



7^{as} JORNADAS NORTENHAS DE

DIABETOLOGIA PRÁTICA
EM MEDICINA FAMILIAR

Qual o primeiro injetável no tratamento da Diabetes
tipo 2:
INSULINA

Dr. Maria Lopes Pereira
Serviço de Endocrinologia
Hospital de Braga

Evidências



- * Estudos demonstraram que mesmo com as doses máximas toleradas de GLP-1 RAs, apenas 50% dos doentes atingiram níveis de HbA1c <7% e muito poucos, se algum, atingiram um valor normal de HbA1c.

(Garber A et al, Diabetes Obes Metab 2011)

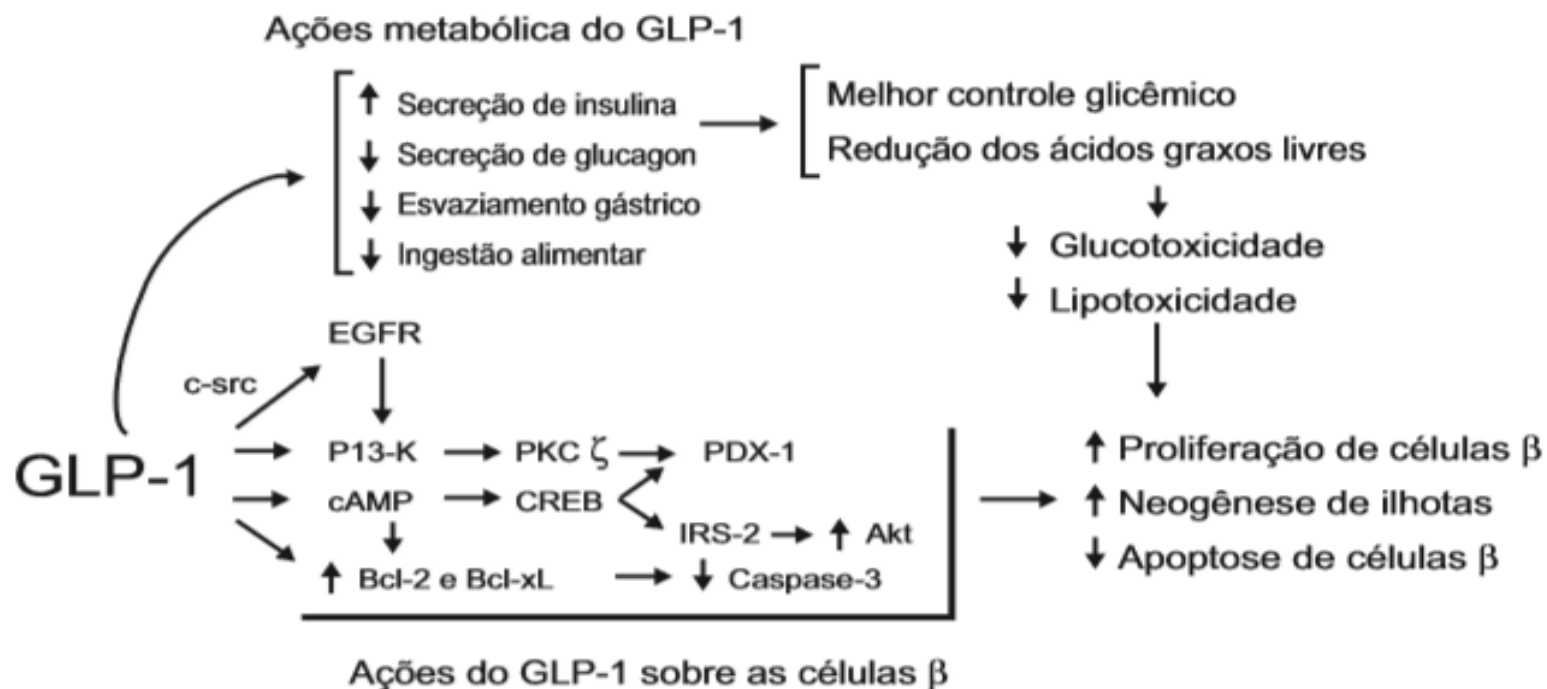
- * Um estudo de cohort retrospectivo nos Estados Unidos demonstrou taxas de adesão para o exenatido e liraglutido inferiores a 60%

(Pelletier EM et al, J Med Econ 2012)

- * 50-60% dos doentes com diabetes tipo 2 atingem os objetivos glicémicos iniciando insulina basal com um esquema de titulação de dose estruturado

(Nathan DM et al, Diabetes Care 2009)

Análogos dos receptores do GLP-1: mecanismos de ação



GLP-1 = peptídeo semelhante ao glucagon I.

Figura reimpressa com permissão de Drucker. *Endocrinology*. 2003;144:5145-5148.⁵

Características da insulina



O fármaco mais antigo e com mais experiência

Como funciona

Ligação ao recetor de insulina
↑ Utilização da glicose e ↓ produção hepática de glicose

Vantagens

Redução da HbA1c de 1,5 a 3,5 % (o mais eficaz)
Sem dose máxima
Sem contra-indicações
↓ Risco microvascular (UKPDS)

Eventos adversos

Hipoglicemia; episódios de hipoglicemia severa 1-3 /100 doentes/ano na diabetes tipo 2
Efeito mitogénico?

