



REVISIÓN

Degludec, una nueva insulina basal de acción ultra-lenta para el tratamiento de la diabetes tipo 1 y 2: avances en investigación clínica

Manuel Muñoz Torres

UGC Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

Recibido el 31 de enero de 2013; aceptado el 19 de marzo de 2013

Disponible en Internet el 25 de julio de 2013

PALABRAS CLAVE

Diabetes mellitus;
Análogos de insulina
basal de acción ultra-
lenta;
Degludec;
Hipoglucemia

Resumen Degludec es la última molécula de las insulinas basales de acción ultra-lenta aprobada para su uso en humanos. Forma multihexámeros solubles que tras la inyección subcutánea se transforman en monómeros que son absorbidos lenta y continuamente por la circulación sanguínea. Este mecanismo de acción le confiere un perfil de acción ultra-lento y estable, sin picos de concentración. En este trabajo se han recogido los últimos ensayos en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y 2, en los que degludec demostró no-inferioridad en la disminución de la HbA1c asegurando un control óptimo de la glucemia de forma similar a como lo hicieron glargina o detemir. Además, presentó un perfil de seguridad mejorado, al estar asociado a una tasa significativamente inferior de hipoglucemias nocturnas en ambos tipos de diabetes y potencialmente de hipoglucemias globales en el tipo 2. Degludec abre, además, la posibilidad de utilizar pautas con mayor flexibilidad.

© 2013 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Diabetes mellitus;
Ultra-long-acting
basal insulin
analogues;
Degludec;
Hypoglycemia

Degludec, a new ultra-long-acting basal insulin for the treatment of diabetes mellitus type 1 and 2: Advances in clinical research

Abstract Degludec is the most recent molecule of the ultra-long-acting basal insulin analogues approved for human use. It forms soluble multihexamers which after subcutaneous injection are converted into monomers, and are thus slowly and continuously absorbed into the bloodstream. This absorption mechanism confers degludec an ultra-long and stable action profile, with no concentration peaks. This paper discusses the most recent studies in patients with type 1 and 2 diabetes mellitus, which showed degludec to be non inferior in decreasing HbA1c, ensuring optimum glycemic control similar to that achieved with insulin glargine or detemir. Degludec also had an improved safety profile, as it was associated to a significantly lower rate of nocturnal hypoglycemia in both types of diabetes and to a potentially lower overall hypoglycemia rate in type 2 DM. Degludec also opens the possibility to use more flexible regimens.

© 2013 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Correo electrónico: mmt@mamuto.es

Introducción

Debido a la alta prevalencia de la diabetes mellitus (DM), calculada en 2011 en 366 millones de personas, lo que representa el 8,3% de la población mundial¹, esta enfermedad ha adquirido características de epidemia. El aislamiento de la insulina en 1921 supuso uno de los avances médicos más importantes del siglo xx, abriendo un extenso campo de investigación sobre el tratamiento de la DM. El uso de las insulinas purificadas de origen animal para uso clínico en humanos dio paso a la insulina humana obtenida mediante técnicas de ADN recombinante. Estas moléculas presentan una gran variabilidad farmacocinética, fundamentalmente en la absorción y en la duración de la acción, lo que produce picos de concentración que pueden contribuir a la aparición de hipoglucemias. La secreción de insulina fisiológica tiene 2 componentes, uno basal continuo, que se presenta entre ingestas, y otro agudo, desencadenado por el aumento de la glucemia. En los últimos años se han desarrollado los análogos de insulina basal con acción ultra-lenta, cuyo objetivo es producir un control sostenido de la glucemia, lo que reduciría el riesgo de hipoglucemias. Las primeras insulinas de este tipo, glargina y detemir, son hoy en día una herramienta fundamental en el manejo de los pacientes con DM tanto en el tipo 1 (DM1) como en el tipo 2 (DM2). Se ha demostrado que proporcionan un control óptimo de la glucosa similar al obtenido con insulina *neutral protamine Hagedorn* (NPH), con un riesgo significativamente menor de hipoglucemia, especialmente nocturna²⁻⁴. Asimismo, estos compuestos se caracterizan por presentar una menor variabilidad día a día en los valores de glucosa plasmática en ayunas⁵⁻⁷. No obstante, estas insulinas no son capaces de reproducir fielmente la secreción basal de insulina endógena durante más de 24 h, como idealmente se requeriría en los pacientes con DM1. La insulina degludec ha sido formulada para formar complejos de multihexámeros solubles que después de la inyección subcutánea producen depósitos de monómeros que son absorbidos lentamente por la circulación sanguínea⁸. Este mecanismo de acción único le confiere un perfil farmacocinético plano y estable, con una semivida de eliminación de más de 25 h y una duración de la acción de más de 40 h^{8,9}. En este artículo de revisión se recogen los estudios más recientes que confirman la no inferioridad de insulina degludec con respecto al tratamiento estándar en el control glucémico de pacientes con DM1 y DM2, así como sus beneficios para reducir el riesgo de hipoglucemias. Se describe además el perfil de seguridad de insulina degludec observado en la fase III del desarrollo clínico de este nuevo análogo de insulina basal de acción ultra-lenta.

