

Simposio satélite Sanofi-Aventis sobre «Inicio de la insulinización en la diabetes tipo 2. ¿Qué hemos aprendido durante la década pasada? Implicaciones para el futuro»

Jorge Navarro Pérez

Médico de familia. redGDPS Comunidad Valenciana

INTRODUCCIÓN

El simposio abordó la insulinización a partir de todo un conjunto de revisiones que muestran el actual control subóptimo de los pacientes con diabetes tipo 2 (DM2) y la eficacia y seguridad que ofrecen los análogos de insulina basal o de acción prolongada.

En una primera parte se analizó la importancia de una temprana y cómoda insulinización basal, así como su papel en el algoritmo terapéutico de la enfermedad, como estrategia sencilla que permite una mayor optimización del control glucémico, incluida la adición de fármacos dirigidos al control posprandial de la glucemia.

En una segunda parte se revisaron las principales características de las distintas insulinas basales, y sus diferencias farmacocinéticas, de eficacia y de seguridad. La insulina glargina muestra una eficacia sostenida, una mejor persistencia y menor tasa de hipoglucemia nocturna.

INICIO DE LA INSULINIZACIÓN EN LA DIABETES TIPO 2

El Dr. Matthew C. Riddle (Oregon Health & Science University, Oregón, Estados Unidos) analizó los patrones de hiperglucemia en la DM2, distinguiendo las contribuciones basal y posprandial antes y después de la introducción del tratamiento con insulina basal. A partir de una revisión de estudios clínicos sobre el inicio de la insulina basal y la consecución de una hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) inferior a 7%, expuso el concepto de *treat to target* (tratar hasta el objetivo): optimización de la dosis de insulina mediante el simple autoajuste de 2 UI de insulina glargina cada tres días si el promedio de glucemia basal antes del desayuno es > 100 mg/dl. Esta estrategia de titulación tan simple apoya el uso temprano de la insulina basal en la DM2 y, por tanto, puede contribuir en la potencial reducción del riesgo cardiovascular.

Tanto estudios epidemiológicos como clínicos (United Kingdom Prospective Diabetes Study) muestran una correlación entre las glucemias basales en ayunas (GBA) y posprandiales con el riesgo cardiovascular, y que el tratamiento de la hiperglucemia basal reduce dicho riesgo en pacientes con riesgo cardiovascular bajo. El estudio ORIGIN, aún en curso, aborda el impacto de una introducción temprana de insulina glargina en los resultados cardiovasculares en pacientes de alto riesgo cardiovascular mediante la normalización de la GBA.

El Dr. Richard M. Bergenstal (International Diabetes Center, Mineápolis, Estados Unidos) centró su exposición en la importancia de la monitorización de la glucemia, bien mediante automonitorización bien mediante monitorización continua, y la potencial ayuda que supone para la obtención de mejores resultados clínicos.

La insulina basal se observa como una forma sencilla de iniciar el tratamiento con insulina. Un algoritmo de tratamiento ampliamente utilizado es instaurar el tratamiento con una única inyección diaria de insulina glargina con una dosis inicial en función del peso y posteriormente:

- Incrementar la dosis 2 U cada tres días hasta lograr glucemias en ayunas en un rango de 70-130 mg/dl.
- Aumentar 4 U cada tres días, si GBA > 180 mg/dl.
- Reducir 4 U, si GBA > 60 mg/dl.

Estudios como el AT.LANTUS subrayan la eficacia del autocontrol y, más recientemente, el INITIATE el papel de la educación grupal e individual.

El Dr. Stefano Del Prato (Universidad de Pisa, Italia) abordó cómo cambiar de un manejo conservador de la glucemia a otro proactivo, la importancia de un tratamiento intensivo sostenido. En este aspecto es donde el momento de introducir la insulina ha experimentado una evolución hacia su introducción cada vez más temprana, como se puede ver

en el desarrollo de diferentes guías internacionales terapéuticas. La inercia clínica y terapéutica se traduce en muchos pacientes en resultados subóptimos. Los principales componentes de dicha inercia serían:

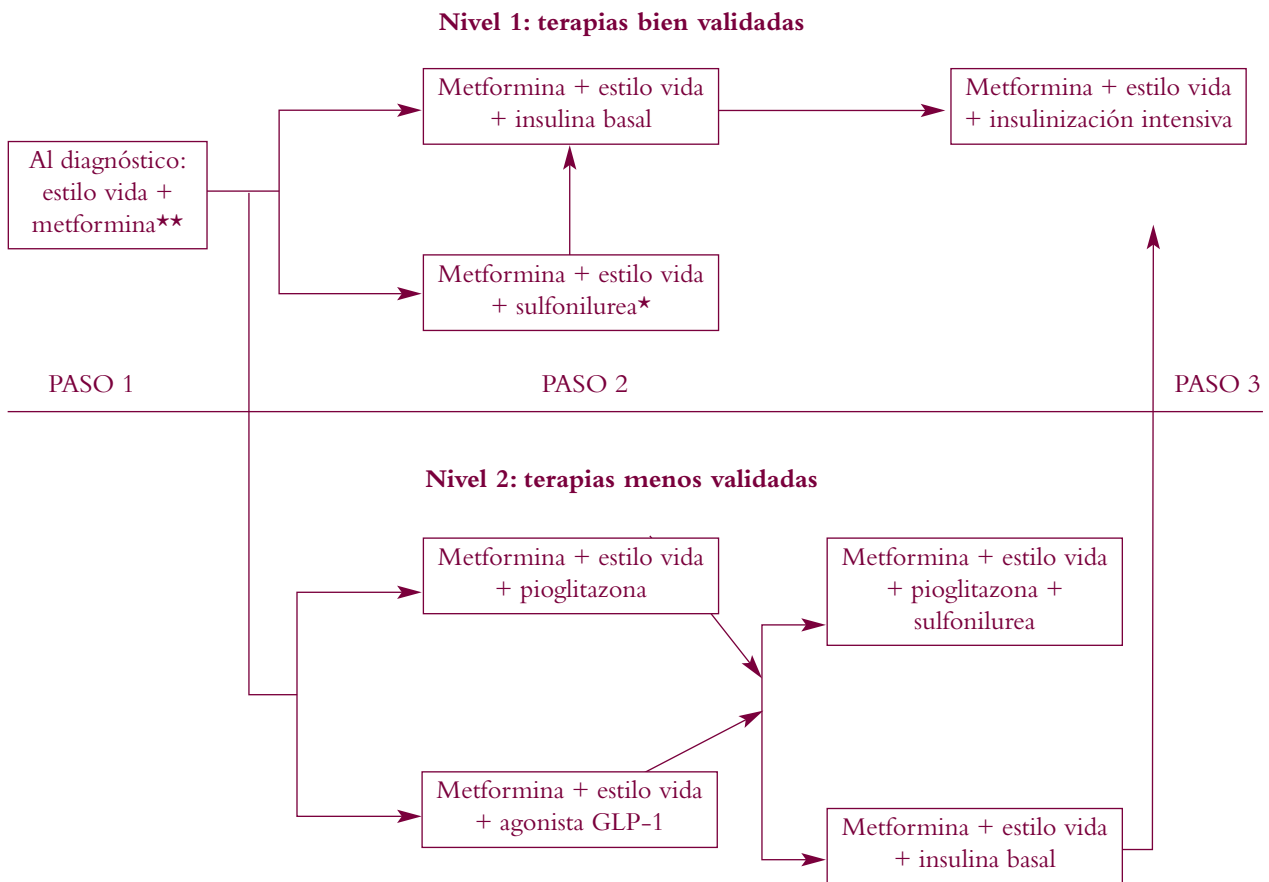
- El riesgo de hipoglucemia severa. En el análisis *post hoc* del estudio ACCORD se vio que efectivamente había una correlación entre la incidencia de hipoglucemia y un aumento de la mortalidad.
- La ganancia de peso.
- El incremento de riesgo de mortalidad.

¿Cuándo iniciar el tratamiento con insulina? Ni demasiado pronto ni demasiado tarde. El algoritmo terapéutico de la American Diabetes Association-European Association

for the Study of Diabetes (figura 1) reconoce una primera línea de tratamiento, con fármacos más contrastados, en la que tras metformina (primer paso) hay que plantearse la asociación de insulina basal o sulfonilureas (segundo paso), sin olvidar que finalmente, si persiste un mal control glucémico, la estrategia terapéutica debe consolidarse en torno a la asociación de metformina e insulina intensiva (tercer paso).

