

# Insulinas em Portugal – Novas Respostas a Velhas Questões

## *Insulins in Portugal – New Answers to Old Issues*

J. Dores<sup>1,2</sup>, F. Rosário<sup>3,4</sup>, M. Melo<sup>5,6</sup>

1 - Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Centro Hospitalar e Universitário do Porto, Porto, Portugal.

2 - ICBAS, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto, Porto, Portugal.

3 - Serviço de Endocrinologia, Hospital da Luz, Lisboa, Portugal.

4 - Serviço de Diabetologia, Associação Protetora dos Diabéticos de Portugal, Lisboa, Portugal.

5 - Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.

6 - Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal.

### Resumo

Desde o aparecimento de insulina há quase um século, temos testemunhado uma evolução constante na sua formulação, processamento e armazenamento, bem como dos seus dispositivos de administração, no sentido de responder às necessidades percecionadas pelas pessoas com diabetes e profissionais de saúde.

Apesar dos avanços conquistados, o processo contínuo de melhoria das insulinas encontra ainda alguns obstáculos na resposta a problemas ainda percecionados por doentes e profissionais de saúde. São exemplos o receio das hipoglicemias, o aumento de peso, a inflexibilidade dos esquemas de administração, o número de administrações e o facto de ser injetável. A variabilidade intra-individual e inter-individual, constitui um problema adicional que pode contribuir para a variabilidade glicémica nefasta e o aumento inerente do risco de hipoglicemia.

O aparecimento anunciado de novas insulinas basais, insulina degludec (IDeg) e a insulina glargina 300 U (IGlar 300), com efeitos farmacodinâmicos mais previsíveis e de ação mais duradoura, cria-nos expectativa de contribuir para a redução da variabilidade glicémica individual e previsibilidade do seu efeito inter-individual, permitindo maior flexibilidade no horário de administração.

A nível das insulinas prandiais, o futuro aparecimento de uma insulina ultra-rápida, o análogo FiAsp, pode vir a potenciar as vantagens já encontradas nos análogos rápidos em relação à insulina humana.

A transmissão da experiência adquirida pelos colegas que já dispõem destas insulinas noutros países, deixam-nos com esperança de poder dar mais algumas respostas às necessidades levantadas pelas pessoas com diabetes e profissionais de saúde.

**Palavras-chave:** novas insulinas basais, insulinas prandiais, insulina aspártica ultra-rápida

### Abstract

Since insulin discovery, almost a century ago, we have witnessed a constant evolution in its formulation, manufacture and storage processes, as well in insulin administration devices, aiming to answer the needs of people living with diabetes and healthcare professionals.

Despite all the progression already achieved, the continuous process of insulin development faces some obstacles to answer some issues perceived by patients and healthcare professionals. As an example we have the fear of hypoglycemia, weight gain, inflexible administration regimen, number of administrations and the fact that it's injectable, are some of the problems identified. Intra and inter-individual variability are an additional problem that can contribute for higher glycaemic variability and consequent increase in risk of hypoglycemia.

The discovery of new basal insulins, such as insulin degludec (IDeg) and insulin glargine U300 (IGlar 300), with more predictable pharmacodynamic effects and with longer duration of action provide us some expectancy on how they can contribute to reduce individual glycaemic variability and predictability of their inter-individual effect, and by allowing more flexibility in administration time.

Regarding prandial insulins, the future launch of an ultra-rapid insulins, the insulin analogue FiAsp, can potentiate the advantages already verified with rapid analogues when compared to human insulin.

Experiences shared by colleagues from other countries that already have available these insulins in the market give us hope to better answer the needs of people with diabetes and healthcare professionals.

**Keywords:** new basal insulins, prandial insulins, ultra-fast aspartic insulin

### CORRESPONDENCE

Jorge Dores

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

Centro Hospitalar do Porto

Largo Prof. Abel Salazar

4099-001 Porto

Tel./Phone: +351 222077520

Email: jorgedores@sapo.pt

### > INTRODUÇÃO

Decorrido quase um século desde o aparecimento da insulina, que tem salvo um número incontável de pessoas com diabetes, apesar de melhorias relevantes progressivas no seu processamento e acondicionamento,

bem como nos dispositivos de administração, persistem ainda problemas por solucionar na terapêutica insulínica em Portugal.

Na sistematização desses problemas, encontramos obstáculos sentidos pelos profissionais de saúde, pelos doentes ou pelos cuidadores, sendo que alguns são percebidos por todos os intervenientes neste processo. Num artigo de opinião recentemente publicado, <sup>(1)</sup> foram encontrados diversos fatores que podem contribuir para a baixa taxa de insulinização na diabetes tipo 2, um problema universal mas que assume particular relevância em Portugal. <sup>(1)</sup>

Dos obstáculos levantados em comum pelos doentes e profissionais, os mais preponderantes são o receio das hipoglicemias e aumento de peso, a inflexibilidade dos esquemas de administração, o número de administrações e o facto de ser injetável. Para os profissionais, a variabilidade intra-individual e inter-individual, constitui um problema adicional, enquanto para os doentes crescem o estigma social negativo pela necessidade de autoinjecção e os mitos e crenças errados em relação à insulino-terapia. Se há obstáculos que se ultrapassam com a criação de programas de educação terapêutica bem estruturados e reforçados periodicamente, outros só serão resolvidos com a introdução de melhorias adicionais à utilização de insulinas com perfis farmacocinéticos mais favoráveis.

Este artigo de reflexão não pretende fazer um levantamento fastidioso dos auspícios das insulinas em investigação, mas sim a apresentação de insulinas já aprovadas pela Agência Europeia do Medicamento que poderão responder a alguns problemas da insulino-terapia, identificados previamente. Citam-se nomeadamente dois novos análogos lentos, a insulina degludec (IDeg) e a insulina glargina 300 U (IGlar300); e um análogo ultra-rápido, a insulina FiAsp (*faster insulin aspart*). Serão abordados os resultados dos programas dos estudos clínicos que suportam o seu desenvolvimento e comercialização, bem como os aspetos práticos para iniciação e titulação destas insulinas, sobretudo as insulinas basais.

## > NOVA GERAÇÃO DE INSULINAS

A nova geração de insulinas de longa duração de ação procura responder a alguns atributos que caracterizam a insulina basal ideal. São exemplo dos mesmos uma duração de ação superior a 24 horas, uma minimização do pico de ação e uma menor variabilidade diária intra-individual e inter-individual, associada a um menor risco de hipoglicemia. Se forem atingidos estes objetivos, se-

guramente se conseguirá aumentar a adesão à terapêutica e obter ganhos na qualidade de vida com benefícios clínicos relevantes.