Avances clínicos en el estudio de degludec en diabetes tipo 1

En el caso de la DM1 se requiere, además de un aporte sostenido de insulina exógena para asegurar que se alcanzan los niveles basales, un bolo de insulina de acción rápida para hacer frente a la hiperglucemia generada durante las comidas. Con frecuencia, la complejidad y la falta de flexibilidad de las pautas de insulina, el rechazo del paciente ante la administración de múltiples dosis de insulina y el miedo a presentar hipoglucemias repercuten en la adherencia y en

la eficacia del tratamiento, así como en la calidad de vida relacionada con la salud¹⁰⁻¹². En un estudio exploratorio en fase II, la terapia combinada de degludec e insulina aspart de acción rápida redujo el riesgo de hipoglucemias en un 28% más que la misma combinación con glargina, y hasta en un 58% más las nocturnas, mientras que el control de la glucemia fue similar para ambas pautas de insulina a las 16 semanas de tratamiento^{13,14}. También fue comparable el perfil de seguridad, incluso cuando se estudió el aumento de peso. Un sub-estudio del anterior evaluó la calidad de vida de los pacientes según la encuesta de salud SF-36, observándose una mejora significativa en la función social y de salud mental de los pacientes a los que se les había administrado la combinación con degludec. Aunque es necesario realizar más estudios, estos resultados podrían estar relacionados con la reducción del riesgo de hipoglucemias¹⁵.

A la vista de los resultados, da comienzo la fase III del desarrollo clínico de este nuevo análogo de insulina basal de acción ultra-lenta en DM1, cuyos resultados de eficacia se muestran en la [tabla 1](#) y la tasa de hipoglucemias en la [tabla 2](#). El estudio aleatorizado, controlado, paralelo, abierto y multicéntrico *BEGIN Basal-Bolus Type 1* evaluó la eficacia y la seguridad de la administración de insulina degludec o glargina durante 52 semanas de seguimiento¹⁶. Se aleatorizaron 629 pacientes adultos con DM1 en una ratio 3:1 para recibir el nuevo análogo de insulina o glargina una vez al día, ambos combinados con insulina aspart durante las comidas. Las dosis de insulina fueron ajustadas para obtener un objetivo de control de la glucemia en ayunas (GA) de 70-90 mg/dl. El objetivo primario del estudio fue el descenso de la HbA1c en la semana 52. Los resultados demostraron la no inferioridad de degludec en el control de la glucemia, con una diferencia de 0,40% para degludec y 0,39% para glargina (-0,01%; intervalo de confianza [IC] 95%: -0,14 a 0,11; $p < 0,0001$ para el test de no inferioridad). Además, no se detectaron diferencias significativas en la disminución de la GA, siendo la diferencia estimada entre los tratamientos de -5,94 mg/dl (IC 95%: -18,54 a 6,48; $p = 0,35$). La disminución en los perfiles glucémicos de 9 puntos detectada durante las 52 semanas de tratamiento fue igualmente similar entre ambas terapias insulínicas, y únicamente con degludec resultó significativamente inferior la glucemia antes del desayuno (-9,9 mg/dl; IC 95%: -18,54 a -1,44; $p = 0,023$). La tasa global de episodios de hipoglucemia confirmada fue similar entre ambos grupos de estudio tanto en la primera fase de seguimiento como durante el periodo de mantenimiento (de la semana 16 a la 52). Sin embargo, sí se observó una disminución en la tasa de hipoglucemias nocturnas, que fue significativamente menor en el grupo experimental con degludec durante todo el seguimiento del estudio (tasa por paciente-año de exposición: 4,41 vs. 5,86; razón estimada de tasas [RET]: 0,75; IC 95%: 0,59 a 0,96; $p = 0,021$). La incidencia de efectos adversos graves y no graves fue muy parecida para ambas pautas de insulina.