La Dra. Vivian A. Fonseca (Tulane University Medical Center, Nueva Orleans, Estados Unidos) abordó los agonistas de los receptores del GLP-1 (péptido similar al glucagón) como alternativa terapéutica previa o conjunta al tratamiento con insulina. Tras analizar datos sobre exena-

Figura 1: Algoritmo terapéutico de la American Diabetes Association-European Association for the Study of Diabetes 2009



* Otra sulfonilurea diferente a glibenclamida o clorpropamida.

** Los pacientes sintomáticos, con pérdida de peso o cetonuria deben insulinizarse inicialmente. Determinar la HbA_{1c} cada tres meses hasta que sea < 7%; posteriormente, cada seis meses.

GLP-1: péptido similar al glucagón; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada.

tida y lixisenatida (primer ensayo clínico en fase III), se muestra a los agonistas de los receptores del GLP-1 como una opción terapéutica sinérgica y complementaria a la insulinización basal. Ambas opciones terapéuticas (análogos de GLP-1 y de insulina) son de inicio sencillo.

Los análogos de insulina basal se caracterizarían por ofrecer un buen control glucémico basal, menor incidencia de hipoglucemias, modestos incrementos de peso y un logro de objetivos de HbA_{1c} en torno al 50-60% de los pacientes. Los análogos de los receptores del GLP-1 se caracterizan por un control glucémico principalmente posprandial, bajo riesgo de hipoglucemias, reducción de peso (o al menos efecto neutro) y un logro de objetivos de control en torno al 40-60%. Los primeros resultados sobre lixisenatida (un pinchazo diario y buena seguridad y tolerancia) fueron mostrados por Fonseca para fundamentar (a partir de datos publicados en 2010 en *Diabetes Care* que comparaban la combinación de insulina glargina y metformina con la adición de sitagliptina o exenatida) una futura asociación terapéutica (glargina y lixisenatida) que supere la barrera del tradicional control subóptimo de los pacientes con DM2.

¿SON IGUALES TODAS LAS INSULINAS BASALES?

El Dr. Julio Rosenstock (Dallas Diabetes and Endocrine Center and University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, Estados Unidos) justificó el perfil más fisiológico de los análogos de insulina de acción prolongada o basal y menor riesgo de hipoglucemia comparado con la insulina NPH (*neutral protamin hagedorn*). Se compararon estudios farmacocinéticos, ensayos clínicos y de práctica clínica de las insulinas glargina y detemir entre ambos análogos y frente a la insulina NPH (cuyas limitaciones son una duración que conlleva hiperglucemias en ayunas y un pico de acción que provoca hipoglucemias nocturnas).

En la comparación de insulinas basales, Rosenstock (autor del principal estudio comparativo entre glargina y detemir) repasó las principales diferencias:

- En más del 50% de los pacientes con detemir se necesitaron dos inyecciones (frente al 100% de los pacientes con glargina con una sola inyección) para llegar al objetivo de control.
- Fue necesaria una mayor dosis en detemir que en glargina.
- El incremento de peso fue menor con detemir en general, pero muy discreto, y se comparan los pacientes que necesitaron dos inyecciones.

Además de los resultados de los estudios APOLLO y 4T, un reciente metaanálisis observa que detemir necesita mayores dosis para obtener un control de la HbA_{1c} similar al obtenido por glargina.

