

Colección TRABAJOS SELECCIONADOS

SERIE **DIABETES MELLITUS**

Insulina Glargina

El Tratamiento con Insulina Glargina se Asocia con Menor Riesgo de Hipoglucemia en Comparación con Insulina NPH

Journal of Diabetes and its Complications 28(5):742-749, Sep 2014. Pág. 3

Insulina como Tratamiento Temprano de la Diabetes Tipo 2: Beneficios y Costos

Canadian Pharmacists Journal 149(3):130-137, 2016. Pág. 6

Eficacia de las Insulinas Glargina y Detemir en los Niños con Diabetes Tipo 1

Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes 124(5):276-282, May 2016. Pág. 8

Algoritmos de Titulación para la Insulina Glargina

Journal of Diabetes Science and Technology, Jun 2016. Pág. 11

Desarrollo de la Insulina Glargina

Drugs 74(8):911-927, Jun 2014. Pág. 13



El Tratamiento con Insulina Glargina se Asocia con Menor Riesgo de Hipoglucemia en Comparación con Insulina NPH

Resumen objetivo elaborado
por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

Reduced Risk of Hypoglycemia with Once-Daily Glargine versus Twice-Daily NPH and Number Needed to Harm with NPH to Demonstrate the Risk of One Additional Hypoglycemic Event in Type 2 Diabetes: Evidence from a Long-Term Controlled Trial

de

Rosenstock J, Fonseca V, Riddle M y colaboradores

integrantes de

Dallas Diabetes and Endocrine Center at Medical City, Dallas; Tulane University Health Sciences Center, Nueva Orleans; Oregon Health and Science University, Portland, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 8 páginas, fue editado por

Journal of Diabetes and its Complications

28(5):742-749, Sep 2014

Los resultados del estudio de cinco años de duración confirman que el tratamiento con insulina glargina se asocia con reducciones significativas del riesgo de episodios de hipoglucemia, en comparación con la terapia con insulina NPH.

Introducción

El tratamiento de la diabetes tipo 2 suele complicarse por el riesgo de hipoglucemia, mayor aun en los pacientes con diabetes de larga data, tratados con insulina. De hecho, el temor a los episodios de hipoglucemia representa el principal obstáculo para alcanzar las cifras adecuadas de glucemia.

Diversos trabajos a corto plazo demostraron que los análogos de insulina de acción prolongada –insulina glargina (IG) e insulina detemir (ID)– se asocian con menos riesgo de hipoglucemia, en comparación con la terapia con insulina neutral protamina Hagedorn (NPH). Un metanálisis de doce trabajos en los cuales se compararon los efectos de la IG y la insulina NPH (I-NPH) confirmó el beneficio de la IG en términos de la reducción del riesgo de hipoglucemia.

Sin embargo, hasta ahora, las ventajas de los análogos de la insulina de acción prolongada no han sido confirmadas en estudios que simulen el contexto de la práctica clínica rutinaria. Un estudio reciente de cinco años de duración en el cual se analizaron los efectos de la IG y de la I-NPH sobre la progresión de la retinopatía en pacientes con diabetes tipo 2 brindó una excelente oportunidad en este sentido. En el trabajo original se comprobó un riesgo más bajo de hipoglucemia en los enfermos tratados con IG, sin diferencias entre los grupos en términos de la progresión de la retinopatía.

En el presente estudio se analizaron varios aspectos relacionados con el riesgo de hipoglucemia: el índice acumulado de eventos de hipoglucemia, la relación entre los eventos de hipoglucemia y los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) al final del estudio, la incidencia de diversas categorías de hipoglucemia, según la HbA_{1c} , y el número necesario para dañar (NND), es decir el número de pacientes tratados con I-NPH asociado con un enfermo adicional con, al menos,

un evento más de hipoglucemia. Este último punto es un dato esencial en términos clínicos, al momento de decidir una determinada alternativa terapéutica.

Diseño de la investigación y métodos

En el estudio original de cinco años, los enfermos fueron asignados al tratamiento con IG (una vez por día) o I-NPH (dos veces por día), ambos en asociación con agentes hipoglucemiantes orales; el objetivo fue determinar las posibles diferencias entre los grupos en términos de la progresión de la retinopatía. Se incluyeron pacientes de 30 a 70 años, con diabetes tipo 2 de por lo menos un año de duración y niveles de HbA_{1c} de 6% a 12%.

Las dosis de las insulinas se ajustaron durante los primeros tres años del estudio en ambos grupos, con el objetivo de lograr el control adecuado de la glucemia en ayunas (GA), es decir niveles ≤ 6.7 mmol/l; en los dos años finales del estudio, la glucemia deseada fue ≤ 5.5 mmol/l. El tratamiento pudo reforzarse con otras formas de insulina, según las cifras de la GA. Los enfermos debían realizar controles diarios de la glucemia con dispositivos hogareños; las cifras diarias de la GA y los eventos de hipoglucemia se registraron en planillas especiales.

El criterio principal de valoración en el estudio original fue el porcentaje de pacientes con progresión de por lo menos tres pasos en el puntaje *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) a los cinco años de tratamiento. Para el presente análisis se consideraron, en particular, los episodios de hipoglucemia, en relación con los niveles de HbA_{1c} . La hipoglucemia se clasificó en seis categorías no excluyentes: todas las hipoglucemias sintomáticas, con confirmación o sin ésta; los episodios de hipoglucemia sintomática con con-

firmación de niveles de glucemia < 3.9 mmol/l (70 mg/dl); las hipoglucemias sintomáticas con confirmación de niveles de glucemia < 2 mmol/l (< 36 mg/dl); los eventos de hipoglucemia grave, es decir aquella que motivó la asistencia de terceros, con glucemia ≤ 3.1 mmol/l (≤ 56 mg/dl) y con recuperación rápida luego de la administración de carbohidratos por vía oral, glucosa o glucagón por vía intravenosa; todas las hipoglucemias diurnas sintomáticas y todas las hipoglucemias nocturnas sintomáticas. En los análisis, en cambio, no se incluyeron los episodios asintomáticos no graves.

Se determinó la incidencia acumulada de episodios sintomáticos de glucemia en ambos grupos. Los efectos del tratamiento con IG, respecto de la administración de I-NPH, se calcularon con modelos de regresión logística y se expresaron como *odds ratio* (OR), con ajuste según los valores de la HbA_{1c} . Los eventos de hipoglucemia por paciente/año se analizaron en función de la HbA_{1c} . Se calculó el NND, en los pacientes tratados con I-NPH, en vez de IG.

Resultados

En el estudio original se incluyeron 1017 pacientes; se dispuso de información completa sobre los niveles de HbA_{1c} y los episodios de hipoglucemia de 498 pacientes y 486 enfermos asignados al tratamiento con IG e I-NPH, respectivamente.

