

# Seguridad de las insulinas. Nuevos datos.

## El estudio ORIGIN

Elías Delgado Álvarez

*Profesor Titular Vinculado. Departamento de Medicina-Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo*

**Estudio Origin. ¿Proporcionar insulina basal glargina para conseguir de manera segura la normoglicemia en ayunas reduce la incidencia de eventos cardiovasculares más que el tratamiento estándar en personas con elevación moderada de la glucemia y alto riesgo cardiovascular?**

### SITUACIÓN ACTUAL SOBRE EL USO TEMPRANO DE LA INSULINA

La prevalencia de la diabetes tipo 2 (DM2) aumenta a una velocidad alarmante, con casi 371 millones de personas en todo el mundo que la padecen actualmente<sup>1</sup>. Hoy día disponemos de evidencia científica de que en ambos tipos de DM el control glucémico desde los momentos iniciales de la enfermedad reduce a largo plazo las complicaciones microvasculares y puede disminuir los problemas macrovasculares. La metformina (MET) es la piedra angular del tratamiento, pero la mayor parte de las personas necesitarán un tratamiento adicional para lograr su objetivo glucémico. Como segunda opción, las guías terapéuticas de las distintas sociedades científicas proponen varias alternativas<sup>2</sup>. Una de las alternativas es la adición temprana de insulina basal al tratamiento de MET, porque puede reducir eficazmente la hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1C</sub>) y ser bien tolerada. Uno de los estudios que apoya esta opción es el EASIE<sup>3</sup>. Su objetivo fue comparar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de glargina y sitagliptina en pacientes con un diagnóstico reciente de DM2 insuficientemente controlados con MET. Se trataba de un ensayo clínico aleatorizado, de 24 semanas de duración, en el que participaron 515 pacientes con DM2 que iniciaron glargina 0,2 U/kg, ajustada hasta glucemia plasmática en ayunas (GPA) 72-99 mg/dl o sitagliptina 100 mg/día. La dosis de glargina diaria aumentó a 0,49 ± 0,36 U/kg (41,4 ± 25,8 U/día) al final del estudio. El tratamiento con glargina redujo la HbA<sub>1C</sub> un 0,59 % más que sitagliptina (intervalo de confianza [IC] del 95 % -0,77 a -0,42) y tuvo una probabilidad 2,5 veces superior de alcanzar una HbA<sub>1C</sub> < 6,5 %, objetivo de control recomendado por las guías para estos pacientes. Más

pacientes del grupo glargina presentaron hipoglucemia sintomática confirmada (3,16 ± 0,47 frente a 0,38 ± 0,08 episodios años-paciente, < 0,0001), pero no hubo diferencia significativa en el riesgo de hipoglucemia grave (0,03 ± 0,02 frente a 0,01 ± 0,01, 0,29), y el riesgo de hipoglucemia nocturna grave fue el mismo en ambos grupos (0,01 ± 0,01 frente a 0,01 ± 0,01, 0,93). Tanto las hipoglucemias sintomáticas graves como las nocturnas graves fueron muy poco frecuentes en ambos grupos. Hubo una pequeña reducción de peso con sitagliptina, frente a un aumento mínimo con glargina: la diferencia media ajustada fue de 1,51 kg (IC del 95 %: 0,93-2,09; p < 0,0001).

