuevos análogos de insulina basal nuevos también ofrecen más flexibilidad en sus horarios de administración, lo que se adapta mejor a las necesidades y estilos de vida de los pacientes.

## INTRODUCCIÓN

### El rol de la insulina para controlar la diabetes

Mantener los niveles de glucosa basal lo más normales que sea posible, sin inducir la hipoglucemia, es fundamental para controlar la DM1 y DM2, ya que ayuda a reducir el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares. El control glucémico se logra cambiando el estilo de vida y con el uso de diversos medicamentos orales e inyectables, como la insulina. El fin del tratamiento con insulina es replicar el perfil fisiológico de la insulina endógena para asegurar una disminución en las variaciones de glucosa en sangre después de las comidas y la correcta inhibición de la producción hepática de glucosa entre comidas.<sup>[1-2]</sup>

La insulina es el fundamento del control de la DM1 y se dispone de diversos tratamientos para niños, jóvenes y adultos.<sup>[3]</sup> Tiene una gran eficacia para controlar los niveles de glucosa en pacientes con DM2, pero a menudo se retrasa su uso en el tratamiento.<sup>[4]</sup> Los tratamientos sustitutivos con de insulina incluyen 2 componentes: una insulina basal (en ayunas) y una en bolo (con las comidas).<sup>[1]</sup>

### Historia del desarrollo de la insulina

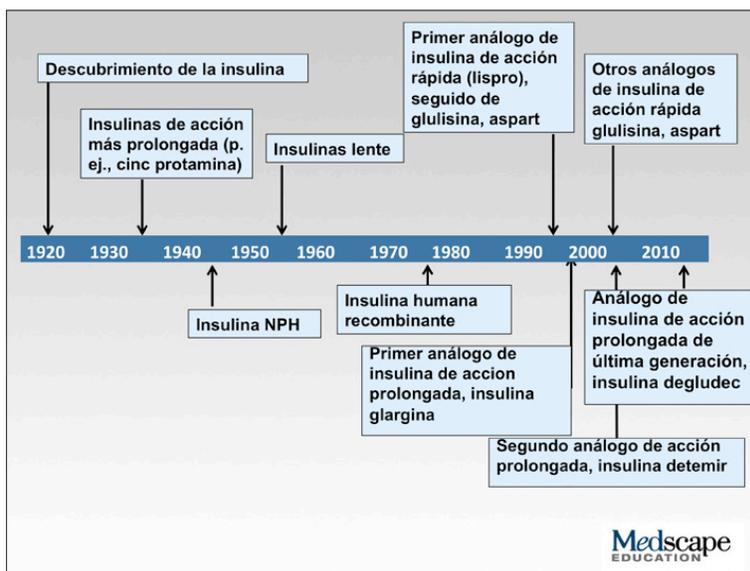


Figura 1. Historia del desarrollo de la insulina.

El tratamiento con insulina ha evolucionado mucho desde su descubrimiento en 1921 y su primer uso comercial en 1922 (Figura 1).<sup>[5]</sup> Las mejoras en la purificación, producción y formulación de la insulina, así como en los regímenes de tratamiento y métodos de administración han sido significativas. Las primeras insulinas comerciales tenían una acción a corto plazo y requerían varias inyecciones diarias.<sup>[5]</sup> En la década de 1930 se creó la insulina cinc protamina (PZI), con mayor duración de acción, pero que un inicio más lento y un riesgo más alto de hipoglucemia. La insulina NPH se creó en 1946, como una modificación de la PZI más estable que combinaba insulina y protamina en proporciones isófanas (p. ej., sin exceso de insulina o protamina).<sup>[6]</sup> Dado que era una insulina de acción intermedia, la NPH se hizo popular rápidamente como una preparación de insulina para administrar una o dos veces al día.<sup>[7]</sup> En la década de 1950 se creó la trilogía de insulinas lente con distintas duraciones de acción. La insulina ultralente se considera la primera preparación de acción prolongada.<sup>[7]</sup> Sin embargo, las insulinas NPH y lente tenían varias limitaciones, por ejemplo, un pico en su perfil de acción y un efecto variable. Hasta la década de 1980, todas las insulinas se extraían del páncreas de cerdos y reses. Pero los productos de insulina animal no eran puros y se asociaban con reacciones inmunitarias en el sitio de inyección y, con menor frecuencia, con reacciones sistémicas como la anafilaxia mediada por IgE.<sup>[1,8]</sup>

Desde de la década de 1980 la insulina humana se fabrica con la tecnología de ADN recombinante.<sup>[11]</sup> Es idéntica a la insulina humana natural, pero su suministro es ilimitado. Los análogos de insulina de acción prolongada se crearon en la década de 1990 para superar las limitaciones de las preparaciones de insulina anteriores. Los análogos se crearon al modificar las moléculas de insulina para darles un perfil de actividad farmacológica más parecido a la insulina humana endógena. Tienen un menor riesgo de hipoglucemia general y nocturna, y un menor riesgo de variabilidad glucémica. Recientemente se ha creado una segunda generación de análogos de insulina con un perfil de acción aún más prolongado, menos variabilidad en el paciente y más flexibilidad de administración.<sup>[7]</sup>

### **Adaptación del tratamiento a los perfiles fisiológicos y requisitos de estilo de vida de los pacientes**

Los perfiles fisiológicos y los requisitos de estilo de vida de los pacientes con diabetes varían considerablemente. Por ejemplo, en algunos pacientes, los niveles de glucosa en sangre aumentan mucho después de las comidas; otros pueden tener hipoglucemia recurrente significativa; mientras otros pueden necesitar ayuda para administrarse la insulina y preferir menos inyecciones.<sup>[9]</sup>

Los análogos de insulina, y específicamente los análogos de insulina de última generación, ofrecen una flexibilidad en la administración y proporcionan una gama de opciones para adaptar los tratamientos a las necesidades de los pacientes con DM1 y DM2.<sup>[10-11]</sup>

## **ROL DE LA INSULINA EN EL CONTROL DE LA DM2**

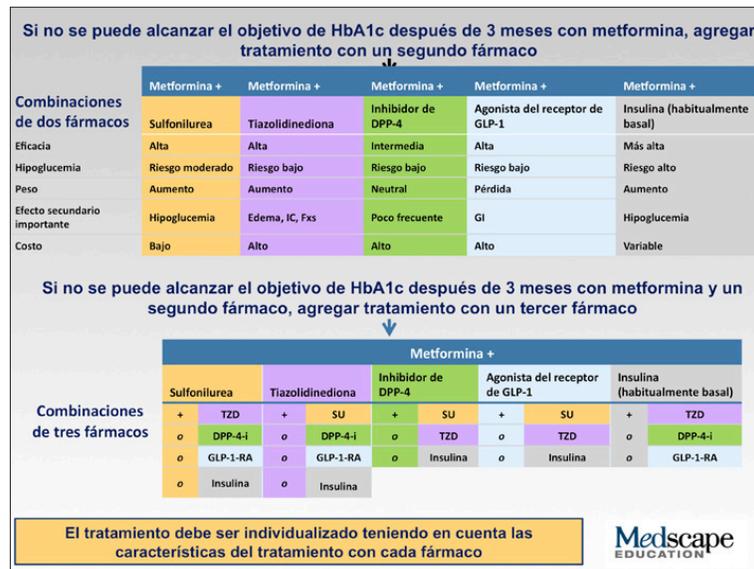
### **Objetivos glucémicos personalizados y un algoritmo terapéutico gradual**

Se dispone de diversas guías de tratamiento que se basan en la evidencia aportada por estudios de referencia que muestran la importancia del control glucémico en el control de la DM2.