A IDeg é uma insulina acetilada de segunda geração, sendo uma evolução da primeira, a insulina detemir. Caracteriza-se pela remoção de um resíduo de treonina da posição 30 da cadeia de insulina e a acetilação com um ácido gordo de 16 carbonos (ácido hexadecanoico), acoplado à lisina na posição 29 através do espaçador de ácido glutâmico que funciona como ligando. Esta insulina encontra-se estabilizada em solução, agrupada em di-hexâmeros, graças à presença de zinco e fenol. Após a administração no tecido celular subcutâneo, a dissolução do fenol vai permitir a agregação dos di-hexâmeros, graças à presença das cadeias de ácidos gordos, formando cadeias lineares de multihexâmeros. Estas cadeias funcionam como depósito de insulina, antes da degradação gradual em dímeros e monómeros, permitindo a sua consequente absorção, à medida que os iões de zinco vão sendo libertados.

Esta insulina tem uma semivida de aproximadamente 25 horas, cerca do dobro da IGLar100, com menor variabilidade ao longo do dia na sua ação farmacodinâmica, depois de atingir o seu estado estacionário, ao fim de 2 a 3 dias. <sup>(2,3)</sup> Quando comparada com a insulina basal de referência, a IGLar100, tem uma variabilidade glicémica quatro vezes inferior. <sup>(4)</sup> Tratando-se de uma insulina de administração diária e com um tempo de semivida superior a 24 horas, cerca de metade da dose administrada não é utilizada no primeiro dia. No entanto, tendo em conta a sua cinética de eliminação de primeira ordem, o estado estacionário clinicamente relevante é alcançado ao fim de 2-3 dias de administração diária, sendo que a partir deste momento a quantidade administrada é semelhante à quantidade absorvida, não havendo assim o risco de acumulação com as injeções diárias e permitindo alguma flexibilidade no horário das injeções (Figura 1).

À semelhança do que ocorre com a detemir, a presença de uma cadeia lateral de ácido gordo permite a sua ligação às proteínas plasmáticas, contribuindo para uma maior estabilidade e prolongamento do seu efeito.

A insulina glargina U300 é uma formulação mais concentrada que a insulina glargina de referência (IGlar100), o que lhe confere propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas que se aproximam mais dos objetivos pretendidos para uma insulina basal, apontados anteriormente. <sup>(5-11)</sup> Tal como a IGLar100, a IGLar300, está armazenada em solução estável a um pH 4. Quando administrada no tecido celular subcutâneo, a subida do pH

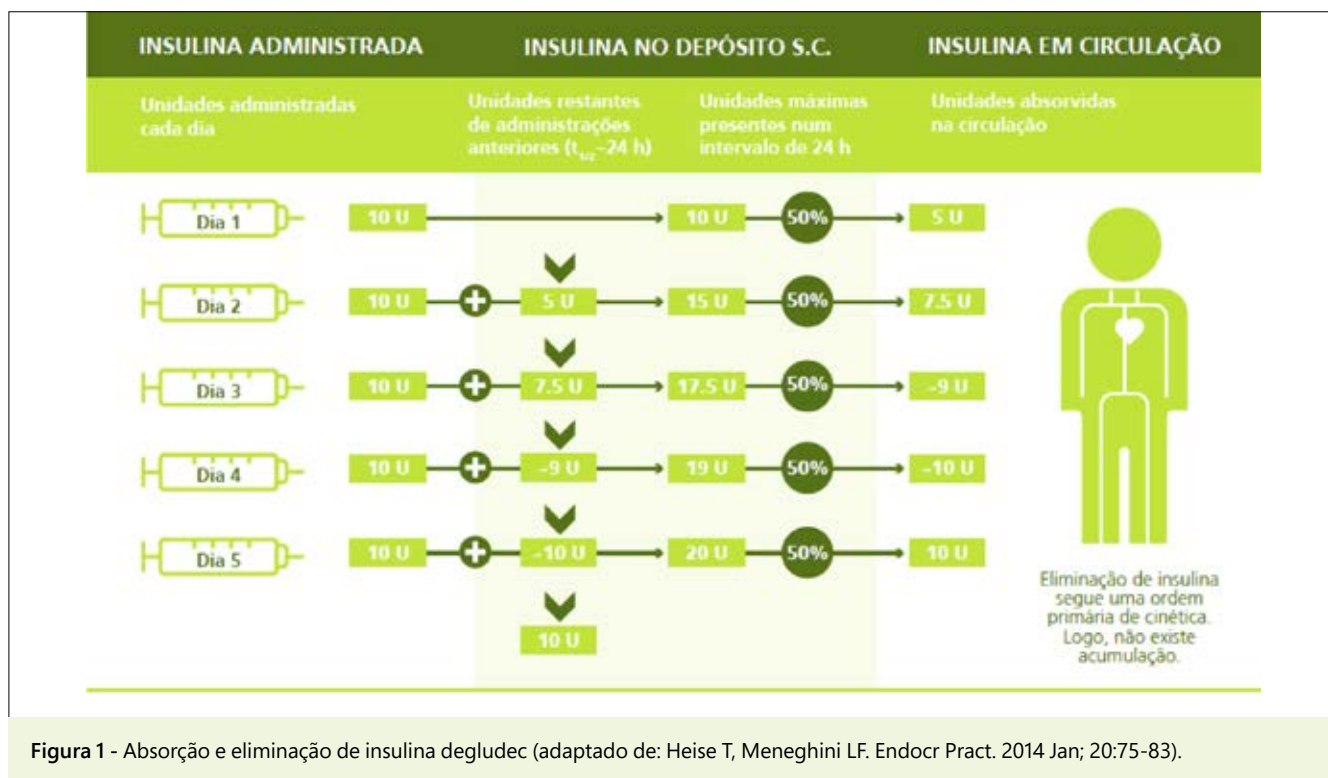


Figura 1 - Absorção e eliminação de insulina degludec (adaptado de: Heise T, Meneghini LF. Endocr Pract. 2014 Jan; 20:75-83).

vai induzir a formação de microprecipitados de insulina, atuando como reservatórios que vão sendo absorvidos à medida que solubilizam. A IGLar300 forma um depósito subcutâneo mais compacto, com 2/3 volume e metade da área de superfície, resultando numa dissolução retardada e prolongada do tecido subcutâneo, quando comparada com a IGLar100. <sup>(2)</sup>

A maior concentração de insulina glargina na formulação 300 U conseguiu prolongar a sua semivida de 12 para 18-19 horas e um perfil farmacocinético/farmacodinâmico mais uniforme ao longo do dia, com menor variabilidade glicémica ao fim de cerca de 5 dias, quando atinge o seu estado estacionário. <sup>(12)</sup>

