

# De las insulinas en el congreso de la European Association for the Study of Diabetes 2011.

## Comunicaciones más relevantes

Mateu Seguí Díaz

*Centro de Atención Primaria. UBS de Es Castell (Menorca)*

La insulinoterapia es en general el tratamiento sustitutivo que se prescribe al diabético cuando los fármacos orales en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) no son capaces de mantener el control metabólico en niveles aceptables o cuando el mal control metabólico hace necesaria la utilización de fármacos potentes a la vez que seguros.

La cantidad de comunicaciones, tanto orales como en forma de pósters, en el último congreso de la European Association for the Study of Diabetes (EASD) celebrado en Lisboa en relación con las insulinas registra la importancia de esta terapia, habida cuenta de la preocupación en estas comunicaciones por la eficacia, la potencia o los efectos secundarios y, a la postre, por la búsqueda e introducción de nuevos fármacos (análogos de insulina) en nuestro vademécum actual.

Es imposible en este corto espacio de tiempo analizar cada una de las comunicaciones que se presentaron en este congreso, por lo que haremos un pequeño resumen de las que creemos más relevantes, que se hicieron en presentación oral, y que de alguna manera son las más representativas de lo que allá se expuso.

Es interesante empezar por hablar de los efectos secundarios, y, en este sentido, del siempre actual tema de las hipoglucemias<sup>1</sup> en el tratamiento con las insulinas; el principal efecto secundario en buena medida limitante de su prescripción. En este aspecto, Pontiroli et al.<sup>2</sup>, desde Italia, realizaron un metaanálisis sobre los distintos tratamientos con insulina (basal, bifásica o prandial), del control metabólico y del riesgo de hipoglucemias el primer año de tratamiento con estos fármacos. Un metaanálisis sobre 72 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) tomando como base a 22.466 pacientes durante una duración entre 12 y 52 semanas y publicados entre 1991 y 2009. En éste se estimó la hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) final, la diferencia media estandarizada y el riesgo de la hipoglucemia mediante la *odds ratio*. En la tabla 1 que se adjunta se ve cómo la insulina basal (IB) frente a la bifásica o la IB frente a la prandial –tan-

to la insulina glargina (Iglar) como la insulina detemir (Idet) frente a sus comparadores– tenían menos efectos sobre la HbA<sub>1c</sub> con menos riesgo de hipoglucemia prandial. Las IB frente a los nuevos análogos tuvieron más efecto sobre la HbA<sub>1c</sub> con menos hipoglucemias prandiales y fueron más efectivas que las bifásicas sobre la HbA<sub>1c</sub> con unos efectos similares sobre las hipoglucemias. Sin añadir nada nuevo, se puede concluir que la hipoglucemia es un efecto predecible en general del tratamiento intensivo con insulina en los pacientes con DM2<sup>2</sup>.

Otro efecto secundario inherente a la utilización de las insulinas es el incremento ponderal, en general, conocido y mayor cuantas más unidades de insulina se utilicen. Aun siendo un efecto clásico, Balkau et al.<sup>3</sup> se plantearon estudiar los factores asociados con la ganancia ponderal en aquellos pacientes que están tratados con insulina. De 314 centros de diferentes países (estudio Cardiovascular Risk Evaluation in people with type 2 Diabetes on Insulin Therapy [CREDIT]) se reclutó a 2.442 pacientes con DM2, a los cuales se los valoró un año después de iniciar la insulinoterapia y se estudiaron los factores relacionados con el aumento medio superior a 1,6 kg de media. El 52% empezó con insulina basal, el 23% con insulina mezclada y un 25% con otras insulinas. Resultó que los pacientes con mayor peso fueron los que tenían desde el inicio mayor HbA<sub>1c</sub>, menor índice de masa corporal (IMC), utilizaban menos fármacos orales y menos insulina basal, y, por el contrario, eran los que presentaban una insulinoterapia con múltiples inyecciones. Lógicamente, cuanto mayor era la dosis de insulina mayor era el peso alcanzado. Estos resultados fueron parecidos según los distintos países<sup>3</sup> (figura 1).

