

Symposium Sanofi: Hacia un enfoque integral del manejo de la diabetes

Jorge Navarro Pérez

Médico de familia. redGDPS Comunidad Valenciana

En torno al lema de una atención terapéutica integral de la diabetes, el simposio organizado por Sanofi propició una excelente oportunidad para discutir y debatir las últimas aportaciones en muchas áreas de la atención a la diabetes: adaptar las guías de práctica clínica hacia una atención personalizada, consolidar una terapia de insulina basal basada en evidencias, analizar las ventajas de una estrategia de combinación de los análogos del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) con insulinas basales y buscar nuevas vías de optimización del control en los pacientes con diabetes mellitus (DM) tipo 1.

ATENCIÓN PERSONALIZADA

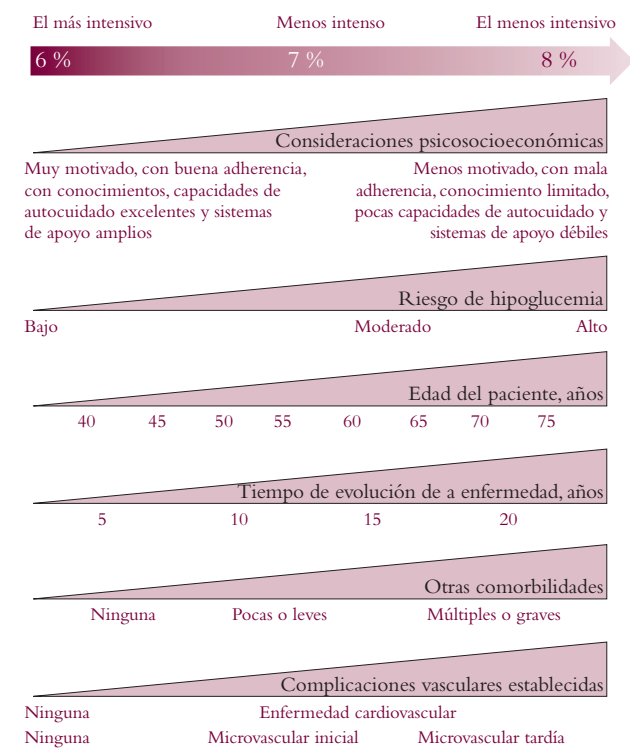
La sesión 1 se centró en las ventajas de una atención personalizada. Anthony Barnett (Universidad de Birmingham, Reino Unido) inició el simposio con el tema «Opciones terapéuticas personalizadas para la diabetes». El tratamiento adaptado es un componente central de la atención personalizada en la diabetes, tanto en el continuo infancia-adulto en la DM tipo 1 como en la heterogénea respuesta diagnóstica y terapéutica de la DM tipo 2. La valoración en la DM tipo 1 de las diferencias fisiológicas, psicológicas y sociales entre niños, adolescentes y adultos ha llevado a la American Diabetes Association (ADA) a recomendar objetivos glucémicos específicos por edad subrayando los límites al riesgo de hipoglucemia y recomendando la terapia bolo-basal frente a la de múltiples dosis de insulina o de bombas de insulina. La atención personalizada en la DM tipo 2 supone considerar un conjunto de factores tales como la edad, la duración de la enfermedad, la respuesta al tratamiento, las comorbilidades, la historia de hipoglucemia y la adherencia al tratamiento. El reciente informe¹ de la ADA/European Association for the Study of Diabetes enfatiza la importancia de adaptar los objetivos de control glucémico a cada uno de estos factores, eligiendo el tratamiento en función de su eficacia, riesgo de hipoglucemia, repercusión en el peso corporal, efectos adversos y costes. Sin olvidar la importancia

de los factores genéticos y raciales, como han demostrado estudios como el UK Asian Diabetes Study (figura 1).

SENTANDO LAS BASES CON LA INSULINA BASAL

La sesión 2 trazó una exhaustiva revisión de los estudios sobre insulinas basales, y en especial sobre glargina, con los resultados del estudio Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention (ORIGIN).

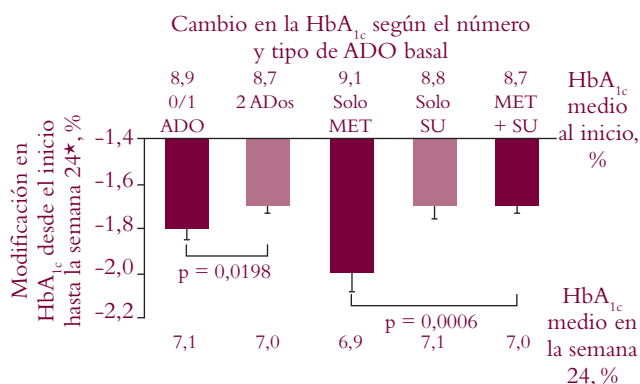
Figura 1. Enfoque personalizado del tratamiento de la diabetes (American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes, 2012)



Ismail-Beiji F, et al. Ann Intern Med 2011;154:554-9.