Efeito no peso

Ganho de peso 2-4 Kg

Efeitos CV

Efeito benéfico sobre TGs e C-HDL
Ganho de peso pode ter efeitos adversos no risco CV

Efeitos pleiotrópicos

Anti-inflamatórios
Anti-trombóticos
Anti-oxidantes

Desvantagens

Injetável
Requer formação
“Estigma” para os doentes

Indicações para insulinoterapia



- Hiperglicemia marcada, persistente e sintomática (glicemias > 300–350 mg/dL ou HbA1c > 10%)
- Síndrome hiperosmolar hiperglicémico não cetósico/cetoacidose diabética
- Doenças concomitantes: pancreatite, cirrose hepática, DRC, terapêutica glucocorticóide crônica, doença inflamatória recidivante, terapêutica anti-rejeição, etc
- Intercorrências médicas agudas (infecciosas, EAM)
- Cirurgias
- Gravidez
- Contra-indicações para ADO ou agonistas dos receptores do GLP-1
- Falência secundária aos ADO (HbA1c > 7,5% com 3 ou + ADO; ↑ de HbA1c em 0,7% se 2 ou + ADO; ↑ da HbA1c em 1% com 1 ou + ADO)



Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomised trial

Michaela Diamant, Luc Van Gaal, Stephen Stranks, Justin Northrup, Dachuang Cao, Kristin Taylor, Michael Trautmann

Summary

Background Diabetes treatments are needed that are convenient, provide effective glycaemic control, and do not cause weight gain. We aimed to test the hypothesis that improvement in haemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) achieved with once weekly exenatide was superior to that achieved with insulin glargine titrated to glucose targets.

Lancet 2010; 375: 2234-43

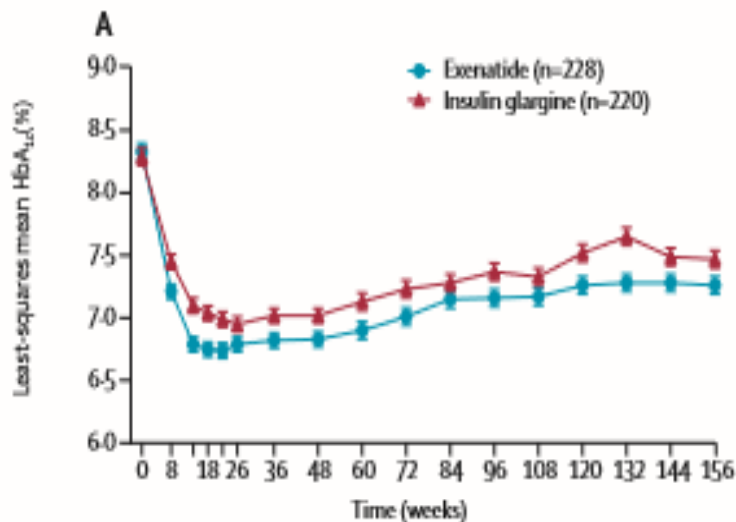
See Comment page 2198

Diabetes Centre, VU University
Medical Centre, Amsterdam.

- * Estudo randomizado aberto
- * N = 456 doentes, ≥ 18 anos
- * HbA_{1c} = 7,1-11,0%, com doses máximas toleradas de metformina isolada ou com sulfonilureia, durante no mínimo 3 meses
- * IMC = 25-45 kg/m², estável no mínimo 3 meses
- * Os doentes foram randomizados para exenatido 1x/semana (2 mg, SC) (n=233) ou glargina 1x/dia (dose titulada para o objetivo) (n= 223)
- * 3 anos de estudo



DURATION-3: interpretação dos resultados



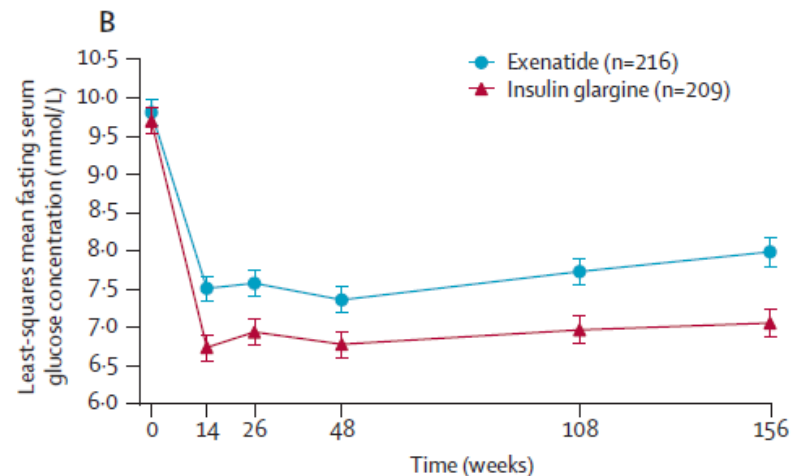
- * Aos 3 anos, a diferença entre os 2 grupos da HbA_{1c} média era de -0,20% a favor do grupo exenatido;
- * 28% dos doentes com exenatido e 18 % dos doentes com insulina glargina atingiram HbA_{1c} <6,5% (P=0,025). No entanto, neste estudo, após a semana 48, foi permitido adicionar outras classes terapêuticas a ambos os grupos, o que não permite concluir que a melhoria do controlo glicémico se atribui ao exenatido isolado
- * À semana 26, 50% dos doentes com exenatido atingiam o objetivo da HbA_{1c} versus 43% dos doentes com glargina. O menor sucesso do controlo com glargina é atribuído a um ajuste inadequado das doses de insulina por receio dos clínicos de provocar ainda maior ganho de peso e eventos hipoglicémicos