Cuando se han evaluado los beneficios del inicio de insulina basal más o menos temprano en pacientes en los que fracasan los antidiabéticos orales (ADO)<sup>4</sup>, V. Fonseca ha analizado de forma conjunta 11 ensayos clínicos en los que se incluyeron 2.171 pacientes con DM2 que iniciaron glargina con un algoritmo específico de ajuste de dosis. Los resultados 24 semanas después del inicio con glargina en pacientes que no habían alcanzado previamente el control con 0/1 frente a dos ADO y pacientes con MET o sulfonilureas (SU) o en combinación muestran que añadir glargina a MET en monoterapia de forma más precoz en el tratamiento puede ofrecer beneficios de eficacia y seguridad respecto a otros regímenes que incluyan SU. Los pacientes con 0/1 ADO y aquellos con MET al inicio consiguieron la mayor reducción de HbA<sub>1C</sub> después de añadir glargina (~ 0,44 U/kg). De los pacientes con fracaso del tratamiento con MET o SU en monoterapia y la combinación de MET más SU, el 68,1 %, el 50,4 % y el 56,4 % consiguieron la HbA<sub>1C</sub> ≤ 7,0 %, respectivamente (p = 0,0006). El aumento de peso fue menor cuando se añadió la insulina basal a la MET. Los pacientes con 0/1 ADO al inicio tuvieron significativamente menos hipoglucemias sintomáticas cuando se añadió la insulina basal que cuando se añadió a dos ADO (p = 0,0007). A pesar de las dosis más altas, aquellos solo con MET tuvieron menos hipoglucemias que los que tomaban SU o MET + SU. Estos resultados se confirmaron en el metaanálisis. Este metaanálisis apoya el tratamiento más temprano y también respalda la insulina en el segundo escalón del algoritmo terapéutico.

## EFECTOS CARDIOVASCULARES DE LA INSULINA

Los avances en el tratamiento insulínico han tenido una contribución positiva en la mejora del tratamiento tanto en la DM tipo 1 como en la tipo 2. El tratamiento con insulina continúa siendo el método más eficaz y persistente de controlar los niveles de glucemia y los recientes avances tecnológicos han permitido desarrollar análogos de insulina con unas características que aportan ventajas adicionales respecto a las insulinas convencionales. La mejora que se ha producido en paralelo en los dispositivos de administración también ha contribuido a que el tratamiento insulínico sea más cómodo, flexible y aceptado<sup>5</sup>.

Sin embargo, durante estos noventa años ha habido cierta incertidumbre sobre el papel de la insulina en el tratamiento de la DM2 (tabla 1). La glucemia en ayunas (GA) elevada es un factor de riesgo independiente de resultados adversos cardiovasculares (eventos cardiovasculares [ECV]). La secreción de insulina basal es necesaria para mantener la GA por debajo de 100 mg/dl y una GA elevada indica que la secreción endógena de insulina es insuficiente para superar la resistencia a la insulina existente. Corregir esta deficiencia podría reducir los ECV. Sin embargo, ninguno de los estudios que han evaluado diferentes grados de control metabólico, en los que se ha usado insulina, ha demostrado un claro beneficio cardiovascular. De hecho, en uno de ellos aumentó la mortalidad. Estos datos, el riesgo de hipoglucemias y las sugerencias publicadas de que la insulina potenciaría la enfermedad cardiovascular o el cáncer fueron aumentando la preocupación sobre la seguridad de la insulina en la DM2. Por el contrario, el seguimiento prolongado del UKPDS (United Kingdom

Prospective Diabetes Study), el estudio con mayor diferencia entre grupos en el uso de insulina hasta ahora, reveló una reducción del 15 % en los infartos de miocardio y del 13 % en la mortalidad en pacientes con DM2 recién diagnosticada. Los resultados del UKPDS y los posibles efectos cardioprotectores de la insulina sugieren que la provisión temprana de suficiente insulina basal para normalizar la GA podría reducir los ECV de forma segura. La evidencia existente de que la insulina exógena puede retrasar el declive de la función pancreática sugiere que esta intervención podría reducir la incidencia de DM en personas con riesgo de sufrir esta enfermedad. Estas son las hipótesis que ha evaluado el estudio ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention)<sup>6</sup>.