Dosis de insulina y control de la glucemia

La dosis promedio diaria de IG, administrada una vez por día, fue inferior respecto de la de I-NPH dos veces por día (62.1 U y 73 U, respectivamente). Sin embargo, entre los 283 pacientes y los 295 enfermos de los grupos de IG e I-NPH, en ese orden, que requirieron insulina prandial, la dosis promedio diaria de ésta última al final del tratamiento fue más alta en el grupo de IG. La dosis diaria total de insulina no difirió significativamente entre los grupos. Al final del estudio, 43.2% de los enfermos del grupo de IG y 39.3% de los pacientes tratados con I-NPH recibían insulina basal con hipoglucemiantes orales, pero sin insulina prandial.

Los niveles promedio de la GA disminuyeron de manera similar en los dos grupos; al final del tratamiento fueron de 10.5 a 7.7 mmol/l en el grupo de IG y de 10 a 7.7 mmol/l en el grupo de I-NPH. La concentración promedio de la HbA_{1c} disminuyó desde el inicio del estudio y se mantuvo estable hasta su finalización, en los dos grupos. Se comprobaron diferencias importantes en todos los parámetros de hipoglucemia (con excepción de la hipoglucemia grave) entre los enfermos que requirieron insulina prandial y los que no requirieron esta forma de terapia. Sin embargo, el efecto del tratamiento, en general, fue homogéneo entre los grupos.

Incidencia no ajustada e índice de eventos de hipoglucemia sintomática

El número total de eventos de hipoglucemia sintomática durante los cinco años del estudio fue mayor en el grupo de I-NPH, en comparación con los pacientes que recibieron IG (15 527 y 11 995, respectivamente). El índice acumulado

de eventos de hipoglucemia sintomática fue considerablemente mayor con I-NPH, en comparación con IG, en todos los momentos de valoración. Después de unos dos años de tratamiento, los índices acumulados de hipoglucemia sintomática fueron constantes en los dos grupos. En el transcurso de la investigación, los índices de hipoglucemia sintomática fueron, en general, más elevados en los pacientes que recibieron I-NPH, respecto del grupo asignado a IG. Cabe destacar que la menor incidencia de episodios de hipoglucemia en el grupo de IG ocurrió a pesar de que más pacientes de este grupo recibieron sulfonilureas (20.3%, en comparación con 15.7% en el grupo de I-NPH). Los índices sin ajuste por cualquier evento sintomático por paciente/año fueron más bajos en el grupo de IG, en comparación con el grupo de I-NPH (5.3 y 7.4 eventos por paciente/año, respectivamente; $p < 0.001$).

Incidencia e índice de eventos de hipoglucemia, ajustados por niveles de HbA_{1c}

Para todas las categorías de hipoglucemia, el riesgo ajustado de hipoglucemia fue más bajo con el tratamiento con IG, respecto de la terapia con I-NPH; los OR ajustados estuvieron entre 0.64 y 0.86. La diferencia en el riesgo de uno o más eventos de hipoglucemia fue estadísticamente significativa para todos los episodios sintomáticos, con confirmación de los niveles de la glucemia, para los eventos graves y para todos los eventos diurnos. Los índices de hipoglucemia, expresados como eventos por paciente-año, también fueron más bajos para todas las formas de hipoglucemia en el grupo de IG, respecto del grupo de I-NPH (*rate ratio* [RR] ajustado de 0.39 a 0.75). La única excepción fue para la categoría de hipoglucemia grave.

Al realizar el ajuste según los niveles individuales de HbA_{1c} , los riesgos y los índices ajustados fueron sustancialmente más bajos en el grupo de IG, respecto del grupo de I-NPH para todas las categorías de hipoglucemia, con excepción de la categoría de cualquier evento sintomático y del índice de episodios de hipoglucemia grave.

Relación entre los niveles de HbA_{1c} al final del estudio y las categorías de hipoglucemia

Los índices fueron más bajos en el grupo de IG, respecto del grupo de I-NPH, para todos los niveles de HbA_{1c} . La HbA_{1c} al final del estudio no ejerció influencias significativas sobre los índices de eventos.

NND

El NND fue de 22. Los NND para los episodios de hipoglucemia con valores < 70 mg/dl y con glucemia < 36 mg/dl y para los episodios graves fueron de 19, 16 y 25, respectivamente (las diferencias entre los grupos fueron significativas en todos los casos).

Discusión y conclusión

Los datos de los análisis realizados en la presente investigación confirman los hallazgos referidos con anterioridad,

en términos del riesgo más bajo de hipoglucemia en asociación con el tratamiento con IG, en comparación con la terapia con I-NPH. Sin embargo, los modelos aplicados en la presente ocasión tienen algunas ventajas que merecen una consideración especial. En primer lugar, cabe recordar que en el estudio original se excluyeron los episodios de hipoglucemia que se produjeron en el transcurso de los primeros tres meses de tratamiento, en tanto que en el presente trabajo se evaluaron todos los episodios de hipoglucemia registrados en el transcurso de los cinco años del estudio. En segundo lugar, en el trabajo previo sólo se consideraron tres categorías de hipoglucemia (todos los episodios sintomáticos, todos los episodios nocturnos y los episodios de hipoglucemia grave); en este trabajo, en cambio, se incorporaron categorías adicionales. En tercer lugar se consideró la relación entre los niveles de HbA_{1c} logrados durante la terapia y el riesgo de hipoglucemia. De hecho, se sabe que el riesgo de hipoglucemia se vincula con la intensidad del tratamiento hipoglucemiante y, por ende, con la eficacia de éste. Si no se realiza este ajuste, las diferencias en los índices de eventos de hipoglucemia entre los grupos podrían confundirse en vinculación con la eficacia clínica de los tratamientos. Por último, se calculó el NND a partir de la incidencia de las distintas categorías de hipoglucemia, con ajuste según la concentración de la HbA_{1c} . Este dato permitió definir, en forma directa, el aumento absoluto del riesgo de hipoglucemia con la terapia con I-NPH, respecto de la terapia con IG.

Aunque las dosis diarias totales de insulina fueron similares en los dos grupos, la incidencia de episodios de hipo-

glucemia fue alrededor de 29% más baja en el grupo de IG; al analizar las diferentes categorías de hipoglucemia, las diferencias entre los grupos persistieron. En el caso específico de los eventos con confirmación de niveles de glucemia < 3.9 y < 2 mmol/l, los OR de hipoglucemia fueron de 0.74 y 0.76, respectivamente, con reducciones del 26% y del 24% en el mismo orden, en el grupo de IG, en comparación con el grupo de I-NPH ($p < 0.05$ en los dos grupos).

Al considerar los episodios de hipoglucemia grave, el OR fue de 0.64 (reducción del riesgo de 36%; $p = 0.035$), nuevamente a favor del tratamiento con IG. Cuando se analizaron los índices de eventos (es decir con la inclusión de múltiples episodios en los individuos) también se comprobaron diferencias significativas. La reducción del riesgo en el grupo de IG, respecto del grupo de I-NPH, fue de 29% ($RR = 0.71$) para los eventos con confirmación de la glucemia < 3.9 mmol/l ($p = 0.003$) y del 61% ($RR = 0.39$) para aquellos episodios con glucemia < 2 mmol/l ($p < 0.001$).