DURATION-3: Desvantagens do exenatide

	Exenatide (n=233)	Glargine (n=223)
Patients with one or more adverse event	192 (82%)	175 (78%)
Adverse events occurring in ≥5% of patients		
Nasopharyngitis	56 (24%)	60 (27%)
Headache	37 (16%)	22 (10%)
Diarrhoea	32 (14%)	15 (7%)
Nausea	36 (15%)	5 (2%)
Injection-site reactions*	31 (13%)	4 (2%)
Influenza	21 (9%)	14 (6%)
Bronchitis	14 (6%)	19 (9%)
Arthralgia	18 (8%)	14 (6%)
Back pain	18 (8%)	13 (6%)
Hypertension	12 (5%)	19 (9%)
Gastroenteritis	18 (8%)	9 (4%)
Oropharyngeal pain	13 (6%)	13 (6%)
Musculoskeletal pain	10 (4%)	14 (6%)
Urinary-tract infection	14 (6%)	10 (4%)
Cough	8 (3%)	14 (6%)
Upper-respiratory-tract infection	12 (5%)	10 (4%)
Pharyngitis	8 (3%)	13 (6%)
Vomiting	15 (6%)	6 (3%)
Constipation	12 (5%)	6 (3%)
Patients with ≥1 serious adverse event	36 (16%)	33 (15%)
Discontinuations because of an adverse event	22 (9%) [†]	5 (2%) [‡]

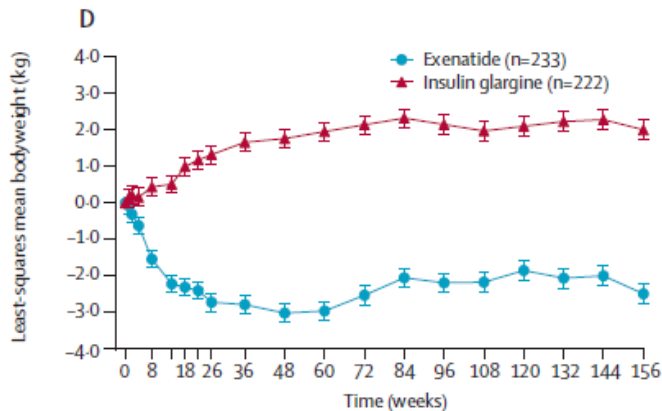
Os efeitos adversos que mais provocaram abandono da terapêutica com exenatido foram as náuseas e reações no local de injeção.

Houve 3 casos de pancreatite aguda, 2 no grupo exenatido e 1 caso no grupo glargina.

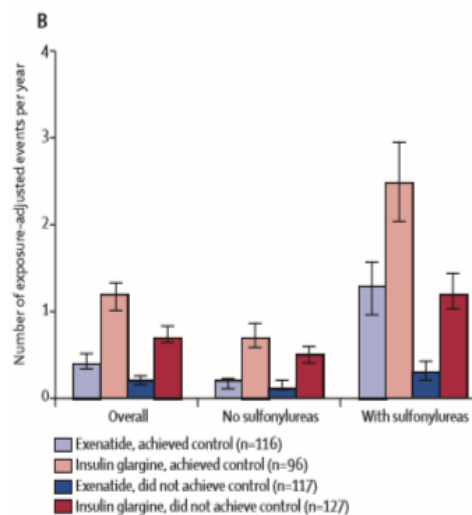
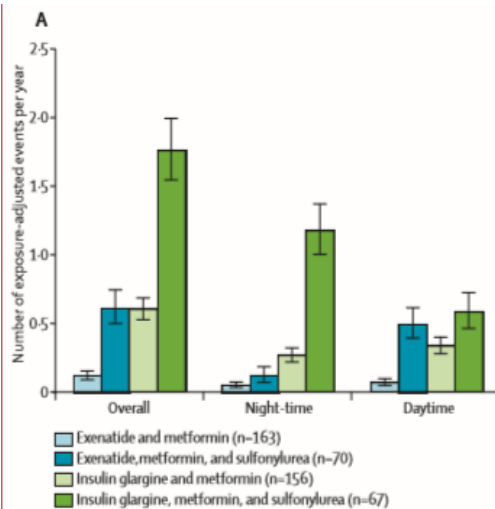


A glicemia em jejum média foi mais baixa nos doentes com glargina do que com exenatido, ao fim dos 3 anos (-2,65 mmol/L versus -1,73 mmol/L).