Tal como se verifica com a IGLar100, a metabolização da IGLar300 é processada para os metabolitos M1 (insulina GlyA21) e M2 (insulina GlyA21 des-ThrB30), que têm uma afinidade para os recetores do IGF-1 comparável à insulina humana. <sup>(2,10)</sup>

Os análogos rápidos de insulina de primeira geração constituíram um avanço importante na redução da glicemia pós-prandial em relação à insulina humana. Contudo, esta vantagem farmacocinética conseguida não tem sido suficiente, justificando-se frequentemente a necessidade de administrar a insulina pelo menos 15 minutos antes das refeições com os análogos rápidos para reduzir as glicemias. Mantém-se por isso a necessidade de ar-

ranjar novos análogos com início de ação ainda mais rápido para conseguir atingir melhor controlo da glicemia pós-prandial e um perfil de ação mais fisiológico. <sup>(13-15)</sup>

A insulina aspártica ultra-rápida (*faster insulin aspart* - FiAsp) é uma nova formulação da insulina aspártica convencional (IASp). A sua absorção mais rápida foi conseguida com a adição ao excipiente de L-arginina, da niacinamida ou nicotinamida (vitamina B3) <sup>(16)</sup>. A L-arginina funciona como um estabilizador da solução e a niacinamida promove a formação mais rápida de monómeros de insulina aspártica após a injeção subcutânea, acelerando a absorção. <sup>(16,17)</sup> Em adultos com diabetes tipo 1, a administração subcutânea de FiAsp mostrou insulina doseável no sangue em metade do tempo que o observado para a insulina aspártica (4 vs. 9 min), concentração de insulina 2 vezes mais elevada, e com mais 74% de ação insulínica nos primeiros 30 minutos. <sup>(18)</sup> Quando incluída num regime de basal-bólus em pessoas com diabetes tipo 1, verificou-se uma ligeira melhoria da HbA1c, sem demonstrar superioridade em relação à IASp, mas demonstrou superioridade em relação à glicemia pós-prandial, com redução média de 12 mg/dl. <sup>(19)</sup> Existem outros estudos efetuados em pessoas com diabetes tipo 2 mostrando apenas consistência na redução dos valores pós-prandiais da glicemia. <sup>(13,16,19-21)</sup> Esta absorção mais rápida pode trazer ainda potenciais benefícios para os utilizado-

res de bomba de insulina, tal como foi verificado no estudo Onset 5, onde ocorreram melhorias no controlo das glicemias pós-prandiais, demonstradas em testes com refeições padrão e com monitorização contínua da glucose. O perfil de segurança para FiAsp foi semelhante a IAsp, nomeadamente em relação ao aparecimento de hipoglicemias. <sup>(22)</sup>

## > IMPLICAÇÕES CLÍNICAS DAS NOVAS INSULINAS

À semelhança de qualquer outro fármaco novo nesta área terapêutica, as novas insulinas foram avaliadas em extensos programas de ensaios clínicos, os quais confirmaram que as melhores características farmacocinéticas e farmacodinâmicas destas insulinas se traduzem em benefícios na prática clínica.

A IDeg foi avaliada num grande programa de ensaios clínicos (BEGIN<sup>®</sup>), os quais incluíram mais de 11.000 pessoas com diabetes *mellitus* tipo 1 e tipo 2. <sup>(23-29)</sup> Este programa revestiu-se de uma série de características partilhadas pelos diversos estudos que o integram, as quais são relevantes para a interpretação e discussão dos resultados encontrados. No que diz respeito aos ensaios de fase 3, o comparador utilizado foi geralmente a IGlAr U100 e os estudos tiveram entre 26 e 52 semanas de duração. Salienta-se que todos os ensaios correspondentes à fase 3a (os que são destinados à submissão do fármaco às entidades reguladoras) foram concebidos com um desenho *treat-to-target*, pressupondo a titulação da dose de ambas as insulinas para atingir valores de glicemia capilar em jejum entre os 70 e os 90 mg/dL, uma vez que essa é uma exigência para a demonstração de não inferioridade do fármaco em estudo. Outro ponto importante foi a existência de uma definição uniforme de hipoglicemia em todos os ensaios clínicos do programa. Um episódio de hipoglicemia confirmado foi definido pela ocorrência de um valor de glicemia plasmática venosa <56 mg/dL (independentemente da presença de sintomas) ou por um episódio de hipoglicemia grave, implicando perturbação cognitiva marcada e ajuda de outrem para a sua resolução (independentemente do valor da glicemia). <sup>(30)</sup> De salientar que o valor de 56 mg/dL é semelhante ao que muito recentemente foi reconhecido pela *American Diabetes Association* (ADA) e pela *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) como correspondendo a uma hipoglicemia clinicamente relevante, devendo ser reportado em todos os ensaios clínicos na área da diabetes. <sup>(31)</sup> Houve também uniformidade na definição de hipoglicemias noturnas, ou seja, episódios que foram contabilizados entre as 0:01 e as 5:59 horas, de forma a minimizar qualquer epi-

sódio que pudesse estar relacionado com a administração de insulina prandial ao pequeno-almoço. Ainda no que diz respeito aos estudos comparativos com IGlAr U100, interessa salientar que o tempo necessário para atingir o equilíbrio durante a titulação inicial da dose é maior com IDeg do que com IGlAr, aspeto que é discutido mais à frente neste artigo. Por este motivo, a maioria dos estudos considera um período inicial de titulação e um período subsequente de manutenção, considerando-se o segundo mais informativo em termos de prática clínica por refletir a maior parte do tempo em que os doentes vão estar sob terapêutica.

Em termos de eficácia aferida pela redução média da HbA1c, a IDeg revelou não inferioridade em relação à IGlAr U100, quer na diabetes tipo 1, quer na diabetes tipo 2. <sup>(23-28)</sup> No caso da diabetes tipo 2, os resultados foram semelhantes quer no grupo de doentes que iniciou pela primeira vez insulina, <sup>(25,26)</sup> quer no grupo que já fazia insulina previamente à entrada no estudo. <sup>(27-32)</sup> O programa que avaliou a terapêutica basal-bólus na diabetes tipo 1 <sup>(23)</sup> e os estudos que incluíram pessoas com diabetes tipo 2 que não utilizavam insulina previamente <sup>(25-28)</sup> mostraram também que as doses utilizadas de IDeg foram inferiores às de IGlAr U100, diferença essa que rondou os 10%. Os ensaios realizados na diabetes tipo 2 revelaram glicemias de jejum inferiores no grupo de pessoas medicadas com IDeg, diferença essa que foi estatisticamente significativa em três estudos. <sup>(26,28,33)</sup>

