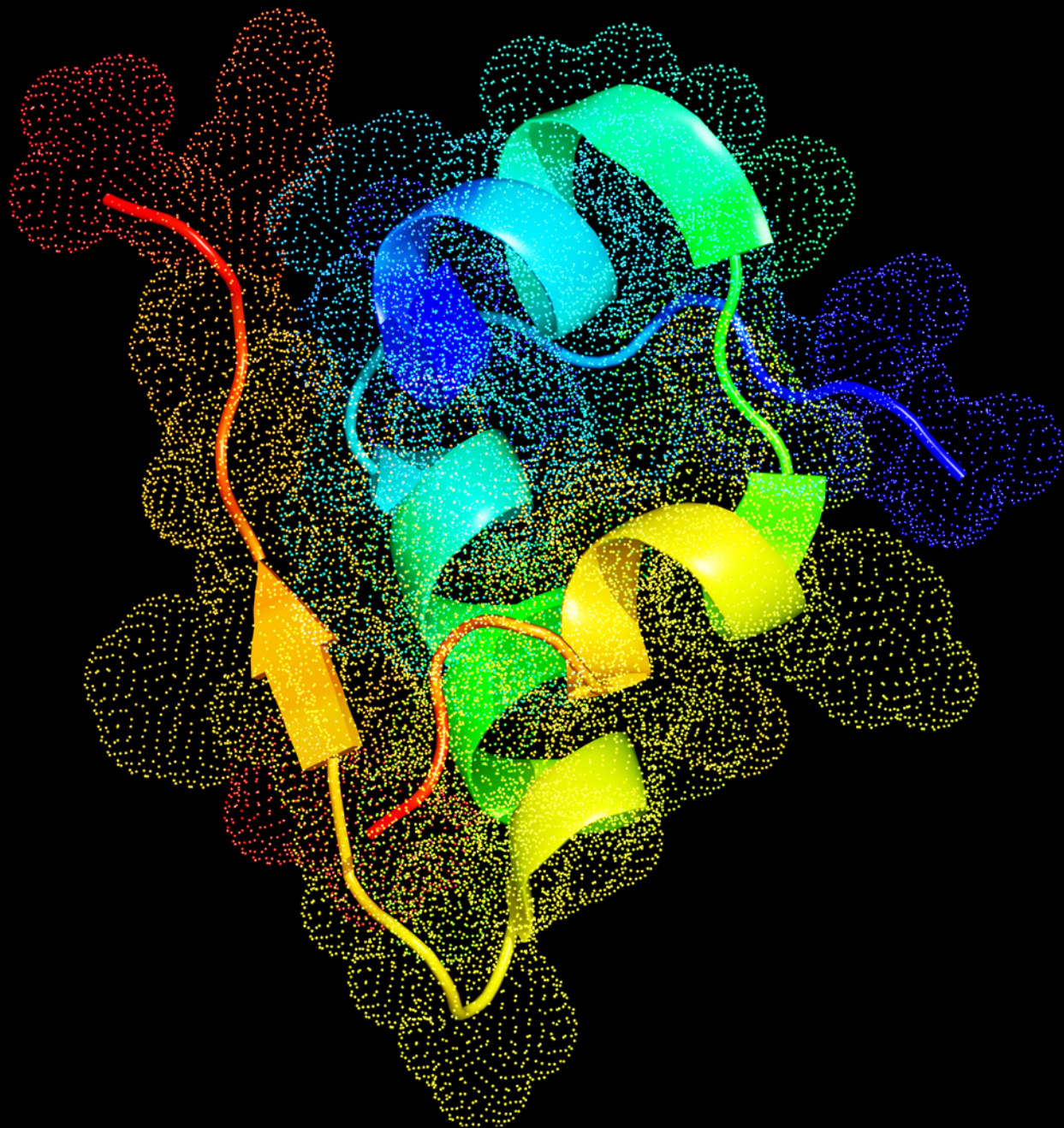


Insulinas Basais — Um Avanço no Desenvolvimento do tratamento da diabetes

Apoiado por uma bolsa educativa independente da **Novo Nordisk**.



www.medscape.org/viewarticle/827913

Público-alvo:

Esta atividade educativa é destinada a um público internacional de profissionais de cuidados de saúde não-americanos, especificamente diabetologistas, endocrinologistas, internistas, médicos de cuidados primários, cardiologistas e outros profissionais de cuidados de saúde envolvidos no tratamento de doentes com diabetes.

Objetivo

O objetivo desta atividade é o de disponibilizar uma vasta revisão sobre os desafios práticos e os últimos avanços terapêuticos relacionados com a administração de insulina em pacientes com Diabetes com um foco específico nos novos análogos de insulina basal.

Objetivos de aprendizagem

Após a conclusão desta atividade, os participantes serão capazes de:

1. Analisar no devido tempo os benefícios clínicos e os desafios práticos, adequar o início e a intensificação da insulino terapia em pacientes com diabetes mellitus tipo 2
2. Identificar as vantagens e as limitações das formulações de insulina basal
3. Avaliar a evidência clínica e o perfil dos análogos modernos de insulina basal em comparação e em conjunto com outras terapias anti-diabéticas

Informações sobre o Editor e Declarações de Divulgação

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

Divulgação Joachim Trier, MPharm, PhD, divulgou as seguintes relações financeiras relevantes:

Detém capital, títulos de capital, ou ações da: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; GlaxoSmithKline

Informações sobre o Autor/ Faculdade e Declarações de divulgação

Revisor Especialista:

Jiten P. Vora, MD, FRCP, Professor de Medicina, Médico Consultor e Endocrinologista, Hospitais Universitários “Royal Liverpool”, Liverpool, Reino Unido

Divulgação: **Jiten P. Vora, MD, FRCP**, divulgou as seguintes relações financeiras relevantes:

Colaborou como conselheiro ou consultor para: Abbott Laboratories; Eli Lilly and Company; Merck Sharp & Dohme Corp.; Novartis Pharmaceuticals Corporation; Novo Nordisk; Sanofi

Colaborou como orador ou membro de um grupo de oradores para: Abbott Laboratories; Eli Lilly and Company; Merck Sharp & Dohme Corp.; Novartis Pharmaceuticals Corporation; Novo Nordisk; Sanofi

Recebeu bolsas para investigação clínica de: Abbott Laboratories; Eli Lilly and Company; Merck Sharp & Dohme Corp.; Novartis Pharmaceuticals Corporation; Novo Nordisk; Sanofi

O Dr. Vora pretende debater as prescrições de medicamentos não-homologados, dispositivos mecânicos, biológicos ou diagnósticos *aprovados* pela Agência Europeia de Medicamentos.

E

O Dr. Vora pretende debater os medicamentos **em fase de investigação**, dispositivos mecânicos, biológicos ou diagnósticos que *não foram aprovados* pela Agência Europeia de Medicamentos.

Revisora de Conteúdo

Amy Bernard, MS, BSN, RN-BC

Enfermeira Chefe de Planeamento, Medscape, LLC

Divulgação: Amy Bernard, MS, BSN, RN-BC, divulgou não ter relações financeiras relevantes.

Informações sobre o Redator e Declarações de Divulgação

Stephen Taylor, BSc, PhD, Redator Médico, WebMD Global, LLC

Divulgação: Stephen Taylor, BSc, PhD, divulgou as seguintes relações financeiras relevantes: Detém capital, títulos de capital, ou ações da: GlaxoSmithKline

Introdução

A insulina tem sido utilizada no tratamento da diabetes mellitus durante mais de 90 anos, sendo o medicamento anti-hiperglicémico disponível mais eficaz.^{1,2)} É o único tratamento para controlo da glicose no sangue na diabetes mellitus tipo 1 (T1DM) e é sobretudo utilizada em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (T2DM) quando a hiperglicemia se desenvolve devido a uma disfunção da célula beta, normalmente muitos anos após o diagnóstico.³⁾

Os alvos glicémicos são definidos pelos níveis de hemoglobina glicada (HbA1c).³⁻⁷⁾ Para a maioria dos pacientes com T1DM, o alvo HbA1c para o controlo glicémico é inferior a 58 mmol/mol (7.5%), sem episódios frequentes de hipoglicemia.³⁾ Para a T2DM, o alvo HbA1c recomendado nas diretrizes da “American Diabetes Association” e da “European Association for the Study of Diabetes” (ADA/EASD) é inferior a 53 mmol/mol⁴⁾; e nas diretrizes da “American Association of Clinical Endocrinologists” (AACE), o alvo é inferior a 48 mmol/mol (<6.5%).⁵⁾ Para um indivíduo sem T2DM, o HbA1c varia entre 20.2 mmol/mol e 42.1 mmol/mol (4%-6%).⁸⁾

Os alvos glicémicos para pacientes com ambas as patologias T1DM e T2DM devem ser individualizados, tendo em consideração a idade, complicações microvasculares, risco cardiovascular, estilo de vida e capacidade dos pacientes gerirem a sua patologia.^{3-6,9)}

As insulinas basais de ação prolongada tornaram-se numa parte integrante da maioria dos tratamentos à base de insulina, constituindo frequentemente o primeiro passo quando se inicia a administração de insulina em pacientes com T2DM. Esta atualização clínica irá focar-se em particular nos últimos desenvolvimentos de análogos de insulina basal e na forma como podem influenciar a prática clínica e os cuidados de saúde ao paciente.

T1DM

Em pacientes com T1DM, o tratamento intensivo anti-hiperglicémico (normalmente 3 injeções de insulina por dia) reduz o risco de complicações microvasculares (retinopatia, nefropatia, neuropatia) e complicações macrovasculares (enfarte do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral, ou morte por doença cardiovascular) em comparação com o tratamento convencional.⁸⁾ Além disso, uma intervenção precoce e um controlo glicémico rigoroso resultam em benefícios “herdados” relativamente a complicações macrovasculares a longo prazo.⁸⁾ A atualização da “Cochrane Collaboration” sobre o controlo intensivo da glicose vs o tratamento convencional na T1DM conclui que um controlo glicémico rigoroso reduz o risco de desenvolvimento de complicações microvasculares.⁹⁾ A partir do momento em que as complicações se iniciam, os benefícios do controlo intensivo são menores.⁹⁾

T2DM

Também é bem reconhecido que nos pacientes com T2DM, o controlo melhorado da glicemia reduz doenças microvasculares e macrovasculares, havendo um benefício adquirido com o controlo melhorado da glicemia, mesmo quando os níveis iniciais mais baixos de HbA1c se perderam devido à terapia.¹⁰⁻¹⁴⁾ Para uma diminuição de 11-mmol/mol (1%) em HbA1c, as complicações cardiovasculares diminuem em aproximadamente 40%.¹¹⁾

Contudo, apenas metade dos pacientes com T2DM atingem um alvo glicémico de HbA1c inferior a 53mmol/mol (<7%) com tratamento convencional utilizando agentes hipoglicémicos orais (OHAs)^{4,15)}. Nestes casos é necessária a utilização de insulina para atingir um bom controlo glicémico, mas, frequentemente, existe um atraso de vários anos antes de iniciar a insulino terapia em pacientes com T2DM, o que resulta num aumento de complicações microvasculares.^{4,5,16,17)} A função da célula-β pancreática diminui ao longo do tempo, e, muitos pacientes com T2DM irão eventualmente necessitar de tratamento com insulina de forma a atingirem um controlo glicémico adequado. As diretrizes da “ADA/EASD” e “AACE” sugerem que uma intensificação do tratamento pode facilmente ser levado a cabo ou iniciado com insulinas basais.^{4,5)} O algoritmo de controlo glicémico da “AACE” para a T2DM é indicado na Figura 1. A opinião consensual é a de que os benefícios de um controlo glicémico rigoroso estão sem dúvida provados, mas isso terá que ser ponderado relativamente ao risco de ocorrência de episódios hipoglicémicos.