Vivian Fonseca (Tulane University Medical Center, Nueva Orleans, Estados Unidos) abordó los estudios recientes sobre insulinización temprana en pacientes con niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) bajos o en pacientes incontrolados con un número bajo de fármacos orales (0-1 frente a 2), cuyos resultados mostraron una mejora del control glucémico, menos hipoglucemias y menor ganancia de peso. Los estudios con insulina glargina han mostrado un perfil de actividad de 24 horas con una dosis diaria, que permite alcanzar los objetivos de control, reducir el riesgo de hipoglucemia (frente a insulina Neutral Protamine Hagedorn [NPH]), mejorar la calidad de vida, ser segura en embarazadas y ancianos, y no aumentar el riesgo de desarrollo o progresión de retinopatía. Recientes metaanálisis^{2,3} muestran que la adición de insulina glargina a metformina resulta en una reducción de la HbA_{1c} del 8,7 % al 7,0 %, con menores tasas de hipoglucemia global, nocturna o grave. El estudio EASIE⁴ (Evaluation of Insulin Glargine Versus Sitagliptin in Insulin-naïve Patients) mostró que la adición de insulina glargina a metformina fue más eficaz que la de sitagliptina (descenso de la HbA_{1c} de -1,72 % frente a -1,13 %, $P < 0,0001$), con resultados en hipoglucemia similares y mínimas diferencias en el peso corporal (figura 2).

Figura 2. Insulinización precoz tras el fracaso de los fármacos orales (Fonseca)



Añadir glargina a monoterapia con MET de forma precoz podría ofrecer beneficios de eficacia y seguridad

Esto refleja el tratamiento más temprano y respalda la insulina como segundo escalón en el algoritmo terapéutico

Análisis agrupado de 11 ensayos clínicos en los que se incluyeron 2.171 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que iniciaron glargina con un algoritmo específico de ajuste de dosis. Resultados 24 semanas después del inicio de glargina en pacientes que no habían alcanzado previamente el control con 0/1 frente a 2 ADO y pacientes con MET o SU o en combinación.

Fonseca V. An analysis of early insulin glargine added to metformin with or without sulfonylurea: impact on glycaemic control and hypoglycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:814-22.

ADO: antidiabéticos orales; HbA_{1c} : hemoglobina glucosilada;

MET: metformina; SU: sulfonilureas.

Hertzel Gerstein (Universidad McMaster, Hamilton, Canadá) repasó 90 años de evolución del tratamiento con insulina en la DM tipo 2, así como los datos de estudios epidemiológicos sobre posibles consecuencias adversas, cardiovasculares o neoplásicas, principalmente. Ello justifica la necesidad de realizar un largo ensayo clínico aleatorizado y controlado como el ORIGIN⁵, donde 12.537 pacientes con diabetes de reciente diagnóstico o con prediabetes (glucemia basal alterada o intolerancia a la glucosa) y otros factores de riesgo cardiovascular fueron conducidos hacia el objetivo terapéutico de una glucemia basal en ayunas por debajo de 95 mg/dl durante una media de 6,2 años.

El estudio ORIGIN (que no es un estudio sobre control intensivo) tiene como objetivo principal analizar si el uso temprano de insulina basal puede, normalizando los niveles de glucemia plasmática en ayunas, reducir los eventos cardiovasculares. También se analizaron los eventos microvasculares, la incidencia de diabetes, la hipoglucemia, el peso y los cánceres. El tratamiento con insulina glargina frente al tratamiento habitual tuvo un efecto neutro en los eventos cardiovasculares (*hazard ratio* [HR]: 1,02, intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,94-1,11) y cánceres (HR: 1,00, IC 95 %: 0,88-1,13), redujo la incidencia de diabetes, incrementó la tasa de hipoglucemia e incrementó modestamente

Figura 3. Incidencia de cáncer frente a tratamiento estándar

Cuando se usa glargina para conseguir niveles normales de glucemia en ayunas durante más de 6 años, tiene un efecto neutro en el cáncer o tumores

- No hubo diferencia significativa en la incidencia de cualquier cáncer (HR: 1,00, IC 95 %: 0,88, 1,13; $P = 0,97$)
- No hubo diferencia significativa en la mortalidad por cáncer (HR: 0,94; IC 95 %: 0,77, 1,15; $P = 0,52$)

Cáncer específico de un órgano

	HR (IC 95 %)	P
Pulmón	1,21 (0,60, 1,71)	0,27
Colon	1,09 (0,79, 1,51)	0,61
Mama	1,01 (0,60, 1,71)	0,95
Próstata	0,94 (0,70, 1,26)	0,70
Melanoma	0,88 (0,44, 1,75)	0,71
Otros	0,95 (0,80, 1,14)	0,59
Cualquier cáncer de piel	1,02 (0,78, 1,33)	0,88

ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319-28. IC: intervalo de confianza; HR: *hazard ratio*.

el peso. También mostró que es factible mantener un control glucémico óptimo (75 % de los pacientes con glucemia plasmática en ayunas < 108 mg/dl y el 50 % con glucemia plasmática en ayunas < 95 mg/dl) durante más de seis años con una dosis diaria de insulina (figura 3).