Por ende, el ajuste según los niveles de HbA_{1c} confirma la superioridad de la terapia con IG, en comparación con el tratamiento con I-NPH, en términos del menor riesgo de hipoglucemia. La conversión de los datos, según las cifras de HbA_{1c} , en NND avala la relevancia clínica de las observaciones referidas; en el transcurso de los cinco años, el NND fue de 16 a 28 pacientes.

En conclusión, los resultados del presente estudio a largo plazo indican que la IG es más segura que la I-NPH, en términos del riesgo de hipoglucemia, en los pacientes con diabetes tipo 2.

Insulina como Tratamiento Temprano de la Diabetes Tipo 2: Beneficios y Costos

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

**Economic Analysis of Insulin Initiation by Pharmacists in a Canadian Setting:
The RxING Study**

de

Brown S, Al Hamarneh Y, Sauriol L y colaboradores

integrantes de

Cornerstone Research Group Inc, Burlington, Canadá

El artículo original, compuesto por 8 páginas, fue editado por

Canadian Pharmacists Journal

149(3):130-137, 2016

El control temprano de la diabetes tipo 2 mediante la utilización de insulina glargina, en pacientes que no logran un control glucémico adecuado, permite reducir los valores de hemoglobina glucosilada y la propensión a experimentar afecciones asociadas con la diabetes.

Introducción

En la actualidad, el profesional farmacéutico, en ciertos países como Canadá, tiene habilitación para prescribir pruebas de laboratorio que le permiten encontrar anomalías en el estado de salud de los pacientes y derivarlos a la atención médica primaria. En este sentido, en el estudio canadiense RXING se observó que la prescripción temprana de la insulina glargina por parte de los profesionales farmacéuticos permite contrarrestar el avance de la diabetes mellitus 2 (DBT), ya que disminuye los valores de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) de 9.1% a 7.3% (1.8%, intervalo de confianza [IC] del 95%: 1.4 a 2; $p < 0.001$) y la glucemia en ayunas de 11 mmol/l a 6.6 mmol/l (4.1 mmol/l; IC 95%: 3.3 a 5; $p = 0.007$) tras un período de 26 semanas. La renuencia a tratar en ciertos casos la DBT2 con una terapia inicial de insulina glargina o la falta de control médico de la enfermedad ponen de manifiesto la importancia del tratamiento temprano, si se considera que en su etapa inicial los pacientes presentan una reducción del 50% en la capacidad de secreción de insulina, deterioro éste que se incrementa en un promedio del 5% anual. La terapia temprana con insulina glargina está avalada por su eficacia en el control de la glucemia, demostrada en el estudio canadiense INSIGHT y establecida por las directrices de la *Canadian Diabetes Association*.

El objetivo del presente estudio fue comparar la rentabilidad que produce una terapia temprana con insulina glargina, prescrita por los farmacéuticos, en pacientes que no logran un control glucémico adecuado, respecto de su administración posterior en la terapia antidiabética de rutina prescrita por el profesional de la salud.

Métodos

La población en estudio estuvo constituida por dos grupos, las personas que carecían de control adecuado de la DBT2, provenientes del estudio RXING, es decir, que recibían

la administración temprana de insulina glargina prescrita por el farmacéutico, y un grupo hipotético, al cual se lo sometía a un tratamiento clínico establecido por el profesional médico (inicio de insulina 1 a 5 años después de la primera consulta).

Los pacientes fueron en mayor porcentaje de raza blanca (89%), con un promedio de edad de 64 años, y presentaban factores de riesgo tales como índice de masa corporal de 29.4 kg/m², niveles de HbA_{1c} de 9.1%, presión sistólica de 149 mm Hg, colesterol total: 234 mg/dl (colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad [HDLc]: 46 mg/dl; colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad [LDLc]: 157 mg/dl), consumo de cigarrillos (promedio de dos por día) y de bebidas alcohólicas (dos onzas por semana). Dichos pacientes habían experimentado la DBT2, en promedio, 9.2 años antes del inicio del estudio; no obstante, fueron diagnosticados en por lo menos seis meses antes de comenzar la investigación. Asimismo, se consideraron las tasas de episodios de hipoglucemia leve y grave: 17.245% y 0.623%, respectivamente. Los episodios de hipoglucemia leves y moderados no fueron asociados con costos significativos para el sistema de salud.

Los pacientes se encontraban en tratamiento con hipoglucemiantes orales (HGO), con dosis diarias de 10 mg de gliburida y 2 g de metformina, previo al comienzo de la terapia con insulina glargina en dosis diaria de 31.1 unidades por vía subcutánea. Las dosis de dichos fármacos permanecieron sin cambios durante el estudio. Los costos, expresados en dólares canadienses, fueron: insulina glargina \$60.52, cartucho de 1500 UI \$91.39, gliburida \$0.11 y metformina \$0.23.

En este contexto, mediante el modelo IMS CORE se realizó la evaluación de la rentabilidad de la administración temprana de insulina glargina en la terapia convencional con HGO, considerando el gasto y los beneficios de esta terapia en cuanto al incremento en el número de años con una

buena calidad de vida (*quality-adjusted life-years* [QALY]). Asimismo, se tuvo en cuenta la inutilidad o factor que podría repercutir negativamente en la calidad de vida (complicaciones propias de la enfermedad). Las estimaciones se realizaron considerando que, en el estudio RXING, la insulina glargina era prescrita por el farmacéutico dos años antes en promedio (1 a 5 años antes de la consulta médica) que el profesional médico, y proyectando un período de 50 años siguientes para los cuales se estimaría la presencia de futuras afecciones asociadas con la DBT2.

Con respecto a los costos, se consideraron aquellos provenientes de la aplicación de la terapia antidiabética y el control de la glucemia (HGO, insulina, tiras reactivas para el control de la glucemia [2.08 u y 1.16 u, en pacientes con tratamiento insulínico y con agentes HGO, respectivamente], etcétera) y las consultas con el profesional (tratamiento de la DBT2 y de las complicaciones futuras asociadas). De manera de determinar las afecciones derivadas de la DBT2, sus costos asociados y los factores que afectaban la calidad de vida, se tuvo en cuenta el costo, en el primer año, del tratamiento de la afección o evento adverso. Aquellos pacientes que no presentaban dichas afecciones se les asignaban un valor de *utility* o percepción de su salud expresada en una escala de 0 a 1, de 0.80.

Resultados

El comienzo temprano de la terapia con insulina glargina, implicó una mejora significativa en su calidad de vida (progresión de la enfermedad y las afecciones asociadas) respecto de lo estimado para aquellos pacientes que no accedieron a una terapia previa al tratamiento clínico.

