

Insulinización basal

Ana María Cebrián Cuenca

Médico de familia del Centro de Salud Cartagena Casco Antiguo, Cartagena (Murcia)

RESUMEN

La insulinización con insulina basal se considera la pauta de elección tras el fracaso del tratamiento con fármacos antidiabéticos no insulínicos. En este artículo explicaremos las bases de cuándo debemos iniciar insulinización basal, cómo insulinizar con insulina basal y qué hacer con los fármacos antidiabéticos que el paciente llevara previamente.

Palabras clave: insulina, insulina basal, insulinización basal, antidiabéticos orales.

INTRODUCCIÓN

Muchos pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) acaban necesitando y beneficiándose del tratamiento con insulina. Actualmente se considera la insulinización con insulina basal la pauta de elección tras el fracaso del tratamiento con fármacos antidiabéticos no insulínicos^{1,2}. Existen otras formas de inicio de insulinización con insulina regular o mezclas, aunque están en desuso y ya no se consideran en las principales guías y consensos.

CUÁNDO INSULINIZAR

La insulinización puede hacerse en el momento del diagnóstico o en el seguimiento:

- Al comienzo de la enfermedad, si aparece pérdida de peso inexplicable por otra causa, cetonuria intensa o síntomas cardinales de diabetes. Debe sospecharse un déficit de insulina grave, especialmente con hemoglobina glucosilada (HbA1c) > 9 %.
- Durante el seguimiento puede ser necesaria la insulinización transitoria ante determinadas circunstancias o episodios intercurrentes (enfermedad febril, traumatismos graves, tratamiento corticoideo, cirugía mayor, embarazo, hospitalizaciones, etc.) o la insulinización permanente, cuando con fármacos no insulínicos no se consiga el control

glucémico adecuado para las características individuales del paciente.

Las guías de práctica clínica establecen unos criterios de ayuda para decidir el momento de inicio de la insulinoterapia: según la American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) y el American College of Endocrinology (ACE)¹, la insulinización debe iniciarse cuando la terapia con modificaciones de estilo de vida más antidiabéticos no insulínicos no alcanza el objetivo de control glucémico, o siempre que un paciente, *naïve* o no, presente síntomas de hiperglucemia. Concretamente, indica que los pacientes con HbA1c > 9,0 % que son sintomáticos (que presentan poliuria, polidipsia o polifagia) obtendrán un mayor beneficio con la adición de insulina a metformina, pero si se presentan pocos síntomas o no presentan síntomas significativos, estos pacientes pueden iniciar la terapia con dosis máximas de otros dos o tres fármacos antidiabéticos.

El posicionamiento de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) en 2021² considera que, en aquellos pacientes en los que el control de la glucemia sea insuficiente a pesar de la utilización de tres fármacos antihiper glucemiantes en combinación, debe valorarse el inicio de una insulinización. También contempla la introducción temprana de la insulina si hay evidencia de catabolismo en curso (pérdida de peso), si hay síntomas de hiperglucemia o cuando los niveles de HbA1c

son > 10 % o los niveles de glucosa en sangre son ≥ 300 mg/dl. A medida que se resuelve la glucotoxicidad, a menudo es posible simplificar el régimen y/o cambiar a agentes orales³.

CÓMO INSULINIZAR

En pacientes asintomáticos con insuficiente control con los fármacos antidiabéticos, se puede optar por añadir una dosis de insulina basal antes de acostarse de 10 U o 0,2 U/kg en obesos (Tabla 1). La acción principal de la insulina basal es frenar la producción hepática de glucosa y limitar la hiperglucemia durante la noche y entre las comidas^{4,5}. El control de la glucosa en ayunas puede lograrse con insulina humana NPH o con un análogo de insulina de acción prolongada. En los ensayos clínicos, se ha demostrado que los análogos basales de acción prolongada (glargina U-100 o detemir) reducen el riesgo de hipoglucemia sintomática y nocturna en comparación con la insulina NPH⁶⁻¹¹, aunque estas ventajas son modestas y pueden no persistir¹². Los análogos basales de acción más prolongada (glargina U-300 o degludec) pueden dar menor riesgo de hipoglucemia en comparación con glargina U-100 cuando se utilizan en combinación con antidiabéticos orales¹³⁻¹⁷. A pesar de las pruebas de reducción de la hipoglucemia con los nuevos análogos de insulina basal de acción más prolongada en los ensayos clínicos, en la práctica estos efectos pueden ser modestos en comparación con la insulina NPH¹⁸.