Hay un alto grado de consenso, de hemoglobina glicosilada (HbA1c) que van de 6,5% a 7,0%.<sup>[12-14]</sup> En una declaración de posición de 2012, la American Diabetes Association (ADA) y la European Association for the Study of Diabetes (EASD) recomendaron un enfoque centrado en el paciente con objetivos de HbA1c individualizados para satisfacer sus necesidades.<sup>[12]</sup>

Se recomiendan objetivos de HbA1c más estrictos (p. ej., 6,0%-6,5%) para pacientes con DM2 de corta duración, sin enfermedad cardiovascular significativa y con una esperanza de vida prolongada, siempre que se puedan alcanzar los objetivos sin hipoglucemia importante u otros efectos adversos. Los objetivos de HbA1c menos estrictos (p. ej., 7,5%-8,0%) se recomiendan para los pacientes con una esperanza de vida limitada, antecedentes de hipoglucemia grave, enfermedades concomitantes importantes o complicaciones avanzadas.

Las guías de tratamiento proponen un enfoque gradual del control glucémico con cambios en el estilo de vida y metformina como el mejor tratamiento de primera línea cuando se diagnostica la DM2. La metformina es muy usada y efectiva para reducir los niveles de HbA1c, además es bien tolerada por la mayoría de los pacientes y no afecta el peso.<sup>[12, 14]</sup> No obstante, existen limitaciones respecto a su eficacia para lograr un control glucémico duradero, en particular entre pacientes con niveles iniciales de HbA1c altos ( $\geq 9\%$ ).<sup>[15]</sup> Las guías recomiendan progresar a una terapia de combinación doble si no se alcanzan los objetivos de HbA1c tras 3 meses.<sup>[12, 14]</sup> La declaración de posición de 2012 de la EASD/ADA recomienda agregar un segundo agente antihiper glucémico oral, un agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) o una insulina basal en esta etapa (vea la Figura 2).<sup>[12]</sup>



**Figura 2.** Progresión a terapia combinada doble o triple en pacientes con DM2.

Adaptado de Inzucchi SE, et al.<sup>[12]</sup>

DPP-4-i = inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4; Fxs = fracturas óseas; GLP-1-RA = agonista del receptor de péptido 1 similar al glucagón; SU = sulfonilurea; TZD = tiazolidinediona; IC = insuficiencia cardíaca; GI = gastrointestinal.

Si no se alcanzan los objetivos de HbA1c tras 3 meses más, se recomienda una terapia de combinación de 3 fármacos. Si la terapia doble ya incluye insulina basal, se recomienda una estrategia con insulina más compleja, habitualmente en combinación con 1 o 2 agentes no insulínicos. Las guías también recomiendan que se personalice el tratamiento al teniendo en cuenta las ventajas y desventajas de la medicación para cada paciente, y optimizando la selección de la medicación y el ajuste de la dosis a fin de evitar un aumento innecesario de peso. También se debe tener en cuenta la tolerabilidad general, el riesgo de hipoglucemia y los efectos secundarios, como los síntomas gastrointestinales y la retención de líquidos.<sup>[12]</sup>

### Beneficios de un control glucémico estricto precoz

Los estudios de referencia han demostrado la eficacia de un control glucémico intensivo para reducir las complicaciones micro y macrovasculares.<sup>[16-21]</sup> El riesgo de complicaciones microvasculares puede reducirse de un 25% a un 76%.<sup>[22-23]</sup> Por ejemplo, en el estudio Acción contra el estudio UK Prospective Diabetes Study la diabetes y la enfermedad vascular: evaluación controlada de Preterax y de Diamicon de Liberación Modificada (ADVANCE), el control glucémico intensivo redujo la incidencia de nefropatía diabética en un 21% en pacientes con DM2.<sup>[19]</sup> Los últimos metaanálisis y revisiones de grandes estudios de morbilidad concluyeron que el control glucémico intensivo daba lugar da a reducciones importantes (14-15%) del riesgo de infartos de miocardio no mortales en 4,4-5,4 años.<sup>[22,24-25]</sup> Sin embargo, el control glucémico intensivo no redujo la mortalidad por todas las causas.<sup>[26-27]</sup>

Un ensayo clínico de seguimiento (UKPDS) concluyó que los beneficios de un control glucémico estricto en pacientes con DM2 pueden extenderse más allá del período de control. Este "efecto heredado" demuestra la importancia de lograr un buen control glucémico lo antes posible.<sup>[28]</sup>

La naturaleza crónica de la DM2 es un factor importante en la imposibilidad de los pacientes para lograr el control glucémico. La DM2 se caracteriza por una disminución progresiva de la función de la célula β pancreática que lleva al déficit de insulina. La secreción de insulina disminuye por el efecto tóxico de la hiperglucemia y los ácidos grasos libres en las células β. Lograr un control glucémico intensivo precoz tiene la posibilidad de preservar la función pancreática. Un ensayo controlado aleatorio en 2012 concluyó que tras un tratamiento inicial de 3 meses con insulina, la terapia intensiva precoz con insulina y metformina, o con tres agentes antihiper glucémicos orales preservó la función de las células β por al menos 3,5 años.<sup>[29]</sup>

### Obstáculos prácticos para el tratamiento con insulina

Aunque los beneficios de la terapia con insulina en pacientes con DM2 están bien establecidos, su introducción en los tratamientos a menudo se demora hasta que surjan complicaciones.<sup>[11, 30]</sup>

La hipoglucemia es un motivo importante de tales demoras. Se ha demostrado que el control glucémico intensivo aumenta el riesgo de hipoglucemia grave, que a su vez aumenta el riesgo de acontecimientos graves y potencialmente mortales.<sup>[24-25,31-33]</sup> Tanto a médicos como a pacientes les preocupa el riesgo de hipoglucemia asociado con la insulina y algunos agentes antihiperoglucémicos orales.<sup>[34-36]</sup>

El miedo a la hipoglucemia, en particular a la hipoglucemia nocturna, es la mayor barrera para la iniciación e intensificación de la terapia con insulina. La Encuesta Global de Actitudes de los Pacientes y los Médicos con la Terapia con Insulina (GAPP™) de 2010 (3000 pacientes con DM1 y DM2 en 8 países) concluyó que a dos tercios de los pacientes les preocupaba sufrir un evento hipoglucémico eventos hipoglucémicos. También concluyó que alrededor del 75 % de los médicos administrarían el tratamiento para acercarse más a la HbA1c recomendada si no fuera por el temor a eventos hipoglucémicos importantes.<sup>[37-38]</sup>

Otra barrera importante para el tratamiento con insulina es el riesgo de aumentar de peso asociado con su uso, un motivo especial de preocupación particular porque la mayoría de los pacientes con DM2 ya tiene sobrepeso. Muchos estudios han demostrado aumento de peso asociado con tratamiento con insulina. Los pacientes del ensayo UKPDS tratados con insulina aganaron más peso en menos tiempo en comparación con otros tratamientos. Los pacientes que recibieron tratamiento intensivo con insulina aumentaron más de peso que los del grupo de tratamiento convencional.<sup>[17]</sup>