Cuando se contempló la utilización de la insulina glargina, recetada por el médico, a cinco años luego de la primera prescripción por el profesional farmacéutico, si bien se observó un incremento del costo en \$766, aumentó el valor de QALY (0.101), el cual fue el máximo obtenido respecto de lo estimado para períodos más cortos previos al tratamiento clínico y la relación costo-beneficio (ICER, por su sigla en inglés) fue de \$7613/QALY. La reducción de los costos pudo observarse cuando el tratamiento se efectuó dos años previos a la consulta médica. En estos períodos, predominó el costo evitado al disminuir la incidencia de futuras complicaciones, sobre el costo de la terapia insulínica previa. En intervalos de tiempo mayores previos al comienzo de la terapia clínica, los costos obedecieron a la relación costo-beneficio y si bien el ICER fue elevado en el período de cinco años posteriores al inicio del tratamiento prescripto por el profesional farmacéutico, no superó el umbral de \$50 000, establecido en Canadá.

Discusión y conclusión

La prescripción anticipada de insulina glargina, repercute en los costos derivados de la DBT2 y de las afecciones asociadas, ya que mejora la calidad de vida de los pacientes, lo que se traduce en una menor incidencia de las complicaciones que comprometen su salud a largo plazo. En este sentido,

en circunstancias en las que la insulina glargina se administra con una anticipación de hasta dos años respecto de lo indicado por el profesional médico, se ha observado que la reducción de costos provocados por la atención de los cuadros clínicos diversos relacionados con la DBT2 predomina sobre el incremento en el costo de tratamiento por la utilización temprana de insulina. El menor número de complicaciones que presentan los pacientes con DBT2 se encuentra íntimamente relacionado con el control temprano de los niveles de HbA_{1c}, permitiendo una reducción del 1.8% y 1.55% de acuerdo con los estudios RXING e INSIGHT, respectivamente.

Es importante destacar que el costo no sólo dependió del inicio de la terapia temprana con insulina glargina sino de las diversas complicaciones asociadas con la DBT2, en períodos más extensos (más de dos años) previos a la terapia clínica, las cuales se presentaron con mayor incidencia. Por ello, lo que permitiría reducir costos por la aplicación de una terapia temprana y el consiguiente tratamiento médico (intervalo no mayor de dos años), se transformó en una relación costo-beneficio en tratamientos con intervalos mayores de dos años, en donde si bien disminuyeron los costos asociados con el tratamiento, el beneficio de una terapia temprana se redujo por el control inadecuado de la DBT2. De esta forma, la reducción en los costos en el sistema de salud, puede ser contraproducente y comprometer el estado de salud del paciente, en contraposición a lo que se pretende en la comunidad médica. No obstante, de acuerdo con los resultados del presente trabajo, si bien es aconsejable un intervalo más corto para el comienzo de la terapia clínica, la terapia temprana con insulina glargina aporta en todos los casos efectos beneficiosos significativos, respecto de las personas que comienzan este tratamiento prescripto de forma tardía por el profesional médico.

El modelo aplicado en el presente trabajo presentó limitaciones. Entre ellas, puede mencionarse que se consideró que la variabilidad intragrupal en el tratamiento con HGO era similar en los dos grupos (iniciación temprana y tardía del tratamiento insulínico). Asimismo, el efecto que los HGO presentan en el grupo de iniciación tardía de terapia insulínica podría variar, al cambiarse el esquema de utilización, de manera de lograr un control eficaz de la glucemia, compensando la falta de terapia insulínica y disminuyendo la incidencia de las afecciones asociadas con la DBT2. El aumento en la utilización de HGO redundaría en un incremento en los costos de tratamiento.

En conclusión, la prescripción temprana de insulina glargina por el profesional farmacéutico redundó en un mejor control de la glucemia en pacientes con DBT2 que aún no logran un control glucémico adecuado, estrategia de importancia fundamental en áreas de menor población en Canadá, en donde el acceso a la atención primaria resulta dificultoso. La administración temprana de insulina glargina permite disminuir la incidencia de afecciones derivadas de la DBT2 y, por ende, los costos asociados para la salud pública.

Eficacia de las Insulinas Glargina y Detemir en los Niños con Diabetes Tipo 1

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

**Long-Acting Insulin Analogs Effect on gh/igf Axis of Children with Type 1 Diabetes:
A Randomized, Open-Label, Two-Period, Cross-Over Trial**

de

Cherubini V, Pintaudi B, Nicolucci A y colaboradores

integrantes de

Salesi Hospital, Ancona, Italia

El artículo original, compuesto por 7 páginas, fue editado por

Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes

124(5):276-282, May 2016

Las insulinas glargina y detemir presentan una eficacia similar en el tratamiento de los niños prepúberes con diabetes tipo 1, ya que permiten mantener la hemoglobina glucosilada en un porcentaje adecuado, controlan eficazmente la glucemia preprandial y posprandial, evitan un mayor incremento de la hormona del crecimiento y promueven el aumento del factor de crecimiento insulínico de tipo 1. No obstante, la insulina detemir induce un aumento en el crecimiento determinado por los mayores valores de altura y de peso.

Introducción

La regulación del metabolismo de la glucosa en los preadolescentes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) suele estar alterada como consecuencia del exceso de la hormona del crecimiento (GH, por su sigla en inglés), cuya concentración suele duplicar o triplicar la observada en los jóvenes que no sufren esa enfermedad. La GH activa la producción hepática de glucosa por los procesos de glucogenólisis o síntesis *de novo* mediante la gluconeogénesis. Así, la glucemia en ayunas elevada induce resistencia insulínica; las altas concentraciones de GH están asociadas a afecciones como las microangiopatías diabéticas (retinopatías y nefropatías). En este contexto, la vía de señalización del factor de crecimiento insulínico de tipo 1 (IGF-1), mediada por la proteína de unión a IGF-1 (IGFBP-1), se encuentra alterada y está afectada por la falta de control insulínico (la insulina promueve la reducción en la producción de IGFBP-1). Este receptor regula los niveles de IGF-1 en la sangre. Un factor característico de estas anomalías es la disminución en los niveles de insulina en la vena porta, lo que se traduce en un aumento en la producción de IGFBP-1, y la reducción de la síntesis de IGF-1 e IGFBP-3 hepáticas.

Cabe destacar, con respecto a la utilización de una terapia eficaz, que la administración periférica por infusión intraperitoneal de insulina normaliza los niveles de IGF-1 y aumenta la concentración de esta hormona en la vena porta. No obstante, la terapia usual de aplicación subcutánea de varias dosis durante el día no logra regularizar los niveles de la hormona en la vena y la producción de IGF-1. En estudios previos en adolescentes con DM1 ($n = 12$) se observó que es posible modular los niveles nocturnos de IGFBP-1—provocando su

reducción y, por ende, el aumento de IGF-1 circulante— si se reemplaza la insulina NPH (*neutral protamine Hagedorn*) por insulina glargina. Si bien este cambio no afecta la concentración de GH en la sangre, puede reducir el porcentaje de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}). Esto demuestra que si se controla la vía de señalización IGF-1-IGFBP-1 es posible regular el metabolismo de la glucosa en ese contexto.

