

Insulinas em Portugal – Questões Por Resolver

Insulins in Portugal – Unresolved issues

J. Dóres^{1,2}, F. Rosário^{3,4}, M. Melo^{5,6}

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

Este artigo de opinião discute os problemas atuais associados à insulino terapia, quer sob o ponto de vista dos clínicos quer sob o ponto de vista das pessoas com diabetes e dos seus cuidadores. Ao mesmo tempo, aborda a forma como as novas formulações de insulina e metodologias terapêuticas permitem ajudar a resolver alguns dos problemas identificados.

Palavras-chave: insulino terapia, pessoas com diabetes, cuidadores, clínicos

Abstract

This opinion article discusses the current problems associated with insulin therapy, both from the point of view of the clinicians and from the point of view of people with diabetes and their caregivers. At the same time, addresses how new insulin formulations and therapeutic methodologies help to solve some of the identified problems.

Keywords: insulin therapy, people with diabetes, caregivers, clinicians

> INTRODUÇÃO

A insulina, uma das grandes descobertas do século passado, com o seu progressivo aperfeiçoamento relativamente à sua pureza, meios de fabrico, estabilidade durante o armazenamento e aos perfis farmacocinéticos mais vantajosos, constitui o pilar no tratamento da diabetes tipo 1 e, numa fase mais tardia, da diabetes tipo 2. Apesar das múltiplas classes de antidiabéticos que surgiram após a descoberta da insulina, esta continua a ser o agente mais fisiológico e mais eficaz no tratamento das pessoas com diabetes.

CORRESPONDENCE

Jorge dóres
Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo
Centro Hospitalar do Porto
Largo Prof. Abel Salazar
4099-001 Porto
Tel: 222077520
E-mail: jorgedores@sapo.pt

As características apontadas justificariam a amplificação da sua prescrição em pessoas com diabetes tipo 2 e o alcance fácil e sustentado da euglicemia nas pessoas com diabetes tipo 1 sob esquemas insulínicos personalizados. No entanto, na diabetes tipo 2 as terapêuticas orais perduram para além da sua perda de eficácia,⁽¹⁾ por inércia dos profissionais de saúde e dos doentes⁽²⁾ e a euglicemia sustentada nas pessoas com diabetes tipo 1 está longe do desejável.

Para esta discordância entre os efeitos benéficos inquestionáveis e a realidade constatada na prática clínica concorrem vários problemas que a insulino terapia ainda não conseguiu resolver.

Na estruturação desses problemas, encontramos obstáculos sentidos pelos profissionais de saúde, outros pelos doentes e alguns são percecionados por ambos os atores deste processo. Todos estes fatores contribuem para a baixa taxa de insulino terapia na diabetes tipo 2, um problema universal mas que assume particular relevância em Portugal.⁽³⁾ Apesar de existirem problemas comuns

a todas as formulações de insulina, alguns são específicos das insulinas basais (insulinas de ação intermédia e prolongada) e outros são específicos das insulinas prandiais (ação curta ou rápida), merecendo por isso uma análise independente.

Neste artigo de opinião pretendemos discutir os problemas atuais associados à insulino-terapia, quer sob o ponto de vista dos clínicos quer sob o ponto de vista das pessoas com diabetes e dos seus cuidadores. Ao mesmo tempo, abordaremos a forma como as novas formulações de insulina e metodologias terapêuticas permitem ajudar a resolver alguns dos problemas identificados.

> NECESSIDADES DAS PESSOAS COM DIABETES E DOS SEUS CUIDADORES

Embora a maioria dos doentes insulino-tratados considere a terapêutica com insulina restritiva e existam percepções negativas a seu respeito, globalmente consideram que o impacto da insulina na sua vida é positivo (sendo esta opinião mais reforçada nos indivíduos com Diabetes tipo 2).⁽⁴⁾

O início e a manutenção da terapêutica com insulina têm vários obstáculos. Os estudos efetuados com doentes revelam que alguns são comuns aos referidos pelos profissionais de saúde: receios relativos a aumento de peso, segurança (em especial hipoglicemia) e eficácia. (Figura 1)^(4,5) Também são apontados receios de interferência com as rotinas diárias e o estigma social associado.⁽⁴⁾ Por outro lado, mitos e crenças negativas quanto à insulino-terapia coexistem, nomeadamente a associação da insulina com o aparecimento de complicações graves, a perda de autonomia e a morte.^(4,6) A questão dos custos associados à insulino-terapia é invocada como uma barreira.^(4,7) o que em Portugal certamente não se aplica devido à comparticipação associada, podendo mesmo funcionar no sentido oposto.