## ESTUDIO ORIGIN

ORIGIN es un ensayo clínico aleatorizado, de seis años de seguimiento, diseñado para evaluar los efectos del tratamiento con insulina glargina frente al tratamiento convencional, y del suplemento con ácidos grasos omega 3 frente a placebo, sobre los ECV, utilizando un diseño factorial 2 x 2. Los resultados de los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 y placebo no se van a analizar en esta publicación. Con presencia en 40 países de todo el mundo, es el estudio aleatorizado de mayor duración y que más pacientes ha incluido en esta población, y el primero en evaluar formalmente los efectos de la insulina en los ECV.

Quinientos setenta y tres servicios de cardiología o endocrinología incluyeron un total de 12.537 participantes (35 % mujeres), con una edad media de 63,5 años, con riesgo cardiovascular elevado (evidencia confirmada de al menos un infarto de miocardio, ictus o revascularización; angina con isquemia documentada; creatinina/albuminuria > 30 µg/mg; hipertrofia ventricular izquierda; ≥ 50 % estenosis coronaria, carotídea o en extremidades inferiores [enfermedad arterial periférica] documentada con angiografía; índice tobillo/brazo < 0,9) y prediabetes (glucemia basal alterada [GBA] o intolerancia a la glucosa [ITG]) o DM2 reciente (tratada como mucho con un ADO). Se plantearon dos objetivos coprimarios compuestos: el primero incluyó mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o ictus no mortal, y el segundo añadía a estos eventos procedimientos de revascularización (cardíaco, carotídeo o periférico) y hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. Otros objetivos secundarios incluyeron una variable compuesta microvascular (por ejemplo, doblar la creatinina, progresión a albuminuria, diálisis/trasplante renal, láser Rx/vitrectomía), progresión a DM2 en los que no la tenían, mortalidad por cualquier causa y cáncer. Los pacientes asignados al grupo de insulina glargina fueron tratados todos (con o sin DM) con la misma pauta: añadir glargina por la

**Tabla 1.** Efectos cardiovasculares de la insulina exógena

- Beneficios?
  - Equilibra el déficit de insulina en la disglucemia
  - Reduce la glucosa y los ácidos grasos; es antiinflamatoria, vasodilatadora, antitrombótica, mejora y repara la disfunción endotelial
  - Pistas en el UKPDS, el DCCT y otros estudios
- Peligros?
  - Hipoglucemia y aumento de peso
  - Aterogénica en algunos modelos experimentales
  - Hiperinsulinemia endógena y eventos cardiovasculares
  - Estudios epidemiológicos que unen insulina con enfermedad cardiovascular y tumores

DCCT: Diabetes Control and Complications Trial; UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study.

Gerstein HC. Main results of the ORIGIN Trial. EASD 2012.

Disponible en: <http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/21130>.

noche (2, 4 o 6 U según la GA) a 0/1 hipoglucemiante, excepto glitazonas, medir la glucemia capilar en ayunas cada día hasta conseguir el objetivo y luego dos veces por semana, y aumentar la dosis al menos una vez por semana para conseguir una glucemia basal entre 72 y 95 mg/dl. Podían añadir MET. Los pacientes asignados al tratamiento convencional se trataron según el criterio del investigador y de acuerdo con las guías locales: los que tenían diagnóstico de DM podían añadir o titular cualquier medicación hipoglucemiante y podía añadirse cualquier insulina excepto glargina si no se conseguía el control glucémico con dosis máximas de dos ADO. De todos los pacientes incluidos en el estudio, el 82 % tenía DM previa (duración media de 5,4 años), al 6 % se le diagnosticó al entrar en el estudio y el 12 % presentaba prediabetes (GBA o IGT). El 40 % no utilizaba ningún ADO, el 27 % usaba MET y el 30 % SU. La mediana de GA era de 125 mg/dl y la HbA<sub>1c</sub> de 6,4 %. A los cinco años de seguimiento, el 85 % de los pacientes se mantenía con una inyección diaria de insulina glargina. Al final del estudio, el 83 % de los pacientes se administraba insulina en el grupo glargina, el 35 % no utilizaba ningún ADO y el 47 % tomaba MET. Pocos participantes en el grupo convencional utilizaron insulina durante el estudio. Al final se administraba insulina el 11 %, el 19 % no utilizaba ningún ADO y el 60 % tomaba MET. Se ha de destacar que se trata de un estudio que analiza el efecto del tratamiento con insulina glargina frente a los otros tratamientos en cuanto incidencia de ECV (no estudia los efectos de diferentes grados de control glucémico sobre los ECV)<sup>7</sup>.