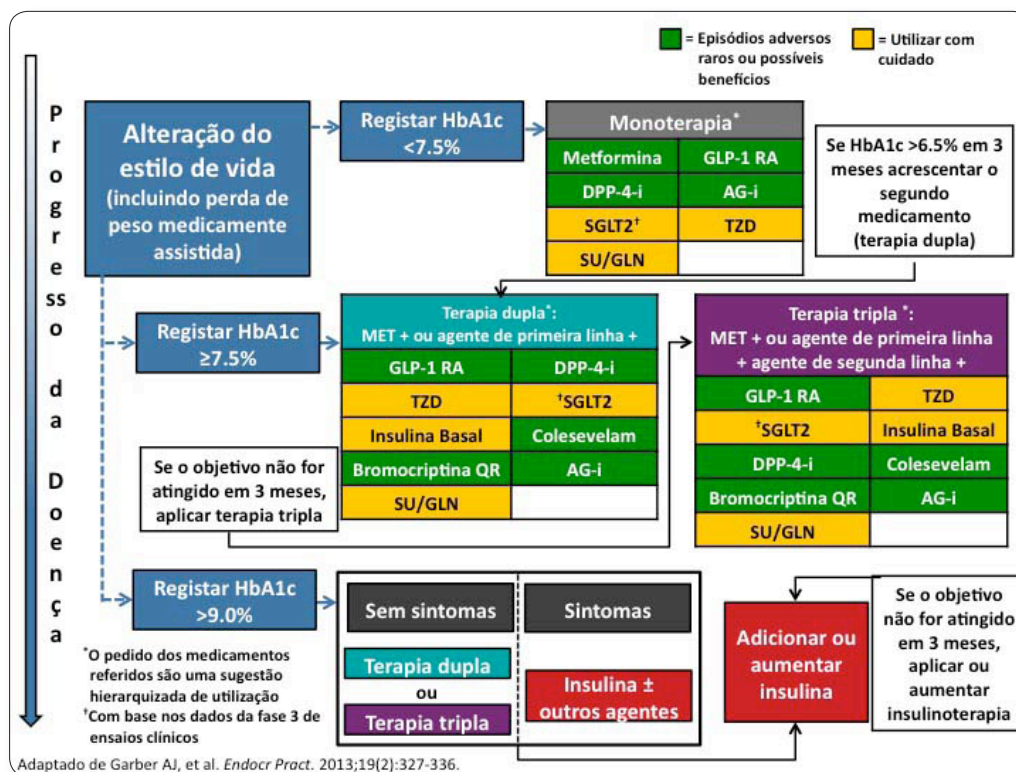


Figura 1. Algoritmo de controlo glicémico para diabetes mellitus tipo 2 da “American Association of Clinical Endocrinologists”. Dados retirados de Garber AJ, et al.^[5] AG-i = inibidor da α -glucosidase, DPP-4-i = inibidor da dipeptidil peptidase-4; GLN = glinidas; GLP-1 RA = agonista receptor de peptídeo-1 semelhante ao glucagon peptido-1; HbA1c = hemoglobina glicada; MET = metformina; QR = libertação rápida; SGLT2 = co-transportador de sódio e glucose 2; SU = sulfonilureia; TZD = tiazolidinediona

Evolução da Terapêutica de Insulina Basal

Inicialmente, a insulina que era obtida através dos animais (extraída do pâncreas de suínos e bovinos) tinha uma duração curta, e as várias tentativas em prolongar a sua ação tiveram pouco sucesso.^[1,2] Nos anos 30, descobriu-se que certos íons metálicos, tais como o zinco, prolongavam a atividade da insulina e a absorção retardada das proteínas básicas (protamínas).^[1] A insulina protamina zinco (PZI) tinha uma ação prolongada mas estava associada a um risco aumentado de hipoglicemia. A PZI tinha um início lento de ação e era utilizada com insulina solúvel, a qual tinha que ser administrada separadamente, uma vez que a mistura era instável. Nos anos 50, a preparação da insulina tornou-se possível com uma duração de ação intermédia, a insulina isofânica (NPH - Neutral Protamine Hagedorn). A NPH era mais estável que a PZI e era administrada uma ou duas vezes por dia, sozinha ou pré misturada com uma insulina solúvel. A NPH utilizava inicialmente uma insulina de origem animal, antes da insulina de origem humana proveniente de tecnologia ADN recombinante nos anos 80, e que ainda se utiliza hoje em dia.^[2] A NPH necessita de ressuspensão resultando numa prolongada mas um pouco variável absorção, provavelmente devido à dificuldade de uniformizar a ressuspensão da insulina antes da sua injeção subcutânea.^[1,2,10] A NPH tem um perfil de ação de pico elevado, com um início após 1-2 horas, um efeito de pico entre as 4-8 horas e uma duração de 8-12 horas.^[1] A tecnologia ADN permitiu a modificação da sequência de aminoácidos da insulina, sendo a insulina glargina a primeira insulina basal análoga de ação prolongada a ser introduzida na prática clínica no ano 2000.^[1,18] A insulina glargina é a insulina basal padrão relativamente à qual estão a ser comparados novos análogos de ação prolongada em ensaios clínicos. Existem outros análogos de insulina de ação prolongada que são a detemir e, a recentemente aprovada fora dos Estados Unidos, insulina degludec.^[10,19-21]

Perfis Farmacocinéticos e Farmacodinâmicos das Insulinas Basais Existentes

A insulina glargina é uma modificação da insulina humana com uma estabilidade de hexâmero aumentada, absorção lenta e um perfil mais estável após a injeção.^[22] A glargina (100 U/mL; em desenvolvimento uma fórmula de 300 U/mL) é solúvel em soluções ácidas e forma microprecipitados em pH neutro após injeção subcutânea, conduzindo a um prolongamento na sua absorção. A glargina tem um início de ação de 30-60 minutos e uma duração de 16-24 horas.^[1] Comparada com a NPH, a glargina tem uma ação prolongada, reduz a variabilidade uma vez que não tem que ser ressuspensa, sendo que a ausência de um pico no tempo de ação resulta num risco diminuído de hipoglicemia noturna (Figura 2).^[18]

A insulina detemir foi o segundo análogo da insulina a ser fabricado utilizando a tecnologia recombinante ADN. A detemir tem duração de ação prolongada devido à incorporação de um ácido gordo acilado de cadeia secundária no monómero de insulina, o que aumenta a auto associação de moléculas de insulina aumentando também a ligação com a albumina, o que atua como tampão do qual a detemir apenas se dissocia de forma lenta.^[10,18] A detemir é formulada numa maior concentração, com um perfil de tempo de ação semelhante àquele que foi encontrado na glargina. Ambas revelam pequenas subidas e descidas na ação de diminuição da glicose ao longo do tempo, com uma duração de ação dose-dependente (Figura 2).^[10,18,23]

A variação na resposta a uma determinada dose de insulina no mesmo paciente (variabilidade no paciente) aumenta o risco de episódios de hipoglicemia e hiperglicemia.^[10] A insulina glargina forma microprecipitados que se redissolvem antes da absorção, sendo um processo de variabilidade intrínseca.^[24] A detemir tem uma variabilidade menor no paciente que a glargina, julgando-se ser devido ao efeito tampão da ligação de albumina.^[23] Tanto a glargina como a detemir têm efeitos de pico menores que 12 horas, e, especialmente em doses mais baixas, é pouco provável que os seus efeitos anti-hiperglicémicos durem 24 horas. Além disso, devido às suas propriedades farmacocinéticas, as combinações de pré-mistura destes análogos de insulina basal com os análogos de insulina de início rápido (ex: insulina aspart ou insulina lispro) não se encontram disponíveis.^[10]

A insulina degludec é um novo análogo de insulina basal acilada, com uma maior duração de ação que a glargina ou a detemir.^[19,20,25,26] A degludec tem um diácido gordo de carbono-16 agregado ao monómero de insulina através de um espaçador ácido gama-glutâmico e é solúvel numa fórmula de fenol - zinco. Após a injeção subcutânea, o fenol dispersa e os dihexâmeros da insulina degludec entram nos multi-hexâmeros estáveis solúveis, o que faz criar um depósito de insulina no tecido subcutâneo. Uma vez que o zinco dispersa de forma lenta, as cadeias de multi-hexâmeros decompõem-se e os monómeros da insulina degludec separam-se de forma gradual dos multi-hexâmeros e de uma forma lenta e contínua saem do depósito subcutâneo para a circulação, onde os monómeros são fortemente mas reversivelmente unidos à albumina. Estes mecanismos prolongam o perfil do tempo de ação da insulina degludec. Num estado estável, a degludec tem um perfil de ação ultra longo e constante em doentes com T1DM ou T2DM (Figura 2).^[24,25] A degludec tem uma semivida de aproximadamente 25 horas, o que representa o dobro da duração relativamente à glargina, sendo que as concentrações atingem o seu estado de estabilidade após aproximadamente 3 dias.^[25] O efeito de descida da glicose da degludec aumenta de forma proporcional com o aumento da dose, e a duração da ação para ambas as patologias T1DM e T2DM é superior a 42 horas.^[25] A insulina degludec também apresenta uma variabilidade no paciente 4 vezes menor quando comparada com a glargina.^[25]