DURATION-3: Desvantagens da insulina



O peso corporal diminuiu com o exenatido e aumentou com a insulina glargina. Às 156 semanas, o peso corporal médio era -2,49 kg no grupo exenatido e + 2,01 kg no grupo glargina (diferença -4,51 kg). Várias domínios de qualidade de vida relacionados com o peso (auto-estima, vida sexual, função física) melhoraram mais no grupo exenatido

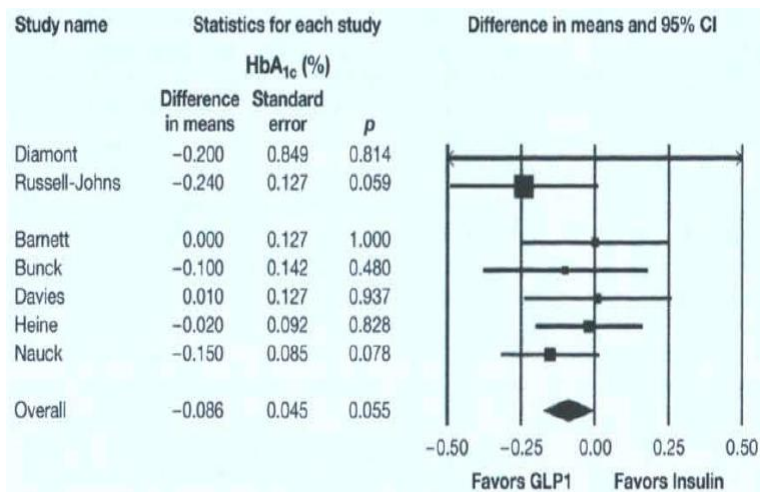


A taxa ajustada de exposição a hipoglicemias foi 3x superior no grupo glargina (0,9 eventos/doente/ano) do que no grupo exenatido (0,3 eventos/Doente/ano), independentemente da HbA1c aos 3 anos

Insulina versus análogos do GLP-1 nos diabéticos tipo 2 com mau controlo metabólico com terapêutica ADO: Meta-análise

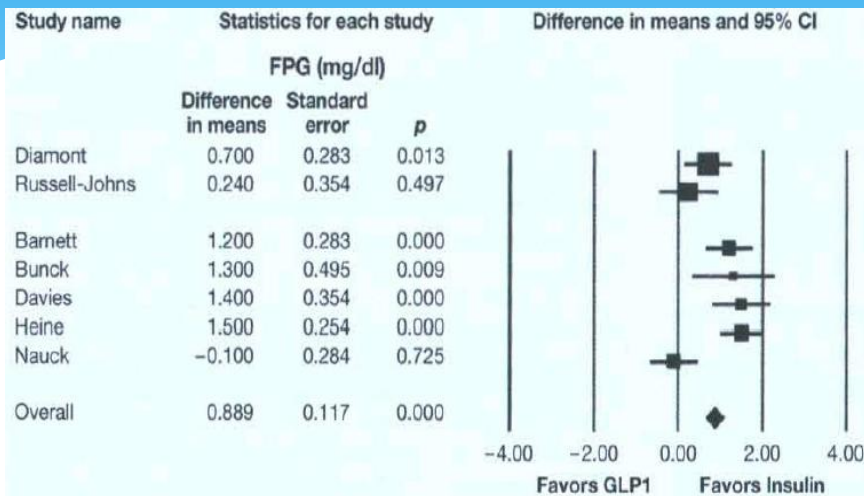
Study (First author, year, ref. no.)	Age (yr)	Duration of diabetes (yr)	Insulin type	GLP-1 analogues	Baseline therapy	Patients No. Insulin/GLP-1	Duration of study (weeks)
Russel-Johns, 2009 (12)	57.5 vs 57.6	9.7 vs 9.2	Glargine	Liraglutide	Met+SU	232/230	26
Davies, 2009 (13)	56.2 vs 56.8	8.4 vs 9	Glargine	Exanatide	Met+SU+TZD	105/99	26
Barnett, 2007 (14)	55.3 vs 54.5	6.5 vs 8.2	Glargine	Exanatide	Met+SU	59/55	16
Bunck, 2009 (15)	58.3 vs 58.4	4 vs 5.7	Glargine	Exanatide	Met	33/36	52
Heine, 2005 (16)	58 vs 59.8	9.2 vs 9.9	Glargine	Exanatide	Met+SU	244/228	26
Diamant, 2010 (17)	58 vs 58	7.8 vs 8	Glargine	Exanatide-LAR	Met+SU	223/233	26
Nauck, 2007 (18)	58 vs 58	10 vs 9.8	Premixed insulin	Exanatide	Met+SU	223/199	52

GLP-1: glucagon-like peptide 1; Met: metformin; SU: sulfonylurea; TZD: thiazolidinedione.