No que diz respeito à ocorrência de hipoglicemias, os primeiros estudos apontaram para uma frequência inferior nos doentes tratados com IDeg em comparação com o grupo tratado com IGlAr 100, em particular no que refere a episódios noturnos, quer na diabetes tipo 1, quer na diabetes tipo 2. <sup>(25,28,33)</sup> Uma meta-análise <sup>(34)</sup> que incluiu sete dos novos estudos correspondentes à fase 3a mostrou uma taxa de hipoglicemias noturnas inferior nos doentes a fazer IDeg, quer na diabetes tipo 1, quer na diabetes tipo 2, embora no primeiro caso a diferença apenas tenha atingido a significância estatística no período de manutenção. Em termos globais, a meta-análise mostrou uma redução de 9% no risco total de hipoglicemia e de 26% no risco de hipoglicemia noturna quando os dois tipos de insulina foram comparados. Mais recentemente, foram publicados dois estudos cujo objetivo primário era precisamente avaliar diferenças nos episódios de hipoglicemia – os estudos SWITCH 1 <sup>(35)</sup> e SWITCH 2 <sup>(32)</sup> –, os quais confirmaram de uma forma robusta a redução de episódios de hipoglicemia nos doentes a fazer IDeg.

O estudo SWITCH 1 <sup>(35)</sup> selecionou pessoas com diabetes tipo 1 com pelo menos um fator de risco para a ocorrência de hipoglicemia. No desenho deste estudo estava

previsto um cruzamento, tendo os doentes inicialmente aleatorizados para IDeg trocado para Iglar U100 após 32 semanas e vice-versa. Como habitualmente, as 32 semanas foram divididas num primeiro período de titulação e num segundo período de manutenção, ambos com 16 semanas. Verificou-se uma redução de 11% na taxa global de hipoglicemias entre os grupos a fazer as duas insulinas, favorável à IDeg (IC= 0,85-0,94;  $p < 0,01$  para superioridade), à qual correspondeu uma redução de 130 episódios/pessoa-ano.

O estudo SWITCH 2<sup>(32)</sup> incluiu pessoas com diabetes tipo 2 previamente medicadas com insulina basal, com ou sem antidiabéticos orais em associação, que apresentavam pelo menos um fator de risco para hipoglicemia (um episódio de hipoglicemia grave no último ano, doença renal crónica moderada, história de hipoglicemia não percebida, tratamento com insulina há mais de 5 anos ou um episódio de hipoglicemia nas 12 semanas anteriores). O desenho do estudo foi sobreponível ao do SWITCH 1: comparação IDeg vs. Iglar U100 com cruzamento dos grupos, com dois períodos de tratamento totalizando cada um deles 32 semanas. Durante o período de manutenção, a taxa global de hipoglicemias foi 30% inferior no grupo de doentes a fazer IDeg. No que diz respeito a hipoglicemias noturnas sintomáticas, verificou-se uma redução de 42% no grupo a fazer IDeg durante o período de manutenção; já a taxa de hipoglicemia grave foi 51% inferior nos doentes a fazer IDeg.

Uma das vantagens potenciais do perfil farmacocinético e farmacodinâmico da IDeg é permitir uma maior flexibilidade posológica, dando resposta a um dos problemas mais frequentemente apontados pelos doentes com as insulinas atuais: a inflexibilidade no horário de administração. O estudo BEGIN FLEX<sup>(33)</sup> comparou a administração flexível de IDeg de acordo com um esquema definido para criar intervalos que variavam entre as 8 e as 40 horas entre injeções (em que os doentes tanto faziam a injeção de manhã num dia e apenas voltavam a fazer à noite no dia seguinte, como faziam a injeção à noite e voltavam a realizá-la logo na manhã seguinte) (Figura 2), com dois braços em que a insulina era administrada sempre à mesma hora, um deles também com IDeg e outro com Iglar U100. Neste estudo não se verificaram diferenças em termos de controlo glicémico ou de hipoglicemias entre os três braços, confirmando a maior flexibilidade de administração inerente à utilização de IDeg.

Aquando da sua introdução em Portugal, a IDeg terá já disponível um estudo de segurança cardiovascular, o estudo DEVOTE,<sup>(36)</sup> o qual é idêntico em termos de conceção a vários outros estudos realizados com fármacos para o tratamento da hiperglicemia. Tratando-se de um estu-

do com uma insulina, houve necessidade de utilizar um comparador ativo já com segurança cardiovascular demonstrada, a Iglar. Neste ensaio clínico ficou demonstrado o perfil de segurança cardiovascular da IDeg, ou seja, a não inferioridade no objetivo principal composto relativamente ao número de eventos cardiovasculares *major* (MACE) de IDeg vs. Iglar U100. Também neste estudo se verificou uma redução global na incidência de hipoglicemias em 27% e de hipoglicemias graves em 40% no grupo que fez IDeg em comparação com o grupo que fez Iglar U100. A diferença foi ainda maior nas hipoglicemias graves noturnas, onde ultrapassou os 50%.

A nova formulação de Iglar concentrada U300 tem também um programa de ensaios clínicos, o programa EDITION<sup>®</sup>, com ensaios de fase 3 realizados em pessoas com diabetes tipo 1 e tipo 2.<sup>(37)</sup> No programa EDITION, a Iglar U300 foi comparada com a mesma molécula na concentração utilizada habitualmente na prática clínica (U100) durante 26 semanas. Nas pessoas com diabetes tipo 2, a população incluída variou entre doentes sem utilização prévia de insulina,<sup>(7)</sup> doentes com utilização prévia de uma insulina basal em associação com outros fármacos antidiabéticos,<sup>(9)</sup> ou doentes já medicados com um esquema de múltiplas injeções diárias do tipo basal-bólu.<sup>(8)</sup> De uma forma resumida, a Iglar U300 revelou eficácia idêntica à da sua congénere U100 na redução da HbA1c, com uma redução do risco de hipoglicemias e, em particular, das hipoglicemias noturnas. Uma meta-análise dos estudos realizados em pessoas com diabetes tipo 2 revelou uma redução de 14% na frequência de hipoglicemias a qualquer hora com Iglar U300 vs. Iglar U100, atingindo a redução no período noturno 31%<sup>(38)</sup>. A Iglar U300 foi também testada num cenário de administração flexível num prolongamento dos estudos EDITION 1 e EDITION 2,<sup>(39)</sup> embora a comparação apenas tenha sido feita com ela própria (horário flexível vs. horário rígido). Neste caso, a flexibilidade consistiu apenas em antecipar ou atrasar 3 horas em relação à hora de administração habitual e não em intervalos com variação entre as 8 e as 40 horas como no caso da IDeg. Neste estudo, a eficácia e a segurança mantiveram-se com a administração 3 horas antes ou depois da hora habitual. De referir que a dose total de Iglar U300 tende a ser superior do que a dose de Iglar U100 nos vários ensaios,<sup>(37)</sup> o que poderá ter a ver com a maior degradação enzimática no tecido subcutâneo, fruto do maior tempo de permanência.