La inercia clínica, en la que los médicos presentan la insulina como una opción “secundaria”, más que como un agente antihiperoglucémico eficaz, también es una barrera para este tratamiento.<sup>[39]</sup> Los médicos pueden no conocer las pautas actuales de tratamiento<sup>[40]</sup> o pueden ser reacios a gastar tiempo y recursos educando a los pacientes. A menudo la terapia con insulina se percibe como compleja y los pacientes se preocupan por su impacto negativo en la vida cotidiana.<sup>[15,41-42]</sup> También pueden percibir que iniciar este tratamiento representa un fracaso en el control de la diabetes y que la enfermedad se agrava.<sup>[30]</sup> El miedo a las agujas y las autoinyecciones es otra de las barreras.<sup>[41]</sup> Las últimas inquietudes de seguridad por el posible riesgo de cáncer asociado con los análogos de insulina también pueden ser un obstáculo para su uso (vea la sección 6 “Avances con los análogos de insulina basal de primera generación”).

### Cómo y cuándo iniciar el tratamiento con insulina

Se debe intensificar el tratamiento cuando sea evidente que un paciente con DM2 no puede alcanzar o mantener sus metas de tratamiento. La insulina es la mejor opción para muchos pacientes, generalmente combinada con metformina.<sup>[12,15]</sup> Cada vez hay más evidencia que sugiere que el tratamiento precoz con insulina puede retrasar el avance de la DM2.<sup>[43]</sup> Al principio la insulina tiene como objetivo controlar las variaciones de glucógeno nocturnas y el mejor tratamiento implica agregar una única dosis (0,1 a 0,2 unidades/kg de peso corporal) de un análogo de insulina basal a 1 o 2 agentes antihiperoglucémicos no insulínicos (vea la Figura 3).<sup>[12]</sup>

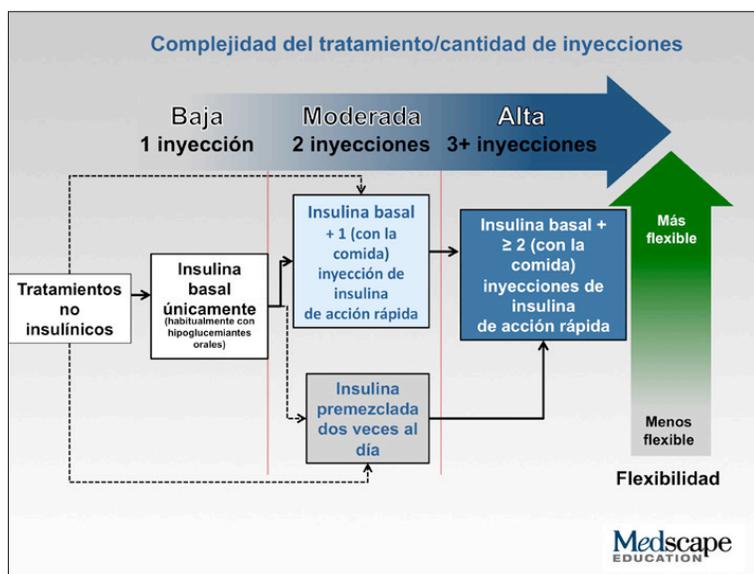


Figura 3. Inicio e intensificación de la terapia con insulina en DM2.

Adaptado de Inzucchi SE, et al.<sup>[12]</sup>

Las insulinas bifásicas premezcladas que se administran una o dos veces al día antes de las comidas se pueden usar como terapia inicial o como siguiente paso después de un tratamiento de únicamente con insulina basa. Aunque proporcionan insulina basal y de uso prandial en una sola inyección y son más eficaces que la insulina basal sola para reducir los niveles de HbA1c, son menos flexibles y se asocian con algo más de hipoglucemias y de aumento de peso.<sup>[12,44]</sup> El paciente puede ajustar la dosis y cuando se acerque al objetivo, los ajustes deben ser menos frecuentes y más moderados. Se recomienda disminuir la dosis en caso de hipoglucemia.<sup>[12]</sup>

### **Cómo y cuándo intensificar el tratamiento con insulina**

La mayoría de los pacientes eventualmente necesitará intensificar el tratamiento con insulina por el avance de la DM2; por ejemplo, si la glucosa en plasma en ayunas (FPG) está en el nivel objetivo pero los niveles de HbA1c permanecen por encima del objetivo. La terapia basal/bolo ofrece la cobertura más flexible y precisa de las comidas. Implica agregar insulina de acción rápida en las comidas la comida a la insulina basal, generalmente comenzando con 1 comida y aumentando a 2 o más. El tratamiento se puede graduar desde 1 inyección antes de la comida con la variación de glucosa más importante hasta inyecciones antes de las 3 comidas diarias. La cobertura as comidas con insulina se puede proporcionar también con insulinas premezcladas dos veces al día, pero en este caso no se puede separar la dosis de acción más corta de la más larga.

Para cada paciente, la dosis de insulina debe ajustarse a sus hábitos de alimentación y ejercicio, así como a los niveles de glucosa de los autocontroles. El tratamiento debe tener en cuenta los objetivos terapéuticos del paciente, así como la comodidad del régimen de tratamiento.<sup>[12]</sup>

## **LA INSULINA EN EL CONTROL DE LA DM1**

### **Tratamientos estándar y desafíos en la vida real**

La terapia con insulina es el único tratamiento farmacológico disponible actualmente para los pacientes con DM1.<sup>[1]</sup> En la DM1, el control glucémico es más fácil de lograr con un régimen basal/bolo que con una premezcla. Esto se debe a la naturaleza de la deficiencia de insulina y a la ausencia de resistencia insulínica importante en la DM1. Existen diversos tratamientos con insulina disponibles para adultos, y al igual que en la DM2, deben adaptarse a las necesidades y preferencias del paciente.<sup>[3]</sup> La terapia basal/bolo pretende proporcionar la insulina suficiente durante 24 horas para satisfacer las necesidades basales, y administrar bolos de insulina para contrarrestar el efecto glucémico de las comidas. Las guías recomiendan que en los adultos insulina basal sea NPH o un análogo de insulina de acción prolongada (estos últimos son adecuados si el paciente sufre hipoglucemia asociada con NPH o si los análogos de insulina de acción rápida se usan para el control glucémico en las comidas).