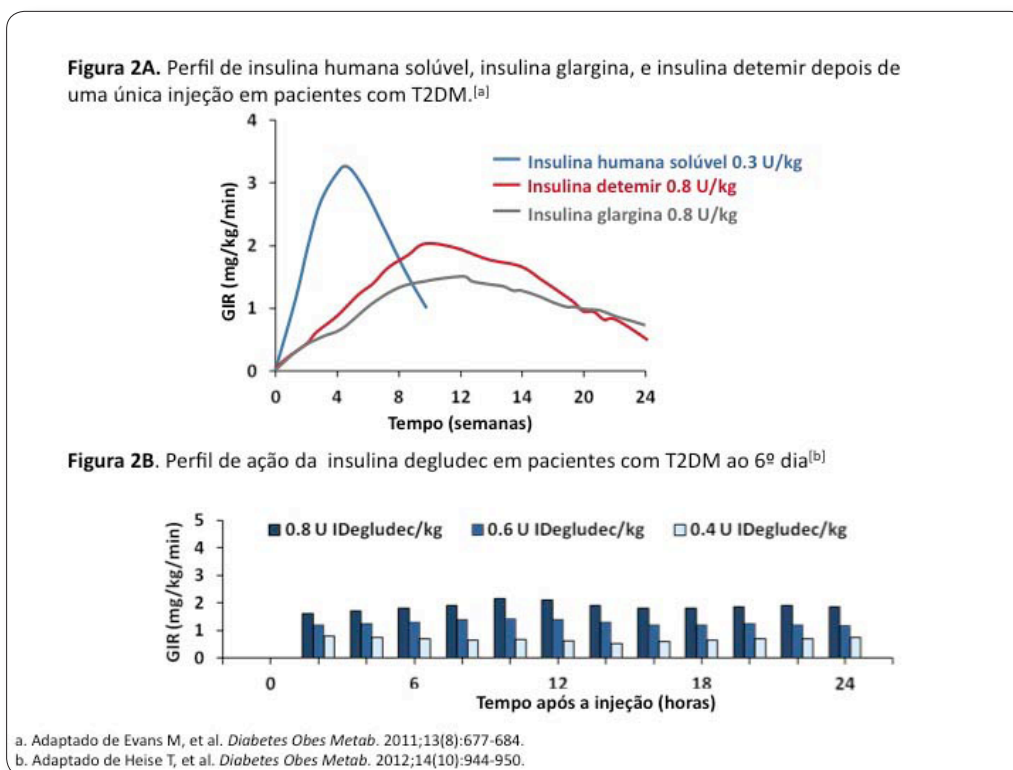


Figura 2. Perfil de tempo de ação de análogos da insulina de actuação longa. GIR = taxa de infusão de glicose; T2DM = diabetes mellitus tipo 2

Ensaio Clínicos Tratamento até Objectivo Esperado (treat-to-target)

Qualquer tipo de insulina permitirá que um paciente atinja o seu objetivo personalizado de HbA1c.^[27] No entanto este facto tem que ser ponderado tendo em consideração as complicações, tais como episódios de hipoglicemia e aumento de peso corporal. A orientação recomendada para a comparação dos vários regimes é a abordagem “treat-to-target”, com o mesmo objetivo glicémico, o que permite a comparação de tratamentos com diferentes insulinas com *endpoints* seguros.^[27] Esta abordagem exige a monitorização dos níveis de glicose no sangue e a titulação da insulina com intervalos frequentes até que o nível glicémico definido seja atingido.

O primeiro ensaio clínico “treat-to-target” comparou a glargina com a NPH em pacientes com T2DM com uma HbA1c superior a 58 mmol/mol (>7.5%) em 1 ou 2 agentes hipoglicémicos orais (OHAs).^[27,28] A glargina ou a NPH foram injetadas uma vez ao dia, à noite.^[28] Embora as dosagens de insulina fossem significativamente altas para a glargina (47.2 IU) vs NPH (41.8 IU) para atingir o mesmo controlo glicémico (ou seja, atingir o objetivo “treat-to-target”), a glargina apresentava de forma significativa taxas mais baixas em hipoglicemia noturna e menos variabilidade na glicemia plasmática em jejum (FPG - Fasting Plasma Glucose)^[28]

A glargina é tão eficaz quanto a NPH em ambas as patologias T1DM e T2DM na diminuição da HbA1c, mas com um menor risco de hipoglicemia sintomática e noturna.^[18] Muitos pacientes apenas necessitam de uma injeção uma vez ao dia, e a auto-monitorização da FPG permite que os pacientes aumentem eles próprios a dosagem de insulina.^[18] Estudos efetuados a longo prazo em doentes com T2DM demonstraram que a glargina adicionada a OHAs, ajuda os doentes a atingirem os níveis alvo de HbA1c mais baixos que 53 mmol/mol (<7%). A glargina tornou-se na insulina basal “gold standard” no tratamento da diabetes nos últimos 10 anos devido à sua eficácia comprovada e perfis de segurança.^[29]

A detemir está licenciada para administração subcutânea uma ou duas vezes ao dia.^[30] Num grande estudo de observação (Study of Once-daily LeVEmir [SOLVE]), que envolveu 17374 pacientes com T2DM em tratamento com OHAs num acompanhamento clínico de rotina cujo controlo glicémico era inadequado, a detemir administrada uma vez ao dia produzia uma redução significativa relativamente à HbA1c média de 74.0 para 58.0 mmol/mol (de 8,9% para 7.5%). Também se verificou uma pequena mas significativa perda de peso corporal de 0,6 kg (contrariamente ao que acontece com outros análogos da insulina que originam normalmente um aumento de peso corporal) e uma baixa taxa de episódios hipoglicémicos.^[31] Contudo, em ensaios clínicos “treat-to-target”, apesar de o benefício da detemir em relação à glargina ser o menor ganho de peso corporal, a insulina detemir foi frequentemente injetada duas vezes ao dia.^[10,32] Uma meta-análise efetuada em 4 ensaios clínicos que envolviam 2250 pacientes randomizados administrados com detemir ou glargina demonstrou que entre 13% a 57% dos pacientes foram injetados duas vezes ao dia com insulina detemir para obter o controlo glicémico equivalente ao da insulina glargina.^[32] Não existiram diferenças na taxa de episódios hipoglicémicos entre os tratamentos.^[32]

Foram comparados relativamente à eficácia e segurança, num ensaio clínico recente, de centro único, randomizado, cruzado, de 24 semanas, pacientes com insulina naïve com T2DM, uma vez vs duas vezes insulina detemir por dia, adicionada a terapêutica antidiabética oral.^[7] Na utilização de uma vez ao dia de detemir foi verificada uma eficácia e segurança semelhantes à da utilização de duas vezes ao dia, não tendo fornecido uma vantagem no controlo glicémico na administração de 1,5 vezes superior de utilização de insulina.^[7]

Em resultados recentes extraídos do ensaio clínico “HypoAna”, os análogos da insulina foram comparados com a insulina humana em pacientes com T1DM com alto risco de hipoglicemia severa.^[33,34] Os pacientes foram administrados com doses basal-bólus de insulina detemir/aspart ou insulina humana (normal/NPH) numa matriz cruzada equilibrada. O controlo glicémico foi mantido com ambos os regimes numa HbA1c de 64 mmol/mol (8.0%). O regime de insulina detemir/aspart reduziu de forma drástica os episódios de hipoglicemia em aproximadamente 30% comparativamente à insulina humana.^[33] Os episódios ligeiros de hipoglicemia durante o dia foram semelhantes entre os regimes de tratamento. Contudo, os episódios ligeiros de hipoglicemia noturna foram reduzidos em 38% nos pacientes tratados com a combinação de análogos basal-bólus de insulina detemir/aspart.^[34]

Pelo facto da degludec ser uma insulina basal recente (com autorização Europeia de comercialização em 2013^[35]), os estudos de eficácia a longo prazo e segurança ainda se encontram em curso.^[36] Foi pré-planeada uma meta análise de hipoglicemia auto-relatada em 7 ensaios (5 em T2DM e 2 em T1DM) randomizados, controlados, “treat-to-target”, envolvendo 4330 pacientes, para comparação da degludec com a glargina. Para a população com T2DM, foram reportadas taxas significativamente mais baixas em episódios globais confirmados de hipoglicemia com degludec vs glargina.^[37] Para a população com T1DM, a taxa confirmada de episódios de hipoglicemia noturna foi significativamente baixa com degludec vs glargina durante o tratamento de manutenção. (Figura 3).^[37]

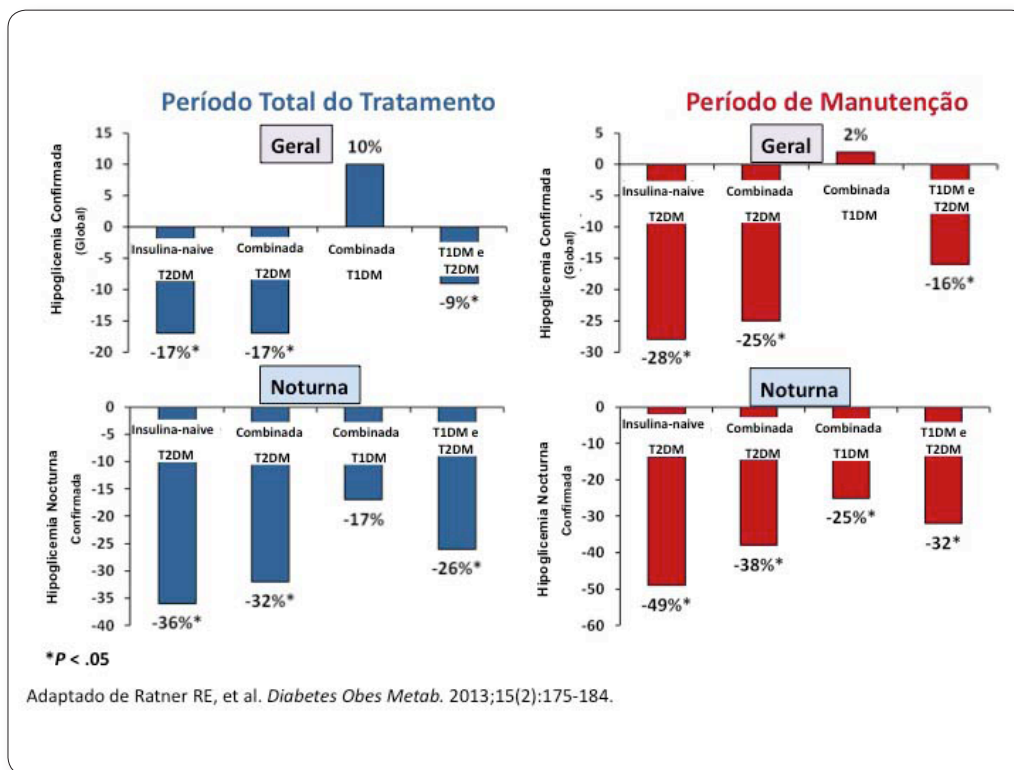


Figura 3. Meta análise pré-planeada de episódios hipoglicémicos com insulina degludec vs insulina glargina. Dados de Ratner RE, et al.^[37] T1DM = Diabetes mellitus tipo 1; T2DM = Diabetes mellitus tipo 2

Uma meta análise de 5 ensaios com degludec vs glargina avaliou o risco de hipoglicemia num subconjunto de indivíduos com T2DM que necessitavam de doses altas de insulina basal.^[38] Aproximadamente um terço dos pacientes com T2DM necessitava de mais de 60 U de insulina basal diariamente. Os pacientes administrados com degludec tinham valores significativamente mais baixos de FPG (diferença de tratamento - 0.33 mmol/L), com uma taxa mais baixa em 21% de episódios de hipoglicemia, e uma taxa mais baixa em 52% de hipoglicemia noturna.

A longa semivida e a ação prolongada da degludec permitem a flexibilização da dosagem, conciliando doses negligenciadas e alterando as circunstâncias num estilo de vida de um paciente que nem sempre tem a possibilidade de injeção subcutânea à noite.^[39] As dosagens fixas flexíveis com a degludec (manhã ou noites em dias alternados; ou seja, um mínimo de 8 horas e um máximo de 40 horas entre doses) foram comparadas com as doses à noite com degludec ou glargina em pacientes com T1DM e T2DM.^[39,40] Não foi demonstrada não-inferioridade no controlo glicémico entre os regimes da degludec flexível e da glargina fixa.^[39,40] Num período de 26 semanas, todos os pacientes em degludec foram transferidos para um regime livre-flexível (free-flex), o que permitiu uma dosagem em qualquer altura do dia, comparativamente aos pacientes que continuaram com a glargina.