Vários estudos observacionais, a maioria dos quais retrospectivos, tentaram comparar a IDeg com a Iglar U300, tendo obtido resultados nem sempre concordantes. De uma forma geral, ambas as insulinas reduzem a frequên-



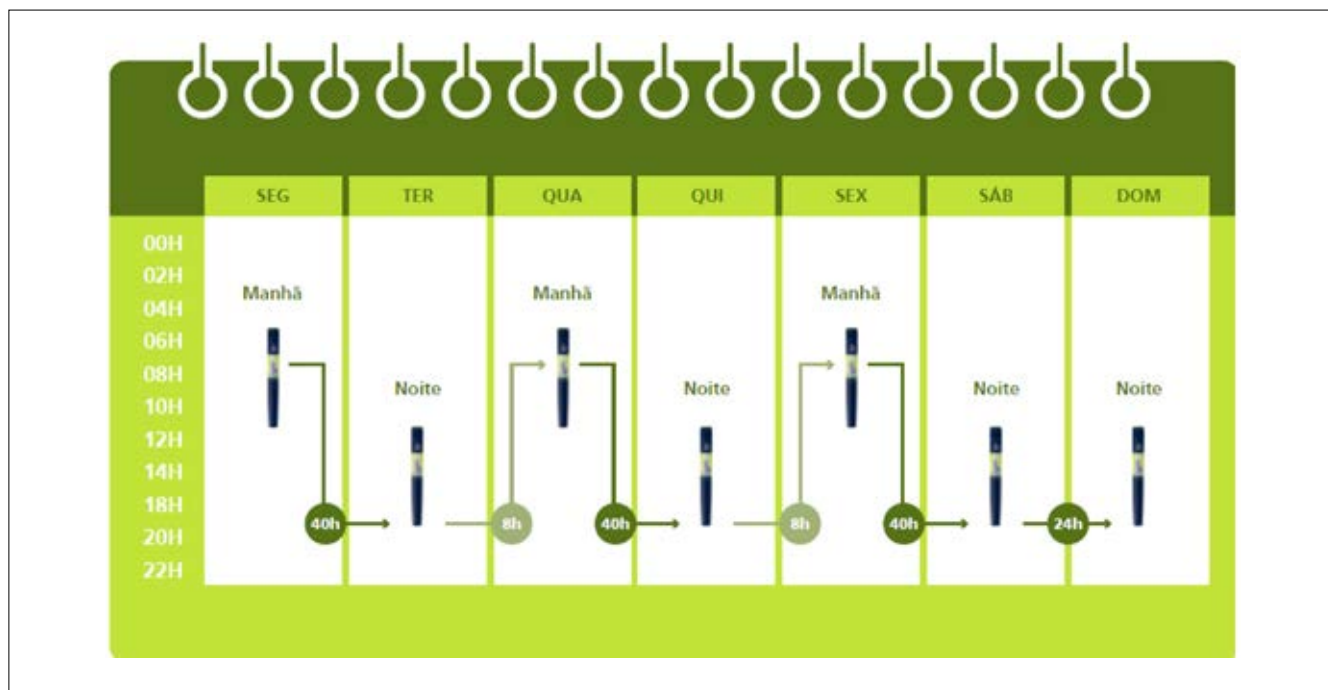


Figura 2 - Esquema de administração flexível utilizado num dos braços do BEGIN FLEX (adaptado de: Meneghini, *et al.* Diabetes Care. 2013; 36: 858-64. Mathieu, *et al.* J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98: 1154-62).

cia dos episódios de hipoglicemia, em particular os ocorridos durante a noite. Pelo número de indivíduos incluídos (n=4066) e pela metodologia utilizada, salienta-se o estudo CONFIRM, <sup>(40)</sup> uma análise retrospectiva de registos de saúde que comparou a eficácia da IDeg vs. IGLar U300 em pessoas com diabetes tipo 2 sem tratamento prévio com insulina, tendo demonstrado uma maior redução do valor de HbA1c e das hipoglicemias com IDeg. O estudo BRIGHT <sup>(41)</sup> selecionou de forma aleatória pessoas com diabetes tipo 2 sem tratamento prévio com insulina para IDeg ou IGLar U300, tendo ocorrido uma eficácia semelhante na redução de HbA1c e uma frequência similar de hipoglicemias com as duas insulinas, embora com menos episódios com IGLar-300 durante a fase de titulação. Este estudo também confirmou a necessidade de doses de insulina maiores com IGLar U300, o que poderá explicar a diferença na frequência das hipoglicemias verificada na fase de titulação.

### > CONSIDERAÇÕES ESPECÍFICAS NA PRÁTICA CLÍNICA

#### Como Iniciar e Titular Insulina Degludec

Já existe uma vasta experiência clínica internacional com a IDeg que se encontra aprovada em numerosos

países, não se limitando o conhecimento acerca da sua utilização aos ensaios controlados. É considerada segura em indivíduos com idade superior a 18 anos, decorrendo de momento ensaios para determinar a sua segurança para idades mais jovens. <sup>(42)</sup> Não existem ainda dados que permitam a sua utilização na gravidez. <sup>(42)</sup> O estudo retrospectivo multicêntrico Europeu (EU-TREAT) <sup>(43)</sup> publicado em 2017 acerca da introdução de IDeg em pessoas com diabetes tipo 1 e tipo 2 por troca com outra insulina basal (glargina, detemir ou NPH), envolveu 2550 indivíduos. O estudo demonstrou que as principais razões invocadas para a sua introdução por parte dos clínicos assistentes foram a elevada variabilidade dos valores de glicemia, a existência de hipoglicemias e uma dose de insulina basal considerada como excessiva. Os resultados deste estudo mostraram na realidade a redução significativa de valores de A1c, de glicemia de jejum, de episódios de hipoglicemias (incluindo hipoglicemias com critérios de gravidade e hipoglicemias noturnas) e a redução da dose total de insulina aplicada, quer na diabetes de tipo 1, quer de tipo 2. Os objetivos pretendidos foram atingidos, sendo a taxa de abandono de terapêutica de 6,7% aos 6 meses, maioritariamente relacionada com questões associadas ao custo da terapêutica (em países em que esta não se encontra comparticipada). Estes resultados refletem os resultados da generalidade dos outros estudos publica-

dos, quer em ambiente controlado, quer em populações “de vida real”.<sup>(32,35,42,43)</sup>