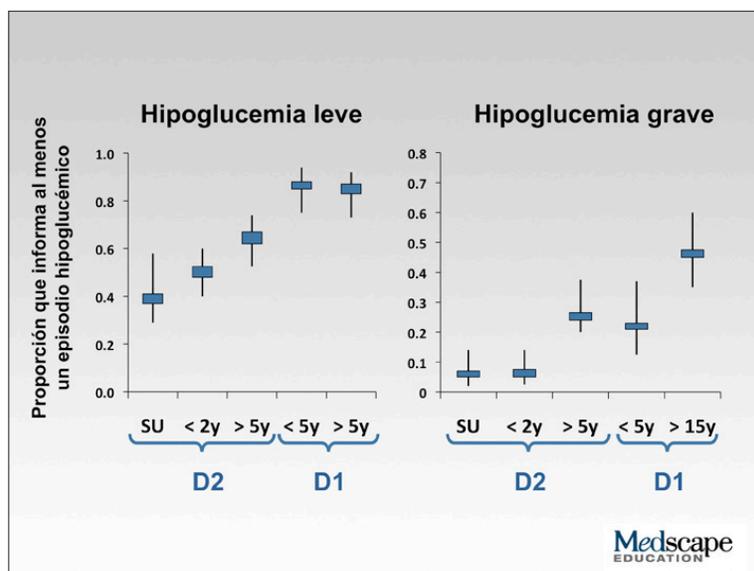
La insulina no modificada o los análogos de acción rápida se recomiendan para las inyecciones en las comidas, siendo los análogos especialmente adecuados para pacientes con hipoglucemia.<sup>[3]</sup> En niños y jóvenes se recomiendan tres tratamientos básicos con insulina:

1. 1-3 inyecciones por día de insulina de acción a corta o análogos de acción rápida mezclados con insulina de acción intermedia.
2. Un régimen de inyección múltiple diaria que incluye inyecciones antes de las comidas de insulina de acción corta o un análogo de acción rápida, más 1 o más inyecciones diarias separadas de insulina de acción intermedia o un análogo de acción prolongada.
3. La terapia con bomba de insulina con un suministro continuo de insulina de acción corta o un análogo de acción rápida.

Los pacientes con DM1 deben controlar con frecuencia sus niveles de glucosa y ajustar la dosis de insulina consecuentemente. Es esencial educar a los pacientes sobre el autocontrol para que puedan lograr resultados óptimos con la diabetes.

### **Riesgo de hipoglucemia en la DM1**

Los episodios hipoglucémicos son una consecuencia inevitable de la terapia con insulina para la mayoría de las personas.<sup>[3]</sup> El Grupo de Estudio de la Hipoglucemia del Reino Unido (UKHSG) concluyó que los pacientes con DM2 tenían una tasa mucho menor de hipoglucemia durante, al menos, los 3 primeros años de terapia con insulina en comparación a los pacientes con DM1 (vea la Figura 4).<sup>[32]</sup>



**Figura 4.** Incidencia de la hipoglucemia en la DM1 y DM2.

Adaptado del Grupo de Estudio de la Hipoglucemia del Reino Unido.<sup>[32]</sup>

Sin embargo, cuando llegaron o superaron los 5 años de terapia con insulina, el riesgo de hipoglucemia leve o grave era similar al de los pacientes con DM1 con una duración corta de la enfermedad. Uno de cada 3 pacientes con DM1 padece episodios hipoglucémicos graves. El riesgo de un episodio grave aumenta con la duración de la enfermedad. El UKHSG también concluyó que casi la mitad (46%) de los pacientes con mayor duración de la enfermedad (>15 años) tuvieron >3 episodios hipoglucémicos graves por año, mucho más alto que los observados en el ensayo de referencia DCCT inicial.<sup>[45]</sup> Los pacientes con DM1 deben seguir un régimen con insulina que evite o reduzca la incidencia de episodios hipoglucémicos y a la vez mantenga niveles óptimos de glucosa en sangre.<sup>[3]</sup>

## DESCRIPCIÓN DE LAS FORMULACIONES DE INSULINA DISPONIBLES

La insulina que se produce comercialmente esta disponible en diversas formulaciones con distintos efectos farmacodinámicos. Cada versión difiere en el inicio, pico y duración.

Existen varios tipos de preparaciones de insulina y se usan diferentes combinaciones en la terapia (vea la Tabla 1).<sup>[1,7,14,46-47]</sup> Las insulinas de acción corta y los análogos de insulina de acción rápida usan como el componente de bolo en la terapia con insulina, las preparaciones de acción intermedia y acción prolongada se usan como componente basal.<sup>[1]</sup>

En comparación con la insulina endógena producida después de una comida, las insulinas de acción corta tienen un inicio posterior, un pico relativamente tardío y más duración de acción, lo que puede resultar en hipo e hiperglucemia. Su uso ha disminuido a favor de los análogos de insulina de acción rápida que tienen un inicio y pico más rápidos y una duración de acción más breve.<sup>[1]</sup>

La única insulina de acción intermedia actualmente en uso es la NPH. Tiene un perfil con un pico de acción pronunciado que puede dar lugar a variabilidad intra e interpaciente. Sin embargo, aún se usa clínicamente como insulina basal dos veces al día y en una preparación premezclada con insulina de acción corta.

Los análogos de insulina de acción prolongada inician su efecto después de 1-3 horas, relativamente sin pico y tienen una duración aproximada de 24 horas. Por lo general se administran una vez al día y se pueden combinar con insulina de acción rápida o de acción corta plazo. Se analizan en mayor detalle en la sección 6 "Avances con los análogos de insulina basal de primera generación".

Las insulinas premezcladas son una buena alternativa a la terapia basal/bolo por la menor cantidad de inyecciones. En la Tabla 1 se

Tipo de insulina	Ejemplo	Inicio* (h)	Pico (h)	Duración† (h)	Administración	Ventajas/desventajas
Insulinas de acción corta	Insulina soluble, insulina regular	0,5-1,0	2-4	6-8	0,5 h antes de una comida	Hiperglucemia o hipoglucemia; la administración antes de la comida puede no ser práctica
Análogo de insulina de acción rápida	Aspart, lispro, glulisina	0,25-0,50	0,5-2,0	3-5	Inmediatamente antes de una comida	Menor riesgo de hipoglucemia; mayor flexibilidad de administración, mejor control glucémico
Insulina de acción intermedia	NPH	1,5-4,0	4-10	Hasta 24	Entre comidas	Variabilidad intra e interpaciente; menor costo
Análogo de insulina de acción prolongada	Glargina, detemir	1-3	Casi sin pico	Aprox. 24	Una o dos veces al día	Menor riesgo de hipoglucemia y variabilidad; mayor flexibilidad de administración
Insulina premezclada	NPH (70%)/insulina regular (30%)	0,5-1,0	1-12	22	Una o dos veces al día antes de las comidas	Practicidad debido a la menor cantidad de inyecciones que con la terapia basal/bolo
	NPL (70%)/lispro (30%) o NPL (50%)/lispro (50%)	0,25	2	22		
	NPA (70%)/aspart (30%)	0,25	1-4	24		

Medscape  
EDUCATION

muestran las clases disponibles.<sup>[1]</sup>

**Tabla 1. Formulaciones de insulina disponibles**

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

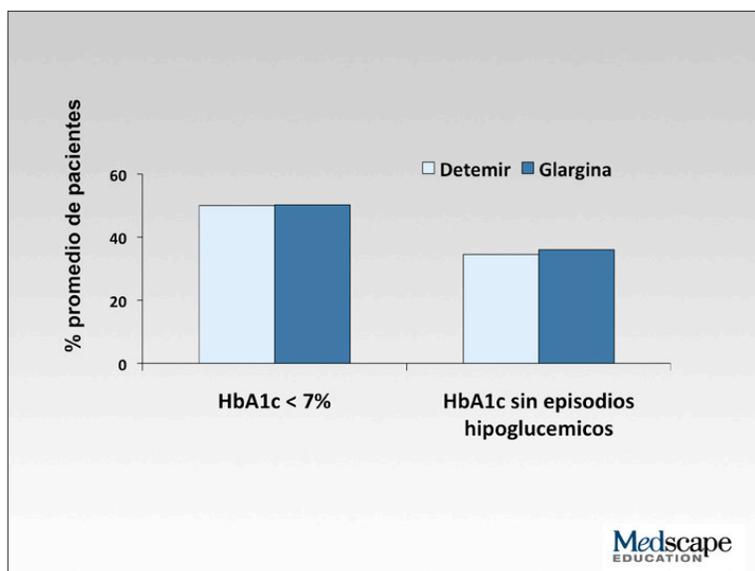
\*Tiempo entre la inyección y que la insulina comience a tener efecto; †tiempo que tarda la insulina en alcanzar su máxima eficacia; ‡período de tiempo general en que la insulina es eficaz.