O nível relatado de omissão de tomas e não adesão ao esquema prescrito é elevado, variando entre 57,0%⁽⁸⁾ e 33,2%.⁽⁴⁾ Até 20% refere que não administra insulina várias ou muitas vezes,⁽⁸⁾ sendo que Peyrot calcula uma taxa de não adesão de 3,3 dias no mês anterior ao questionário em doentes que referem algum grau de não adesão.⁽⁴⁾ Quando questionados acerca das razões para o fazer, as causas mais apontadas são referentes a aspetos de vivência quotidiana ("excesso de ocupação" - 18,9%, "viagens" - 16,0%, "saltar refeições" - 15,0%), "stress e problemas emocionais" - 11,7%, "evitar administração em locais públicos" - 9,7%, "dificuldade em manter o mesmo horário diariamente" - 9,4%, "esquecimentos" - 7,4%, "excessivo número de tomas" - 6,0%. A omissão de tomas é

mais frequente em jovens, em pessoas com maior grau de educação, com diabetes tipo 2 ou maior número de injeções. A duração de doença conhecida não influencia este comportamento.⁽⁸⁾ O grau de controlo metabólico é tanto menor quanto menor a adesão ao esquema terapêutico prescrito.⁽⁷⁾

A maioria dos doentes considera que a insulino-terapia condiciona o quotidiano (66,7%) e é restritiva (59,8%). Um maior número desejaria ainda que não fosse necessário injetar insulina diariamente (92,5%) e que o esquema insulínico se adaptasse às variações das rotinas diárias (81,4%).⁽⁴⁾ No entanto, a maioria dos doentes refere um balanço positivo, mais acentuado em aspetos relacionados com o bem-estar físico, mas também com o bem-estar emocional, nas relações sociais e no trabalho.⁽⁴⁾

Os dados acerca da adesão e opiniões acerca da insulino-terapia referidos em 2012 por Peyrot resultam de um estudo efetuado em 7 países, verificando-se diferenças substanciais entre estes. Verificou-se uma grande heterogeneidade de resultados, sendo difícil encontrar padrões de resposta comuns aos vários grupos de inquiridos.⁽⁴⁾ Os resultados sugerem que as diferenças encontradas entre os vários países quanto a atitudes relativas à insulino-terapia são resultado não apenas de diferenças entre culturas nacionais, mas poderão refletir também a interação entre cada sistema de saúde, o treino dos profissionais de saúde e as expectativas socioculturais.⁽⁴⁾ Trata-se de um ponto a merecer ser estudado, nomeadamente em Portugal.

> PROBLEMAS IDENTIFICADOS PELOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

O primeiro problema que parece emergir é o facto de esta terapêutica ser injetável. Contudo, sob o ponto de vista dos profissionais de saúde, a experiência recente com a prescrição de antidiabéticos injetáveis não insulínicos, com dispositivos semelhantes ao da administração de insulina, tem revelado muito menor resistência ao início destas terapêuticas, relegando para segundo plano este problema (Figura 1). De salientar, no entanto, que o número de injeções diárias poderá constituir um fator que os profissionais percecionam que possa contribuir para a relutância na aceitação de insulina ou da adesão à terapêutica, uma vez que na diabetes tipo 1 e em fases tardias da diabetes tipo 2 poderá ser necessária a administração de 4 a 5 injeções diárias. Este número de injeções diárias, para além da maior complexidade, leva a que haja maior probabilidade de exposição pública no tratamento da sua doença que pode ser constrangedora para certos doentes. A comunidade científica não se alheou deste modo de administração desconfor-