No entanto, Evans<sup>(44)</sup> encontrou um aumento de dose de insulina, em indivíduos com diabetes tipo 1 e tipo 2 – facto provavelmente relacionado com a possibilidade da titulação da dose de insulina ser maior (menos limitada pelo fator hipoglicemia) em busca de um melhor controlo metabólico. No estudo EU-TREAT referido previamente este ponto também se verificou nas pessoas com diabetes tipo 2, em que apesar da dose total de insulina ter sido menor, a dose de insulina basal foi superior após a troca por IDeg (também por titulação em busca de um melhor controlo). Também em relação à ocorrência de hipoglicemias, o ensaio randomizado BEGIN, pretendeu comparar em esquema basal-bólus, as insulinas degludec e glargina, com um fator de introdução de 1:1 entre as duas. Constatou-se um maior número de hipoglicemias no grupo de IDeg: a maioria dos episódios ocorreu nas primeiras 4 semanas, na fase de estabilização do efeito de IDeg, com maior exigência inicial de titulação de dose.<sup>(23)</sup> No final deste ensaio as doses diárias de insulina, total, basal e em bólus, eram significativamente inferiores no grupo de IDeg.<sup>(23)</sup> Como tal, e tratando-se de uma nova insulina, deveremos perceber qual a melhor forma de atingimento de concentrações ideais e assim replicar na prática clínica os benefícios observados nos ensaios clínicos.

### **Indivíduos com Diabetes Tipo 2 Naíve em Insulinoterapia**

A recomendação é iniciar IDeg em administração única na dose de 10 unidades/dia, com titulação subsequente individualizada (Figura 3). No entanto, ao determinar a dose inicial poderão influir fatores tais como o índice de massa corporal e a insulinoresistência do indivíduo em questão.<sup>(42)</sup>

### **Indivíduos a Efetuar Terapêutica com Insulina Basal, Associada ou Não a Administração de Insulina Prandial**

É possível efetuar esta substituição quer em indivíduos com diabetes tipo 1, quer de tipo 2,<sup>(23)</sup> sendo aconselhada uma titulação inicial de dose sob supervisão médica atenta.<sup>(42)</sup> Num período inicial (até uma semana) assiste-se à perda de efeito da insulina basal prévia, sem que a ação da IDeg estabilize e se obtenha um controlo aceitável. É provável que durante esta fase imediatamente após a troca de insulina basal os valores de glicemia estejam mais elevados e seja necessária uma maior corre-

ção com insulina de ação rápida. Após a estabilização do efeito da IDeg obtém-se uma redução, por vezes marcada, nas doses de insulina prandial.<sup>(42)</sup>

A substituição de outra insulina basal por IDeg poderá ser feita na proporção de 1:1 se a dose prévia for de administração única; caso o valor de A1c seja relativamente baixo, poderá ser considerada uma redução de dose total. Caso o esquema anterior seja de administração bi-diária, é sugerida uma redução de cerca de 20% na dose total (Figura 3).

A titulação de dose deverá ser efetuada com base nos valores de glicemia em jejum. Após a estabilização do efeito da IDeg é sugerido efetuar um acerto semanal com base nos valores de glicemia em jejum (mantendo ou reduzindo/aumentando em 2 unidades a dose).<sup>(42)</sup>

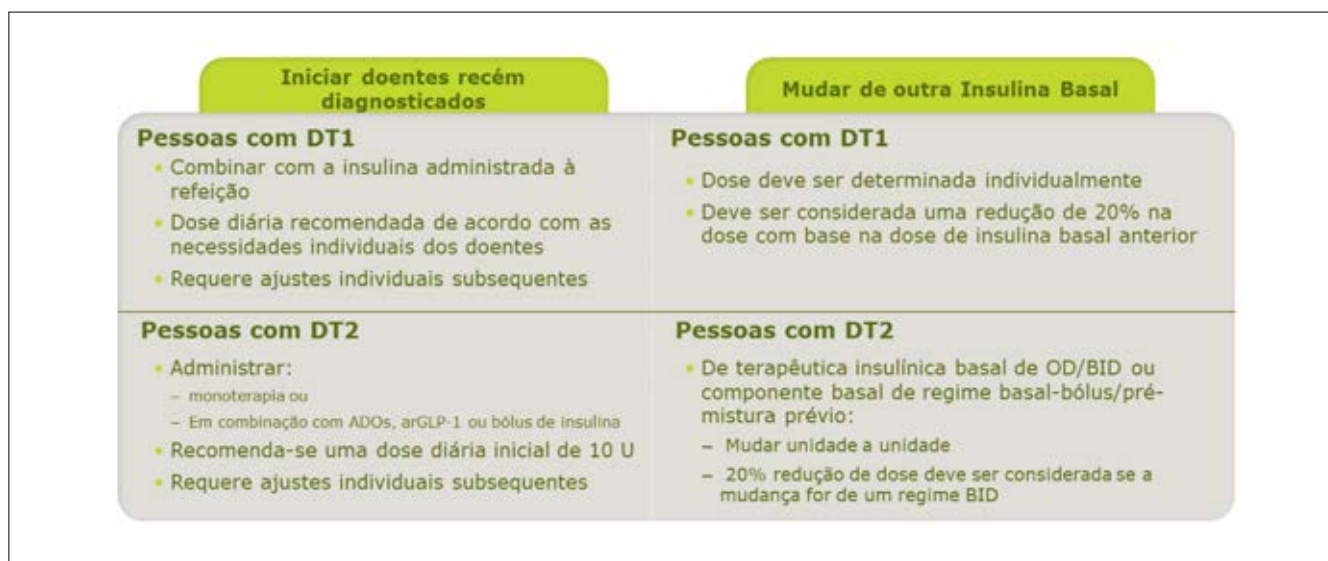
### **Flexibilidade de Administração**

É aconselhado que a administração diária seja feita com um horário certo. No entanto, a semivida mais longa da IDeg permite que possa ser administrada em diferentes horas do dia sem que o perfil de eficácia e de segurança da insulina seja afetado.<sup>(42)</sup> Esta característica vai de encontro a uma das preocupações mais frequentes das pessoas com diabetes – uma maior flexibilidade dos esquemas de insulinoterapia.<sup>(45)</sup> Apesar de tudo, um intervalo mínimo de 8 horas deve ser respeitado de forma a evitar sobreposição e conseqüente excesso de insulina. Esta melhoria da flexibilidade na administração desta insulina basal constituirá uma potencial vantagem na administração diária de insulina não devendo, contudo, ser demasiado enfatizada no processo de educação terapêutica de modo a não convidar à administração errática desta insulina.