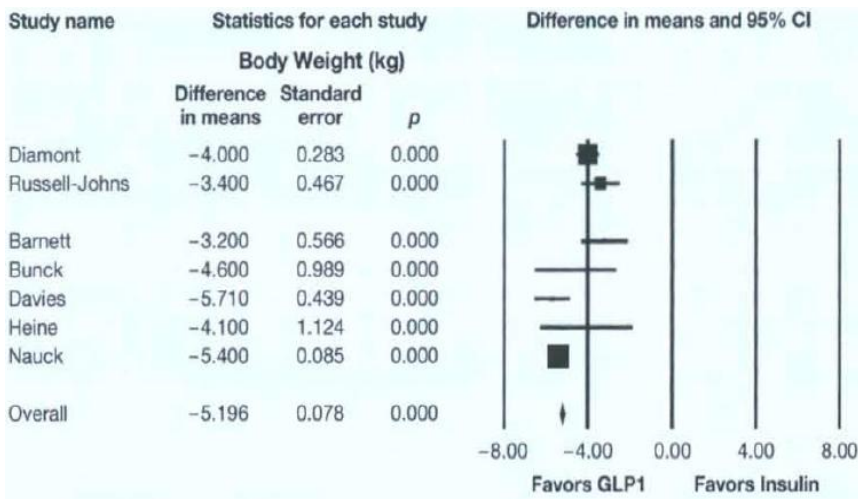


Ambas as terapêuticas foram igualmente eficazes na diminuição da HbA_{1c}; os análogos do GLP-1 diminuíram a HbA_{1c} -1.2 % ± 0,16, tal como a insulina diminuiu -1,1% ± 0,16, com uma diferença entre os 2 grupos marginalmente significativa (0,086%, p=0,055)

Insulina versus análogos do GLP-1 nos diabéticos tipo 2 com mau controlo metabólico com terapêutica ADO: Meta-análise



A terapêutica com insulina foi mais eficaz na diminuição da glicemia em jejum comparativamente com a terapêutica com os análogos do GLP-1, com uma diferença na diminuição média da glicemia em jejum de 0,89 mg/dL



A terapêutica com insulina foi associada a ganho de peso nos 7 estudos envolvidos. O aumento médio de peso nos doentes tratados com insulina foi $1,8 \pm 0,34$ kg. Pelo contrário, os análogos do GLP-1 estiveram consistentemente associados a uma diminuição do peso, com uma diminuição média do peso de $-2,5 \pm 0,43$ kg

Insulina versus análogos do GLP-1 nos diabéticos tipo 2 com mau controlo metabólico com terapêutica ADO: Meta-análise



- * A glicemia pós-prandial foi avaliada em 4 dos 7 estudos; os doentes com exenatido apresentaram uma maior diminuição na glicemia pós-prandial do que os doentes tratados com insulina;
- * Efeitos na PA: 4 dos 7 estudos abordaram o efeito das terapêuticas na PA. O tratamento com os análogos dos receptores do GLP-1 esteve associado a uma diminuição consistente da PA Sistólica ($4,0 \pm 1,1$ mmHg vs $-0,4 \pm 0,9$ mmHg).
- * Perfil lipídico: 3 dos 7 estudos avaliaram esse efeito e não houve diferença na diminuição dos triglicerídeos nem efeito sobre o HDLc entre as 2 terapêuticas

Insulina versus análogos do GLP-1 nos diabéticos tipo 2 com mau controlo metabólico com terapêutica ADO: Meta-análise



* **Efeito adversos:**

- * **Hipoglicemia:** O risco de desenvolver hipoglicemia foi 35% menor nos doentes tratados com análogos do GLP-1

No estudo LEAD-5 (Russel-Johns, Diabetologia 2009), os eventos hipoglicémicos minor foram semelhantes nos 2 grupos (27,4% no grupo com liraglutido vs 28,9% no grupo glargine) mas os eventos major ocorreram mais com o liraglutido (2,2% vs 0%)

Em 2 estudos (Heine et al, 2005; Nauck et al, 2007) as taxas de hipoglicemias foram similares entre exenatido e insulina (glargina e insulina bifásica)

- * **Efeitos GI:** O risco destes efeitos estava aumentado no grupo tratado com os análogos do GLP-1, com um odds ratio de 15 em comparação com a terapêutica com insulina.

Discussão dos estudos de meta-análise

- * Enquanto que os GLP-1 RA poderão ser mais adequados numa fase precoce da doença com mais função celular B residual, a insulino terapia é eficaz em todas as fases da doença porque é independente da atividade pancreática residual
- * Os análogos do GLP-1 são muito eficazes em melhorar fatores de risco CV, pois promovem perda de peso e diminuição PA sistólica, enquanto a insulina está associada a ganho de peso sem efeito na PA
- * A insulina continua a ser a mais eficaz na redução da glicemia em jejum
- * Os análogos do GLP-1 (sobretudo os de curta duração) são muito potentes na diminuição da glicemia pós-prandial
- * Os análogos do GLP-1 e a insulina glargina têm um efeito aditivo na diminuição da HbA1c