### Control glucémico

Los pacientes tratados con glargina alcanzaron el objetivo de GA (94 mg/dl) en el primer año y mantuvieron un control glucémico constante hasta el séptimo año. La dosis mediana de insulina glargina aumentó de 0,31 U/kg (rango intercuartílico [IQ], 0,19-0,46) el primer año a 0,40 U/kg (rango IQ, 0,27-0,56) el sexto año (por ejemplo, 28 U/día en una persona de 70 kg). Los pacientes en el grupo glargina alcanzaron y mantuvieron una HbA<sub>1c</sub> más baja, comparados con el grupo convencional (0,3 % de diferencia,  $p < 0,001$ ). Por lo tanto, el ORIGIN demuestra que una intervención temprana sobre la disglucemia para conseguir el objetivo puede mantener la HbA<sub>1c</sub> inicial al menos durante cinco años. Nuevos análisis sobre el control glucémico presentados en el 48º Congreso Anual de la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD 2012) indicaron que mantener la HbA<sub>1c</sub> < 6,5 % durante cinco años se asocia con no tener DM2, HbA<sub>1c</sub> inicial más baja y un régimen con glargina. La probabilidad de alcanzar y mantener la HbA<sub>1c</sub> < 6,5 % es casi tres veces mayor ( $p < 0,001$ ) con glargina que con el tratamiento convencional en pacientes con prediabetes o DM2 reciente<sup>8</sup>.