**AVANCES CON LOS ANÁLOGOS DE INSULINA BASAL DE PRIMERA GENERACIÓN**

**Farmacocinética y farmacodinámica mejoradas en comparación con NPH**

Como se describió anteriormente, la terapia con insulina pretende replicar el perfil fisiológico de la insulina endógena, pero la NPH tiene una variabilidad intra e interpaciente importante. Los análogos de insulina de acción prolongada, glargina y detemir, se crearon para reproducir con más precisión el perfil fisiológico de la insulina basal que lo que se logra con la insulina NPH, buscando perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos prolongados, planos y constantes.<sup>[48]</sup> Los análogos de insulina basal han mejorado mucho la terapia con insulina desde su introducción hace más de una década. Hacen efecto después de 1-3 horas y tienen una duración de hasta 24 horas. Tanto glargina como detemir reducen la variabilidad intrapaciente respecto a NPH, siendo la reducción de variabilidad asociada con detemir es mayor que la de glargina en los pacientes con DM1.<sup>[11,49-50]</sup>

Varios estudios han demostrado que en los pacientes con DM2, la insulina glargina (una vez al día) o detemir (una o dos veces al día) dan lugar a obtienen un control glucémico equivalente al de la NPH. Los regímenes tras el fracaso de objetivos de glucosa en plasma permiten que la mayoría de los pacientes con DM2 alcancen niveles de HbA1c ≤7,0% tras el fracaso de la terapia oral u oral-insulina basal (vea la Figura 5).<sup>[51-52]</sup>



**Figura 5.** Efecto de detemir y glargina en los niveles de HbA1c cuando se agregan a un agente antidiabético oral en pacientes con DM2.

Adaptado de Rosenstock J, et al.<sup>[52]</sup>

La glargina tiene un pico menor que detemir, pero es destacable que ambas son muy eficaces para reducir el riesgo de hipoglucemia, específicamente la hipoglucemia nocturna.<sup>[52-56]</sup> Estos estudios incluyeron pacientes sin tratamiento previo de insulina, pacientes tratados con insulina de acción prolongada y/o con un régimen basal/bolo.<sup>[52-53,57-59]</sup> Una amplia revisión de glargina y detemir en el tratamiento de la DM2 no encontró una diferencia clínicamente relevante en su eficacia y seguridad. No obstante, a fin de lograr el mismo grado de control glucémico que glargina, a menudo detemir se inyectaba dos veces al día en dosis más altas. Glargina se inyectaba una vez al día y daba lugar a menores reacciones en el sitio de la inyección.<sup>[60]</sup>

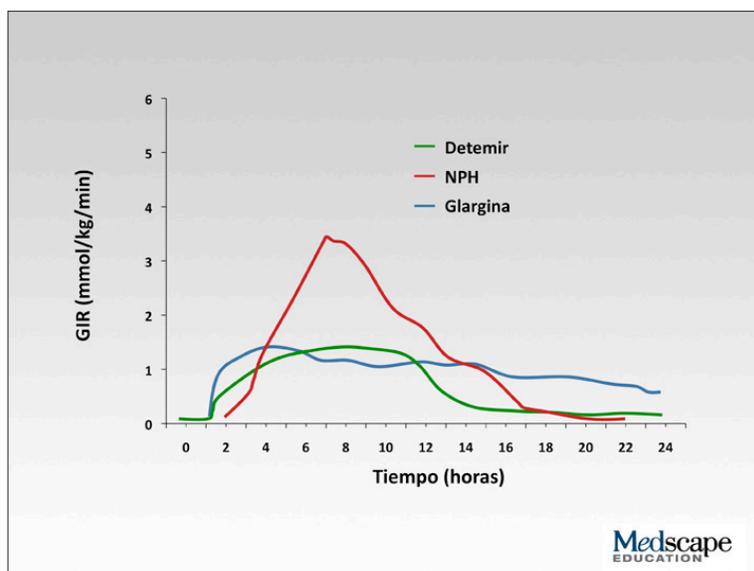
Los beneficios de agregar un régimen con análogo de insulina basal a un régimen oral han sido demostrados. Un estudio de 3 años en pacientes con DM2 tratados con metformina y sulfonilurea que no habían logrado sus objetivos de HbA1c, concluyó que agregar detemir en un régimen basal o prandial mejoraba el control glucémico, lo que resultó en menos episodios hipoglucémicos y menos aumento de peso que en los pacientes con un régimen de insulina bifásica.<sup>[61]</sup> No obstante, el estudio PREFER sugirió que solo los pacientes ya tratados con insulina, más que aquellos únicamente con terapias orales, se beneficiarían de pasar a una terapia basal/bolo con análogo de insulina.<sup>[51]</sup>

En pacientes con DM1, también se logró un control glucémico similar al de la NPH con glargina y detemir. Varios estudios en pacientes con DM1 concluyeron que los análogos de insulina basal reducen el riesgo de hipoglucemia nocturna frente a la NPH, y que el efecto es más marcado que en los pacientes con DM2.<sup>[11,62]</sup> Detemir ha demostrado una pequeña pero uniforme reducción en el aumento de peso frente a NPH y glargina en pacientes con DM1 y DM2.<sup>[63-64]</sup> Hay algunas pruebas que indican que detemir puede ser ligeramente hepatoselectivo frente a la NPH, lo que puede ser bueno para el tratamiento.<sup>[65]</sup>

La introducción de un régimen basal/bolo usando glargina con aspart o lispro, o detemir con aspart, demostró ser eficaz. Este régimen ofreció un mejor equilibrio entre el control y la tolerabilidad frente a insulina NPH/regular, y obtuvo un mejor control glucémico, una menor incidencia de hipoglucemia y sin aumento de peso.<sup>[52,66]</sup> Cuando se compararon entre sí en un ensayo de 1 año con un régimen basal/bolo, detemir y glargina fueron similares en términos de control glucémico, tolerabilidad e incidencia de hipoglucemia.<sup>[67]</sup>

No obstante, ni glargina ni detemir ofrecen una cobertura de insulina basal fiable de 24 horas en todos los pacientes con DM1, algunos pacientes deberán recibir dos dosis al día de cualquiera de ambos análogos para lograr una sustitución completa de la insulina basal.<sup>[11]</sup>

Los análogos de insulina basal tienen perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos más planos que la insulina NPH, pero ninguno tiene un perfil totalmente plano y no son constantes en un período de 24 horas. La Figura 6<sup>[7,68-69]</sup> muestra que la glargina tiene un perfil más plano que detemir y este perfil corrientemente se considera definitivo.<sup>[70]</sup>



**Figura 6.** Perfiles de tiempo/acción de detemir, glargina y protamina neutra de Hagedorn (NPH). Adaptado de Owens DR.<sup>[7]</sup> GIR = velocidad de infusión de glucosa.