Agonistas dos recetores do GLP-1 e insulina: A combinação perfeita

	Insulina basal	Agonistas dos recetores do GLP-1
Efeitos primários	↓ Glicemia jejum	↓ Desvios da glicemia pósprandial
	↓ Glicemia interprandial	↓ Glicemia jejum*
Mecanismo de ação	↓ produção da glicose hepática	↑ Secreção de insulina glicose-dependente
	↑ insulina endógena não dependente da glicose	↓ Secreção de glucagon
	↓ Secreção de glucagon	↓ Produção da glicose hepática
	↑ Concentração de insulina	
		↓ taxa de esvaziamento gástrico
		↓ Ingestão alimentar
		↑ saciedade
Efeito no peso	↑ peso	↓ peso

Balena R et al, Diabetes , Obesity and Metab 15: 485-502, 2013

* A ↓ da glicemia em jejum verifica-se sobretudo com os agonistas de maior duração de ação, ex liraglutide e exenatide semanal

Agonistas dos recetores da GLP-1 e Insulina

- * A insulinoterapia é muito eficaz em controlar a hiperglicemia, reduzindo os níveis de glicemia para qualquer nível desejado, mas a inércia em iniciar e intensificar a insulinoterapia traduz-se numa incapacidade em atingir os objetivos.
(Harris SB et al, Can Fam Physician 2010)
- * Pode não ser possível normalizar totalmente a glicemia na diabetes tipo 2 com os GLP-1RA. Tal como a maioria dos outros fármacos, com a progressão da diabetes tipo 2, é razoável assumir que os GLP-1RA eventualmente tornar-se-ão insuficientes.
(Holst JJ et al, Diabetes, Obesity and Metab, 2013)
- * A combinação de um GLP-1 RA com uma insulina basal é uma opção atraente, com o potencial de maximizar o controlo glicémico, minimizando o risco de hipoglicemia, de contrariar o ganho de peso devido à insulinoterapia e reduzir as doses de insulina quando esta já está estabelecida.
(Holst JJ et al, Diabetes, Obesity and Metab, 2013)

Agonistas dos recetores do GLP-1 e insulina: combinação perfeita



- * Vários estudos observacionais no mundo real (15) comprovaram o benefício potencial desta combinação:
 - * O estudo mais importante¹ foi conduzido pela Associação Britânica dos Diabetologistas Clínicos. Dos 4857 doentes envolvidos, 1257 adicionaram exenatido a insulina pré-existente, 664 adicionaram insulina à terapêutica com exenatido existente e 2936 doentes permaneceram apenas com exenatido:
 - * Os doentes apenas com exenatido apresentaram uma redução da HbA1c de 0,94% e uma redução de peso de 5,5 kg
 - * Os doentes com insulina que adicionaram exenatido apresentaram uma redução da HbA1c de 0,51% e uma redução de peso de 5,8 kg; 34,2% dos doentes conseguiu uma redução > 1% da HbA1c, com uma redução das doses de insulina de 120 U/dia para 78 U/dia no fim do estudo e em alguns doentes foi possível descontinuar a terapêutica com insulina ou SU
- * Uma das observações mais consistentes dos estudos clínicos foi a redução notável do peso quando se adicionou um GLP-1 RA à insulina (-1,8 kg a -12,8 kg)

¹Thong KY et al, 2011

Agonistas dos recetores do GLP-1 e insulina: combinação perfeita



- * Os 2 estudos randomizados em que o GLP-1 RA foi adicionado à insulina basal pré-existente demonstraram, comparativamente aos estudos clínicos e observacionais, uma maior redução da HbA1c com uma redução de peso mais modesta
(Buse JB et al, 2011 ; Seino Y et al, 2012)
- * Nos estudos randomizados (5 estudos) em que a insulina foi adicionada à terapêutica com GLP-1 RA, tal como no estudos observacionais, houve melhoria do controlo glicémico sem alteração do peso ou ganho modesto de peso.
- * Nos estudos em que a insulina foi agressivamente titulada de modo a otimizar os benefícios glicémicos, houve menos benefício no peso; nos estudos em que as doses de insulina foram poupadas, os benefícios glicémicos foram menores mas apresentaram maior perda de peso. Neste contexto, os clínicos devem ter em conta que não devem diminuir de forma excessiva a dose de insulina ou dos outros ADO quando iniciam a combinação com os GLP-1 RA nos doentes com mau controlo
(Balena R et al, 2013)

Agonistas dos recetores do GLP-1 e insulina: combinação perfeita



- * 3 estudos clínicos demonstraram uma redução na necessidade das doses de insulina quando se adicionou um GLP-1 RA à terapêutica estabelecida com insulina, com as maiores reduções relacionadas com insulina prandiais e de mistura.
- * Ao reduzir as necessidades de insulina pode reduzir-se, por sua vez, a incidência dos eventos hipoglicémicos e minimizar o ganho de peso
- * Portanto, quando se inicia terapêutica com um GLP-1 RA num doente sob insulino-terapia, não se deve interromper a insulina: a auditoria ABCD revelou um agravamento do controlo glicémico em quase 50% dos doentes que interromperam insulina quando iniciaram a terapêutica com exenatido
- * Yoon¹ demonstrou no seu estudo que a redução das doses totais de insulina não era sustentável depois de 12 meses de estudo, o que provavelmente reflete a necessidade de intensificar a terapêutica com a progressão natural da diabetes tipo 2.