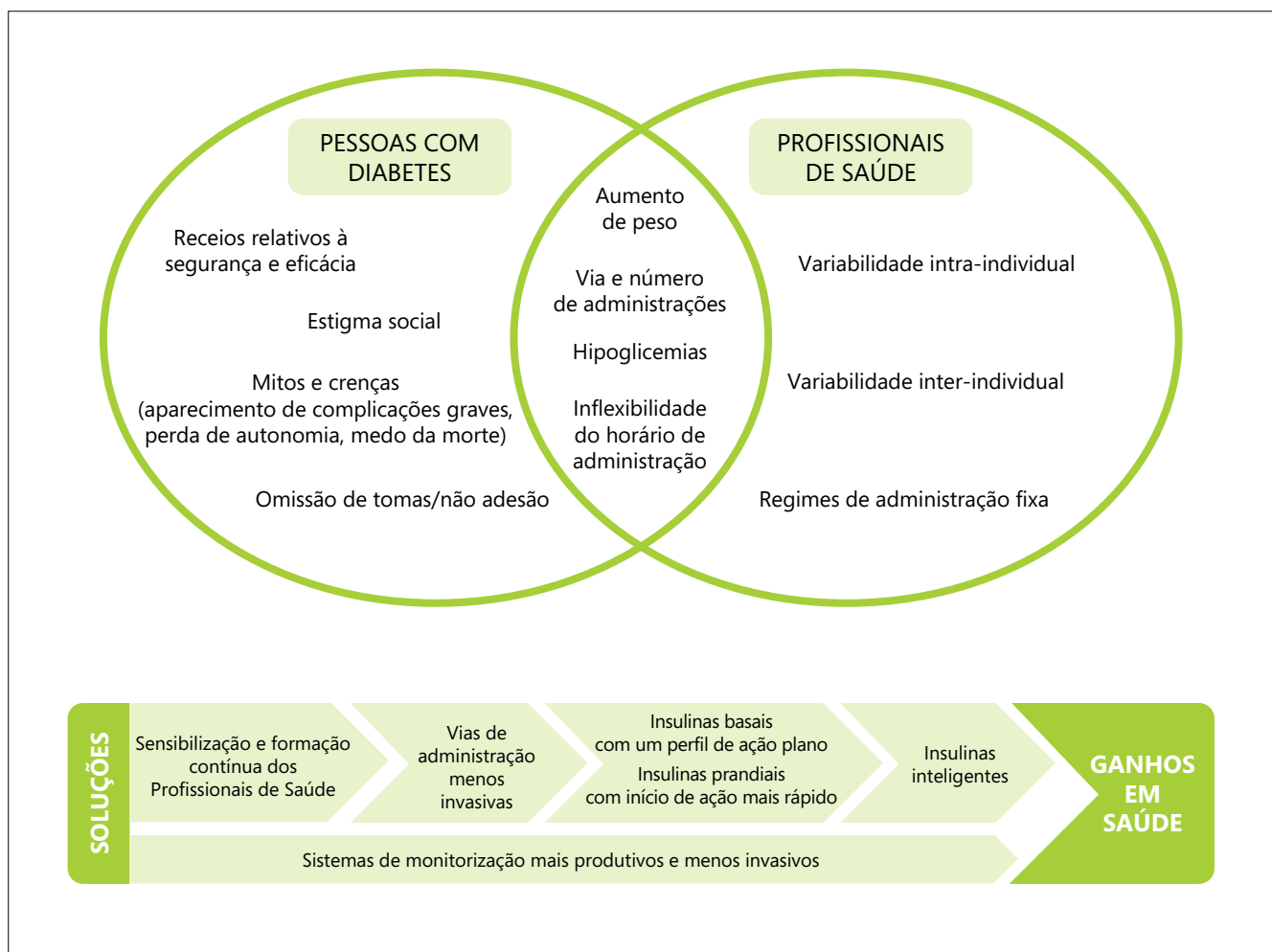


Figura 1 - Insulinoterapia - problemas e soluções.

tável e há muito se investigam vias alternativas de administração de insulina oral ⁽⁹⁾ e não oral, sendo a insulina inalada que leva vantagem com a aprovação recente pela *Food and Drug Administration* (FDA) da insulina Afrezza®, uma insulina de ação rápida. À comodidade da administração contrapõe-se o inconveniente de não substituir a insulina basal e o risco aumentado de broncoespasmo em pessoas com asma ou outra forma de Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC). ⁽¹⁰⁾