Hasta la fecha se ha considerado indispensable mantener una hora fija de inyección de insulina basal a diario para asegurar un control de la glucemia estable. Disponer de una mayor flexibilidad para la administración de insulina basal puede representar en los pacientes diabéticos una ventaja añadida, ya que les permitiría amoldar el momento de la inyección a sus necesidades individuales a lo largo del día. Recientemente se han presentado en un congreso los

Tabla 1 Eficacia de degludec frente a glargina en el desarrollo clínico en fase III en pacientes con diabetes mellitus tipo 1

Ensayo ^{ref.}	Tipo de estudio	n	Semanas duración	HbA1c no inferior	DMA_GA (mmol/l)
Heller, 2012 ¹⁶	B/B	629	52	Sí	-0,33
Mathieu, 2012 ¹⁷	B/B Flex	493	52	Sí	-19,3*

B/B: basal-bolus; DMA_GA: diferencia media ajustada de glucosa plasmática en ayunas [degludec-glargina]; Flex: degludec Flex (intervalos de 8-40 h) vs glargina; Sí: se confirma la hipótesis de no inferioridad de degludec frente a glargina ($\Delta \leq 4\%$).

* Estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

resultados de un ensayo clínico aleatorizado, abierto y multicéntrico, BEGIN Flex Type 1, de 52 semanas de duración, en el que se compararon la eficacia y la seguridad de degludec administrado según una pauta flexible y glargina administrada según ficha técnica¹⁷. En la primera fase de 26 semanas de estudio, los pacientes se administraron degludec una vez a la misma hora ($n = 165$) o en pauta flexible con intervalos de administración entre 8 a 40 h ($n = 164$). En la fase de extensión de este estudio todos los pacientes fueron unificados en un solo grupo de degludec en pauta flexible ($n = 329$) para ser comparados con glargina ($n = 164$). Los resultados a las 52 semanas mostraron no inferioridad, con un descenso en la HbA1c basal del 0,13 y del 0,21% en el grupo de degludec en pauta flexible y glargina, respectivamente (diferencia estimada entre ambos grupos: 0,07%; IC 95%: -0,05 a 0,19). Por su parte, la disminución obtenida en la GA fue significativamente mejor para degludec en pauta flexible, con una diferencia estimada de la GA con respecto a glargina de -19,3 mg/dl (-32,7 a -5,8; $p = 0,005$). La tasa global de hipoglucemias registradas (paciente-año de exposición) fue similar para degludec y glargina (68,1 vs. 63,4, respectivamente; RET: 1,09; IC 95%: 0,91 a 1,29; $p =$ no significativa [NS]). Sin embargo, el grupo degludec con pauta flexible registró una disminución estadísticamente significativa del 25% de las hipoglucemias nocturnas (RET: 0,75; IC 95%: 0,58 a 0,97; $p = 0,025$), así como un 26% menos de hipoglucemias graves (RET: 0,74; IC 95%: 0,38 a 1,42; $p =$ NS). Ambos grupos de estudio notificaron una tasa similar de efectos adversos.

Avances clínicos en el estudio de degludec en diabetes tipo 2

En los pacientes con DM2 el tratamiento farmacológico inicial suele realizarse con antidiabéticos orales (ADO), además

de las recomendaciones generales para la DM en cuanto a ejercicio y dieta. Sin embargo, por la disfunción progresiva de las células β , el tratamiento insulínico es necesario si no se alcanzan los objetivos de control. Algunos estudios indican que la terapia con insulina en estos pacientes habitualmente suele ser necesaria unos 9 años después del diagnóstico¹⁸. En un ensayo de fase II, la adición de insulina degludec administrada una vez al día junto a una terapia oral con metformina demostró un buen control glucémico en pacientes con DM2, además de presentar una menor incidencia de hipoglucemias comparado con la misma terapia con glargina (aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa)¹⁹.