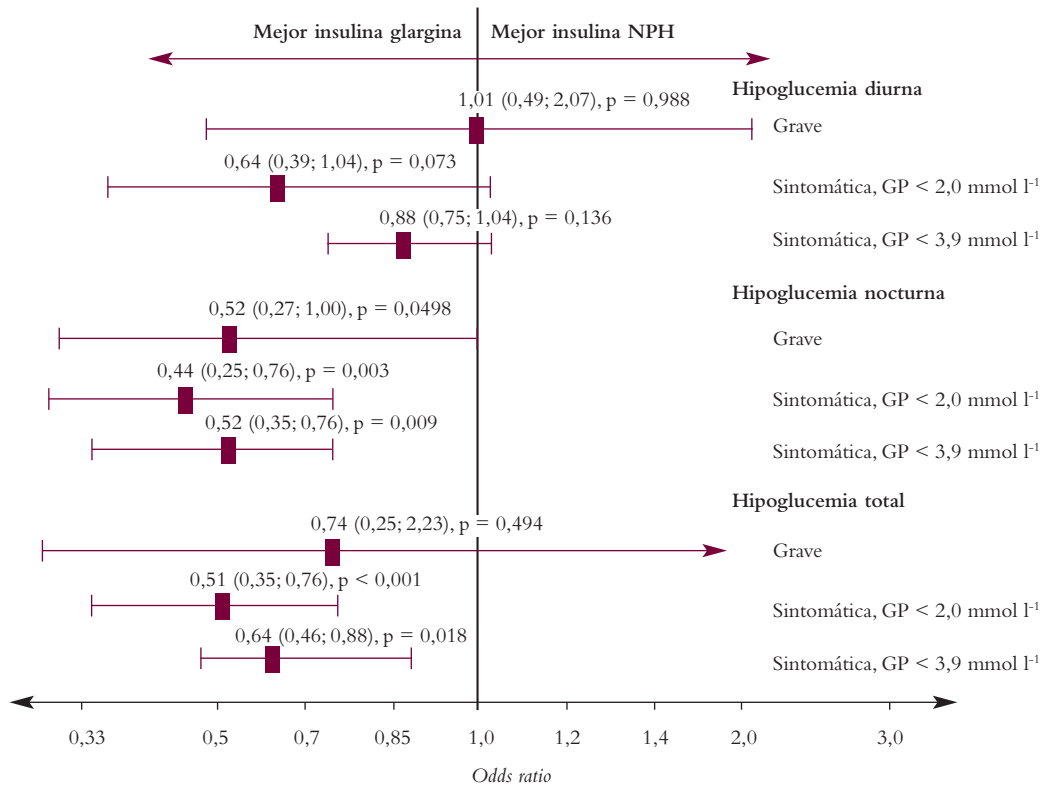
El autor se pregunta si son necesarios nuevos análogos de insulina de acción prolongada, que aporten mayor duración de acción, que posibiliten un mayor cumplimiento, unas respuestas de control glucémico más predecibles, menos hipoglucemias, menor ganancia de peso y menor variabilidad. Se anuncian nuevos análogos de insulina de acción prolongada (desarrollados por Novo-Nordisk y Lilly) y un análogo de insulina de acción muy prolongada (desarrollado por Sanofi-Aventis).

El Dr. Philip Home (Newcastle University, Newcastle upon Tyne, Reino Unido) abordó el problema de la hipoglucemia y sus consecuencias fisiológicas y conductuales. El autor analizó a fondo la repercusión del estudio ACCORD, que asociaba insulinización intensiva, hipoglucemias severas e incremento de muertes, y criticó tales conclusiones. Asimismo, aportó datos epidemiológicos sobre hipoglucemia obtenidos en el Reino Unido (United Kingdom Hypoglycaemia Study) y un reciente metaanálisis propio (publicado en 2010 en *Diabetes Obes Metab*) que analizaba las tasas de hipoglucemia al comparar insulina glargina con insulina NPH y que observó diferencias importantes en las hipoglucemias nocturnas con GBA > 3,9 mmol/l: reducciones de en torno al 50% del riesgo de hipoglucemias nocturnas usando glargina frente a NPH (*odds ratio*: 0,51 [0,16-0,64]) (figura 2).

Finalmente, el Dr. Martin Pfohl (Universidad de Ruhr, Bochum, Alemania) se centró en la pertinente intensificación terapéutica que requiere la DM2. A través de un caso y datos clínicos publicados, analizó un algoritmo de intensificación (adaptado de D. Raccach) (figura 3) que ubicaría adecuadamente primero la insulinización basal óptimamente titulada, pasando posteriormente a la estrategia basal-plus y finalmente a la estrategia basal-bolo.