A hipoglicemia é seguramente o maior problema associado à insulina. Múltiplos estudos sobre hipoglicemias em diabéticos mostram que é a insulina que está envolvida com maior frequência no seu aparecimento. ^(11,12) É um efeito lateral comum, imprevisível e potencialmente perigoso, constituindo grande motivo para a menor adesão à terapêutica e dificuldade em atingir um controlo metabólico adequado. É mais frequente entre as pessoas com diabetes tipo 1 e com uma frequência cres-

cente nas pessoas com diabetes tipo 2 à medida que se transita para insulina, se titula a dose e se intensifica a terapêutica. Quando estas são graves e recorrentes podem ser responsáveis pela redução da qualidade de vida e da produtividade ⁽¹³⁾ e pelo aumento do risco de eventos cardiovasculares. ⁽¹⁴⁾ Um estudo multicêntrico recente, efetuado em Portugal, de caracterização das hipoglicemias graves admitidas no Serviço de Urgência (Estudo HYPOS-ER), ⁽¹²⁾ em pessoas com diabetes tipo 2, revelou que estas ocorreram sobretudo numa população vulnerável (mediana da idade 77,5 anos e duração média da diabetes de 19 anos) e com comorbilidades, onde se salienta a presença de demência em 23,5% dos casos. No total de 238 episódios caracterizados, 25% dos doentes tinham tido um episódio prévio de hipoglicemia grave nos últimos 12 meses, com necessidade de recorrer ao Serviço de Urgência. A insulina estava prescrita em 55,0% dos doentes e os secretagogos hipoglicemiantes

em 31,5 %, com a associação de ambas as classes presentes em 6,7%. Houve necessidade de internamento em 44,1% dos episódios com uma mediana da duração da hospitalização de 5,1 dias. Apesar de globalmente a insulina estar envolvida com maior frequência, foi no grupo dos doentes sob secretagogos que houve maior necessidade de internamento (70,7% vs. 29,0%; $p < 0,001$). O impacto económico foi também avaliado neste estudo ⁽¹⁵⁾, através da análise de microcustos. O custo médio global apurado para um episódio de urgência foi de 1493€, sendo mais baixo quando não foi necessário internamento (175€) e substancialmente mais elevado no grupo de doentes que foi internado (3163 €).

Apesar da melhoria na variabilidade da ação da insulina com os análogos, este é um dos problemas relevantes que interferem com o ajuste da dose de insulina e que ainda é frequentemente subvalorizado ou esquecido. A variabilidade glicémica e risco de hipoglicemia podem ser devidos, em parte, à variabilidade intraindividual na ação hipoglicemiante das insulinas. Este problema da variabilidade farmacocinética e farmacodinâmica é mais evidente com as insulinas basais devido ao seu tempo de absorção mais prolongado, em depósitos de maior volume de insulina que fica mais exposta à metabolização e inativação no tecido celular subcutâneo. Estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos mostram coeficientes de variação intraindividual em pessoas com diabetes tipo 1 tão variáveis como 27% para a Insulina *Detemir* (IDet), 48% para a Insulina *Glargina* (IGlar) e 68 % para a insulina NPH (*Neutral Protamina Hagedorn*). ⁽¹⁶⁾ A variabilidade intraindividual tem implicações diretas na implementação dos algoritmos de titulação de dose com vista à otimização do tratamento, uma vez que aumenta o risco de hipoglicemias sem fator precipitante aparente, o que poderá levar a pessoa com diabetes a não aumentar adequadamente a dose por receio de sofrer um novo episódio de hipoglicemia.

Para o profissional de saúde, a variabilidade interindividual na resposta à insulina constitui uma dificuldade adicional. De facto, a individualização da terapêutica torna-se mais difícil quando a resposta a uma determinada insulina varia de pessoa para pessoa.

Os clínicos sentem também necessidade de ter disponível uma insulina basal com um perfil de ação verdadeiramente plano. Para além de mitigar o risco de hipoglicemia, um perfil de ação plano ajudaria a resolver uma questão prática muito pertinente: a inflexibilidade do momento da administração da insulina. É reconhecido que a mudança de horário de uma insulina basal como a IGlar ou IDet da noite para a manhã seguinte (ou vice-versa) tem repercussões relevantes no controlo glicémico. ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