Los estudios de fase III en pacientes con DM2 se resumen en las tablas 3 y 4, y dieron comienzo con el ensayo clínico aleatorizado, controlado, abierto y multicéntrico de 52 semanas de seguimiento en el que se eligieron pacientes con DM2 que no habían recibido insulina anteriormente pero que podían estar en tratamiento con ADO (metformina \pm inhibidores de la dipeptidil-peptidasa-4 [DPP-4])²⁰. Los resultados mostraron no inferioridad en la eficacia de degludec con respecto a glargina, con una diferencia estimada en la disminución de la HbA1c entre ambos grupos de 0,09% (IC 95%: -0,04 a 0,22) y una diferencia estimada entre ambos grupos estadísticamente significativa de -7,74 mg/dl ($p = 0,005$) para la GA favorable a degludec. La tasa de hipoglucemias globales confirmadas fue similar entre ambos grupos. Sin embargo, el riesgo de hipoglucemias nocturnas y graves fue significativamente inferior con degludec (tasa de episodios nocturnos por paciente-año de exposición: 0,25 vs. 0,39; RET: 0,64; IC 95%: 0,42 a 0,98; $p = 0,038$, y tasa de episodios graves: 0,003 vs. 0,023; RET: 0,14; IC 95%: 0,03 a 0,70; $p = 0,017$). No se encontraron diferencias significativas en la tasa de acontecimientos adversos ni en la ganancia de peso entre los 2 tratamientos.

Tabla 2 Tasa de hipoglucemias en el desarrollo clínico en fase III de degludec frente a glargina en pacientes con diabetes mellitus tipo 1

Ensayo ^{ref.}	Tipo de estudio	n	Semanas duración	Hipo_C		Hipo_N		Hipo_S	
				PAE	RET	PAE	RET	PAE	RET
Heller, 2012 ¹⁶	B/B	629	52	37,30	1,07	3,91*	0,75*	0,21	1,38
				36,22		5,22		0,16	
Mathieu, 2012 ¹⁷	B/B Flex	493	52	68,10	1,09	ND	0,75*	ND	0,74*
				63,40		ND		ND	

B/B: basal-bolus; Flex: degludec Flex (intervalos de 8-40 h); Hipo_C: hipoglucemia confirmada; Hipo_N: hipoglucemia nocturna; Hipo_S: hipoglucemia grave; ND: información no disponible; PAE: tasa de episodios por paciente-año de exposición; RET: razón estimada de tasas [degludec/glargina].

* Estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

Tabla 3 Eficacia de degludec frente a glargina en el desarrollo clínico en fase III en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Ensayo (ref.)	Tipo de estudio	n	Semanas duración	HbA1c no inferior	DMA_GA (mmol/L)
Zinman, 2012 ²⁰	B/TO	1.030	52	Sí	-0,43*
Onishi, 2012 ²¹	B/TO	435	26	Sí	-0,09
Garber, 2012 ²²	B/B	1.006	52	Sí	-0,29
Bergenstal, 2012 ²³	B/TO	450	26	Sí	-0,42*
Meneguini, 2012 ²⁶	B/TO Flex	687	26	Sí	-0,42*

B/B: basal-bolus; B/TO: basal-terapia oral; DMA_GA: diferencia media ajustada de glucosa plasmática en ayunas [degludec-glargina]; Flex: degludec Flex (intervalos de 8-40 h) vs glargina; HbA1c: hemoglobina glucosilada; Sí: se confirma la hipótesis de no inferioridad de degludec frente a glargina ($\Delta \leq 4\%$).

* Estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

En otro estudio en población asiática se eligieron los pacientes con DM2 que no habían recibido anteriormente tratamiento insulínico pero que podían estar recibiendo de forma estable ADO ($n = 435$)²¹. Los pacientes de ambos grupos registraron disminuciones similares de la HbA1c (degludec: 1,24%; glargina: 1,35%) y la GA (99,9 y 101,8 mg/dl, respectivamente). La tasa global de hipoglucemia confirmada fue un 18% menor en el grupo tratado con insulina degludec a las 26 semanas de seguimiento, mientras que fue un 37% menor en la fase de mantenimiento (tras la semana 16 de estudio), aunque sin significación estadística. Con degludec se redujo asimismo la tasa de hipoglucemia confirmada nocturna en un 38%, registrándose 0,8 episodios por paciente-año para degludec en comparación con 1,2 de glargina ($p = NS$). Esta reducción se incrementó al 48% en la fase de mantenimiento (a partir de la semana 16), pero este aumento no tuvo significación estadística. El perfil de seguridad de ambos regímenes insulínicos fue similar, incluyendo el incremento de peso.

La intensificación del tratamiento mediante la administración de una pauta basal/bolo se evaluó en el estudio *BEGIN Basal-Bolus Type 2* en una población de 1.006 pacientes adultos con DM2, donde se estudiaron la eficacia y la seguridad de una administración diaria de degludec o

glargina (ratio 3:1) durante 52 semanas, siendo posible mantener un régimen oral con metformina y/o pioglitazona²². La insulina basal se ajustó en base a un valor de GA de 70-90 mg/dl. Tras el análisis del objetivo primario de estudio se confirmó la no inferioridad de degludec con respecto a la reducción de los niveles de HbA1c a las 52 semanas, siendo la diferencia media desde el inicio de -1,10% para degludec y de -1,18% para glargina (0,08%; IC 95%: -0,05 a 0,21; $p = NS$). No hubo diferencias significativas en la tasa de pacientes que alcanzaron una HbA1c < 7% (degludec 49% vs. glargina 50%), en la disminución de la concentración de GA o en la reducción de los perfiles glucémicos de 9 puntos. En cambio, la tasa de hipoglucemias globales confirmadas (expresadas como tasa por paciente-año de exposición) fue significativamente inferior en el grupo con degludec en comparación a glargina (11,1 vs. 13,6, respectivamente; RET: 0,82; IC 95%: 0,69 a 0,99; $p = 0,0359$; 18% de reducción de riesgo). Además, se registró una menor incidencia de hipoglucemias confirmadas nocturnas (1,4 vs. 1,8, respectivamente; RET: 0,75; IC 95%: 0,58 a 0,99; $p = 0,0399$; 25% de reducción de riesgo). Estos datos se confirmaron en el análisis del periodo de mantenimiento (semanas 16 a 52). La incidencia de episodios graves de hipoglucemia fue baja en ambos grupos, sin que se detectaran

Tabla 4 Tasa de hipoglucemias registradas en el desarrollo clínico en fase III de degludec frente a glargina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Ensayo (ref)	Tipo de estudio	n	Semanas duración	Hipo_C		Hipo_N		Hipo_S	
				PAE	RET	PAE	RET	PAE	RET
Zinman, 2012 ²⁰	B/TO	1030	52	1,52	0,82	0,25	0,64*	0,003	0,14*
Onishi, 2012 ²¹	B/TO	435	26	1,85	0,82	0,39	0,62	0,023	NE
				3,00		1,20		NE	
Garber, 2012 ²²	B/B	1006	52	3,70	0,82*	1,39*	0,75*	0,06	NE
				11,09*		1,84		0,05	
Bergenstal, 2012 ²³	B/TO	450	26	13,63	0,86	1,84	0,64	0,05	NE
				1,22		0,28		NE	
Meneguini, 2012 ²⁶	B/TO Flex	687	26	1,42	1,03	0,28	0,77	NE	NE
				3,60		0,60		NE	
				3,50		0,80		NE	

B/B: basal-bolus; B/TO: basal-terapia oral; Flex: degludec Flex (intervalos de 8-40 h); Hipo_C: hipoglucemia confirmada; Hipo_N: hipoglucemia nocturna; Hipo_S: hipoglucemia grave; NE: no eventos suficientes para el análisis; PAE: tasa de episodios por paciente-año de exposición; RET: razón estimada de tasas [degludec/glargina].

* Estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

diferencias significativas. Por otro lado, el perfil de seguridad de degludec fue similar al de glargina, con una tasa de acontecimientos adversos graves y no graves similar entre ambos grupos. Adicionalmente, los datos del cuestionario de salud SF-36 mostraron una mejora en el componente de dolor corporal tras la terapia con degludec ($p=0,032$).

Los sistemas de administración de insulina actuales permiten la administración de dosis máximas de 80 UI de insulina, pero se ha observado que hasta el 20-30% de los pacientes requieren dosis superiores. Por ello, y a fin de poder administrar dosis más altas de insulina en una única inyección (hasta 160 unidades), se estudió una formulación de degludec de 200 UI/ml en un ensayo clínico por intención de tratar, abierto, controlado, de 26 semanas de duración²³. El tratamiento combinado de degludec y ADO resultó ser no inferior en cuanto a eficacia con respecto a la misma combinación con glargina, con una disminución similar en la HbA1c de 1,3% puntos. La reducción de los niveles de GA, en cambio, sí fue significativamente mayor en el grupo de degludec ($-7,59$ mg/dl; $p=0,02$). Las tasas de hipoglucemia confirmada global y nocturna por paciente y año de exposición fueron igualmente menores para degludec, aunque no se alcanzó significación estadística. La formulación de 200 UI/ml de degludec registró una incidencia de acontecimientos adversos similar a glargina. En un sub-estudio del anterior se evaluó la calidad de vida relacionada con la salud de la formulación de degludec 200 UI/ml en comparación con glargina en pacientes con DM2 y bajo tratamiento con ADO²⁴. Según los cambios registrados en los resultados del cuestionario SF-36 tras las 26 semanas de estudio, los componentes de salud física y mental fueron en general similares para ambas terapias. Únicamente se observó una mejora significativa en los dominios de dolor corporal y vitalidad con degludec (1,6 [0,1-3,2] y 1,5 [0,1-3,0], respectivamente).

También en pacientes con DM2 se ha evaluado la posibilidad de implementar una pauta flexible de administración de degludec, con un intervalo de 8-40 h entre inyecciones. En un estudio en fase II se concluyó que la pauta flexible de degludec aseguraba un control glucémico óptimo (no inferioridad en el estudio de reducción de la HbA1c a las 16 semanas de tratamiento) y una tasa similar de hipoglucemias comparando con su administración una vez al día o la de glargina²⁵. El ensayo en fase III fue aleatorizado, controlado, paralelo, abierto y multicéntrico, de 26 semanas de seguimiento, en el que se seleccionaron 459 pacientes adultos con DM2 a los que se les administró en un ratio 1:1:1 insulina degludec de forma fija, o flexible, o glargina²⁶. Además, estaba permitido a criterio médico el tratamiento con ADO (metformina, pioglitazona o sulfonilureas). La dosis de insulina basal se ajustó para alcanzar un valor de GA de 70-90 mg/dl. El grupo experimental con pauta flexible de degludec demostró no inferioridad con respecto a la pauta fija a las 26 semanas de tratamiento. La diferencia estimada entre los tratamientos de GA al final del estudio fue significativamente menor para la pauta flexible de degludec con respecto a glargina ($-7,56$ mg/dl; $p < 0,05$); en cambio, no hubo diferencias significativas entre el tipo de administración flexible o fija. La tasa de hipoglucemias confirmadas globales fue similar entre los 3 grupos, solo se apreció una disminución del 23% en la incidencia de hipoglucemias nocturnas en el grupo de pauta flexible de degludec en comparación con glargina (tasa de episodios

por paciente-año: 0,6 vs. 0,8; RET: 0,77; IC 95%: 0,44 a 1,35; $p=NS$), aunque esta tasa fue un 18% superior a la obtenida en el grupo de pauta fija de degludec ($p=NS$). Los datos de seguridad mostraron una tasa de acontecimientos adversos similar entre los 3 grupos, con una ganancia de peso igualmente comparable.