Peter Boyle (International Prevention Research Institute, Lyon, Francia) analizó el perfil de seguridad de la insulina glargina, y especialmente de su hipotético riesgo de cáncer. Pocos fármacos como insulina glargina han sido tan estudiados (un millón de personas con diabetes), incluidos tres recientes ensayos clínicos (Rosenstock 2009⁶, Home 2009⁷, ORIGIN 2012). La consideración conjunta de todos los datos publicados muestra que no hay evidencias de alguna asociación entre glargina y riesgo de cualquier forma de cáncer (colorrectal, de mama, de próstata, de pulmón o de páncreas).

ESTRATEGIA CON INSULINA BASAL Y ANÁLOGOS DEL PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN 1

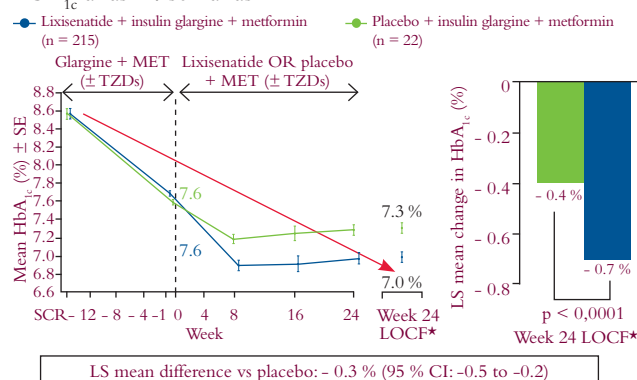
La sesión 3 abordó los estudios sobre los análogos del GLP-1, y en especial en su combinación con insulinas basales, y propuso posibles estrategias terapéuticas que optimicen el control y reduzcan los efectos adversos.

Michaela Diamant (Diabetes Center, VU University Medical Center, Ámsterdam, Países Bajos) expuso el avance terapéutico en la pandemia de la DM tipo 2 que ha supuesto el desarrollo de los análogos del GLP-1. Estos disminuyen la glucemia de una forma dependiente de la glucosa, estimulando la secreción (y producción) de insulina relacionada con las comidas, suprimiendo la secreción de glucagón y retrasando el vaciado gástrico. Los análogos del GLP-1 inducen saciedad, que deriva en menor consumo de alimentos y pérdida de peso, y mejoran la resistencia a la insulina, la dislipemia y la presión arterial. También han sido asociados con menores tasas de hipoglucemia, debido a las acciones dependientes de la glucosa. En líneas generales, los análogos del GLP-1 de larga duración (liraglutida y exenatida de uso semanal) son más potentes en el descenso de la glucemia, mientras que los de corta duración (exenatida BID) obtienen mayores descensos en la glucemia posprandial. El análogo del GLP-1 lixisenatida ha sido evaluado recientemente a través del programa GetGoal, que incluye un ensayo clínico en adición a insulina basal⁸. Otras moléculas de uso semanal en estudio son albiglutida, semaglutida y LY2189265.

Julio Rosenstock (Dallas Diabetes and Endocrine Center and University of Texas, Southwestern Medical Center, Dallas,

Estados Unidos) justificó la importancia de los análogos de insulina basal como eje terapéutico del tratamiento de la DM tipo 2, pues abarca desde la asociación a fármacos orales a las estrategias basal-plus y bolo basal. Sin embargo, la intensificación insulínica añadiendo insulina prandial está limitada por el riesgo potencial de hipoglucemia y de ganancia de peso. Como alternativa, se está desarrollando la adición de insulina basal a GLP-1R, asociada a menor riesgo de hipoglucemia y con pérdida de peso. Del conjunto de ensayos clínicos, resalta uno con adición de exenatida dos veces al día (frente a placebo) a pacientes con DM tipo 2 tratados con insulina glargina (reducciones de la HbA_{1c} de -1,7 % frente a -1,0 %, $P < 0,001$)⁹, otro con adición de insulina detemir a la combinación de metformina más liraglutida (reducción de la HbA_{1c} de -1,1 % frente a -0,8 %, $P < 0,0001$)¹⁰ y, sobre todo, el programa GetGoal realizado con lixisenatida (tres estudios sobre su combinación con insulina basal: GetGoal-L, GetGoal-L Asia y GetGoal-Duo 1)¹¹, un análogo del GLP-1 con pronunciados efectos sobre la glucosa posprandial (figura 4).