Apesar dos análogos de ação prolongada disponíveis atualmente em Portugal (IGlar e IDet) terem menor taxa de hipoglicemia, menor variabilidade intra e interindividual e um perfil de ação mais plano do que a insulina NPH, ⁽²⁰⁻²⁵⁾ existem noutros países novos análogos e novas formulações – Insulina Degludec (IDeg) e Insulina Glargina U-300, (IGlar-300U) – com perfis farmacocinéticos ainda mais favoráveis e menor risco de hipoglicemias; no caso da IDeg, existe também já evidência da sua segurança cardiovascular num estudo em que foi comparada com a IGlar (100 U/ml; IGlar-100U) (estudo DEVOTE). ⁽²⁶⁾ A IDeg possui uma composição química e um arranjo espacial (conferido pela adição de zinco e fenol) que lhe permitem uma agregação em multi-hexameros quando injetada no tecido celular subcutâneo, levando a uma absorção muito lenta, com uma semivida superior a 24 horas, sem pico de ação e com menor variabilidade farmacodinâmica demonstrada. ⁽²⁷⁾ A IGlar-300U contém a mesma formulação e quantidade de insulina que a IGlar-100U, em apenas um terço do volume, com os mesmos metabolitos ativos. Ao triplicar a sua concentração, conseguiram-se perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos mais favoráveis, com um pico de ação menos pronunciado e uma duração de ação para além das 24 horas, menor flutuação ao longo do dia e maior reprodutibilidade no dia-a-dia, quando comparada com a IGlar-100U ⁽²⁰⁾. Até ao momento está apenas descrito na literatura um trabalho recente que compara diretamente a IDeg com a IGlar-300U, tendo a primeira mostrado uma menor variabilidade farmacodinâmica dentro do mesmo dia e no dia-a-dia, parecendo conferir uma ação terapêutica mais estável e previsível. ⁽²⁸⁾

O aumento de peso associado à introdução e titulação da insulina é outra das questões por resolver na insulino-terapia. Este efeito é percecionado não só como uma consequência natural da melhoria do controlo metabólico com a redução da glicosúria, mas também devido à ação anabólica direta da insulina e, frequentemente, ao aumento da ingestão alimentar para evitar ou tratar as hipoglicemias. Nas pessoas com diabetes tipo 2, geralmente com excesso de peso ou obesidade, o aumento de peso acaba por dificultar o controlo glicémico pelo aumento da resistência à insulina.

Sendo o aumento de peso um fator limitante na adesão à terapêutica e no próprio controlo glicémico, uma forma de o mitigar são as novas formulações de insulina combinadas com agonistas dos recetores do GLP-1 (*Glucagon-Like Peptide 1*), como o liraglutido ou o lixisenatido (IDeg-Lira e IGlar-Lixi) no mesmo cartucho para contornar, de forma mais eficaz e segura (menos hipoglicemias) este efeito lateral que é comum a todas as

insulinas. A utilização dos Inibidores do Cotransportador de Sódio-Glicose 2 (SGLT-2) como terapêutica adjuvante da insulina, ao induzirem perda calórica pelo aumento da glicosúria, também pode constituir uma estratégia eminentemente válida na prevenção do aumento de peso causado pela insulina, em indivíduos devidamente selecionados. No futuro, análogos de insulina que atuem especificamente na via metabólica de sinalização de insulina e não promovam a ativação da via mitogénica poderão também ter uma ação tendencialmente neutra sobre o peso.

Por último, os clínicos identificam a ausência de preparações de insulina que se adequem completamente às especificidades de cada indivíduo como um dos fatores que contribui para a deficiente adesão à terapêutica.^(29,30) Os regimes de administração fixa podem causar um impacto negativo nas atividades diárias, sobretudo em pessoas com grandes variações no seu quotidiano. A solução para esta questão poderá passar pela existência de um tratamento com um esquema insulínico mais flexível, adaptado a variações inerentes às atividades diárias e com uma insulina de longa duração de ação que mantenha a sua eficácia, mesmo quando administrada várias horas depois da falha na administração de uma injeção. Em relação à insulina prandial, são necessárias insulinas com uma absorção ainda mais rápida que, se administradas antes ou imediatamente a seguir às refeições, consigam sobrepor-se à velocidade de absorção dos alimentos, evitando assim as hiperglicemias pós prandiais precoces. Atentos a esta necessidade, investigam-se novas formulações de insulina, estando a insulina aspártica ultrarrápida numa fase mais avançada com a aprovação pelas agências europeia e canadiana, ocorrida este ano. Esta insulina (FiAsp®) consegue ter uma ação clinicamente mais rápida que a insulina aspártica clássica devido a dois excipientes, a niacinamida e a L-arginina presentes nesta formulação, que permitem uma absorção mais rápida da insulina.⁽³¹⁾

De uma forma geral, podemos dizer que neste âmbito da grande flexibilidade dos esquemas de insulina teríamos necessidade de «insulinas inteligentes», as quais fossem capazes de modular a sua atuação em função da variação da glicemia. Este tipo de insulinas estão atualmente em desenvolvimento, embora ainda numa fase preliminar.⁽³²⁾