Futuro de degludec: estudios en desarrollo

El nuevo análogo de insulina basal de acción ultra-lenta degludec está incluido en varios estudios en marcha como parte de un extenso desarrollo clínico. Una de las mayores limitaciones a las que hoy en día deben hacer frente pacientes y clínicos en la DM es la aparición de hipoglucemias, habitualmente asociadas a la terapia insulínica. Basándose en las ventajas que aportarían las características farmacológicas de degludec en relación con el riesgo de hipoglucemias, se ha puesto en marcha una batería de ensayos clínicos a fin de ampliar la experiencia y comprobar el perfil de seguridad de degludec, cuya finalización se estima para el año 2013. El estudio del riesgo de hipoglucemias durante el ejercicio y la evaluación del efecto de estas en la calidad del sueño, en la función cognitiva o en la activación cerebral de los pacientes tratados con degludec son algunos de los estudios abiertos. Asimismo, la Agencia de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) ha requerido la realización de un estudio para evaluar la seguridad cardiovascular de degludec.

En el momento de esta publicación, degludec estaba aprobado en Japón y en Europa para el tratamiento de pacientes con DM1 y DM2.

Conclusiones

A la vista de los resultados de los últimos ensayos clínicos en fase III disponibles, el tratamiento con degludec, un nuevo análogo de insulina basal de acción ultra-lenta, presenta beneficios de seguridad adicionales sobre los agentes terapéuticos ya disponibles. Fundamentalmente se ha observado una menor tasa de hipoglucemias nocturnas en los pacientes con DM de ambos tipos y existe evidencia de una disminución de hipoglucemias globales confirmadas en los pacientes con DM2. Se debe tener presente, no obstante, que estos estudios fueron abiertos, principalmente utilizaban glargina como comparador y estaban promovidos por el laboratorio fabricante.

Degludec presenta un perfil farmacocinético plano y vida media larga, lo que implica una menor variabilidad, una reducción significativa del riesgo de hipoglucemias, así como flexibilidad en la forma de administración. Estas características pueden favorecer el cumplimiento terapéutico y mejorar la eficacia de las pautas de insulina en pacientes con DM1 y DM2. La posibilidad de formulaciones combinadas con análogos de acción rápida es una ventaja añadida que está siendo evaluada en ensayos clínicos.

Conflicto de intereses

El autor ha participado en asesorías de Novo Nordisk, Lilly, AMGEN, AbbVie y MSD, ha sido investigador en ensayos clínicos realizados con degludec y degludec plus (Novo Nordisk)

y ha participado en conferencias remuneradas organizadas por Lilly-Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, MSD, FAES, Novartis y GSK.

Agradecimientos

El autor ha contado con el apoyo de Irantzu Izco-Basurko y Teresa Hernando (COCIENTE S.L.) para la redacción de este manuscrito. Esta ayuda ha sido financiada por Novo Nordisk Pharma S.A., que además ha revisado la fidelidad de la información presentada en este manuscrito.