De uma forma global, os episódios de hipoglicemia foram semelhantes nos regimes de degludec flexível e glargina fixa, mas os pacientes em degludec tiveram uma taxa significativamente mais baixa de episódios de hipoglicemia noturna. À semana 52, os pacientes em degludec “free-flex” tinham uma HbA1c semelhante mas reduções significativamente maiores de FPG que os pacientes em glargina (Figura 4).

A opção de alterar os tempos da dosagem com a degludec seriam expectáveis de forma a obter um maior cumprimento por parte do paciente e melhor controlo glicémico numa situação do mundo real para ambos os pacientes, sejam os com T1DM ou T2DM.

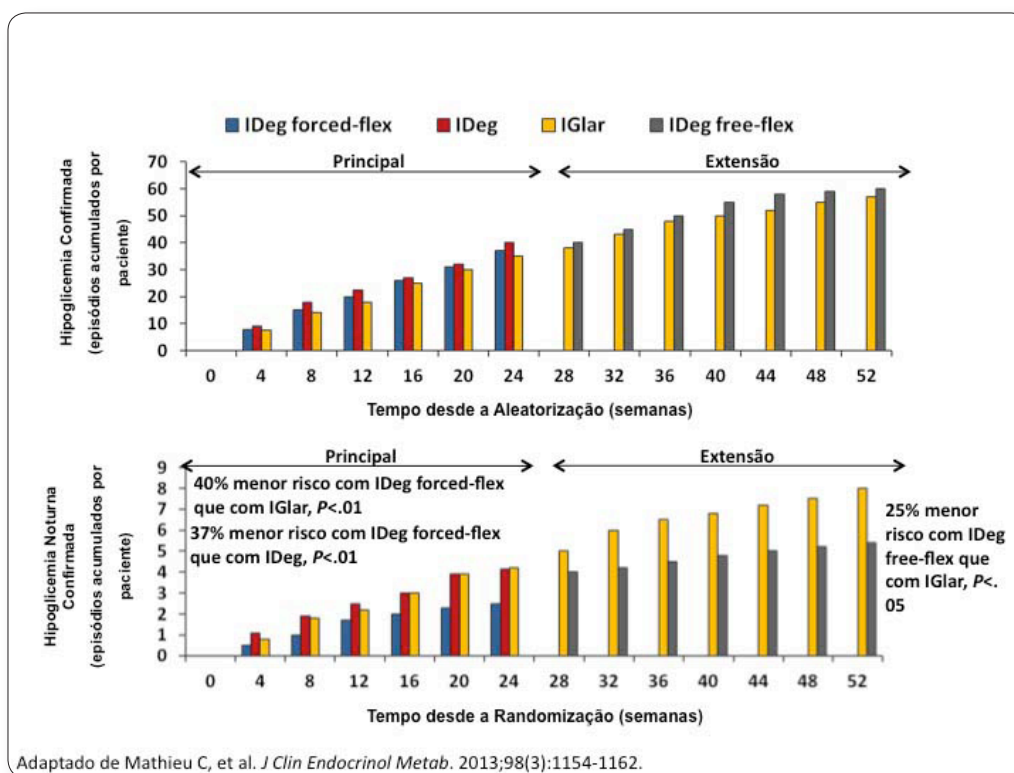


Figure 4. Taxas de hipoglicemia e hipoglicemia noturna para insulina glargina e insulina degludec (“forced-flex” para as primeiras 26 semanas e “free-flex” após 26 semanas).^[39] IDeg = insulina degludec; IGlar = insulina glargina

Co-formulação de Insulina Degludec Com Insulina Aspart

A glargina e a detemir não podem ser co-formuladas com outras insulinas devido à estrutura molecular e interações moleculares.^[41] Contudo, foi concedida uma autorização comercial para uma co-formulação de insulina degludec/insulina aspart (IDegAsp, numa proporção de 70/30, respectivamente).

Esta formulação é possível devido às propriedades moleculares da insulina degludec de ultra longa atuação, o que permite a formação de estruturas de associação específicas e estáveis. Esta combinação está especificamente formulada para manter ambas as moléculas de insulina separadas de forma estrutural e altamente estáveis no decurso da preparação,^[42] com a degludec as moléculas a funcionarem como dihexâmeros^[26] e as moléculas de insulina aspart como estruturas hexâmicas.^[43]

Em pacientes com T1DM, comparou-se a IDegAsp com a insulina detemir, administrada uma vez ao dia.^[44] A IDegAsp foi administrada antes da refeição principal em qualquer altura do dia, e a detemir foi injetada antes da refeição da noite ou à hora de deitar mas sempre à mesma hora diariamente.^[44]

A insulina aspart bólus foi administrada antes das restantes refeições em ambos os grupos de tratamento. Foi administrada uma segunda dose de detemir antes do pequeno-almoço em 26% dos pacientes a fim de atingir um controlo glicémico adequado. Neste estudo “treat-to-target” não se verificou nenhuma diferença significativa nos níveis de HbA1c entre os 2 regimes de tratamento (Figura 5). As taxas de hipoglicemia noturna foram mais baixas em 37% com a IDegAsp vs detemir. Contudo, verificou-se uma diminuição de peso corporal nos pacientes em detemir (1.3 kg) vs IDegAsp (2.3 kg), uma descoberta consistente com a comparação de detemir vs análogos de insulina basal.^[44]

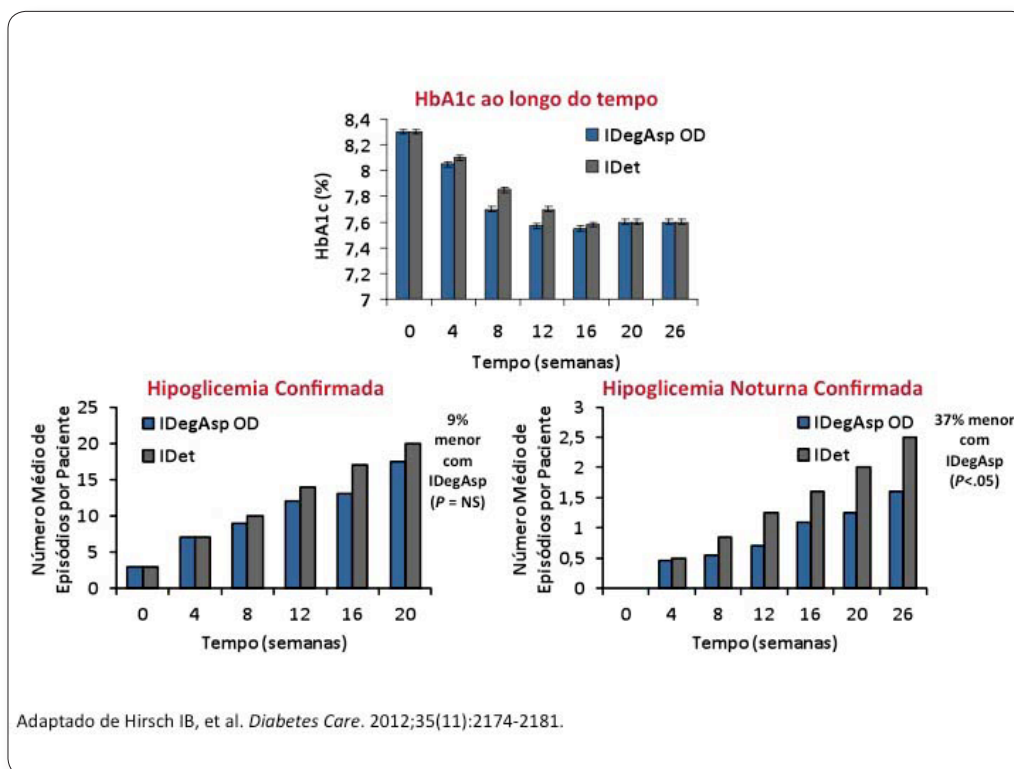


Figura 5. Efeitos da insulina degludec/insulina aspart comparada com insulina detemir em diabetes mellitus tipo 1. Dados de Hirsch IB, et al.^[44] HbA1c = hemoglobina glicada; IDegAsp = insulina degludec/insulina aspart; IDet = insulina detemir; OD = uma vez ao dia; NS = sem relevância

Simplificando a Titulação

A insulina degludec está disponível numa formulação de 100-U/mL ou 200-U/mL num dispositivo tipo caneta pré-cheio. A formulação de 200-U/mL é especialmente útil em pacientes que necessitam de doses altas de insulina basal.^[45] Ambas as formulações disponibilizam níveis similares de controlo glicémico, com taxas relativamente baixas de episódios globais e noturnos de hipoglicemia.

Para manter o controlo glicémico, os pacientes devem medir de uma forma regular os seus níveis de glicose no sangue e ajustar a sua dose de insulina em conformidade. Contudo, isto representa um inconveniente para o paciente e existe um custo significativo envolvido. A simplificação do número de medições de glicose necessárias deverá conduzir a uma melhoria de cumprimento, auto-titulação de insulina apropriada e benefícios a longo-prazo associados a um bom controlo glicémico (Tabela 1).^[46] Medir a glicose no sangue uma vez por semana antes do pequeno-almoço e ajustar a dose de insulina degludec não foi inferior a um algoritmo “step-wise”. Caso seja adotado, reduzirá o tempo, inconveniência e custo da auto-medição de glicose no sangue dando a capacidade aos pacientes de “auto-tratarem” a sua diabetes.