En cuanto a las opciones terapéuticas con los diferentes tipos de insulina, si bien la insulina detemir es de acción prolongada, como la glargina, presenta una menor afinidad por sus receptores, lo que se traduce en una mayor concentración de esta insulina respecto de la observada con la glargina o la NPH. Se comprobó, en preadolescentes con DM1, su eficacia para reducir la concentración de GH.

El objetivo del presente trabajo fue comparar la capacidad de las insulinas glargina y detemir para lograr un control eficaz del metabolismo de la glucosa mediante su acción en la GH y la vía de señalización de IGF-1 en niños prepúberes con DM1.

Métodos

La población en estudio se compuso de niños prepúberes (edad 6 a 10 años) que presentaban DM1 y se encontraban en tratamiento con insulina de acción rápida aspart o lispro (13% de los pacientes; 50% con cada una), administrada en forma continua por vía subcutánea, o terapia basal-bolo, con la aplicación de insulina de acción intermedia NPH (83% de los pacientes; el 23% de ellos recibían 2 inyecciones diarias) o de acción rápida. Estos pacientes presentaban sólo trazas de secreción de insulina, péptido C en el suero < 0.1 nmol/l y niveles de $HbA_{1c} < 7.5\%$; la cantidad de hidratos de carbono ingeridos en la dieta era controlada por

los padres. Los pacientes no presentaban otras enfermedades crónicas, no tenían albuminuria y no estaban medicados con otros fármacos.

El estudio, que comprendió un período de 32 semanas, se caracterizó por un diseño aleatorizado, cruzado y abierto, en el que se contrastaron los efectos de la utilización de las insulinas glargina o detemir. Para que los pacientes cumplieran los criterios de inclusión se realizó un seguimiento inicial de 8 semanas con controles médicos periódicos. Se establecieron, luego, 2 grupos: grupo A, 2 dosis diarias de insulina detemir (a las 8.00 y a las 20.00) y grupo B, una dosis diaria de insulina glargina (a las 20.00). De forma aleatorizada los grupos estuvieron compuestos por pacientes de edades promedio de 8.7 ± 1.6 años y 8.6 ± 1.6 años; sexo masculino en porcentajes de 57.1% y 62.5%; altura 130.9 ± 10.1 cm y 131.7 ± 11.2 cm; peso 31.8 ± 6.4 kg y 32.1 ± 6.7 kg y que habían experimentado DBT1 por 4.3 ± 1.6 años y 4.1 ± 1.6 años, en el grupo A y el B, respectivamente.

Con el fin de lograr un control fisiológico de la glucosa prandial, y teniendo en cuenta los hidratos de carbono para ingerir en la dieta, se administró antes de cada comida la insulina glulisina, de acción rápida. Los diferentes tipos de insulina se administraron utilizando plumas de insulina.

Las evaluaciones se realizaron durante un período de 12 semanas, luego del cual se intercambiaron las terapias asignadas al grupo A y al B, de manera que el primero utilizaba la insulina glargina y el segundo, la insulina detemir. Se prosiguió la evaluación por 12 semanas más.

Las variables por controlar fueron la altura y el peso (cálculo del índice de masa corporal [IMC]) en el inicio y la finalización de cada período de tratamiento; glucemia diaria; glucemia en ayunas a las 6.00 y a las 9.00; preprandial: antes de cada comida; al inicio del descanso nocturno: a las 11.00; y 2 veces semanales: a las 2.00 y a las 10.00) y los episodios de hipoglucemia (glucemia ≤ 3.9 mmol/l). En estos últimos se incluyeron los episodios graves que requerían hospitalización o un tratamiento específico (pacientes en estado de inconsciencia o que presentaban convulsiones a los cuales se les administraba glucagón). La determinación de la dosis de insulina glargina o de insulina detemir durante el estudio se basó en los valores de la glucemia en ayunas. Un equipo médico instruyó a los padres y a los niños acerca del tratamiento aplicado, y a los padres les dispensó el entrenamiento necesario para la medición de la glucemia. Asimismo, se realizó un examen médico cada 2 semanas.

En el análisis bioquímico se determinó: albúmina sérica, colesterol total, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) y con lipoproteínas de baja densidad (LDLc), triglicéridos, porcentaje de HbA_{1c} (al inicio del estudio, 8, 20 y 32 semanas) y GH basal-área bajo la curva, IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-2, IGFBP-3, acetolactato sintasa (ALS), IGF-I unido a IGFBP3, insulina en ayunas, testosterona, estradiol y secreción de GH (a las 8, 20 y 32 semanas). Con respecto a la GH, su perfil de secreción se estableció utilizando los valores medidos cada 30 minutos a partir de las 20.00 y por 24 horas. En el análisis estadístico se aplicó el ANOVA para datos de

medidas repetidas (análisis comparativo entre tratamientos) y el modelo de regresión de Poisson (evaluación de la tasa de incidencia [IR, por su sigla en inglés]) de eventos de hipoglucemia (valores de glucemia iguales o inferiores a 3.9 mmol/l y 2.8 mmol/l, expresados en número de eventos por persona y por día). Un valor de $p < 0.05$ se consideró significativo.

Resultados

Los valores se obtuvieron de 15 niños que completaron el estudio. Una de las variables afectada diferencialmente por los tratamientos fue la glucemia en ayunas, que presentó niveles más bajos en los niños que utilizaban insulina glargina (8.1 ± 1.5 mmol/l) que en los que recibían insulina detemir (8.2 ± 1.7 mmol/l); la diferencia fue significativa ($p = 0.01$). El grupo tratado con detemir presentó, en promedio, mayor peso; el incremento fue de 1.6 ± 1.3 kg (valor inicial 31.8 ± 6.4 kg), significativamente superior ($p = 0.008$) al observado con la insulina glargina, que fue cercano a 0 (incremento de 0.2 ± 1.3 kg, valor inicial de 32.1 ± 6.7 kg). También la altura promedio alcanzó valores significativamente más altos (incremento de 2 cm, $p = 2$) en los niños que utilizaban insulina detemir cuando se consideró sólo el primer período (debido a la observación de efectos no atribuibles al tratamiento). No obstante, el incremento en el IMC no presentó diferencias significativas entre los tratamientos ($p = 0.67$).

Con respecto a la concentración de la GH, del perfil se tomaron los 2 puntos de menor concentración en ambos tratamientos (a las 10.00 y a las 11.00); se observó que si bien el valor en la terapia con insulina detemir era inferior al del de la glargina ($0.19 \mu\text{g/l}$ y $0.90 \mu\text{g/l}$, respectivamente), la diferencia de $0.71 \mu\text{g/l}$ no era significativa ($p = 0.49$) si se presumía una distribución normal de los datos y se aplicaba una prueba para 2 muestras independientes. En la valoración de las concentraciones de lípidos, GH basal-área bajo la curva, IGF-I, IGFBP-1, IGFBP-3, ALS, testosterona y estradiol, y el porcentaje de HbA_{1c}, no se observaron diferencias significativas entre los tratamientos (las mediciones de IGF-II e IGFBP-2 en el primer período del estudio arrojaron el mismo resultado).