Bibliografía

- International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, 5th edition. [consultado 15 Ene 2013]. Disponible en: <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/es/diabetes?language=es>
- 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.
- Haak T, Tiengo A, Draeger E, Suntum M, Waldhäusl W. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2005;7:56–64.
- De Leeuw I, Vague P, Selam JL, Skeie S, Lang H, Draeger E, et al. Insulin detemir used in basal-bolus therapy in people with type 1 diabetes is associated with a lower risk of nocturnal hypoglycaemia and less weight gain over 12 months in comparison to NPH insulin. *Diabetes Obes Metab*. 2005;7:73–82.
- Vague P, Selam JL, Skeie S, de Leeuw I, Elte JW, Haahr H, et al. Insulin detemir is associated with more predictable glycaemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart. *Diabetes Care*. 2003;26:590–6.
- Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, Garg SK, Mecca TE, Wilson CA. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes US Study Group of Insulin Glargine in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23:639–43.
- Yki-Järvinen H, Dressler A, Ziemer M, HOE 901/300s Study Group. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. HOE 901/3002 study group. *Diabetes Care*. 2000;23:1130–6.
- Jonassen IB, Havelund S, Ribøl U, Hoeg-Jensen T, Steensgaard DB, Johansen T, et al. Insulin degludec is a new generation ultra-long acting basal insulin with a unique mechanism of protraction based on multi-hexamer formation. *Diabetes*. 2010;59:A11.
- Jonassen I, Havelund S, Hoeg-Jensen T, Steensgaard DB, Wahlund PO, Ribøl U. Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin. *Pharm Res*. 2012;29:2104–14.
- Rubin RR, Peyrot M. Psychological issues and treatments for people with diabetes. *J Clin Psychol*. 2001;57:457–78.
- Lundkvist J, Berne C, Bolinder B, Jönsson L. The economic and quality of life impact of hypoglycemia. *Eur J Health Econ*. 2005;6:197–202.
- Currie CJ, Morgan CL, Poole CD, Sharplin P, Lammert M, McEwan P. Multivariate models of health-related utility and the fear of hypoglycaemia in people with diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2006;22:1523–34.
- Birkeland KI, Home PD, Wendisch U, Ratner RE, Johansen T, Endahl LA, et al. Insulin degludec in type 1 diabetes: A randomized controlled trial of a new-generation ultra-long-acting insulin compared with insulin glargine. *Diabetes Care*. 2011;34:661–5.
- Meneghini LF, Home PD, Wendisch U, Birkeland KI, Ratner RE, Johansen T, et al. Insulin degludec, a new generation ultra-long acting insulin, in a mealtime plus basal regimen in people with type 1 diabetes: Comparison to insulin glargine. *Diabetes*. 2010;59 Suppl 1:A152.
- Home PD, Meneghini L, Wendisch U, Ratner RE, Johansen T, Christensen TE, et al. Improved health status with insulin degludec compared with insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2012;29:716–20.
- Heller S, Buse J, Fisher M, Garg S, Marre M, Merker L, et al. Insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): A phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;379:1489–97.
- Mathieu C, Hollander P, Miranda-Palma B, Cooper JG, Franek E, Bain, et al. Insulin degludec allows for flexible daily dosing in type 1 diabetes, providing equal glycaemic control with less nocturnal hypoglycemia than insulin glargine over 52 weeks. *Diabetes*. 2012;61 Suppl 1:A550.
- Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycaemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: Progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA*. 1999;281:2005–12.
- Zinman B, Fulcher G, Rao PV, Thomas N, Endahl LA, Johansen T, et al. Insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin, once a day or three times a week versus insulin glargine once a day in patients with type 2 diabetes: A 16-week, randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet*. 2011;377:924–31.
- 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.
- Onishi Y, Park SW, Yoo SJ, Clauson P, Tamer SC, Iwamoto Y. Insulin degludec improves glycaemic control in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: Results of a randomized pan-asian trial. American Diabetes Association (ADA) 72nd Scientific Sessions; Jun 2012; Philadelphia (PA) (Abst 1059).
- Garber AJ, King AB, del Prato S, Sreenan S, Balci MK, Muñoz-Torres M, et al. Insulin degludec, an ultra-long-acting 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.
- Bergental R, Bhargava A, Jain RK, Unger J, Rasmussen S, Mersebach H, et al. 200 U/ml insulin degludec improves glycaemic control similar to insulin glargine with a low risk of hypoglycemia in insulin-naïve people with type 2 diabetes. American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE). 21st Scientific Sessions; May 2012; Philadelphia (PA) (Abst 207).
- Bergental R, Bhargava A, Jain R, Unger J, Christensen TE, Mersebach H, et al. Improved patient-reported outcomes with insulin degludec 200 U/mL (IDeg U200) versus insulin glargine in insulin-naïve people with type 2 diabetes. American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE) 21st Annual Scientific & Clinical Congress, May 2012, Philadelphia, PA.
- Zinman B, Fulcher G, Rao PV, Thomas N, Endahl LA, Johansen T, et al. Insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin, once

- a day or three times a week versus insulin glargine once a day in patients with type 2 diabetes: A 16-week, randomized, open-label, phase 2 trial. *Lancet*. 2011;377:924–31.
26. Meneghini L, Atkin SL, Gough SC, Raz I, Blonde L, Shestakova KI, et al. The efficacy and safety of insulin degludec 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 people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36:858–64.