### **Hipoglicemias em Doentes Tratados com Insulina Degludec**

Apesar de uma das vantagens da utilização de IDeg ser a redução do número de episódios de hipoglicemia (incluindo hipoglicemias com critérios de gravidade), é possível a sua ocorrência. O perfil de ação da insulina – mais prolongado – poderia sugerir manifestações clínicas diferentes e dificuldades adicionais na sua gestão. Neste sentido Koehler, *et al.*<sup>(46)</sup> comparou, em pessoas com diabetes tipo 1, as características de hipoglicemias secundárias à utilização de IDeg em relação às causadas por insulina glargina. Os resultados não mostraram diferenças quanto às manifestações clínicas, percepção de hipoglicemia, alterações cognitivas ou na resposta à terapêutica.

A bibliografia existente demonstra que após mais de 5



**Figura 3** - Esquema de início de tratamento com IDeg em doentes recém diagnosticados ou em tratamento com outra insulina basal (Adaptado de: Vora, *et al.* Diabetes Res Clin Pract. 2015; 109: 19–31).

anos de comercialização, não existem motivos para sugerir que a estratégia de correção das hipoglicemias em contexto de utilização de insulina degludec deva ser diferente da utilizada com outras insulinas.

## > CONCLUSÕES

Após a descoberta e purificação da insulina assistimos a um esforço permanente de aperfeiçoamento do seu comportamento farmacocinético, recorrendo a pequenas modificações na estrutura da insulina humana original. A prossecução da investigação de insulinas com maior consistência do seu efeito no dia a dia, com pico de ação menos pronunciado ao longo do dia e maior previsibilidade da sua ação, culminou com o aparecimento recente de novas insulinas basais, a IDeg e a IGlax U300. Estas demonstraram nos respetivos programas de ensaios clínicos uma eficácia semelhante aos análogos lentos de 1ª geração na redução da HbA1c, assim como uma segurança cardiovascular não inferior à IGlax U100 (no caso de IDeg). A menor variabilidade glicémica conferida por estas novas insulinas demonstrada *in vivo* por estudos de *clamp* euglicémico, confere-lhes maior previsibilidade do seu efeito e maior duração de ação com redução significativa e consistente da frequência das hipoglicemias graves e noturnas na maior parte dos estudos, quer em ambiente de ensaio clínico quer em estudos de mundo real.

Aliadas a esta vantagem, a maior duração de ação permite maior flexibilidade na administração diária, com estudos a demonstrar eficácia e segurança idênticas se

as injeções forem espaçadas  $\pm 3$  h em relação à hora habitual da injeção para a IGlax U 300 ou  $\pm 16$  horas para a IDeg. Apesar de ser uma vantagem indiscutível na prática clínica diária, será recomendável alguma ponderação aquando do ensino efetuado aos doentes, evitando o incentivo à administração errática de insulina basal.

Relativamente à evolução da insulina prandial, a FiAsp, pelos estudos que a suportam, parece vir a constituir um avanço no controlo da glicemia pós-prandial, permitido a redução do tempo entre a injeção e as refeições, além de se posicionar de forma promissora para trazer vantagens na sua utilização nos dispositivos de administração de insulina subcutânea.

Como clínicos congratulamo-nos pelo esforço contínuo da indústria farmacêutica no sentido de contornar progressivamente os problemas ainda encontrados na insulino-terapia com que nos deparamos. Aguardamos com expectativa a introdução das novas insulinas no mercado português, uma vez que estas vêm responder a alguns problemas importantes como a previsibilidade do seu efeito, variabilidade glicémica e flexibilidade na hora da administração que culminam com uma redução demonstrada na frequência de qualquer tipo de hipoglicemia. <

### **Patrocínios/Sponsorships:**

A publicação deste manuscrito foi suportada financeiramente pela Novo Nordisk. A Novo Nordisk não influenciou o conteúdo da publicação/*The publication of this manuscript was financially supported by Novo Nordisk. Novo Nordisk did not influence the content of the publication.*



**BIBLIOGRAFIA**

1. Dores J, Rosário F, Melo M. Insulinas em Portugal – Questões Por Resolver. *Revista Portuguesa de Diabetes*, 2018;13:34–40.
2. Standl E, Owen DR. New Long-Acting Basal Insulins: Does Benefit Outweigh Cost? *Diabetes Care*. 2016;39 Suppl 2 Supplement 2:S172–9.
3. Heise T, Nosek L, Böttcher 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;14:944–50.
4. 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;14:859–64.
5. Cahn A, Miccoli R, Dardano A, Del Prato S. New forms of insulin and insulin therapies for the treatment of type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:638–52.
6. 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;30:104–19.
7. Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, Ziemien M, Sestakauskas K, Goyeau H, et al. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:386–94.
8. Riddle MC, Bolli GB, Ziemien M, Muehlen-Bartmer I, Bizet F, Home PD, et al. New Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Glargine 100 Units/mL in People With Type 2 Diabetes Using Basal and Mealtime Insulin: Glucose Control and Hypoglycemia in a 6-Month Randomized Controlled Trial (EDITION 1). *Diabetes Care*. 2014;37:2755–62.
9. Yki-Järvinen H, Bergenstal R, Ziemien M, Wardecki M, Muehlen-Bartmer I, Boelle E, et al. New Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Glargine 100 Units/mL in People With Type 2 Diabetes Using Oral Agents and Basal Insulin: Glucose Control and Hypoglycemia in a 6-Month Randomized Controlled Trial (EDITION 2). *Diabetes Care*. 2014;37:3235–43.
10. Becker RHA, Nowotny I, Teichert L, Bergmann K, Kapitza C. Low within- and between-day variability in exposure to new insulin glargine 300 U/ml. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:261–7.
11. Becker RHA, Dahmen R, Bergmann K, Lehmann A, Jax T, Heise T. New insulin glargine 300 Units • mL<sup>-1</sup> provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units • mL<sup>-1</sup>. *Diabetes Care*. 2015;38:637–43.
12. Lamos EM, Younk LM, Davis SN. Concentrated insulins: the new basal insulins. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:389–400.
13. Bowering K, Case C, Harvey J, Reeves M, Sampson M, Strzinek R, et al. Faster Aspart Versus Insulin Aspart as Part of a Basal-Bolus Regimen in Inadequately Controlled Type 2 Diabetes: The onset 2 Trial. *Diabetes Care*. 2017;40:951–7.
14. Heinemann L, Muchmore DB. Ultrafast-acting insulins: state of the art. *J Diabetes Sci Technol*. 2012;6:728–42.
15. Home PD. Plasma insulin profiles after subcutaneous injection: how close can we get to physiology in people with diabetes? *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:1011–20.
16. Davis A, Kuriakose J, Clements JN. Faster Insulin Aspart: A New Bolus Option for Diabetes Mellitus. *Clin Pharmacokinet*. 2018;1–10.
17. Buckley ST, Kildegaard J, Højberg-Nielsen R, Bekker Jeppesen C, Birk Olsen H, Refsgaard HHF, et al. Mechanistic analysis into the mode(s) of action of niacinamide in faster-acting insulin aspart. *Diabetes Technol Ther*. 2016;18 Suppl.1:A291.
18. Heise T, Pieber TR, Danne T, Erichsen L, Haahr H. A Pooled Analysis of Clinical Pharmacology Trials Investigating the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Characteristics of Fast-Acting Insulin Aspart in Adults with Type 1 Diabetes. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56:551–9.
19. Russell-Jones D, Bode BW, De Block C, Franek E, Heller SR, Mathieu C, et al. Fast-Acting Insulin Aspart Improves Glycemic Control in Basal-Bolus Treatment for Type 1 Diabetes: Results of a 26-Week Multicenter, Active-Controlled, Treat-to-Target, Randomized, Parallel-Group Trial (onset 1). *Diabetes Care*. 2017;40:943–50.
20. Mathieu C, Bode BW, Franek E, Philis-Tsimikas A, Rose L, Graungaard T, et al. Efficacy and safety of fast-acting insulin aspart in comparison with insulin aspart in type 1 diabetes (onset 1): A 52-week, randomized, treat-to-target, phase III trial. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:1148–55.
21. Rodbard HW, Tripathy D, Vidrio Velázquez M, Demissie M, Tamer SC, Piletič M. Adding fast-acting insulin aspart to basal insulin significantly improved glycaemic control in patients with type 2 diabetes: A randomized, 18-week, open-label, phase 3 trial (onset 3). *Diabetes Obes Metab*. 2017;19:1389–96.
22. Gondolf T, Kempe H, Hyseni A, Hans DeVries J, Klonoff DC, Renard E, et al. A randomized, multicentre trial evaluating the efficacy and safety of fast-acting insulin aspart in continuous subcutaneous insulin infusion in adults with type 1 diabetes (onset 5). *Diabetes, Obes Metab*. 2018; onset 5.
23. Heller S, Buse J, Fisher M, Garg S, Marre M, Merker L, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting 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*. 379:1489–97.
24. Mathieu C, Hollander P, Miranda-Palma B, Cooper J, Franek E, Russell-Jones D, et al. 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;98:1154.
25. Onishi Y, Iwamoto Y, Yoo SJ, Clauson P, Tamer SC, Park S. Insulin