Tabela 1. Algoritmos de Titulação da Insulina Utilizados no Ensaio Clínico, “BEGIN: Once Simple Use”^[46]

Auto-medição da glicose no sangue antes do pequeno-almoço (mmol/L)	Ajuste da Dose	
	Insulina degludec simples (U)*	Insulina degludec “step-wise” (U)†
<3.1	-4	-4
>3.1 to 3.9		-2
>3.9 to 5.0	0	0
>5.0 to 7.0	+4	+2
>7.0 to 8.0		+4
>8.0 to 9.0		+6
>9.0		+8

* Com base numa medição única antes do pequeno-almoço no dia da titulação
† Com base na medição mais baixa durante 3 dias consecutivos

Dados de Philis-Tsimikas A, et al.^[37]

Tratamento da T2DM Avançada

Na T2DM, a função da célula- β continua a diminuir e o controlo glicémico degrada-se mesmo com a terapia com insulina basal. Ao longo dos tempos, é pouco provável que os alvos glicémicos sejam atingidos com a utilização da insulina basal, pelo que as injeções antes de uma refeição serão necessárias. O controlo da hiperglicemia pós-prandial exigiu de uma forma geral a utilização de análogos de insulina de ação rápida em conjunto com a terapia de insulina basal (terapia basal-bólus ou regime basal-prandial).^[4,17]

Tanto a FPG como a glicose pós-prandial contribuem para a toxicidade da glicose e para o aumento dos níveis de HbA1c, embora se considere que a FPG tenha um melhor efeito.^[17] No Estudo “Treating to Target” na Diabetes Tipo 2 (4-T), foram escolhidos aleatoriamente pacientes em terapia de metformina e sulfonilureia para receberem insulina aspart bifásica duas vezes ao dia, insulina aspart prandial 3 vezes ao dia antes das refeições, ou insulina detemir uma vez ao dia (duas se necessário) ao deitar.^[16] O controlo glicémico foi semelhante nos 3 grupos, mas os pacientes em insulina detemir ganharam menos peso corporal e menos circunferência abdominal em comparação com ambos os grupos, o bifásico e o prandial. Também os episódios de hipoglicemia foram menores no grupo em insulina basal detemir.^[16]

O estudo 4-T dá suporte às recomendações da ADA/EASD para iniciar insulina com um análogo de insulina basal de ação longa a fim de atingir um controlo glicémico através do aumento da titulação da insulina. Normalmente, a dosagem de insulina basal é aumentada em 2 unidades a cada 3 dias até que os níveis de FPG se encontrem dentro dos valores definidos (3.9-7.2 mmol/L); contudo, acima da dosagem de aproximadamente 0.5 U/kg, o controlo glicémico é menos eficaz e os episódios de hipoglicemia aumentam. No final dos 3 anos do estudo, a maioria dos pacientes necessitavam de uma intensificação de insulina.^[16,17] Várias injeções diárias de terapia basal-bólus é considerado o “gold standard” e a insulina é o único regime de tratamento para pacientes com T1DM, administrada seja por injeção ou com uma bomba de insulina.^[3] Contudo, a utilização de 1 dose prandial em conjunto com insulina basal (terapia “bolus plus”) é muitas vezes suficiente para atingir os alvos glicémicos na T2DM.^[17] Além disso, na T2DM, a utilização de insulina pré-misturada (taxa fixa de insulina basal e prandial numa só injeção) foi demonstrada no estudo 4-T como sendo quase tão eficaz como a terapia basal-bólus em atingir o controlo glicémico (HbA1c <53 mmol/mol; <7.0%), mas com uma incidência maior de episódios de hipoglicemia.^[17]

Novas Opções de Combinação Injetável com Insulinas Basais

As insulinas basais podem ser combinadas com qualquer agente anti-hiperglicémico, seja oral ou injetável. A GLP-1 é uma hormona incretina dependente da glicose que aumenta a libertação de insulina e diminui a secreção da glucagon. [47,48] De salientar que, o mecanismo fisiológico de *feedback* da glucagon para neutralizar a hipoglicemia não é afetado. Os agonistas de recetor GLP-1 estimulam os recetores GLP-1, produzem um controlo glicémico constante e têm uma baixa incidência de episódios de hipoglicemia. [49-54] Os agonistas de recetor GLP-1 também apresentam o benefício acrescido de causar a perda de peso corporal através de uma diminuição do apetite e inibindo a motilidade gástrica. Os agonistas de recetor GLP-1 apresentam benefícios em fatores de risco cardiovasculares, reduzindo a pressão sanguínea sistólica e melhorando os perfis dos lípidos. Contudo, também podem causar um pequeno mas significativo aumento do ritmo cardíaco, estando associados a efeitos gastrointestinais transitórios secundários. [49-54] Os agonistas de receptor GLP-1 e as insulinas basais possuem mecanismos de acção complementares. Quando administrados em conjunto em pacientes com T2DM, apresentam vantagens significativas, com um controlo glicémico constante, necessidade de doses mais baixas de insulina, menos episódios de hipoglicemia e perda de peso corporal ou um pequeno aumento de peso (Figura 6). [48,55-57]

	Metformina +		
	Insulina Basal	GLP-1 RA	Insulina Basal/GLP-1 RA
Célula β	Mantém células β Alivia glicotoxicidade	Melhora função da célula β	Melhoria adicional na resposta da insulina prandial
Célula α		Melhora função da célula α Mesmo com perda severa da célula β	GLP-1 RA alternativa à insulina prandial
Controlo da glicose	Reduz FPG	Reduz PPG e FPG	Redução máxima de HbA1c
Peso	Aumento de peso	Perda de peso	Aumento de peso minimizado ou evitado
Hipoglicemia	Alto risco	Baixo risco	Risco diminuído vs regime de insulina basal-bólus

Adaptado de Holst JJ, et al. *Diabetes Obes Metab.* 2012;15(1):3-14.

Figure 6. Potenciais vantagens de uma combinação de insulina basal e um agonista de recetor GLP-1. Dados de Holst JJ, et al. [56] FPG = glicemia plasmática em jejum; GLP-1 RA = Agonista recetor de peptídeo-1 semelhante a glucagon; PPG = glicemia plasmática pós-prandial

Uma opção recomendada nas diretrizes da ADA/EASD é a de tratar os pacientes com T2DM com metformina, uma insulina basal e um agonista de recetor GLP-1. [4] A co-formulação de uma insulina basal com um agonista de recetor GLP-1 tem o inconveniente de combinar dois medicamentos numa injeção. Num ensaio aberto randomizado de 26 semanas em pacientes com T2DM controlada de forma inadequada em metformina, com ou sem pioglitazona, foi comparada uma terapia combinada com uma taxa fixa de liraglutido e insulina degludec (conhecida por IDegLira) com liraglutido (1.8 mg) ou insulina degludec administrados sozinhos. [58,59] A IDegLira e a insulina degludec foram tituladas na mesma FPG de 4-5 mmol/L. A IDegLira diminuiu de forma significativa a HbA1c, mais do que a insulina degludec ou o liraglutido sozinhos. [58] Os episódios de hipoglicemia foram menores em 32% para a IDegLira vs a degludec sozinhos (Tabela 2). Para avaliar o controlo glicémico pós-prandial, foi atribuído aleatoriamente um subgrupo de 260 pacientes a um teste padrão de 4 horas com comida variada. A IDegLira e o liraglutido sozinhos reduziram mais a glicose plasmática pós-prandial que a insulina degludec sozinha. A secreção de insulina pós-prandial foi significativamente superior para a combinação vs a insulina degludec sozinha (mas semelhante ao liraglutido sozinho). De forma inversa, a glucagon pós-prandial foi diminuída com a combinação vs a insulina degludec sozinha. [59]

Tabela 2. Resultados Principais de um Ensaio Aberto, Randomizado de 26 Semanas, Paralelo com 3 Braços, em Pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2

	IDegLira	Insulina Degludec	Liraglutido
Linha de Base HbA1c	67 mmol/mol (8.3%)	67 mmol/mol (8.3%)	67 mmol/mol (8.3%)
Alteração a partir da linha de base	-20.9 mmol/mol (-1.9%)	-15.4 mmol/mol (-1.4%)	-14.3 mmol/mol (-1.3%)
% pacientes com HbA1c <53 mmol/mol (<7.0%)	81%	65%	60%
Média de alteração de peso	-0.5 kg	1.72 kg	-2.94 kg
Hipoglicemia (glicose plasmática <3.1 mmol/L e/ou necessidade de assistência)	32% menor vs insulina degludec		Muito baixa

Dados de Gough SC, et al.^[58]

Preocupações de Segurança

Risco Aumentado de Cancro Com Insulina Basal

Têm-se levantado preocupações sobre o risco de cancro causado tratamento com insulina basal em pacientes com T2DM.^[10,60] A obesidade e a diabetes são ambas reconhecidas como fatores de risco para o desenvolvimento de cancro.^[10] A “European Medicines Agency (EMA)” procedeu recentemente a uma revisão dos dados de segurança da insulina glargina e o risco de cancro com base em estudos junto da população e em literatura científica.^[60]

Globalmente, a EMA concluiu que os dados não indicavam um risco aumentado de cancro, não existindo nenhum mecanismo conhecido através do qual a insulina glargina pudesse causar cancro e o risco de cancro não foi constatado em estudos laboratoriais.^[60] Para além disso, não se verificou qualquer evidência no aumento das taxas de cancro em pacientes acompanhados durante mais de 6 anos comparando a insulina glargina com os cuidados padrão.^[61]

Risco Cardiovascular

A “Food and Drug Administration (FDA)” dos Estados Unidos introduziu um requisito para grandes ensaios clínicos a longo prazo de avaliação de risco cardiovascular para quaisquer novas terapias com anti-hiperglicémicos.^[62] O Ensaio “Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention (ORIGIN)”, com uma média de acompanhamento de 6.2 anos, comparou a insulina glargina com os cuidados padrão em pacientes com fatores de risco cardiovasculares e T2DM, com anomalia da glicemia em jejum, ou tolerância diminuída à glicose.^[61] A insulina glargina foi titulada pelo menos uma vez por semana, tendo por objetivo um nível de FPG menor que 5.3 mmol/L. Após 1 ano, 50% dos pacientes a quem era administrada a insulina glargina tinham atingido o seu objetivo de FPG, tendo-se mantido consistente durante o estudo. Por outro lado, apenas 11% dos pacientes em cuidados padrão necessitavam de insulina no final do estudo. Os resultados cardiovasculares foram semelhantes nos 2 regimes, havendo um efeito neutro para cancro.^[61] A insulina glargina aumentou o risco de hipoglicemia mas o risco absoluto foi baixo (0.7 severo e 11 de episódios suspeitos ou confirmados de 100-pessoas por ano), havendo um aumento de peso corporal. Os autores concluíram que não deverá haver alterações nos procedimentos de cuidados padrão recomendados pelas organizações, tais como a ADA/EASD.^[61]

Num estudo retrospectivo feito a pacientes de uma grande área urbana Europeia, 4990 pacientes com T2DM com insulina glargina prescrita, foram seguidos relativamente a mortalidade, com uma média de acompanhamento de 4.7 anos (23179 pessoas por ano).^[63] Verificaram-se 521 óbitos por causas cardiovasculares e 366 óbitos por outras causas. A insulina glargina diminuiu de forma significativa o risco cardiovascular e de mortalidade mas não o risco de acidente vascular cerebral, apoiando o conceito que os análogos da insulina basal têm benefícios macrovasculares na T2DM.^[63] Está a decorrer um ensaio comparativo sobre a segurança cardiovascular da insulina degludec vs a insulina glargina em indivíduos com T2DM com alto risco de episódios cardiovasculares (DEVOTE), tendo uma data estimada de conclusão para 2018.^[36]

Outros Análogos da Insulina Basal em Desenvolvimento

Há dois análogos da insulina basal de longa ação em ensaios clínicos avançados: a glargina U300 e a peglispro (anteriormente conhecida por LY2605541).

A insulina glargina U300 (300 U/mL) é uma nova alta concentração de insulina glargina padrão (ou seja, 100 U/mL).^[29] Seguindo o modo de injeção subcutânea, a glargina U300 forma um depósito mais pequeno e compacto, com uma área de superfície mais pequena que a insulina glargina padrão (100 U/mL), resultando numa libertação gradual e prolongada e num perfil de tempo de ação estável e mais prolongado, com um controlo glicémico superior a 24 horas.^[18,29] A glargina U300 tem uma variabilidade baixa entre os pacientes e deverá permitir uma titulação mais fácil a fim de atingir o objetivo. Tem o mesmo ingrediente ativo que a glargina padrão e é metabolizada da mesma forma.^[18,29] É esperado, assim, que o perfil de segurança da glargina U300 seja semelhante ao estabelecido com a glargina padrão (100 U/mL) durante a última década.