Quando discutimos a falta de adesão à terapêutica com insulina devemos considerar não apenas as especificidades das preparações de insulina mas também dos dispositivos para a sua administração, assim como das técnicas de monitorização da concentração de glicose, as quais são essenciais à otimização do tratamento. Em relação a estas últimas, sabemos que a necessidade da au-

tomonitorização da glicemia por punção digital deverá ser tanto mais frequente quanto maior a complexidade terapêutica e a instabilidade glicémica. Os dispositivos de monitorização contínua ou *flash* da glicose têm demonstrado que por muitas determinações da glicemia capilar que se façam, estes valores pontuais não traduzem frequentemente a variação glicémica ao longo das 24 horas. Porque o ritual da pesquisa de glicemia capilar causa alguma disrupção no quotidiano dos doentes, estes frequentemente acabam por administrar insulina sem ter em consideração a glicemia capilar (que não foi determinada) e administram um valor fixo, perdendo oportunidade de corrigir valores previamente baixos ou elevados.

A maior acessibilidade a dispositivos de monitorização contínua da glicose poderá contornar parcialmente este problema, desde que associados a um programa intensivo de ensino e resposta pronta dos profissionais de saúde na gestão da profusão de dados gerados por estes dispositivos.

Fatores como a perceção do agravamento da doença, associados frequentemente com a utilização do recurso à insulina por parte dos profissionais de saúde como coação para a melhor adesão às medidas não farmacológicas e ao cumprimento efetivo da terapêutica farmacológica, podem contribuir para a resistência psicológica dos doentes a esta terapêutica, vendo-a não como um potencial benefício mas como uma punição. Medidas como a sensibilização dos profissionais para este potencial problema, com o reforço da importância desta terapêutica a ser instituída em função da evolução da história natural da doença podem ajudar a amenizar o primeiro impacto da proposta terapêutica com insulina.

> CONCLUSÕES

Em suma, muitas são ainda as questões por resolver em relação às insulinas, as quais passam pelo desenvolvimento de vias de administração alternativas menos invasivas, bem como pelo desenvolvimento de insulinas com perfis farmacodinâmicos mais fisiológicos e com menor variabilidade intraindividual e interindividual, com menor potencial de causar aumento de peso ou hipoglicemias. As novas formulações de insulina deverão ser acopladas a sistemas de monitorização glicémica mais modernos, que nos forneçam mais informação com menor interferência do doente, tornando possível a prevenção das variações glicémicas, de modo a reduzir substancialmente a morbilidade e obter ganhos na qualidade de vida destas pessoas com diabetes. Para atingirmos este objetivo final será necessário conjugar a

inovação tecnológica com o reforço do investimento na formação contínua dos profissionais de saúde não especialistas em relação ao início, titulação e intensificação da insulinoterapia. Estudar o padrão de adesão à insulinoterapia em Portugal poderá permitir valorizar mais corretamente as variáveis que o influenciam e adequar estratégias para melhores resultados no futuro. O caminho será implementar a inovação de uma forma consistente e atingir verdadeiros ganhos em saúde nas pessoas com diabetes. <

Patrocínio:

A publicação deste manuscrito foi suportada financeiramente pela Novo Nordisk. A Novo Nordisk não influenciou o conteúdo da publicação.