Debemos tener en cuenta también la sobrebasalización con la terapia de insulina. Lo que nos puede dar indicios de sobrebasalización sería una dosis basal superior a 0,5 UI/kg, un diferencial de glucemia elevado entre la hora de acostarse y la basal de la mañana o pospreprandial (por ejemplo, un diferencial de glucosa entre la hora de acostarse y la mañana ≥ 50 mg/dl), hipoglucemia y una alta tasa de variabilidad glucémica. Cualquiera de estos datos debe hacernos sospechar de una sobrebasalización y deberíamos reevaluar al paciente para individualizar aún más la terapia¹⁹.

El ajuste de la dosis se realiza en función de las glucemias basales, tal como se indica en la Tabla 1. Esta forma de titular la insulina puede ser realizada por el propio paciente, debidamente instruido, o por el profesional sanitario. Es fundamental conseguir una glucemia basal en ayunas de 80-130 mg/dl según las recomendaciones actuales^{1,2}. En el caso de utilizar insulina *Neutral Protamine Hagedorn* (NPH), a partir de la dosis de 30 U debe valorarse la administración en dos dosis, para no aumentar el riesgo de hipoglucemia nocturna, o sustituirse por un análogo basal.

Tabla 1. Insulinización basal.

Valorar ajustes en el tratamiento previo	<ul style="list-style-type: none"> Continuar con los fármacos antidiabéticos no insulínicos en la misma dosis (metformina, inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, análogos del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 o inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2). Disminuir dosis o suspender sulfonilureas, glinidas o pioglitazona.
Comenzar con 10 U una vez al día	<ul style="list-style-type: none"> NPH o detemir antes de acostarse. Glargina 100 U/ml, 300 U/ml o degludec a cualquier hora.
Ajustar la dosis de insulina según la GB	<ul style="list-style-type: none"> Aumentar 2 U cada 3 días hasta alcanzar una GB < 130 mg/dl Disminuir 2 U si la GB < 80 mg/dl

GB: glucemia basal; NPH: *Neutral Protamine Hagedorn*.

Fuente: Elaboración propia.

Si en 3-4 meses no se consiguen los objetivos glucémicos de HbA1c a pesar de haber ajustado adecuadamente la dosis de insulina basal para lograr una glucemia en ayunas de 80-130 mg/dl, habría que plantearse la intensificación terapéutica: bien la transición a otros regímenes de insulina, bien añadir otros fármacos antihiper glucémicos. Antes de intensificar el tratamiento es conveniente intentar conseguir unas glucemias basales adecuadas aumentando la dosis de insulina basal y, si aparecen hipoglucemias, probar primero a cambiar la insulina NPH por un análogo basal.

FÁRMACOS NO INSULÍNICOS QUE SE USAN EN COMBINACIÓN CON INSULINA

Como ya hemos dicho previamente, la insulinización con insulina basal es la pauta de elección tras el fracaso del tratamiento con fármacos antidiabéticos no insulínicos^{1,2}. Sin embargo, no existen posturas claras respecto a qué fármacos pueden usarse en combinación con la insulina basal. En el momento actual, la situación más frecuente es la de una persona con DM2 en tratamiento con doble o triple terapia, se debe tomar la decisión de qué antidiabético mantener o suspender al iniciar el tratamiento con insulina basal. En general, se recomienda mantener el tratamiento con metformina, inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, análogos del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 o con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 si ya los estaban tomando, y valorar la pioglitazona, por el mayor riesgo de edemas²⁰. En cuanto a las sulfonilureas, existen diferentes criterios. En cualquier caso, la mayoría de las guías