No se produjeron episodios graves de hipoglucemia en ninguno de los grupos y la IR de episodios de hipoglucemia fue similar entre ellos al considerar los valores de glucemia ≤ 3.9 mmol/l: 0.81 y 0.68 episodios por niño y día, y valores ≤ 2.8 mmol/l: 0.21 y 0.19 episodios por niño y día, para cada umbral de glucemia en terapias de insulina glargina e insulina detemir, respectivamente. La relación entre las tasas de incidencia de los tratamientos con insulina glargina e insulina detemir, al considerar el valor superior (≤ 3.9 mmol/l) fue de 1.18 (IC 95%: 1 a 1.38; $p = 0.07$) e inferior (≤ 2.8 mmol/l), de 1.11 (IC 95%: 0.67 a 1.81). Los mayores valores de glucemia se registraron para ambos tratamientos en la medición anterior a la cena.

Discusión

De las variables analizadas en el estudio, las diferencias significativas en cuanto al efecto de las insulinas glargina o

detemir se observaron en la glucemia en ayunas y en los valores de peso y altura. Con respecto a la glucemia en ayunas, dado que ambas insulinas son de acción prolongada, la diferencia puede atribuirse al esquema de administración, ya que al aplicar la dosis completa de insulina glargina a la noche se favorece que alcance su concentración óptima en la sangre por la mañana y así se controla más eficazmente el nivel de glucosa antes del desayuno. En cambio, la insulina detemir se aplica en 2 dosis, una matutina y otra nocturna, lo que implica probablemente una menor capacidad de controlar la glucemia en ayunas debido a su menor concentración, que alcanza un nivel óptimo luego de la aplicación a la mañana. Como la glucemia presenta su mayor valor antes de la cena en ambos tratamientos, se debe evaluar la administración de una dosis adicional de insulina en ese intervalo.

Los mayores valores en el peso y la altura de los niños que utilizaron insulina detemir respecto de los tratados con insulina glargina coinciden con lo observado en estudios previos, en los cuales si bien el incremento en el peso y el IMC no estuvo representado por valores altos, fue significativo. Es importante destacar que en el presente estudio no se observaron diferencias significativas en el IMC y en las concentraciones de GH y IGF-1, lo que sumado a la similitud de concentración sérica de ambas insulinas pone de manifiesto la necesidad de indagar sobre otros factores que puedan influir en el aumento del peso y la altura en los niños tratados con la insulina detemir.

En estudios previos respecto del efecto de las insulinas detemir y glargina en la población no pediátrica con DBT1 se observó que el cambio de la utilización de insulina NPH por insulina glargina o insulina detemir administrada a la noche promueve la normalización de la vía de señalización de IGF-1 y de la secreción de GH. En particular en los adolescentes, la insulina glargina redujo los niveles nocturnos de IGF-1 y aumentó la concentración de IGF-1 circulante. La administración

nocturna de estas insulinas de acción prolongada evita la secreción exacerbada de GH, los altos niveles de glucemia en ayunas y, por ende, la resistencia a la insulina. Este control es fundamental si se considera que durante la adolescencia, incluso en personas sanas, se incrementa la secreción de GH, lo que puede provocar resistencia a la insulina. Para los pacientes con DBT1 en este período se ha considerado utilizar dosis sustitutivas de IGF-1 de manera de normalizar el funcionamiento de la vía de señalización y la secreción de GH.

En relación con los niveles de HbA_{1c}, los porcentajes en el inicio de ambos tratamientos no presentaron cambios significativos y si bien se había observado, en estudios previos, la reducción en el porcentaje de esta hemoglobina por efecto de la insulina glargina, en el presente estudio los niveles iniciales de HbA_{1c} fueron óptimos, por lo que un cambio posterior causado por la administración de las diferentes insulinas es improbable.

Para poder evaluar con mayor eficacia si hay una diferencia significativa entre estas 2 insulinas de acción prolongada, respecto de su efecto sobre los niveles de HbA_{1c} y los episodios de hipoglucemia, será necesario aumentar, en estudios futuros, el número de personas incluidas en el análisis.

Conclusión

Este estudio demuestra que las insulinas glargina y detemir tienen una eficacia similar en promover un aumento de los niveles circulantes de IGF-1 y en evitar una secreción exacerbada de la GH. De esta forma, permiten un control adecuado del metabolismo de la glucosa, lo que puede observarse en el mantenimiento de los niveles óptimos de HbA_{1c}.

Los cambios significativos y diferenciales en el tratamiento con estas insulinas se observaron en los valores del peso y la altura, los cuales fueron más altos en los niños tratados con insulina detemir, hecho que no es atribuible al crecimiento específico de la pubertad.

Algoritmos de Titulación para la Insulina Glargina

Resumen objetivo elaborado
por el Comité de Redacción Científica de SIIIC sobre la base del artículo
**Real-World Data Collection Regarding Titration Algorithms for Insulin Glargine in Patients
with Type 2 Diabetes Mellitus**

de
Pfützner A, Stratmann B, Tschöepe D y colaboradores

integrantes de
Pfützner Science & Health Institute, Mainz; Ruhr-Universität Bochum, Herne, Alemania

El artículo original fue editado por
Journal of Diabetes Science and Technology,
Jun 2016

El uso de algoritmos informáticos de titulación de la insulina glargina es una estrategia segura, con bajo riesgo de hipoglucemia, y eficaz para modificar las dosis en las primeras 4 semanas de tratamiento con este fármaco.

Introducción

Las guías actuales de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 enfatizan la individualización de los objetivos de glucemia y el enfoque terapéutico, y se recomienda el uso temprano de combinaciones de antidiabéticos orales e insulina cuando no se alcanzan los objetivos en un período razonable. En muchos países se considera aceptable la adición de insulina basal a los esquemas de fármacos orales para la intensificación del tratamiento, y el perfil de acción en el tiempo de los análogos de acción prolongada, como las insulinas glargina, detemir y degludec, es plano. Es por esto que se puede tratar a los pacientes según el objetivo de glucemia en ayunas sin riesgo alto de hipoglucemia nocturna, idealmente mediante estrategias de titulación en las que se monitoriza la glucemia en ayunas en la mañana para determinar la dosis de insulina basal que se debe administrar en la noche de ese día. Esto es diferente en la administración de insulina prandial, que debe considerar la glucemia de ese momento y el tamaño de la comida, la determinación de la dosis basal de insulina considera los resultados de las dosis basales previas, por lo que el enfoque para estabilizar la terapia es más conservador, y tras varios días o semanas se pueden lograr los objetivos terapéuticos. Este proceso de titulación suele ser guiado y supervisado por el médico responsable, pero podría ser llevado a cabo por el paciente mismo.