BIBLIOGRAFIA

- Nichols GA, Koo YH, Shah SN. Delay of insulin addition to oral combination therapy despite inadequate glycemic control: delay of insulin therapy. *J Gen Intern Med*. 2007; 22: 453–8.
- 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: 3411–7.
- Observatório Nacional da Diabetes. Diabetes Factos e Números 2015. Relatório anual do Observatório Nacional da Diabetes. 2016.
- 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.
- Peyrot M. Psychological Insulin Resistance. Overcoming Barriers to Insulin Therapy. *Pract Diabetol*. 2004; 23: 6–12.
- Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T, Skovlund SE, Snoek FJ, Matthews DR, et al. Resistance to Insulin Therapy Among Patients and Providers Results of the cross-national Diabetes Attitudes, Wishes, and Needs (DAWN). *Diabetes Care*. 2005; 28: 2673–9.
- Cramer JA, Pugh MJ. The influence of insulin use on glycemic control: How well do adults follow prescriptions for insulin? *Diabetes Care*. 2005; 28: 78–83.
- Peyrot M, Rubin RR, Kruger DF, Travis LB. Correlates of Insulin Injection Omission. *Diabetes Care*. 2010; 33: 243–8.
- Ramaswamy SG, Nayak VG, Jha SK, Hegde V, Waichale VS, Melarkode R, et al. Development and validation of an electrochemiluminescent ELISA for quantitation of oral insulin tregopil in diabetes mellitus serum. *Bioanalysis*. 2017; 9: 975–86.
- Mohanty RR, Das S. Inhaled Insulin - Current Direction of Insulin Research. *J Clin Diagnostic Res*. 2017; 11: OE01-OE02.
- Morales J, Schneider D. Hypoglycemia. *Am J Med*. 2014; 127: S17–24.
- Conceição J, Dores J, Araújo F, Laires PA, Carr RD, Brodovicz K, et al. Severe hypoglycaemia among patients with type 2 diabetes requiring emergency hospital admission: The Hypoglycaemia In Portugal Observational Study-Emergency Room (HIPOS-ER). *Diabetes, Obes Metab*. 2017;
- Brod M, Christensen T, Thomsen TL, Bushnell DM. The Impact of Non-Severe Hypoglycemic Events on Work Productivity and Diabetes Management. *Value Heal*. 2011; 14: 665–71.
- Johnston SS, Conner C, Aagren M, Smith DM, Bouchard J, Brett J. Evidence linking hypoglycemic events to an increased risk of acute cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011; 34: 1164–70.
- Laires PA, Conceição J, Araújo F, Dores J, Silva C, Radican L, et al. The cost of managing severe hypoglycemic episodes in Type 2 diabetic patients. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2016; 16: 315–25.
- Heise T, Nosek L, Rønn BB, Endahl L, Heinemann L, Kapitza C, et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2004; 53: 1614–20.
- Mohan V, John M, Baruah M, Bhansali A. Addressing barriers to effective basal insulin therapy. *J Assoc Physicians India*. 2014; 62: 10–4.
- Philis-Tsimikas A, Charpentier G, Clauson P, Ravn GM, Roberts VL, Thorsteinsson B. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly Controlled Type 2 Diabetes. *Clin Ther*. 2006; 28: 1569–81.
- Fritsche A, Schweitzer MA, Häring H-U, 4001 Study Group. Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2003; 138: 952–9.
- Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008; 81: 184–9.
- Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes: A meta-analysis. *Diabetes, Obes Metab*. 2009; 11: 372–8.
- Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28: 950–5.
- Home PD, Fritsche A, Schinzel S, Massi-Benedetti M. Meta-analysis of individual patient data to assess the risk of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes using NPH insulin or insulin glargine. *Diabetes, Obes Metab*. 2010; 12: 772–9.
- 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: 3080–6.

25. Blonde L, Merilainen M, Karwe V, Raskin P, TITRATE Study Group. Patient-directed titration for achieving glycaemic goals using a once-daily basal insulin analogue: an assessment of two different fasting plasma glucose targets - the TITRATE TM study. *Diabetes, Obes Metab.* 2009; 11: 623–31.
26. 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;
27. 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.
28. Heise T, Nørskov M, Nosek L, Kaplan K, Famulla S, Haahr HL. Insulin degludec: Lower day-to-day and within-day variability in pharmacodynamic response compared with insulin glargine 300 U/mL in type 1 diabetes. *Diabetes, Obes Metab.* 2017; 19: 1032–9.
29. Giordano C. Insulin therapy: unmet needs and new perspectives. *Minerva Endocrinol.* 2013; 38: 95–102.
30. Polonsky WH, Fisher L, Guzman S, Villa-Caballero L, Edelman S V. Psychological insulin resistance in patients with type 2 diabetes: the scope of the problem. *Diabetes Care.* 2005; 28: 2543–5.
31. Novo Nordisk. Fiasp® (fast-acting insulin aspart) approved in Europe. Copenhagen Stock Exchange:NOVO-B [Internet]. 2017 [cited 2017 Aug 17]. Available from: <https://globenewswire.com/news-release/2017/01/10/904755/0/en/Fiasp-fast-acting-insulin-aspart-approved-in-Europe.html>
32. Rege NK, Phillips NFB, Weiss MA. Development of glucose-responsive “smart” insulin systems. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017; 24: 267–78.