Os resultados da fase 3 dos ensaios clínicos “treat-to-target” demonstraram uma redução significativa nos episódios de hipoglicemia noturna durante um período de 6 meses, sem alteração do peso corporal, entre a glargina U300 e a glargina padrão (100 U/mL).^[18] Num estudo multicêntrico aberto de 6 meses, a incidência de qualquer hipoglicemia noturna foi de 30.5% com U300 vs 41.6% com glargina U100. A incidência de qualquer episódio de hipoglicemia (71.5% vs 79.3%, respetivamente) também foi mais baixa com a U300 vs a glargina padrão. Não existiram diferenças entre os regimes de tratamento relativamente à incidência de episódios adversos severos.^[64]

A insulina peglispro tem uma componente de polietilenoglicol 20-kDa agregada à insulina lispro. Os resultados dos grandes tamanhos moleculares em absorção de depósito reduzida e eliminação. A duração da ação da peglispro é superior a 36 horas com uma variabilidade glicémica interdiária e intradiária baixa.^[18,65,66] O aumento em tamanho parece alterar a distribuição da peglispro e pode aumentar os níveis de insulina hepática relativamente aos encontrados no músculo e gordura, refletindo de uma forma mais clara a veia porta superior vs os níveis de circulação sistémica encontrados fisiologicamente. Num estudo de 12 semanas, randomizado, aberto de 2 fases em pacientes com T2DM, a hipoglicemia noturna foi reduzida em 48% com a peglispro vs a glargina durante um período de 12 semanas.^[18,66] O peso corporal foi também reduzido (peglispro, -0.6 kg vs glargina +0.3 kg, respetivamente) e a peglispro demonstrou uma variabilidade intradiária reduzida relativamente à glargina (100 U/mL).^[18] Embora os episódios adversos tenham sido semelhantes em ambos os regimes, as enzimas hepáticas subiram de forma significativa com a peglispro.^[66] A insulina peglispro encontra-se presentemente na fase 3 dos ensaios clínicos.^[67]

O “Desafio da Insulina” na Prática Clínica - Inércia Clínica

O controlo da glicose e a sua influência nos resultados dos pacientes é preponderante, mas existe relutância não só por parte dos pacientes como também dos clínicos em iniciar um tratamento de insulina.^[68-73] No estudo observacional “SOLVE”,^[31] a média dos níveis de pré-insulina na HbA1c antes do tratamento com uma dose diária de insulina detemir iniciada era de 74.0 mmol/mol (8.9%), e os pacientes com T2DM tinham diabetes em média há 10 anos.^[31] Num estudo de coorte retrospectivo em mais de 80000 pacientes com T2DM, a média dos níveis de HbA1c quando se iniciava a insulina eram de 72-82.5 mmol/mol (8.7% - 9.7%).^[74] Estes pacientes tiveram um controlo glicémico insuficiente durante mais de 7 anos antes da intensificação do tratamento com insulina.^[74] O reconhecimento de um problema clínico mas a falha em disponibilizar o tratamento mais apropriado foi denominado de “inércia clínica.”^[70]

Atitudes dos Pacientes

O estudo “Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD)” é um estudo que se encontra a decorrer relativamente à qualidade dos cuidados e de autoterapêutica em pacientes com T2DM nos Estados Unidos.^[69,70] Aproximadamente um terço dos pacientes prescritos com insulina ou não a iniciaram ou nunca tiveram uma prescrição subsequente.^[69] Uma amostra aleatória destes pacientes não aderentes foi estudada em conjunto com uma amostra de pacientes aderentes com T2DM (pelo menos 1 renovação da prescrição de insulina). Existiam diferenças significativas entre as atitudes dos pacientes não aderentes e os aderentes (Tabela 3). Os pacientes não aderentes sentiam frequentemente a responsabilidade da sua patologia encarando-a como sua própria falha e a insulina iria apenas causar complicações acrescidas. A relação risco-benefício da insulina não foi explicada de forma adequada e muitos pacientes colocam em consideração a redução da sua insulina como um objetivo principal.

Outros estudos também revelaram que os pacientes tinham uma visão negativa relativamente à intensificação do tratamento, vendo isso como uma falha pessoal.^[75] Mostravam-se mais preocupados em diminuir do que em aumentar o seu tratamento. Os pacientes encaravam a intensificação (reforço) como um risco acrescido para complicações mais do que uma redução de risco futuro.^[75] O estudo “The Diabetes Attitudes, Wishes and Needs (DAWN)” avaliou atitudes relativamente à insulino-terapia nos pacientes com T2DM, médicos e enfermeiros em 13 países diferentes.^[71] As atitudes divergiam de forma significativa nos vários países, mas muitos pacientes culpavam-se se tinham que iniciar a insulino-terapia. No estudo recente DAWN2, aproximadamente 40% dos pacientes (18.6%-64.9%) referiam que a sua medicação interferia com a sua capacidade de ter uma vida normal.^[76] Num inquérito a adultos em tratamento com insulina com T1DM e T2DM em 8 países, 35% das respostas referiam que no último mês, num dia ou em mais, a injeção de insulina foi esquecida ou não administrada de acordo com a prescrição.^[68]

Tabela 3. Respostas de Inquéritos a Pacientes Primários não Aderentes e Aderentes com T2DM Recentemente Prescritos com Insulina

Contrastes Significativos das Respostas às Perguntas	Não-Aderentes (%)	Aderentes (%)
Declararam preocupação moderada/extrema (vs nada ou pouco preocupados) relativamente à insulina		
A sua capacidade em fazer ajustes à dosagem	41	12
De que forma as injeções de insulina podem afetar negativamente a sua vida social	38	18
Um impacto negativo no seu trabalho (se trabalha fora de casa)	33	8
As injeções de insulina são dolorosas	30	15
Possíveis efeitos secundários por se injetar a si próprio	44	12
As injeções de insulina fazem com que tenha uma baixa glicose no sangue	43	16
Interações e Comunicação do Prestador de Cuidados		
Os riscos e os benefícios não foram muito bem ou nada bem (vs ligeiramente bem ou muito bem) explicados	55	39
Conhecimentos de saúde não adequados: algumas vezes, frequentemente, ou sempre (vs nunca ou raramente) têm problemas no estudo sobre a patologia devido à dificuldade de compreensão da informação escrita (sem incluir os problemas relacionados com falta de visão)	51	30
De que forma foi ministrada a formação sobre a auto-gestão de insulina		
Formação ministrada pelo médico	2	17
Em grupos de auto-gestão de insulina	8	40
Formação ministrada por enfermeiro/a	6	43

Dados de Karter AJ, et al.^[69]

Atitudes dos Profissionais de Saúde

O estudo TRIAD também estudou as atitudes dos profissionais de saúde e as razões pelas quais existe uma relutância na intensificação do tratamento e no início da insulino-terapia (Tabela 4).^[70] As diretrizes recomendam uma abordagem individualizada aos objetivos a atingir com a glicemia, o que pode deixar os profissionais de saúde num dilema sobre quando iniciar a insulino-terapia num paciente específico. Para melhorar o controlo glicémico, é necessária mais formação e aconselhamento ao paciente relativamente à insulina e à sua autogestão.^[70] O estudo DAWN revelou que mais de metade dos profissionais de saúde adiavam a insulino-terapia até ser absolutamente necessária, mas este valor era menor junto dos especialistas em diabetes.^[71] No estudo recente DAWN2, levado a cabo sobretudo *online* e por telefone, aproximadamente 16000 indivíduos em 17 países foram interrogados utilizando elementos do estudo DAWN original. A maioria (entre 61.4% e 92.9%) dos profissionais de saúde consideravam que os pacientes com diabetes necessitavam de melhorar as atividades de autogestão, com uma monitorização da glicose diferente na maioria dos países (variando entre 29.3%-92.1%)^[76] Até um terço dos profissionais de saúde não tinham formação oficial sobre diabetes, sendo reconhecida a necessidade de mais recursos para enfermeiros especialistas, no campo académico e na formação profissional para ultrapassar a inércia clínica.^[76]

Tabela 4. Respostas de Inquéritos a Profissionais de Saúde para Iniciar Insulina em Pacientes com T2DM e Controlo Insuficiente

Atitudes dos Profissionais de Saúde	%
Motivos para ajustar os objetivos da glicemia *	
Esperança Idade/vida	54
Capacidade de auto-gestão devido a capacidades cognitivas	35
Comorbilidades clínicas	34
Capacidade de auto-gestão devido ao nível de instrução/conhecimentos de saúde	34
Motivos para iniciar insulina*	
Falha em atingir os objetivos para a glicemia utilizando outras terapias	83
Contra-indicações com agentes orais	27
Efeitos secundários com agentes orais	23
Perceção sobre as razões dos pacientes p/ recusarem o início da insulina *	
Receio de injeções	97
Creem que a insulina poderá significar que pioram, cegam, falecem precocemente, etc.	38
Inconvenientes devido às injeções e à auto-monitorização da glicose no sangue	22
Perceção sobre as razões dos pacientes p/ recusarem continuar ou aderirem pouco à insulina *	
Inconvenientes devido às injeções e à auto-monitorização da glicose no sangue	34
Receio de hipoglicemia	30
Desconforto com injeções	28
Falta de capacidade de auto-gestão com insulina	15
Motivos para decidir não iniciar a insulino terapia*	
Recusa ou resistência do paciente	64
Preocupação sobre as competências de auto-gestão do doente	43
Desconforto com injeções	28

* Foi solicitado aos prestadores de Cuidados Primários que seleccionassem mais que 1 resposta, assim, proporcionalmente não são atingidos os 100%.