Sin embargo, en otros estudios la diferencia de perfil ha sido menor entre los dos análogos de insulina y es un área de cierta controversia.<sup>[70]</sup> La variabilidad en los perfiles tiempo/acción de detemir y glargina es particularmente notoria en dosis más altas.<sup>[71]</sup> Diversos estudios han encontrado un pico definido en los efectos de glargina y detemir 8-12 horas después de la inyección de una dosis única.<sup>[50,70]</sup> Pese a los beneficios de los análogos de insulina basal, un tratamiento exitoso exige que el paciente controle la glucosa frecuentemente y ajuste cuidadosamente la dosis del análogo de insulina de forma individual. Esto puede ser difícil de lograr en la práctica y pequeños errores en la dosis pueden reducir la eficacia del control glucémico.<sup>[48]</sup> Una revisión sistemática de 2011 sobre la eficacia “real” de glargina y detemir en pacientes con DM2 concluyó que pese al inicio de la terapia con insulina, muchos pacientes no lograron los objetivos glucémicos, lo que indicó la necesidad de estrategias alternativas.<sup>[56]</sup>

Las preocupaciones respecto al posible riesgo de cáncer asociado con el uso a largo plazo de algunos análogos de insulina, en especial la glargina, han aumentado en los últimos años.<sup>[1,72]</sup> También se ha sugerido que glargina se asocia con el aumento del riesgo de otras complicaciones relacionadas con la diabetes y la mortalidad por todas las causas.<sup>[73]</sup> La ADA y la American Cancer Society publicaron un informe de consenso para solicitar más investigación en el área.<sup>[74]</sup> Sin embargo, la evidencia de una vinculación carcinógena es limitada y la asociación puede surgir por el hecho de que la diabetes y el cáncer tienen factores de riesgo similares.<sup>[74-75]</sup> Los resultados del ensayo ORIGIN recientemente publicados no demostraron un aumento de riesgo de cáncer asociado con el uso de glargina para normalizar los niveles FPG durante más de 6 años.<sup>[76]</sup>

## ANÁLOGOS DE INSULINA BASAL DE ÚLTIMA GENERACIÓN

### Mejora de los perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos con los nuevos análogos de insulina

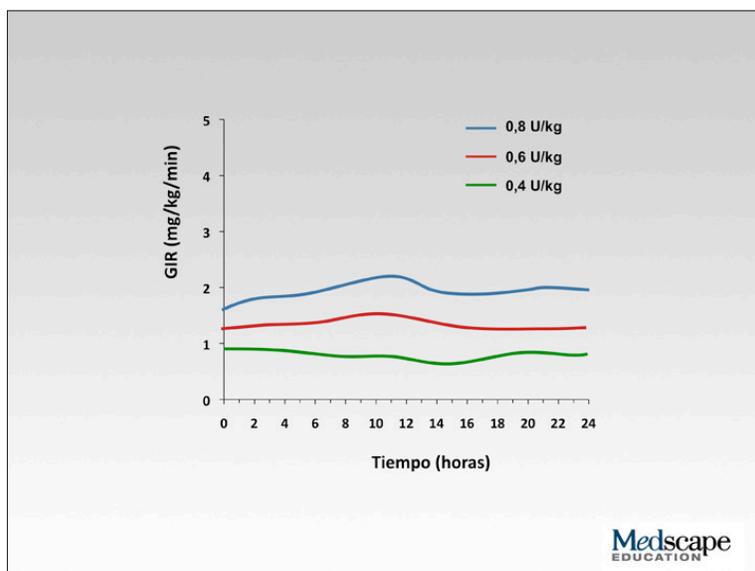
En los últimos años, la investigación y desarrollo en el campo de los análogos de insulina basal se ha centrado en la creación de análogos para corregir algunas limitaciones de los tratamientos actualmente disponibles descritos en la sección anterior. La meta para estos análogos de insulina basal de última generación es conseguir un tratamiento que suministre insulina de forma continua, estable y predecible durante al menos 24 horas, con variabilidad mínima, incidencia de hipoglucemia baja y capacidad de ser incluidos en premezclas.<sup>[7,10,11]</sup>

Actualmente diversos de estos análogos de insulina basal están en fase de desarrollo. Degludec se encuentra en la fase de desarrollo más avanzada, ha completado estudios de fase 3 y fue aprobado recientemente en la UE.<sup>[77]</sup>

Degludec es una insulina basal de acción ultra larga generada por la modificación de la cadena  $\beta$  de la insulina natural en dos posiciones, lo que permite que se autoasocie y forme complejos grandes de varios hexámeros en el sitio de inyección tras la administración subcutánea. Como el tamaño molecular afecta la tasa de absorción, los complejos se disocian en monómeros e ingresan en el torrente sanguíneo de forma lenta, continua y estable, lo que genera un perfil de acción "ultra larga" en los pacientes con DM1 y DM2.<sup>[78]</sup> Degludec también está siendo desarrollado en una formulación premezclada con insulina aspart de acción rápida.<sup>[1,7,11,78]</sup>

Se ha estudiado la farmacodinamia y la farmacodinámica de degludec en pacientes con DM1 y DM2. Degludec demostró una duración de acción de más de 42 horas, alcanzando el equilibrio d luego de 2-3 días.<sup>[78-80]</sup> En equilibrio, la exposición general de degludec no cambió de un día a otro.<sup>[80]</sup>

Degludec tiene un perfil de acción plano y estable. La Figura 7<sup>[80]</sup> muestra el perfil de infusión de glucosa (GIR) para tres dosis diferentes de degludec en pacientes con DM2 en un período de 24 horas.



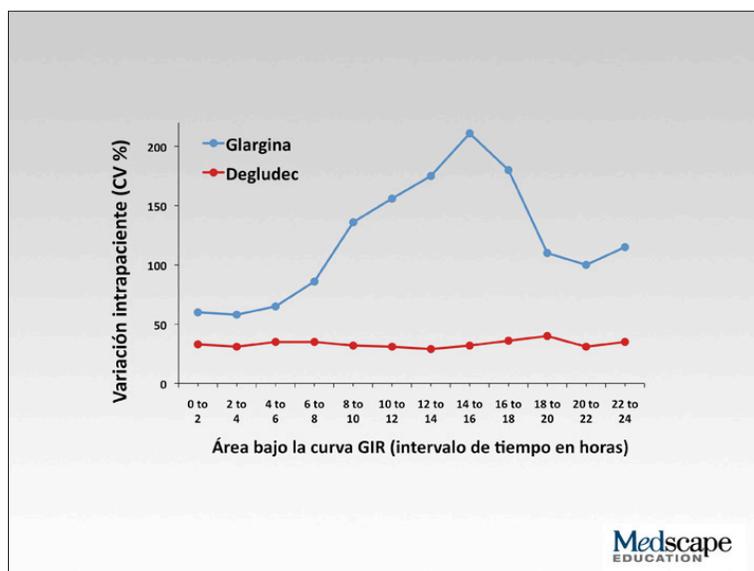
**Figura 7.** Perfiles de tiempo/acción de diferentes dosis de degludec.