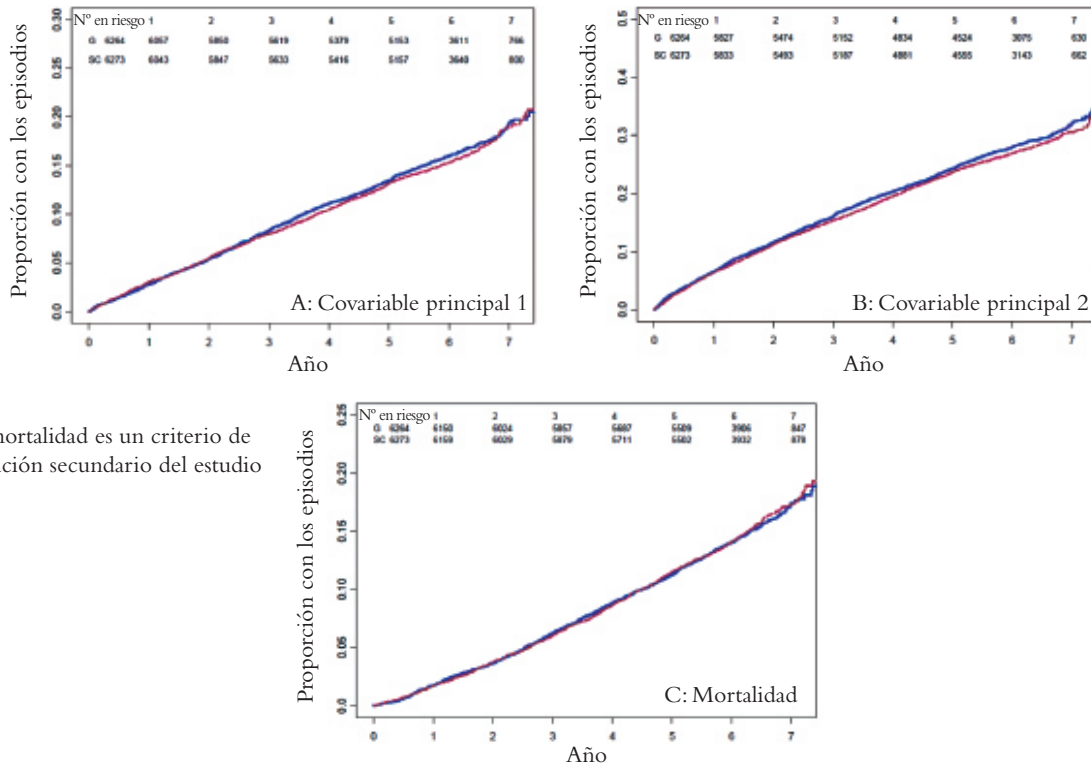
### Perfil de seguridad

En esta población de pacientes con alto riesgo cardiovascular y disglucemia, utilizar insulina glargina para mantener la normoglucemia en ayunas tuvo un efecto neutro en los ECV, ya que ni los redujo ni los aumentó (primer resultado coprincipal: *hazard ratio* [HR] 1,02; IC del 95 % 0,94-1,11;  $p = 0,63$ ; segundo resultado coprincipal: HR 1,04; IC del 95 % 0,97-1,11;  $p = 0,27$ ). La incidencia de la variable compuesta de infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal o muerte cardiovascular (es decir, la primera covariable principal) fue de 2,94/100 años-persona y de 2,85/100 años-persona en el grupo de insulina glargina y el grupo de tratamiento de referencia, respectivamente. La incidencia de la variable compuesta de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o ictus no mortal o procedimiento de revascularización u hospitalización por insuficiencia cardíaca (es decir, segunda covariable principal) fue de 5,52/100 años-persona y de 5,28/100 años-persona en cada grupo, respectivamente (HR 1,04; IC del 95 % 0,97, 1,11;  $p = 0,27$ ). Tampoco se observó ninguna diferencia en la variable secundaria de mortalidad total (HR 0,98; IC del 95 % 0,90, 1,08;  $p = 0,70$ ) (figura 1). No hubo diferencia estadísticamente significativa en la variable compuesta de eventos microvasculares (HR 0,97; IC del 95 % 0,90, 1,05;  $p = 0,43$ ).

ORIGIN también ha confirmado el perfil de seguridad de glargina: durante más de seis años, glargina tuvo un efecto neutral sobre el riesgo de cáncer. No hubo diferencia significativa en la incidencia de cualquier cáncer (HR 1,00; IC del 95 % 0,88, 1,13;  $p = 0,97$ ) ni tampoco hubo diferencia significativa en la mortalidad por cáncer (HR 0,94; IC del 95 % 0,77, 1,15;  $p = 0,52$ ).

Los episodios de hipoglucemia fueron poco frecuentes: la tasa de hipoglucemia grave fue de 0,01 episodios por paciente-año de exposición para el grupo de insulina glargina frente a 0,003 episodios por paciente-año para el tratamiento convencional (figura 2). La tasa de hipoglucemias sintomáticas fue de 0,098 y 0,027 episodios por persona-año en el grupo glargina y tratamiento convencional. Por lo tanto, aunque glargina aumentó el riesgo de hipoglucemia, el aumento total del riesgo fue bajo, aproximadamente de 0,07 episodios graves más y 1,1 episodios confirmados o sin confirmar más por persona-año. Durante seis años, el 58 % de los pacientes con glargina y el 86 % de los del grupo convencional nunca sufrieron una hipoglucemia sintomática confirmada no grave. Además, el aumento de peso fue modesto en los participantes del grupo de insulina glargina, con una media de 1,58 kg a lo largo de todo el estudio, frente a los participantes en el grupo convencional, que perdieron 0,5 kg. El temor a la hipoglucemia puede limitar la intensificación del tratamiento con insulina, lo que comprometería el tratamiento efectivo de