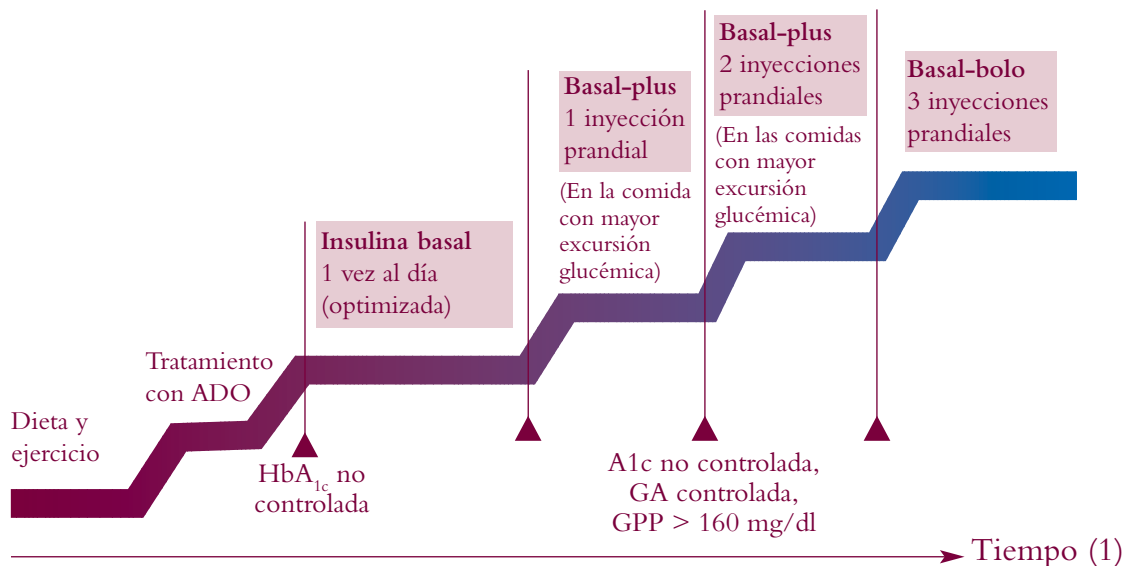
La adición de una o más dosis de insulina prandial se hace necesaria cuando el tratamiento previo con insulina basal no basta para conseguir o mantener los objetivos de control glucémico. La estrategia basal-plus supone una alternativa interesante para avanzar el tratamiento combinado de insulina basal con hipoglucemiantes orales, añadiendo una dosis de insulina prandial en la ingesta que produzca una mayor excursión glucémica. La estrategia basal-bolo es la que mejor reproduce la secreción fisiológica de insulina, aunque generalmente requiere tres o más inyecciones diarias. La insulina glargina aportaría facilidad de uso y seguridad, eficacia sostenida, menos hipoglucemias nocturnas y mejor persistencia (menor necesidad de incremento de dosis) en el tiempo frente a la insulina NPH.

Figura 2: Odds ratios para HbA_{1c} ajustada por riesgo de hipoglucemia para insulina glargina comparada con insulina NPH para diferentes grados de severidad (metaanálisis de P. Home en Diabetes Obes Metab 2010)



NPH: neutral protamin Hagedorn; GP: glucemia plasmática.

Figura 3: Escalonamiento terapéutico y estrategia basal-plus (D. Raccah)



ADO: antidiabético oral; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada.; GA: glucemia en ayunas; GPP: glucemia posprandial.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Bretzel RG, Eckhard M, Landgraf W, Owens DR, Linn T. Initiating insulin therapy in type 2 diabetic patients falling on oral hypoglycemic agents: basal or prandial insulin? The APOLLO trial and beyond. *Diabetes Care* 2009;32 Suppl 2:S260-5.
- Holman RR, Famer AJ, Davis MJ, Levy JC, Darbyshire JL, Keenan JF, et al.; 4T Study Group. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1736-47.
- 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.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hypoglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care* 2009;32:193-203.
- 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.
- Raccach D, Bretzel RG, Owens D, Riddle M. When basal insulin therapy in type 2 diabetes mellitus is not enough -What next? *Diabetes Metab Res Rev* 2007;23:257-64.
- Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse JB, Deedwania P, Gale EA, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE and VA Diabetes Trials. *Diabetes Care* 2009;32:187-92.