Adaptado de Heise T, et al.<sup>[80]</sup>

GIR = velocidad de infusión de glucosa.

La exposición total de degludec aumenta en proporción con la dosis, y la distribución de la exposición farmacocinética fue uniforme. La prolo duración de acción prolongada significa que degludec se puede administrar una vez al día, con flexibilidad en el momento de la administración.<sup>[80]</sup>

Las propiedades farmacocinéticas de degludec han sido comparadas con las de glargina en pacientes con DM1, y degludec ha demostrado sistemáticamente menor variabilidad intrapaciente que glargina en un período de 24 horas (vea la Figura 8).<sup>[71]</sup>



**Figura 8.** Variabilidad intrapaciente de degludec y glargina. Adaptado de Heise T, et al.<sup>[71]</sup> CV = coeficientes de variación; GIR = velocidad de infusión de glucosa.

### Beneficios clínicos de degludec

Actualmente hay en curso varios ensayos clínicos sobre la eficacia y seguridad de degludec en pacientes con DM2 y DM1. Tres ensayos de fase 3, abiertos, no inferioridad, tratamiento según objetivos, de 52 semanas de duración han publicado recientemente sus resultados. El ensayo BEGIN Basal-Bolus Type 1 comparó degludec y glargina en un tratamiento basal/bolo con aspart en las comidas en pacientes con DM1.<sup>[81]</sup> El control glucémico fue similar en los grupos de degludec y glargina (reducciones de HbA1c de 0,40% y 0,39%, respectivamente). Las tasas generales de hipoglucemia también fueron similares en ambos grupos (42,54 frente a 40,18 episodios por años-paciente de exposición). No obstante, la tasa de hipoglucemia nocturna fue 25% más baja con degludec que con glargina (4,41 frente a 5,86 episodios por años-paciente de exposición). La tasa general de eventos adversos graves fue similar en ambos grupos (14 frente a 16 eventos por 100 años-paciente de exposición).

El ensayo BEGIN Basal-Bolus Type 2 comparó degludec con glargina en un tratamiento basal/bolo c aspart en la comida en pacientes con DM2.<sup>[82]</sup> Después de 1 año, los niveles de HbA1c descendieron un 1,1% y 1,2% en los grupos de degludec y glargina, respectivamente. Las tasas de hipoglucemia general fueron más bajas con degludec que con glargina (11,3 frente a 13,6 episodios por años-paciente de exposición). Las tasas de hipoglucemia nocturna también fueron más bajas con degludec (1,4 frente a 1,8 episodios por años-paciente de exposición). El ensayo BEGIN Once Long comparó degludec y glargina en un tratamiento de una vez al día con metformina en pacientes con DM2 durante un período de tratamiento de 1 año en un diseño aleatorio, de abierto, con grupos paralelos y tratamiento según objetivos. Concluyó que degludec ofrecía un control glucémico similar a la glargina, pero con tasas inferiores de hipoglucemia nocturna.<sup>[83]</sup>

Los ensayos BEGIN han demostrado que degludec es un análogo de insulina basal prometedor para pacientes con DM1 y DM2 porque ofrece un control glucémico eficaz pero menos riesgo de hipoglucemia que el asociado con las insulinas basales actualmente disponibles.

Un metaanálisis realizado en 2012 de todos los ensayos de fase 3 (de 26 o 52 semanas de duración), aleatorizados, abiertos, con tratamiento según objetivos que habían comparado degludec con glargina en pacientes con DM1 y DM2 concluyó que el tratamiento con degludec tiene ventajas clínicas importantes, con hipoglucemia general y nocturna significativamente menor a niveles de HbA1c similares.<sup>[84]</sup> Degludec se tolera bien y no se han informado reacciones en el la zona de la inyección. No se han identificado problemas de seguridad en los ensayos publicados.<sup>[11,78,80]</sup>

### Degludec basal y aspart de acción rápida

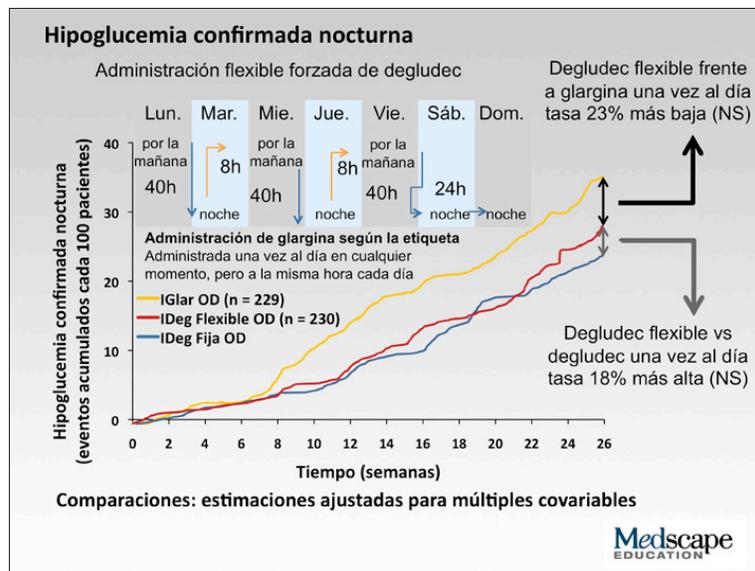
La coformulación de 70% de degludec y 30% de aspart fue comparada con insulina detemir basal en un ensayo clínico de fase 3 de 26 semanas de duración en pacientes con DM1. El control glucémico general fue similar en ambos grupos (reducciones de HbA1c de 0,73% y 0,68%, respectivamente), y la hipoglucemia general también fue similar (39 frente a 44 episodios por año-paciente de exposición). Sin embargo, la hipoglucemia nocturna fue un 37% más baja con degludec/aspart (3,7 frente a 5,7 episodios por año-paciente de exposición). Las tasas de eventos adversos generales fueron similares.<sup>[78]</sup> Un ensayo de prueba de concepto en 2011 con pacientes con DM2 concluyó que la coformulación de degludec/aspart resultó en un control glucémico general y tasas de hipoglucemia similares a la glargina, pero logró un mejor control de glucosa plasmática postprandial.<sup>[85]</sup>

### Degludec basal en combinación con un agonista del receptor de GLP-1 una vez al día

Degludec también se ha combinado con liraglutida, un agonista del receptor de GLP-1, y participa en ensayos clínicos de fase en pacientes con DM2 que no han logrado un control glucémico adecuado con insulina basal más 1 o 2 agentes hipoglucemiantes orales. El régimen resultó en un control glucémico eficaz, bajas tasas de hipoglucemia y una pérdida de peso promedio de 2,5 kg.<sup>[86]</sup>

### Flexibilidad mejorada con degludec: impacto potencial en el cumplimiento del paciente

Degludec ofrece una flexibilidad de administración debido a las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas descritas anteriormente. Un ensayo con tratamiento según objetivos, abierto, de no inferioridad, de 26 semanas de duración comparó pacientes con DM2 que recibieron una dosis de degludec una vez al día en un régimen flexible con pacientes que recibieron una dosis diaria de glargina a la misma hora todos los días. También se comparó el régimen de degludec flexible con el de una vez al día a una hora fija (cena; vea la Figura 9).<sup>[87]</sup>



**Figura 9.** Dosis flexible de degludec una vez al día frente a glargina.

Adaptado de Meneghini L, et al.<sup>[87]</sup>

NS = no significativo OD: una vez al día.