En dos ensayos clínicos se observó que la titulación implementada por los pacientes y no por sus médicos eran seguras y eficaces. Se detectó mayor reducción de la glucemia en ayunas y la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) en comparación con el seguimiento por parte del médico, con tasas similares de cambio en el peso corporal, si bien las tasas de hipoglucemias sintomáticas (aunque no las graves o las nocturnas) eran mayores en el primer grupo. El uso de programas con algoritmos de tratamiento, basados en Internet o dispositivos portátiles, podrían mejorar el cálculo de la dosis basal de insulina y facilitar así la titulación en la rutina diaria. El objetivo del presente estudio fue recoger informa-

ción sobre la eficacia de distintos algoritmos de titulación para la optimización o el inicio del uso de insulina glargina en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con antidiabéticos orales, en la práctica clínica de rutina y con consideración de las diferencias por las que las dosis varían entre los programas y las indicaciones de los médicos.

Métodos

Se realizó un estudio abierto, prospectivo, no controlado, en el que se buscó recoger información de 50 individuos con al menos 13 dosis de insulina glargina y resultados de glucemia en ayunas, evaluar la eficacia de las reglas de titulación en los pacientes tratados con dosis estables de este fármaco por al menos cuatro semanas y establecer el tiempo necesario para lograr una dosis estable y efectividad de efectos adversos, eventos de hipoglucemia (glucemia < 70 mg/dl o síntomas compatibles con hipoglucemia) informados por los pacientes. Se controlaron los signos vitales y se registró la presencia de embarazo en las mujeres en edad reproductiva, tanto al inicio del estudio como al final. Se incluyeron pacientes de ambos sexos con diabetes tipo 2, edad de 30 a 75 años y que recibieran insulina glargina combinada con hipoglucemiantes orales o bien insulina glargina únicamente, niveles de HbA_{1c} entre 6.5% a 9.5% e índice de masa corporal < 40 kg/m².

Los pacientes recibieron alguna de cuatro reglas de algoritmos de titulación disponibles, y en total se evaluó a los pacientes por 35 días (tras siete días de seguimiento inicial se contactó diariamente a los pacientes por 28 días para registrar la glucemia, la dosis de insulina glargina y la aparición de efectos adversos). Los médicos pudieron controlar si las recomendaciones de dosis derivadas del algoritmo coincidían con sus estimaciones propias, y pudieron modificar la conducta (con registro de la causa por la que lo hacían). En caso de que cualquier medición de glucemia en ayunas fuera menor de la recomendada por el algoritmo se indicó inmediatamente la reducción de dosis (2 o 4 UI, o bien 10% en

caso de que la dosis fuera > 40). Para el análisis estadístico se utilizaron las pruebas de la t de Student y la de Wilcoxon, con los coeficientes de correlación de Pearson o de Spearman, y se consideraron significativos valores de $p < 0.05$.

Resultados

En total 54 pacientes fueron evaluados y 51 fueron incluidos en el protocolo, pero uno fue excluido por violaciones al protocolo, por lo que 50 fueron analizados: 17 eran mujeres, la media de edad era de 63 ± 8 años, el índice de masa corporal era de 30.1 ± 5.0 kg/m² y los niveles de HbA_{1c} de $7.9\% \pm 0.8\%$. Doce sujetos recibían insulina glargina únicamente, y del resto, 80% eran tratados con comitantemente con metformina, 10%, con sulfonilureas, 8%, con pioglitazona y 8%, con inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4. Cuarenta individuos siguieron el protocolo 1 (estándar; objetivo glucémico entre 20 y 130 mg/dl), mientras que en un individuo la titulación fue más rápida, en cinco, el objetivo fue menos estricto (entre 110 y 150 mg/dl) y en cuatro, fue de 70 a 100 mg/dl. Fue posible obtener la información necesaria para el análisis, puesto que hubo un mínimo de 26 dosis y pares de glucemia en ayunas por paciente.

En el 70% de los pacientes fue posible estabilizar la dosis de glargina durante la fase de titulación de 4 semanas tras una media de 5 ± 6 días, y estos porcentajes fueron de 72.5% y 80% en el grupo 1 y en el menos estricto, respectivamente. En dos de los pacientes con objetivo de 70 a 100 las dosis fueron estables, y no fue posible estabilizar las dosis en el paciente expuesto a la estrategia estándar rápida. Los valores de glucemia en ayunas en los primeros 28 días fueron normales en aproximadamente la mitad del tiempo (14 ± 6.24 días), con mejores resultados en el grupo expuesto a la estrategia estándar y el menos estricto (valores normales en 58.8% y 66.7% de ellos, respectivamente, tras la finalización del período de titulación), en comparación con los otros dos. En total se tomaron 1300 decisiones de cambios de dosis (1192 sobre la base del algoritmo y el resto por parte del médico tratante, independientemente del algoritmo, en 29 pacientes). En 23 casos se debió modificar la estrategia debido a falta de información; otra causa por la que se modificó la decisión del algoritmo fue la presencia de eventos de hipoglucemia (14 episodios leves y cuatro moderados, en nueve pacientes, sin eventos de este tipo en los restantes), con 11 reducciones de dosis. En la mayoría de los

cambios de dosis por parte del médico hubo continuación de la dosis recomendada previamente (63 casos) o dosis mayores (34 casos), pese a que el algoritmo recomendaba reducir la dosis. En total se registraron 80 efectos adversos de 18 pacientes, ninguno de los cuales fue grave, y 18 de estos eventos fueron hipoglucemias (nueve pacientes), seguidas por trastornos del apetito (seis eventos), mareos (cinco casos), cefaleas (cinco pacientes) y fatiga (cuatro eventos).

Discusión y conclusiones

El ajuste y la titulación de la insulina basal por parte de los pacientes ha comenzado a ser una práctica común en enfermos con diabetes tipo 2, pero es necesario que sean capacitados sobre los esquemas de dosificación para lograr objetivos en forma eficaz y similar a la de los profesionales de la salud tratantes. Existen pruebas de ensayos clínicos de que esta estrategia es eficaz, pese a que se asocia con mayor incidencia de hipoglucemias no graves. El uso de tecnologías modernas de comunicación podría ser otra estrategia adecuada para este objetivo, y en una investigación la satisfacción de los médicos tratantes, que monitorizaban los resultados por teléfono móvil, y de los pacientes fue alta (y se asoció con menores costos).

El objetivo del diseño del algoritmo evaluado en esta investigación fue definir las especificaciones de herramientas informáticas potencialmente útiles para guiar a los pacientes en forma segura y eficaz por la fase de titulación de insulina glargina hasta la estabilización de la dosis. En este estudio se compararon en forma directa las decisiones de titulación de dosis para normalizar la glucemia en ayunas entre algoritmos informáticos y los médicos tratantes durante 28 días, y en la mayoría de los casos (91.7%) hubo coincidencia entre las decisiones, con discrepancias en cuanto a algunas decisiones de los médicos de aumentar la dosis. El algoritmo fue más conservador en la titulación, pero en la mayoría de los pacientes los objetivos de glucemia en ayunas fueron logrados dentro de la primera semana de tratamiento, con estabilización posterior en 70% de los participantes. No se registraron efectos adversos graves, y los eventos de hipoglucemia fueron leves y no requerirían reducción de las dosis. Los autores concluyen que el uso de algoritmos informáticos de titulación de la insulina glargina es una estrategia segura, con bajo riesgo de hipoglucemia, y eficaz para modificar las dosis en las primeras cuatro semanas de tratamiento con este fármaco.