recomiendan suspender las sulfonilureas/secretagogos cuando se inicia el tratamiento con insulina basal y, sin lugar a duda,

deben suspenderse cuando se intensifique el tratamiento insulínico con insulina rápida o mezclas^{1,2,20}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, Einhorn D, Abrahamson MJ, Barzilay J, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm: 2020 executive summary. *Endocrine Practice* 2020;26(1):107-139.
2. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care* 2021 Jan; 44(Supplement 1):S111-S124.
3. Cahn A, Cefalu WT. Clinical considerations for use of initial combination therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl. 2):S137-S145.
4. Porcellati F, Lucidi P, Cioli P, Candeloro P, Marinelli Andreoli A, Marzotti S, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin glargine given in the evening as compared with in the morning in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:503-512.
5. Wang Z, Hedrington MS, Gogitidze Joy N, Richardson MA, Younk L, Nicholson W, et al. Dose-response effects of insulin glargine in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:1555-1560.
6. Singh SR, Ahmad F, Lal A, Yu C, Bai Z, Bennett H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180:385-397.
7. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, et al. Longacting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;2: CD005613.
8. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;81:184-189.
9. Owens DR, Traylor L, Mullins P, Landgraf W. Patient-level meta-analysis of efficacy and hypoglycaemia in people with type 2 diabetes initiating insulin glargine 100U/mL or neutral protamine Hagedorn insulin analysed according to concomitant oral antidiabetes therapy. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;124(Suppl. C):57-65.
10. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J; Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26:3080-3086.
11. Hermansen K, Davies M, Dereziński T, Martínez Ravn G, Clauson P, Home P. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1269-1274.
12. Yki-Järvinen H, Kauppinen-Mäkelin R, Tiikkainen M, Vähätalo M, Virtamo H, Nikkilä K, et al. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. *Diabetologia* 2006;49:442-451.
13. Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, Ziemien M, Sestakauskas K, Goyeau H, et al.; on behalf of the EDITION 3 study investigators. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). *Diabetes Obes Metab* 2015;17:386-394.
14. Terauchi Y, Koyama M, Cheng X, Takahashi Y, Riddle MC, Bolli GB, et al. New insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in Japanese people with type 2 diabetes using basal insulin and oral antihyperglycaemic drugs: glucose control and hypoglycaemia in a randomized controlled trial (EDITION JP 2). *Diabetes Obes Metab* 2016;18:366-374.
15. Yki-Järvinen H, Bergenstal RM, Bolli GB, Ziemien M, Wardecki M, Muehlen-Bartmer I, et al. Glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus insulin glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal insulin and oral antihyperglycaemic drugs: the EDITION 2 randomized 12-month trial including 6-month extension. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:1142-1149.
16. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, et al.; DEVOTE Study Group. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:723-732.
17. Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, de la Rosa R, Handelsman Y, Troelsen LN, et al. Effect of insulin degludec vs insulin glargine u100 on hypoglycemia in patients with type 2 diabetes: the SWITCH 2 randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:45-56.
18. Lipska KJ, Parker MM, Moffet HH, Huang ES, Karter AJ. Association of initiation of basal insulin analogs vs neutral protamine hagedorn insulin with hypoglycemia-related emergency department visits or hospital admissions and with glycemic control in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2018;320:53-62.
19. Cowart K. Overbasalization: addressing hesitancy in treatment intensification beyond basal insulin. *Clin Diabetes* 2020;38:304-310.
20. Cho YK, Kim YJ, Kang YM, Lee SE, Park JY, Lee WJ, et al. Comparison between sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and pioglitazone as additions to insulin therapy in type 2 diabetes patients: A systematic review with an indirect comparison meta-analysis. *J Diabetes Investig*. 2018 Jul;9(4):882-892.