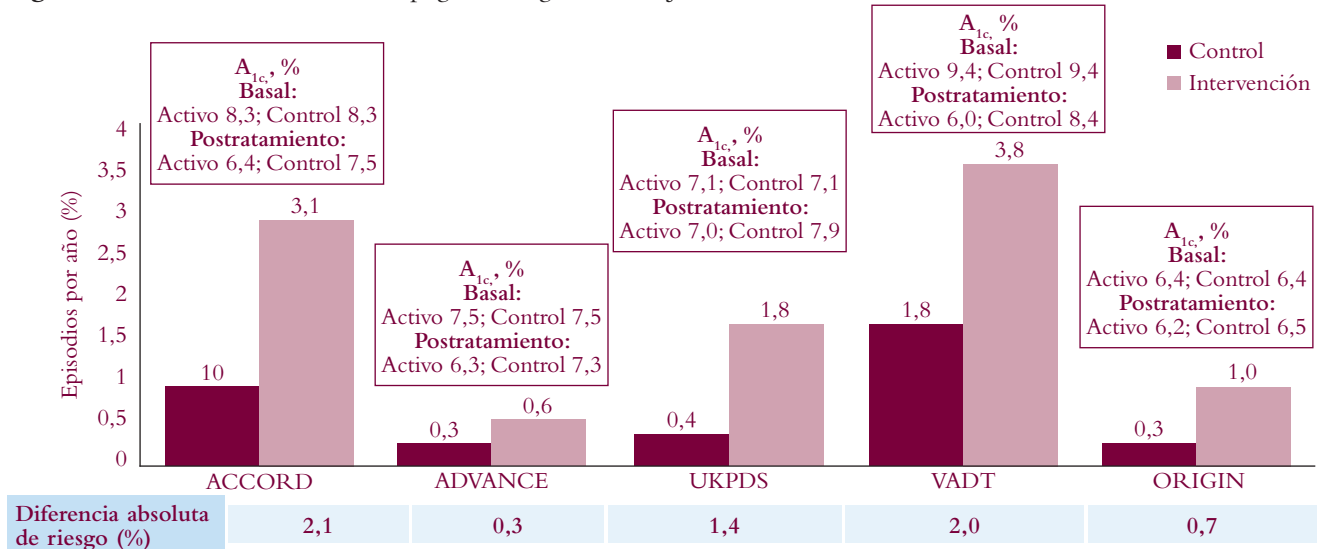
**Figura 1.** Criterios principales de valoración y mortalidad



La mortalidad es un criterio de valoración secundario del estudio

ORIGIN Trial Investigators, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367(4):319-28. doi: 10.1056/NEJMoa1203858. Epub 2012 Jun 11.

**Figura 2.** En ORIGIN, las tasas de hipoglucemia grave son bajas



A<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada; ACCORD: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes; ADVANCE: Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation; ORIGIN: Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention; UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study; VADT: Veterans Affairs Diabetes Trial.

Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(24):2545-59. Duckworth W, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360(2):129-39. ADVANCE Collaborative Group, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72. ORIGIN Trial Investigators, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367(4):319-28. doi: 10.1056/NEJMoa1203858. Epub 2012 Jun 11.

la enfermedad. Por lo tanto, el uso de pautas de tratamiento asociadas a un riesgo bajo de hipoglucemias y de algoritmos de ajuste de dosis adecuados puede reducir el riesgo.

Es importante recordar que ORIGIN no planteaba si el control glucémico intensivo reduce los ECV más que el tratamiento convencional, sino que evalúa la eficacia y seguridad del uso temprano de insulina basal, glargina, comparado con el tratamiento convencional. Cuando se comprueba la gran diferencia en el uso de insulina entre los dos grupos, los resultados son más relativos al efecto del tratamiento con insulina que a la reducción de la glucemia.