Holst JJ et al, Diab Obes and Metab 2013

¹ Yoon NM, Clin Ther 2009

Lind M, Prim Care Diab 2011

Viswanathan P, Endocr Pract 2007

Mono-therapy

Efficacy*
Hypo risk
Weight
Side effects
Costs*

Healthy eating, weight control, increased physical activity, and diabetes education

Metformin

high
low risk
neutral / loss
GI / lactic acidosis
low

If HbA_{1c} target not achieved after ~3 months of monotherapy, proceed to 2-drug combination (order not meant to denote any specific preference—choice dependent on a variety of patient- and disease-specific factors):

Dual therapy[†]

Efficacy*
Hypo risk
Weight
Side effects
Costs*

Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +
Sulfonylurea	Thiazolidinedione	DPP-4 inhibitor	SGLT2 inhibitor	GLP-1 receptor agonist	Insulin (basal)
high efficacy moderate risk weight gain hypoglycemia low costs	high efficacy low risk weight gain edema, HF, fxs low costs	intermediate efficacy low risk neutral weight rare side effects high costs	intermediate efficacy low risk weight loss GU, dehydration high costs	high efficacy low risk weight loss GI side effects high costs	highest efficacy high risk weight gain hypoglycemia variable costs

If HbA_{1c} target not achieved after ~3 months of dual therapy, proceed to 3-drug combination (order not meant to denote any specific preference—choice dependent on a variety of patient- and disease-specific factors):

Triple therapy

Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +
Sulfonylurea	Thiazolidinedione	DPP-4 inhibitor	SGLT2 inhibitor	GLP-1 receptor agonist	Insulin (basal)
+ TZD or DPP-4-i or SGLT2-i or GLP-1-RA or Insulin^s	+ SU or DPP-4-i or SGLT2-i or GLP-1-RA or Insulin^s	+ SU or TZD or SGLT2-i or Insulin^s	+ SU or TZD or DPP-4-i or Insulin^s	+ SU or TZD or Insulin^s	+ TZD or DPP-4-i or SGLT2-i or GLP-1-RA

If HbA_{1c} target not achieved after ~3 months of triple therapy and patient (1) on oral combination, move to injectables; (2) on GLP-1-RA, add basal insulin; or (3) on optimally titrated basal insulin, add GLP-1-RA or mealtime insulin. In refractory patients consider adding TZD or SGLT2-i:

Combination injectable therapy[‡]

Metformin +	Basal insulin + Mealtime insulin or GLP-1-RA
-------------	--

Agonistas dos recetores do GLP-1 e insulina: em resumo...

- * As combinações entre GLP-1 RA e insulina basal podem ser particularmente vantajosas nos doentes obesos com diabetes tipo 2 de longa data, pois atenua o ganho de peso associado à insulinoterapia e melhora o controlo glicémico reduzindo as necessidades de insulina.
- * As combinações entre GLP-1 RA e insulina pode ser particularmente vantajosa nos idosos, nos quais o controlo glicémico pode estar limitado pela necessidade de minimizar o risco de eventos hipoglicémicos
- * A relação custo-eficácia destas combinações tem que ser bem avaliada. Os análogos lentos de insulina e os GLP-1 RA são classes terapêuticas caras. No entanto, devido às vantagens demonstradas destas combinações na melhoria do controlo glicémico, na redução do peso e a melhoria dos fatores de risco CV pode haver uma redução nas complicações da diabetes e compensar esses gastos
- * Estudos para avaliar os efeitos a longo prazo dos GLP-1 RA na morbilidade cardiovascular estão em progresso:
 - * Liraglutide LEADER Trial
 - * Exenatide EXSCEL Trial
 - * Dulaglutide REWIND Trial



SMART INSULINS



7th JORNADAS NORTEÑAS DE
DIABETOLOGIA PRÁTICA
EM **MEDICINA FAMILIAR**

So that under normal circumstances, binding of the insulin oligosaccharide conjugate to the lectin will occur fast, and it will sequester the insulin so that it is not available to bind to the definitive receptor where it has its metabolic effect, that is the insulin receptor itself.

So under normal circumstances, this insulin once administered will not have the effect of lowering blood sugar. It will not have the metabolic effects that one expects from insulin.

However, when sugar levels become high, glucose displaces the insulin oligosaccharide conjugate from the lectin receptor, and hence it is available to bind to the definitive insulin receptor and to have its metabolic effect. So under those circumstances, you get what you want. If your blood sugar is high, insulin acts; if your blood sugar is low, it shouldn't act. And I will just show you one preclinical study in a canine model that demonstrates that we can actually do that sort of thing, and it is on this slide.

What we are doing is comparing administration of either human insulin or an oligosaccharide conjugate, called here L-490. And this is a clamp experiment in which glucose is being administered continuously. And we are asking the question, okay, how much glucose do we have to administer in order to maintain a blood glucose level as shown on the (inaudible) of the slide.