Dados de Ratanawongsa N, et al.^[70]

Receio de Hipoglicemia

O receio de hipoglicemia é uma razão comum em ambos os grupos, tanto profissionais de saúde como pacientes, para adiarem o tratamento com insulina.^[77] A hipoglicemia está associada a custos elevados não só para os doentes como para os sistemas de cuidados de saúde. A utilização de medicamentos que permitam atingir um bom controlo glicémico que apresentem um baixo risco de causar episódios de hipoglicemia deve ser a prioridade.^[77,78]

A redução da incidência de hipoglicemia noturna constitui uma vantagem importante nos análogos da insulina basal.^[78] Também melhoram o cumprimento do paciente a longo prazo, melhoram o controlo glicémico e reduzem a incidência de complicações.^[77,78] Para além disso, com nos análogos de insulina basal de ação ultra longa, é mantida a eficácia glicémica mesmo que os pacientes não administrem uma injeção.^[25]

A insulina também conduz a um aumento de peso corporal nos pacientes que já apresentem excesso de peso. O receio de hipoglicemia pode resultar numa ingestão alimentar acrescida como defesa para evitar episódios de hipoglicemia, agravando a patologia.^[77] Ao longo do tempo, uma hiperglicemia severa resulta num aumento de episódios cardiovasculares.^[79]

Receio das Injeções

O receio das injeções foi referido por 13% dos pacientes como sendo uma razão para falharem o início da insulina.^[69] Os pacientes com diabetes preferem a facilidade de ter canetas de insulina comparativamente à insulina administrada utilizando seringas, sendo que o cumprimento melhora quando os pacientes passam de ampolas e seringas para canetas de insulina. As melhorias com a utilização de canetas de insulina, tais como as funções da memória, devem beneficiar os pacientes que necessitam de dosagem basal-bólus.^[69]

Relutância no Aumento da Titulação da Insulina Basal

Os resultados do grande estudo observacional SOLVE, com uma dose diária de insulina detemir, verificaram que existia uma relação dose-efeito (U-shaped) entre a dose inicial de insulina e o fim do estudo de HbA1c.^[31] Os níveis de HbA1c eram mais baixos em pacientes com T2DM com indicações de doença menos desenvolvida e/ou resistência à insulina. Isto sugere que as doses iniciais de insulina não foram aumentadas de forma suficientemente rápida, enquanto que os pacientes com níveis de HbA1c inicialmente elevados foram tratados de forma intensiva com insulina basal.^[31]

Selecionar sem Adiamento um Regime Adequado de Insulina para Pacientes com T2DM

O ideal será o profissional de saúde e o paciente estarem de acordo quanto ao alvo glicêmico personalizado e à estratégia de tratamento individualizado necessária.^[4,5,80] Devem ser tidas em consideração outras doenças. As complicações microvasculares são difíceis de reverter, assim, pode ser acordada uma terapia menos intensiva e um alvo glicêmico mais baixo em pacientes que já têm tais sintomas. Contudo, a progressão da retinopatia diabética pode ser limitada através de um alvo HbA1c rigoroso. As diretrizes para a T2DM recomendam insulina inicialmente quando os pacientes têm níveis altos de HbA1c (>75 mmol/mol; >9%) com sintomas de hiperglicemia, sendo que a insulina é essencial no caso de existir cetoacidose diabética.^[4,5,21] Uma vez que o controle glicêmico seja atingido, então, poderá fazer-se uma abordagem de “step-down” para a redução da dosagem de insulina.^[80]

No entanto, a insulina é utilizada sobretudo quando o tratamento de primeira linha com metformina e dupla ou tripla terapias para atingir o alvo glicêmico falharam (abordagem “step-up”) (Figura 7). Nesses pacientes e naqueles que estão acima do alvo com T2DM prolongada, é recomendada uma injeção diária de insulina basal administrada à noite, em conjunto com as suas terapias anti-hiperglicêmicas.^[4,5] Foi demonstrado que a injeção subcutânea à noite com insulina NPH causa menos aumento de peso corporal e tem uma menor incidência de episódios hipoglicêmicos do que a administração durante o dia.^[81] O paciente deve ser instruído para auto-monitorizar a glicose no sangue e a dose de insulina ajustada a fim de minimizar a ocorrência de episódios hipoglicêmicos. Devem ser prescritos os análogos da insulina basal preferencialmente à insulina NPH, uma vez que apresentam uma incidência significativamente mais baixa de hipoglicemia, ou quando se verificaram episódios de hipoglicemia com insulina NPH.^[4,5,16,17,27,82] É provável que à medida que a função da célula- β continua a diminuir, os alvos glicêmicos não serão atingidos com uma insulina basal, e as injeções de insulina antes/à refeição serão necessárias. O controle da hiperglicemia pós-prandial necessita geralmente da utilização de análogos de insulina de ação rápida em conjunto com uma terapia de insulina basal (terapia basal-bólus ou regime basal-prandial).^[4,17]

Uma intensificação subsequente utilizando uma injeção prandial única ou uma insulina pré-misturada antes/com a refeição principal garante alcançar o controle glicêmico (regime basal plus).^[73,80] Pode ser necessária uma titulação de insulina prandial antes/com qualquer refeição (regime basal-bólus) para atingir o alvo glicêmico, mas tal tem que ser ponderado relativamente à ocorrência de hipoglicemia.^[4] Com a introdução de terapêuticas baseadas na incretina, pode ser possível atingir o controle glicêmico sem ter que se evoluir para as injeções de insulina antes de cada refeição.

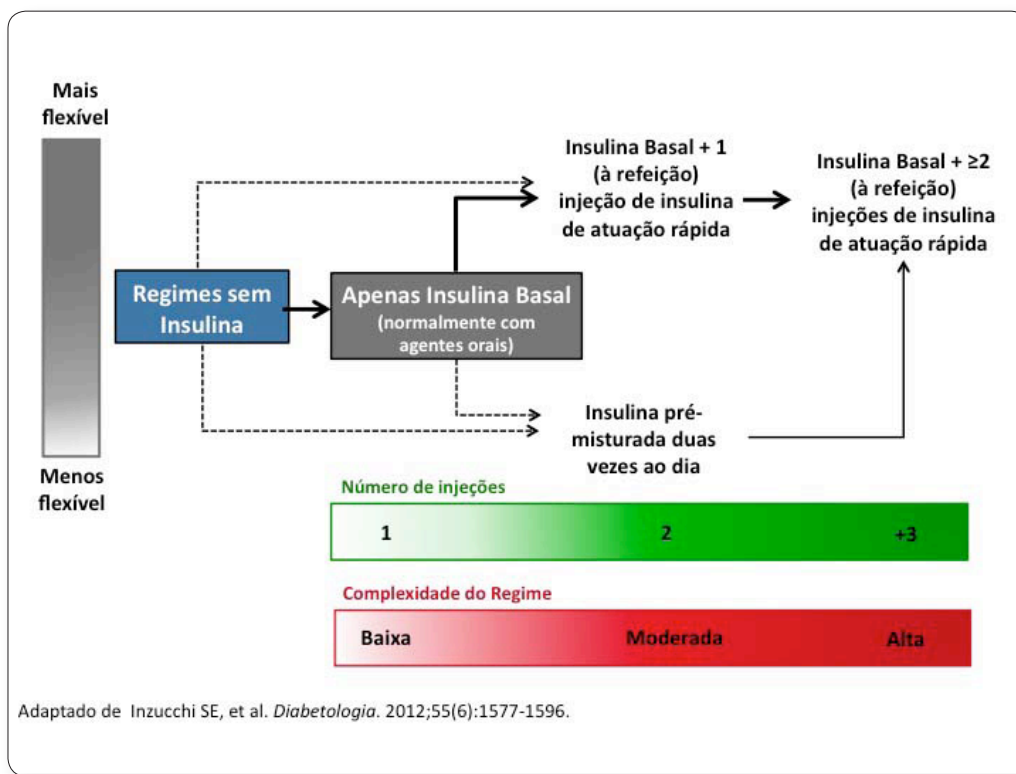


Figura 7. Declaração da posição da “American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes” sobre a insulina na diabetes mellitus tipo 2. Dados de Inzucchi SE, et al.^[4]

As diretrizes recomendam a utilização de insulina basal com uma tiazolidinediona ou uma mimética da incretina, seguindo para uma estratégia de insulina mais complexa, normalmente com a combinação de 1 ou 2 agentes não insulínicos, se os alvos de HbA1c não forem atingidos.

Conclusões e Perspetiva

O desenvolvimento de análogos da insulina de longa e curta ação melhoraram a gestão dos níveis de glicose em ambos os pacientes, tanto com T1DM como com T2DM. O normal na T1DM é gerir a FPG através de um nível relativamente constante de insulina basal e de insulina antes das refeições para gerir os níveis de glicose pós-prandial. Este poderá ser eventualmente o regime de tratamento em muitos pacientes com T2DM à medida que a sua doença se agrava, mas com o desenvolvimento de novas classes terapêuticas tais como a mimética da incretina, que pode ser combinada com análogos da insulina basal, isto poderá não ser mais o caso.

O cumprimento do controlo glicémico intensivo deve ser aumentado com novos métodos tais como canetas de memória a fim de ajudar o paciente na sua gestão da insulina. Mais recursos na informação ao paciente para incentivar a sua auto-monitorização da glicose em jejum, o reconhecimento da hipoglicemia e uma ida regular aos cuidados clínicos de saúde, tudo deverá ajudar a atingir o controlo glicémico. Os novos análogos da insulina basal, com uma baixa variabilidade no paciente, maior semivida e uma incidência baixa de episódios de hipoglicemia, podem também incentivar não só os profissionais de saúde como os pacientes com diabetes a iniciar a utilização de insulina, mais cedo, como uma intervenção terapêutica a fim de atingir alvos glicémicos mais apertados de forma a prevenir ou pelo menos a adiar complicações cardiovasculares a longo-prazo.

REFERÊNCIAS

- Owens DR. Insulin preparations with prolonged effect. *Diabetes Technol Ther.* 2011;13(Suppl 1):S5-14.
- Rotella MC, Pala L, Mannucci E. Role of insulin in the type 2 diabetes therapy: past, present and future. *Int J Endocrinol Metab.* 2013;11(3):137-144.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Clinical Guideline 15: Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults. July 2004. <http://www.nice.org.uk/CG015NICEguideline> Accessed June 12, 2014.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia 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). *Diabetologia.* 2012;55(6):1577-1596.
- Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' comprehensive diabetes management algorithm 2013 consensus statement--executive summary. *Endocr Pract.* 2013;19(3):536-557.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). The management of type 2 diabetes. <http://www.nice.org.uk/guidance/CG66> Accessed June 12, 2014.
- Cander S, Dizdar OS, Oz Gul O, et al. Comparison of efficacy and safety of once- versus twice-daily insulin detemir added on to oral antidiabetics in insulin-naive type 2 diabetes patients: 24-week, crossover, treat to target trial in a single center. *Prim Care Diabetes.* 2014 Feb 9. [Epub ahead of print]
- Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2005;353(25):2643-2653.
- Fullerton B, Jeitler K, Seitz M, et al. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2:CD009122.
- Evans M, Schumm-Draeger PM, Vora J, King AB. 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.
- Zoungas S, Chalmers J, Ninomiya T, et al; ADVANCE Collaborative Group. Association of HbA1c levels with vascular complications and death in patients with type 2 diabetes: evidence of glycaemic thresholds. *Diabetologia.* 2012;55(3):636-643.
- 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.
- 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). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352(9131):837-853.
- 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.
- Stark Casagrande S, Fradkin JE, Saydah SH, Rust KF, Cowie CC. The prevalence of meeting A1C, blood pressure, and LDL goals among people with diabetes, 1988-2010. *Diabetes Care.* 2013;36(8):2271-2279.
- 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.
- Garber AJ. Methods to enhance delivery of prandial insulin and basal-prandial insulin. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(Suppl 1):11-17.
- Owens DR, Matfin G, Monnier L. Basal insulin analogues in the management of diabetes mellitus: what progress have we made? *Diabetes Metab Res Rev.* 2014;30(2):104-119.
- Wakil A, Atkin SL. Efficacy and safety of ultra-long-acting insulin degludec. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2012;3(2):55-59.
- 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.
- European Medicines Agency. Lantus (insulin glargine) summary of product characteristics. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000284/human_med_000882.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 Accessed June 12, 2014.
- Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM Jr, Park GD, Donley DW, Edwards MB. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care.* 2001;24(4):631-636.
- 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.
- Heise T, Hermanski L, Nosek L, Feldman A, Rasmussen S, Haahr H. Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(9):859-864.
- Heise T, Nosek L, Bottcher SG, Hastrup H, Haahr H. 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.
- Jonassen I, Havelund S, Hoeg-Jensen T, Steensbaard DB, Wahlund PO, Ribel U. Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin. *Pharm Res.* 2012;29(8):2104-2114.
- Garber AJ. Treat-to-target trials: uses, interpretation and review of concepts. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(3):193-205.
- Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J; Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2003;26(11):3080-3086.
- Steintraesser A, Schmidt R, Bergmann K, Dahmen R, Becker RH. Investigational new insulin glargine 300 U/ml has the same metabolism as insulin glargine 100 U/ml. *Diabetes Obes Metab.* 2014 Feb 26. [Epub ahead of print]
- European Medicines Agency. Levemir (insulin detemir) summary of product characteristics. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000528/human_med_000884.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 Accessed June 12, 2014.
- Khunti K, Caputo S, Damci T, et al; SOLVE Study Group. The safety and efficacy of adding once-daily insulin detemir to oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes in a clinical practice setting in 10 countries. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(12):1129-1136.
- 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;7:CD006383.
- Pedersen-Bjergaard U, Kristensen PL, Beck-Nielsen H, et al. The effect on insulin analogues on the risk of severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes and recurrent severe hypoglycaemia: the HypoAna trial. *Diabetologia.* 2013;56(Suppl):Abstract 189.
- Agesen RM, Kristensen PL, Beck-Nielsen H, et al. Effect of insulin analogues on frequency of mild hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes and recurrent severe hypoglycaemia: the prospective, controlled HypoAna trial. *Diabetologia.* 2013;56(Suppl):Poster 585.
- European Medicines Agency. Tresiba (insulin degludec) summary of product characteristics. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002498/human_med_001609.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 Accessed June 12, 2014.
- ClinicalTrials.gov. A trial comparing cardiovascular safety of insulin degludec versus insulin glargine in subjects with type 2 diabetes at high risk of cardiovascular events (DEVOTE). Updated June 23, 2014. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01959529>. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01959529> Accessed June 12, 2014.
- Ratner RE, Gough SC, Mathieu C, et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(2):175-184.