## Conclusiones

Después de 90 años de incertidumbre sobre la seguridad de la insulina en el tratamiento de la DM2, ahora conocemos su efecto a largo plazo (seis años) sobre la salud. ORIGIN (tabla 2) aporta nuevos conocimientos sobre la historia natural y el tratamiento de la DM y la prediabetes. En estos momentos, la insulina glargina es la mejor estudiada de todos los fármacos reductores de la glucemia. Ha demostrado que se pueden conseguir y mantener GA y HbA<sub>1c</sub> casi normales durante más de seis años con una inyección diaria con o sin otros ADO, cuando los pacientes se miden la GA para ajustar la dosis de glargina. El estudio ORIGIN tiene suficiente poder para detectar ECV clínicamente relevantes a corto o medio plazo y también se habrían podido detectar y cuantificar riesgos potenciales relacionados con las hipoglucemias, el aumento de peso o el cáncer. Pero no se han identificado efectos adversos durante el seguimiento de 6,2 años que no se hubieran detectado previamente. No muestra mayor incidencia de cáncer o tumores. Estos datos no apoyan los análisis

**Tabla 2.** Implicaciones del estudio ORIGIN

- La adición temprana de la insulina basal glargina durante > 6 años...
  - Es posible y factible
  - Mantiene el control de la glucemia normal
  - No reduce ni aumenta los eventos cardiovasculares
  - No aumenta la incidencia de cáncer
  - Incrementa modestamente las hipoglucemias y el peso
  - Reduce la incidencia de diabetes en participantes con alteración de la glucemia en ayunas o la tolerancia oral a la glucosa
- El efecto principal de la insulina exógena es justamente reducir la glucemia

epidemiológicos que habían unido la insulina en general o glargina en particular a la aparición de tumores durante muchos años de exposición. Aunque aumentó el riesgo de hipoglucemia, el aumento fue bajo. Tanto la hipoglucemia como el aumento de peso se han asociado con ECV en estudios epidemiológicos. Que no haya diferencias en los ECV en este estudio sugiere que estos efectos adversos no causan los eventos o que el beneficio conseguido supera el riesgo. Glargina reduce la incidencia de DM en los pacientes con alto riesgo de padecerla, a pesar de que aumenta el peso, que es un factor de riesgo de DM conocido. Por lo tanto, junto a los casi 10 años de experiencia clínica y los estudios clínicos que han incluido más de 80.000 participantes, ORIGIN consolida la insulina glargina como la insulina basal más estudiada con eficacia y seguridad establecidas a largo plazo.

Podemos concluir que la insulina glargina tiene un efecto neutro sobre los ECV y es un tratamiento seguro.

## BIBLIOGRAFÍA

1. International Diabetes Federation. Diabetes, atlas de la FID. 5.ª edición, actualización 2012. [Puede solicitarse en: <http://www.idf.org/diabetes-atlas-2012-update-out-now>].
2. Menéndez Torre E, Lafita Tejedor J, Artola Menéndez S, Millán J, Alonso García Á, Puig Domingo M, et al. Documento de Consenso. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. *Av Diabetol* 2010(5);26:331-8.
3. Aschner P, Chan J, Owens DR, Picard S, Wang E, Dain MP, et al. Insulin glargine versus sitagliptin in insulin-naïve patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on metformin (EASIE): a multicentre, randomised open-label trial. *Lancet* 2012;379:2262-9.
4. Fonseca V, Gill J, Zhou R, Leahy J. An analysis of early insulin glargine added to metformin with or without sulfonylurea: impact on glycaemic control and hypoglycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2011;13(9):814-22.
5. Owens DR. Optimizing treatment strategies with insulin glargine in type 2 diabetes. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2012;7(4):377-93.
6. Origin Trial Investigators, Gerstein H, Yusuf S, Riddle MC, Ryden L, Bosch J. Rationale, design, and baseline characteristics for a large international trial of cardiovascular disease prevention in people with dysglycemia: The ORIGIN Trial (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention). *Am Heart J* 2008;155:26-32.
7. The ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367:319-28.
8. Riddle M. Unpublished results from the ORIGIN Trial. Disponible en: <http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/2946>.