Desarrollo de la Insulina Glargina

Resumen objetivo elaborado
por el Comité de Redacción Científica de SIIIC sobre la base del artículo
**The Evolution of Insulin Glargine and Its Continuing Contribution
to Diabetes Care**

de
Hilgenfeld R, Seipke G, Berchtold H, Owens D

integrantes de
University of Lübeck, Lübeck, Alemania

El artículo original, compuesto por 17 páginas, fue editado por
Drugs
74(8):911-927, Jun 2014

Desde el descubrimiento de la insulina, a principios del siglo XX, se han hecho avances continuos para obtener mejores insulinas, que permitan remedar la secreción pancreática fisiológica, para mejorar la calidad de vida a los pacientes.

Introducción

Antes de 1920, los pacientes con diabetes insulino dependiente tenían muy mal pronóstico, y con frecuencia morían dentro de los dos años de realizado el diagnóstico. El descubrimiento de la insulina cambió radicalmente la expectativa y calidad de vida de las personas con diabetes. El objetivo del tratamiento es suplantar, de la manera más fiel posible, la secreción endógena de insulina.

Las primeras formulaciones de la insulina tenían acción rápida, por lo que requerían numerosas inyecciones diarias; esta situación llevó a los investigadores a crear insulinas de acción intermedia y de acción prolongada. Entre los análogos de la insulina de acción prolongada se encuentra la insulina glargina.

Insulina glargina

Sobre la base del análogo Arg_{B31} Arg_{B32} se llevaron a cabo modificaciones en la molécula con sustitución de la asparagina A21 por glicina, que produjo una estructura cristalina menos densa y con mayor contenido de agua y que permitió alojar una séptima molécula de fenol en la periferia del hexámero de insulina, sumado a los seis fenoles ubicados en el interior del hexámero. De este modo se sintetizó la insulina glargina, que permitió un efecto hipoglucemiante prolongado en modelos con animales. Se consiguió buena estabilidad de la molécula con la concentración más baja posible de cinc (30 µg/ml).

Este análogo de la insulina tiene menor solubilidad que la insulina humana a pH neutro; después de la inyección subcutánea, precipita y esto enlentece su absorción, con lo que aumenta su duración de acción. Es soluble a pH ácido y no requiere resuspensión antes de su administración, a diferencia de la insulina NPH, y se comporta como una prodroga en el tejido celular subcutáneo. Después de la administración, se metaboliza casi por completo a sus dos metabolitos principales, M1 y M2; el metabolito M1 representa aproxima-

damente el 90% de la insulina plasmática disponible diaria. Este análogo fue aprobado por la *Food and Drug Administration* de los EE.UU. y la *European Medicines Agency* en el año 2000 para ser administrado en una única dosis diaria en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2.

Experiencia clínica con insulina glargina

En comparación con la insulina NPH, la insulina glargina tiene una duración de acción más prolongada, que alcanza las 24 horas, y no presenta un pico plasmático marcado, lo que disminuye el riesgo de hipoglucemia.

Si bien se ha planteado que la insulina glargina podría tener mayor potencial cancerígeno que la insulina humana, debido a su mayor afinidad por el receptor de insulina y del factor de crecimiento similar a la insulina, no se han demostrado diferencias metabólicas ni mitogénicas entre los metabolitos M1 y M2 con la insulina humana.

El estudio ORIGIN (*Outcome Reduction with Initial Glargine INtervention*) fue de diseño aleatorizado y controlado que incluyó 12 537 pacientes con diabetes tipo 2 incipiente tratados con insulina, con un seguimiento promedio de 6.2 años; no se observó aumento de incidencia de ningún tipo de cáncer en los sujetos tratados con glargina, en comparación con aquellos que recibieron tratamiento convencional.

En la población con diabetes tipo 1, la insulina glargina permite un tratamiento más cómodo, no sólo por la posibilidad de una única inyección diaria, sino por la flexibilidad del esquema terapéutico, que puede adaptarse al estilo de vida del paciente. En los enfermos con diabetes tipo 2 permite comodidad y seguridad, ya que reduce el riesgo de hipoglucemia nocturna; el 50% de los sujetos tratados con glargina alcanzan la meta de hemoglobina glucosilada ≤ 7%. Este agente puede asociarse exitosamente con otros fármacos orales o parenterales para el tratamiento de la diabetes tipo 2, como la insulina prandial o los agonistas del receptor del péptido tipo 1 similar al glucagón, lo que

permite la intensificación del tratamiento en aquellos casos en los que no se alcanza el objetivo glucémico a pesar de la insulino terapia.

Los análogos de la insulina se asocian con mayores costos de tratamiento que la insulina NPH, aunque la rentabilidad debería establecerse sopesando sus beneficios en términos de control glucémico, disminución de la incidencia de hipoglucemia, adhesión al tratamiento y calidad de vida.

Conclusiones

Si bien el descubrimiento de la insulina cambió radicalmente la expectativa y calidad de vida de las personas con diabetes, las investigaciones posteriores se han enfocado en

lograr terapias que puedan imitar de la manera más fiel posible la secreción endógena de insulina.

La elaboración de análogos de la insulina de larga duración representa un avance enorme en el tratamiento de la diabetes. En la actualidad, la insulina glargina se destaca por su eficacia y su seguridad, demostradas en numerosos estudios clínicos, y está recomendada como insulino terapia basal. Además, presenta la ventaja de poder asociarse con otros agentes hipoglucemiantes, lo que permite realizar tratamientos personalizados. En los pacientes insulino dependientes, ha permitido reducir la cantidad de inyecciones diarias y la frecuencia de hipoglucemias nocturnas, lo que se traduce en una mejor adhesión y calidad de vida para los pacientes.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2016
www.siicsalud.com

Investigación+Documentación S.A.

Edificio Calmer, Avda. Belgrano 430
(C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4342 4901
i+d@siicsalud.com
www.siic.info

Los textos de este fascículo han sido seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por el Laboratorio Montpellier.

Los resúmenes fueron elaborados objetivamente por el Comité de Redacción Científica de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).

Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben.

Trabajos Seleccionados es una publicación de la editorial Investigación+Documentación S.A., registrada a su nombre.

Los conceptos expresados en los resúmenes son de exclusiva responsabilidad de los autores de los artículos fuente, no implicando en modo alguno que coincidan con las opiniones del Laboratorio Montpellier ni de SIIC, quienes declinan toda la responsabilidad por las interpretaciones que pudieran derivarse de su lectura.

Colección **Trabajos Seleccionados**, Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.