38. Rodbard HW, Gough S, Lane W, Korsholm L, Bretler DM, Handelsman Y. Reduced risk of hypoglycemia with insulin degludec versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes requiring high doses of basal insulin: a meta-analysis of 5 randomized begin trials. *Endocr Pract*. 2014;20(4):285-292.
39. Mathieu C, Hollander P, Miranda-Palma B, et al; NN1250-3770 (BEGIN: Flex T1) Trial Investigators. Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN: Flex T1): a 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):1154-1162.
40. Meneghini L, Atkin SL, Gough SC, et al; NN1250-3668 (BEGIN FLEX) Trial Investigators. The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: a 26-week, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(4):858-864.
41. European Medicines Agency. Ryzodeg (insulin degludec/insulin aspart in the ratio 70/30) summary of product characteristics. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002499/WC500139011.pdf Accessed June 12, 2014.
42. De Rycke A, Mathieu C. Degludec - first of a new generation of insulins. *Eur Endocrinol*. 2011;7:84-87.
43. Setter SM, Corbett CF, Campbell RK, White JR. Insulin aspart: a new rapid-acting insulin analog. *Ann Pharmacother*. 2000;34(12):1423-1431.
44. Hirsch IB, Bode B, Courreges JP, et al. Insulin degludec/insulin aspart administered once daily at any meal, with insulin aspart at other meals versus a standard basal-bolus regimen in patients with type 1 diabetes: a 26-week, phase 3, randomized, open-label, treat-to-target trial. *Diabetes Care*. 2012;35(11):2174-2181.
45. Bode BW, Chaykin LB, Sussman AM, et al. Efficacy and safety of insulin degludec 200 U/ML and insulin degludec 100 U/ML in patients with type 2 diabetes (Begin: Compare). *Endocr Pract*. 2014 Feb 11. [Epub ahead of print]
46. Philis-Tsimikas A, Brod M, Niemeyer M, Ocampo Francisco AM, Rothman J. Insulin degludec once-daily in type 2 diabetes: simple or step-wise titration (BEGIN: once simple use). *Adv Ther*. 2013;30(6):607-622.
47. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab*. 2006;3(3):153-165.
48. Ahrén B. Insulin plus incretin: a glucose-lowering strategy for type 2-diabetes. *World J Diabetes*. 2014;5(1):40-51.
49. Gallwitz B. The evolving place of incretin-based therapies in type 2 diabetes. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(7):1207-1217.
50. Davidson JA. Incorporating incretin-based therapies into clinical practice: differences between glucagon-like peptide 1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(12 Suppl):S27-S37.
51. Vilsboll T, Garber AJ. Non-glycaemic effects mediated via GLP-1 receptor agonists and the potential for exploiting these for therapeutic benefit: focus on liraglutide. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(Suppl 2):41-49.
52. Davidson JA. Incretin-based therapies: focus on effects beyond glycaemic control alone. *Diabetes Ther*. 2013;4(2):221-238.
53. Montanya E. A comparison of currently available GLP-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13(10):1451-1467.
54. Petrie JR. The cardiovascular safety of incretin-based therapies: a review of the evidence. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12:130.
55. Vora J. Combining incretin-based therapies with insulin: realizing the potential in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(Suppl 2):S226-S232.
56. Holst JJ, Vilsboll T. Combining GLP-1 receptor agonists with insulin: therapeutic rationales and clinical findings. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15:3-14.
57. Gallwitz B, Bretzel RG. How do we continue treatment in patients with type 2 diabetes when therapeutic goals are not reached with oral antidiabetes agents and lifestyle? Incretin versus insulin treatment. *Diabetes Care*. 2013;36(Suppl 2):S180-S189.
58. Gough SC, Buse JB, Woo VC, et al. IDegLira, a novel fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide, is efficacious and safe in subjects with type 2 diabetes: a large, randomised phase 3 trial. *Diabetologia*. 2013;56(Suppl):Abstract 219.
59. Holst JJ, Buse J, Gough SCL, et al. A novel fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide improves postprandial glycaemic control in patients with type 2 diabetes: results from a standardised meal test. *Diabetologia*. 2013;56(Suppl):Poster 901.
60. European Medicines Agency. Outcome of review of new safety data on insulin glargine. Data from population-based studies and the scientific literature do not indicate an increased risk of cancer. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2013/05/WC500143823.pdf Accessed June 12, 2014.
61. 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.
62. US Food and Drug Administration. FDA announces new recommendations on evaluating cardiovascular risk in drugs intended to treat type 2 diabetes. 2008. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2008/ucm116994.htm> Accessed July 3, 2014.
63. Ioacara S, Guja C, Ionescu-Tirgoviste C, et al. Cardiovascular mortality in type 2 diabetes patients with incident exposure to long-acting insulin analogues. *Diabetologia*. 2013;56(Suppl):Abstract 199.
64. Yki-Järvinen H, Bergensta R, Ziemer M, et al. An investigational new insulin U300: glucose control and hypoglycemia in people with type 2 diabetes on basal insulin and OADs (EDITION II). Program and abstracts of 2013 World Diabetes Congress; December 2-6, 2013; Melbourne, Australia. Abstract OP0075.
65. Rosenstock J, Bergenstal RM, Blevins TC, et al. Better glycaemic control and weight loss with the novel long-acting basal insulin LY2605541 compared with insulin glargine in type 1 diabetes: a randomized, crossover study. *Diabetes Care*. 2013;36(3):522-528.
66. Bergenstal RM, Rosenstock J, Arakaki RF, et al. A randomized, controlled study of once-daily LY2605541, a novel long-acting basal insulin, versus insulin glargine in basal insulin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(11):2140-2147.
67. ClinicalTrials.gov. A study comparing LY2605541 with insulin glargine as basal insulin treatment. Updated May 16, 2014. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01894568>. Accessed June 12, 2014.
68. Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LF, Schumm-Draeger PM. Factors associated with injection omission/non-adherence in the Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(12):1081-1087.
69. 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.
70. Ratanawongsa N, Crosson JC, Schillinger D, Karter AJ, Saha CK, Marrero DG. Getting under the skin of clinical inertia in insulin initiation: the Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD) Insulin Starts Project. *Diabetes Educ*. 2012;38(1):94-100.
71. Peyrot M, Rubin <http://www.xnxx.com/tags/RR>, Lauritzen T, et al; International DAWN Advisory Panel. Resistance to insulin therapy among patients and providers: results of the cross-national Diabetes Attitudes, Wishes, and Needs (DAWN) study. *Diabetes Care*. 2005;28(11):2673-2679.
72. Nicolucci A, Kovacs Burns K, Holt RI, et al; DAWN2 Study Group. Diabetes Attitudes, Wishes and Needs second study (DAWN2™): cross-national benchmarking of diabetes-related psychosocial outcomes for people with diabetes. *Diabet Med*. 2013;30(7):767-777.
73. Mosenzon O, Raz I. Intensification of insulin therapy for type 2 diabetic patients in primary care: basal-bolus regimen versus pre-mixed insulin analogs: when and for whom? *Diabetes Care*. 2013;36(Suppl 2):S212-S218.
74. Khunti K, Wolden ML, Thorsted BL, Andersen M, Davies MJ. Clinical inertia in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study of more than 80,000 people. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3411-3417.
75. Grant RW, Pabon-Nau L, Ross KM, Youatt EJ, Pandiscio JC, Park ER. Diabetes oral medication initiation and intensification: patient views compared with current treatment guidelines. *Diabetes Educ*. 2011;37(1):78-84.

76. Holt RI, Nicolucci A, Kovacs Burns K, et al; DAWN2 Study Group. Diabetes Attitudes, Wishes and Needs second study (DAWN2™): cross-national comparisons on barriers and resources for optimal care--healthcare professional perspective. *Diabet Med*. 2013;30(7):789-798.
77. Ahrén B. Avoiding hypoglycemia: a key to success for glucose-lowering therapy in type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag*. 2013;9:155-163.
78. Gordon J, Evans M, McEwan P, Bain S, Vora J. Evaluation of insulin use and value for money in type 2 diabetes in the United Kingdom. *Diabetes Ther*. 2013;4(1):51-66.
79. Zhao Y, Campbell CR, Fonseca V, Shi L. Impact of hypoglycemia associated with antihyperglycemic medications on vascular risks in veterans with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(5):1126-1132.
80. Paschou SA, Leslie RD. Personalizing guidelines for diabetes management: twilight or dawn of the expert? *BMC Med*. 2013;11:161.
81. Yki-Järvinen H, Kauppila M, Kujansuu E, et al. Comparison of insulin regimens in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1992;327(20):1426-1433.
82. Janka HU, Plewe G, Riddle MC, Kliebe-Frisch C, Schweitzer MA, Yki-Järvinen H. Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(2):254-259.