Los intervalos de administración variaron de 8 a 40 horas. Se lograron reducciones similares de HbA1c con el régimen flexible de degludec y glargina, pero fueron ligeramente inferiores con el régimen fijo de degludec. Ambas tasas de hipoglucemia general (3,6 episodios por años-paciente de exposición para degludec fijo y flexible frente a 3,5 para glargina) e hipoglucemia nocturna (0,6 episodios por años-paciente de exposición para degludec fijo y flexible frente a 0,8 para glargina) fueron similares. La FPG media fue significativamente inferior para degludec fijo y flexible (105 mg/dl para ambos) que para glargina (112 mg/dl). Los autores concluyeron que degludec se puede administrar con flexibilidad en cualquier momento del día, permite cambiar la hora de la inyección si es necesario sin comprometer el control glucémico ni la seguridad. La flexibilidad de degludec también se demostró en un ensayo que comparó degludec una vez al día en la cena con un régimen de administración de degludec flexible.<sup>[78]</sup> Debido al efecto prolongado de degludec, hipotéticamente es posible que en un hospital haya menos posibilidades para que el médico realice ajustes diarios de la dosis de insulina basal, por ejemplo, en caso de hipoglucemia o hiperglucemia. No obstante, actualmente no hay evidencia que apoye este posible problema.

El tratamiento eficaz de la diabetes requiere un régimen que proporcione control glucémico y también fomente el cumplimiento del paciente.<sup>[88]</sup> Sin embargo, muchos pacientes no cumplen con su tratamiento con insulina a causa de sus estilos de vida ocupados e impredecibles, que no son adecuados para una administración de la dosis a una hora fija.<sup>[4]</sup> La flexibilidad de administración de degludec podría permitir que los pacientes con tales estilos de vida, o a quienes a otra persona les administra la dosis, logren un control glucémico de forma eficaz y segura.<sup>[88]</sup>

Degludec puede ser particularmente beneficioso para pacientes diabéticos de mayor edad. Un metaanálisis que comparó las tasas de hipoglucemia de degludec con glargina en pacientes con DM1 y DM2 concluyó que un subgrupo de pacientes mayores ( $\geq 65$  años) tuvo menos episodios glucémicos generales con degludec. Además, la tasa de hipoglucemia nocturna fue un 35% más baja con degludec que con glargina.<sup>[84]</sup>

### **Inquietudes respecto al riesgo cardiovascular potencial con degludec**

En 2012, un panel asesor de la Administración de Medicamentos y Alimentos de EE. UU. (FDA) votó para exigir al fabricante comercial de degludec que abordara las inquietudes sobre un posible aumento del riesgo de eventos cardiovasculares (CV) asociados con el tratamiento. Esto se basó en los datos de 16 estudios pequeños a corto plazo que sugirieron que en comparación con las insulinas estándar, degludec puede aumentar el riesgo con muerte CV, infarto de miocardio no mortal, apoplejía y angina de pecho inestable. Hay que evaluar este riesgo potencial en estudios más grandes de resultados a largo plazo. Pese a esto, el panel asesor de la FDA recomendó, al mismo tiempo, la aprobación de la comercialización de degludec y degludec/aspart. En febrero de 2013, la FDA publicó una carta de respuesta completa solicitando más datos CV de un ensayo dedicado a resultados cardiovasculares. Mientras tanto, tanto degludec como degludec/aspart fueron aprobados en Japón en 2012, y la Comisión Europea los aprobó en enero de 2013 para su comercialización en la UE.<sup>[89-90]</sup>

### **Otros análogos de insulina basal nuevos**

Actualmente otros análogos de insulina basal de última generación están en fase de desarrollo. LY2605541 es una insulina lispro pegilada diseñada para tener mayor tamaño hidrodinámico. Esto retrasa la absorción de insulina y reduce su eliminación, lo que resulta en una mayor duración de acción. Un estudio con aumento de dosis y grupos paralelos en pacientes con DM2 concluyó que LY2605541 tenía un perfil farmacocinético y glucodinámico plano. Dio lugar a una menor administración de insulina con las comidas, sin hipoglucemia grave y con buena tolerancia.<sup>[91]</sup>

### **Formulaciones nuevas de insulina**

Varias formulaciones de insulina de segunda generación están siendo investigadas. Entre ellas hay 3 formulaciones nuevas de glargina, BIOD-Adjustable Basal, y LY2963016 y HOE-901-U300. BIOD-Adjustable Basal tiene una duración de acción prolongada y puede mezclarse con otros tipos de insulina. También se ofrece en formulaciones de acción a corto y mediano plazo. HOE-901-U300 es una formulación de glargina más concentrada. Participa en un estudio abierto y de grupos paralelos en pacientes con DM2 sin un control adecuado con los agentes hipoglucemiantes no insulínicos, y está siendo comparada con la formulación de glargina estándar. Estudios anteriores han sugerido menores tasas de hipoglucemia con HOE-901-U300.<sup>[92-93]</sup> Un tipo de insulina basal de acción ultraprolongada, la FT-105, es una formulación combinada con vitamina E y un péptido poliglutamato, que da lugar a una liberación lenta después de la inyección. BIOD-Smart Basal es una formulación que contiene glargina, glucosa oxidada y peroxidasa. Esta insulina "inteligente" libera insulina en proporción a la concentración de glucosa del entorno, lo que puede reducir el riesgo de hipoglucemia e hiperglucemia.<sup>[1,11]</sup>

## CONCLUSIONES Y PERSPECTIVA

Como la mayoría de los pacientes con DM2 no logran un control glucémico adecuado a largo plazo con las modificaciones en el estilo de vida y los agentes hipoglucemiantes orales, la insulina es fundamental para que los pacientes logren sus objetivos de tratamiento y reduzcan las complicaciones micro y macrovasculares asociadas con la enfermedad. La insulina es el tratamiento esencial todos los pacientes con DM1. El desarrollo de análogos de insulina representa un avance significativo en la replicación del perfil fisiológico de la insulina endógena. Estos análogos son eficaces para reducir el riesgo de hipoglucemia, en especial la hipoglucemia nocturna, así como para reducir la FPG y la variabilidad de la glucosa. Los análogos de insulina de segunda generación actualmente en desarrollo representan un gran avance en el tratamiento de la diabetes. Con sus perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos mejorados, han demostrado una capacidad de mejorar el control glucémico similar a los análogos basales de primera generación, al reducir el riesgo de uno de los mayores obstáculos para el inicio de la terapia con insulina, la hipoglucemia, en particular la hipoglucemia nocturna. La mayor flexibilidad de los nuevos análogos de insulina tiene el potencial de mejorar el cumplimiento del paciente con los regímenes de tratamiento al permitir un horario de administración que se adapte a las necesidades y estilos de vida particulares de los diferentes 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, Sattatani-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.  $\beta$ -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-97fb1ee4368e](http://www.novonordisk.com/include/asp/exe_news_attachment.asp?sAttachmentGUID=94a95203-4761-49ca-862d-97fb1ee4368e) 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-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2008;51(3):408-416.
- [53] Hermansen K, Davies M, Dereziński 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-naïve 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, Shojaee-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, Shojaee 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](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](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.