Figura 4. Eficacia en el estudio GetGoal-Duo: cambios en HbA_{1c} a las 24 semanas



mITT population. * LOCF (on treatment value available) analysis for least squared mean or change at week 24. SCR: screening; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada.

LA ATENCIÓN CONTINUADA EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 1

La última sesión planteó el abordaje de la DM tipo 1 como un continuo desde la infancia hasta la edad adulta y repasó las novedades en la investigación celular, las estrategias farmacológicas, en las redes sociales o en las nuevas tecnologías.

Thomas Danne (Kinder und Jugendkrankenhaus «Auf der Bult», Hannover) analizó los objetivos de control en la población joven con DM tipo 1, que la ADA estratifica en grupos de edad y la ISPAD (Internacional Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) generaliza en HbA_{1c}

< 7,5 %. El cuidado escolar que requieren muchos de estos pacientes, junto con la valoración de elementos fisiológicos, psicológicos y sociales de los pacientes y sus familiares, lleva a la necesidad de desarrollar la estrategia bolo-basal (adición de una insulina prandial a un régimen de insulina basal). Estudios como el PRESCHOOL (6-month comparison of morning lantus versus neutral protamine Hagedorn insulin in young children with type 1 diabetes) (insulina glargina + múltiples dosis de insulina en menores de 6 años) o el OCAP (insulina glulisina en niños de 6 a 12 años) subrayan la eficacia y seguridad de los análogos en regímenes de bolo-basal en niños y adolescentes. El Proyecto SWEET (Better control in Pediatric and Adolescent diabetes: Working to crEate CEnters of Referente) es una iniciativa europea cuyo objetivo es consolidar una red de centros de referencia para la atención de la diabetes infanto-juvenil.

Geremia Bolli (Universidad de Perugia, Italia) analizó la situación de los adultos con DM tipo 1, donde di-

ferentes estrategias con análogos de insulina junto a un autocontrol efectivo permiten una optimización de los cuidados. Diferentes estudios y metaanálisis muestran los beneficios de los análogos de insulina tanto basales como prandiales en la reducción de la HbA_{1c} y en un menor riesgo de hipoglucemia.

Jay Skyler (Diabetes Research Institute, Miami, Estados Unidos) subrayó el valor de contemplar una adecuada prevención de la función de la célula β pancreática en el tratamiento de la DM tipo 1, incluidos el trasplante de tejido pancreático y las intervenciones inmunológicas.

Y, finalmente, Steven Edelman (Universidad de California, San Diego, Estados Unidos) se centró en las nuevas tecnologías, que están revolucionando el manejo de la DM tipo 1: avances en el ámbito de la (auto)monitorización de la glucemia y en la aplicación a la diabetes de las tecnologías de la comunicación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35:1364-79.
2. Fonseca V. An analysis of early insulin glargine added to metformin with or without sulfonylurea: impact on glycaemic control and hypoglycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:814-22.
3. De Vries JH, et al. *Diabetes* 2012;61(Suppl 1):2172 PO.
4. 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.
5. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319-28.
6. Rosenstock J, Fonseca V, McGill JB, Riddle M, Hallé JP, Hramiak I, et al. Similar risk of malignancy with insulin glargine and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in patients with type 2 diabetes: findings from a 5 year randomised, open-label study. *Diabetologia* 2009;52:1971-3.
7. Home PD, Lagarenne P. Combined randomised controlled trial experience of malignancies in studies using insulin glargine. *Diabetologia* 2009;52:2499-506.
8. Seino Y, Min KW, Niemoeller E, Takami A; EFC10887 GETGOAL-L Asia Study Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the once-daily GLP-1 agonist lixisenatide in Asian patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on basal insulin with or without a sulfonylurea (GetGoal-L-Asia). *Diabetes Obes Metab* 2012;14:910-7.
9. Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC, Heilmann CR, Lewis MS, Kwan AY, et al. Use of twice-daily exenatide in basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2011;154:103-12.
10. De Vries JH, Bain SC, Rodbard HW, Seufert J, D'Alessio D, Thomsen AB, et al. Sequential intensification of metformin treatment in type 2 diabetes with liraglutide followed by randomized addition of basal insulin prompted by A1C targets. *Diabetes Care* 2012;35:1446-54.
11. Rosenstock J, Forst T, Aronson R, Sauque-Reyna L, Souhami E, Ping L, et al. Efficacy and safety of once-daily lixisenatide added on the titrated glargine plus oral agents in type 2 diabetes: GetGoal-Duo 1 study. *Diabetes* 2012;61(Suppl 1):62OR.