20

THOMSON REUTERS STREETEVENTS | www.streetevents.com | Contact Us

©2014 Thomson Reuters. All rights reserved. Republication or redistribution of Thomson Reuters content, including by framing or similar means, is prohibited without the prior written consent of Thomson Reuters. 'Thomson Reuters' and the Thomson Reuters logo are registered trademarks of Thomson Reuters and its affiliated companies.



THOMSON REUTERS

MAY 06, 2014 / 1:00PM, MRK - Merck & Co., Inc. Investor Briefing

And what you see that is in the presence of insulin, human insulin, or the insulin conjugate at high blood sugar levels, you have to introduce the same amount of glucose in order to get it done. But when you get down to lower blood sugar levels, you don't need to introduce nearly as much glucose by infusion in order to maintain that serum glucose level.

And the reason, of course, is because at equal potent doses, the oligosaccharide derivatized insulin that we have added, L-490, is not effective at low glucose levels. It is very effective at high glucose levels, as good as normal insulin, but not effective at normal glucose levels.

This kind of smart insulin has been a dream for decades. And we're advancing it into Phase 1, knowing how challenging it is but optimistic, optimistic, that this could lead to an important new therapy for the millions of patients who cannot maintain satisfactory control of blood glucose levels.



Glucose-responsive insulin activity by covalent modification with aliphatic phenylboronic acid conjugates

Danny Hung-Chieh Chou^{a,b,c,1,2}, Matthew J. Webber^{a,c,1}, Benjamin C. Tang^{a,c,1}, Amy B. Lin^{a,c},
Lavanya S. Thapa^{a,c}, David Deng^{a,c}, Jonathan V. Truong^{a,c}, Abel B. Cortinas^b, Robert Langer^{a,b,c,d,e,3}, and
Daniel G. Anderson^{a,b,c,d,e,3}

Author Affiliations

^aDavid H. Koch Institute for Integrative Cancer Research, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA 02139;

^bDepartment of Chemical Engineering, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA 02139;

^cDepartment of Anesthesiology, Boston Children's Hospital, Boston, MA 02112;

^dHarvard-MIT Division of Health Science and Technology, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA 02139;
and

^eInstitute for Medical Engineering and Science, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA 02139

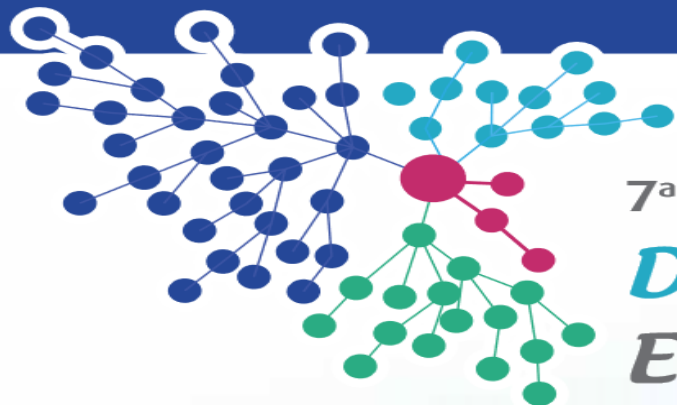
Contributed by Robert Langer, December 29, 2014 (sent for review December 18, 2014)

“... with the new so-called Ins-PBA-F concept, a chemical group known as PBA is attached instead, which serves to bind to the glucose and activate the insulin whenever needed. This method would also allow the insulin to stimulate cells to absorb any excess sugar in the system. Tests on mice show that one injection works for a minimum of 14 hours.”

Conclusões



- * A terapêutica dos doentes com diabetes tipo 2 deve ser individualizada e os GLP-1 RA estarão particularmente indicados em doentes não controlados com ADO em que:
 - * A obesidade é importante
 - * A hipoglicemia e/ou ganho de peso é particularmente problemático
 - * A insulina poderá ter implicações ocupacionais significativas
- A terapêutica com insulina é independente da atividade pancreática residual, sendo eficaz em todos os estadios da doença; os GLP-1 RA poderão ser mais adequados nos casos de diabetes tipo 2 de diagnóstico mais recente, com maior função residual da célula B
- * Progressos no desenvolvimento de novas insulinas “inteligentes”, com a sua possível comercialização a médio prazo, vão permitir ultrapassar as grandes limitações da insulinoterapia (melhor controlo da hiperglicemia com prevenção de eventos hipoglicémicos)
- * As combinações entre GLP-1 RA e insulina basal podem ser particularmente vantajosas nos doentes obesos com diabetes tipo 2 de longa data e nos doentes idosos, devido à sua capacidade na redução do peso e na redução do risco de hipoglicemia, respetivamente, e também nos doentes com necessidade de doses elevadas de insulina.



7^{as} JORNADAS NORTENHAS DE
DIABETOLOGIA PRÁTICA
EM MEDICINA FAMILIAR

MUITO OBRIGADA PELA VOSSA ATENÇÃO!