- degludec compared with insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: A 26-week, randomized, controlled, Pan-Asian, treat-to-target trial. *J Diabetes Investig.* 2013;4:605–12.
26. Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, Handelsman Y, Rodbard HW, Johansen T, 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;35:2464–71.
  27. Garber AJ, King AB, Prato S Del, Sreenan S, Balci MK, Muñoz-Torres M, 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;379:1498–507.
  28. Gough SCL, Bhargava A, Jain R, Mersebach H, Rasmussen S, Bergenstal RM. Low-volume insulin degludec 200 units/ml once daily improves glycemic control similarly to insulin glargine with a low risk of hypoglycemia in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a 26-week, randomized, controlled, multinational, treat-to-target trial: the BEGIN LOW VOLUME trial. *Diabetes Care.* 2013;36:2536–42.
  29. Philis-Tsimikas A, Del Prato S, Satman I, Bhargava A, Dharmalingam M, Skjøth T V, et al. Effect of insulin degludec versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on oral antidiabetic agents. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15:760–6.
  30. Wangnoo SK, Chowdhury S, Rao PV. Treating to target in type 2 diabetes: the BEGIN trial programme. *J Assoc Physicians India.* 2014;62:21–26.
  31. International Hypoglycaemia Study Group IHS. Glucose Concentrations of Less Than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) Should Be Reported in Clinical Trials: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40:155–7.
  32. Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, de la Rosa R, Handelsman Y, Troelsen LN, et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes: The SWITCH 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318:45–56.
  33. Meneghini L, Atkin SL, Gough SCL, Raz I, Blonde L, Shestakova M, et al. 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;36:858–64.
  34. Ratner RE, Gough SCL, Mathieu C, Del Prato S, Bode B, Mersebach H, 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;15:175–84.
  35. Lane W, Bailey TS, Gerety G, Gumprecht J, Philis-Tsimikas A, Hansen CT, et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes: The SWITCH 1 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318:33–44.
  36. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:723–32.
  37. Vargas-Uricoechea H. Efficacy and Safety of Insulin Glargine 300 U/mL versus 100 U/mL in Diabetes Mellitus: A Comprehensive Review of the Literature. *J Diabetes Res.* 2018;
  38. Ritzel R, Roussel R, Bolli GB, Vinet L, Brulle-Wohlhueter C, Glezer S, et al. Patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17:859.
  39. Riddle MC, Bolli GB, Home PD, Bergenstal RM, Ziemien M, Muehlen-Bartmer I, et al. Efficacy and Safety of Flexible Versus Fixed Dosing Intervals of Insulin Glargine 300 U/mL in People with Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2016;18:252.
  40. Liebl MHA, Haldrup S, Viktor MS, Ms S, Wolden ML, Rodbard HW. A comparative effectiveness study of degludec and insulin glargine 300 U / mL in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. 2019; December 2018:1–9.
  41. Rosenstock J, Cheng A, Ritzel R, Bosnyak Z, Devisme C, Cali AMG, et al. More Similarities Than Differences Testing Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Insulin Degludec 100 Units/mL in Insulin-Naïve Type 2 Diabetes: The Randomized Head-to-Head BRIGHT Trial. *Diabetes Care.* 2018;41:2147–54.
  42. Vora J, Cariou B, Evans M, Gross JL, Harris S, Landstedt-Hallin L, et al. Clinical use of insulin degludec. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015;109:19–31.
  43. Siegmund T, Tentolouris N, Knudsen ST, Lapolla A, Prager R, Phan T-M, et al. A European, multicentre, retrospective, non-interventional study (EU-TREAT) of the effectiveness of insulin degludec after switching basal insulin in a population with type 1 or type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20:689–97.
  44. Evans M, McEwan P, Foos V. Insulin degludec early clinical experience: does the promise from the clinical trials translate into clinical practice—a case-based evaluation. *J Med Econ.* 2014;18:96–105.
  45. Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LF, Schumm-Draeger P-M. Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. *Diabet Med.* 2012;29:682–9.
  46. Koehler G, Heller S, Korsatko S, Roepstorff C, Rasmussen S, Haahr H, et al. Insulin degludec is not associated with a delayed or diminished response to hypoglycaemia compared with insulin glargine in type 1 diabetes: a double-blind randomised crossover study. *Diabetologia.* 2014;57:40–9.