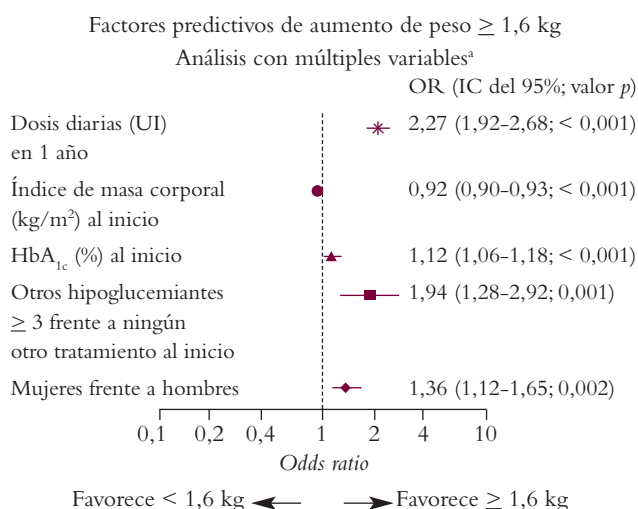
La introducción de nuevas insulinas planteó la necesidad de evaluar si las insulinas humanas más antiguas son todavía útiles y coste-efectivas en la práctica actual, cuando muchas de ellas ya han desaparecido de nuestro arsenal terapéutico. En este aspecto, Mađer et al.<sup>4</sup>, desde Polonia, nos plantearon si tiene algún papel la insulina humana premezclada en la actualidad. Un trabajo oportuno en este tiempo donde los

**Tabla 1:** Pontiroli et al.<sup>2</sup>, en un metaanálisis sobre 72 ensayos clínicos aleatorizados basados en 22.466 pacientes, muestran los distintos tratamientos con insulina (basal, bifásica o prandial), el control metabólico y el riesgo de hipoglucemias el primer año de tratamiento

Régimen (n.º de estudios)	Hipoglucemia nocturna (% o ep/año) (OR o DE)	Hipoglucemia grave (% o ep/año) (OR o DE)
Basal frente a bifásica (5-6)	0,03 (-0,31/0,25)	0,35 (0,15/0,83)* 0,42 (-0,26/1,11)
Bifásica frente a prandial (8)	n.a.	0,76 (0,43/1,32)
Dentro de la basal (análogos nuevos frente a viejos) (11) estratificado por análogos:	0,41 (0,30/0,85)* 0,65 (0,47/0,82)*	0,69 (0,31/1,56) 0,55 (-0,21/1,30)
Detemir	0,97 (0,72/1,22)*	n.a.
Glargina	0,54 (0,35/0,73)*	n.a.
Mezcla A	0,42 (0,13/0,71)*	n.a.
Dentro de la prandial (análogos nuevos frente a viejos) (4-8)	0,36 (0,13/0,60)*	1,21 (0,45/3,15)
Glargina frente a comparadores (14)	0,59 (0,43/0,81)*	0,07 (0,13/0,22)*
Detemir frente a comparadores (19)	0,49 (0,22/0,76)*	0,62 (0,28/1,37)

ep: porcentaje; DE: desviación estándar; OR: odds ratio; n.a.: no existen datos. \*Con significación estadística.

**Figura 1:** En el estudio CREDIT se reclutaron a 2.442 pacientes con DM2, a los cuales se valoró un año después de iniciar la insulino terapia y se estudiaron los factores relacionados con el aumento medio superior a 1,6 kg de media



Ajustado por país, selección de variables por pasos.  $p < 0,01$ . Regresión logística. IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio.

costes de los tratamientos se tienen en cuenta cada vez más. Para ello se trató a 3.372 pacientes con DM2 (un 52% mujeres, con  $63 \pm 9,4$  años y un IMC de  $30,1 \pm 5,4$  kg/m<sup>2</sup> y una duración de  $9,3 \pm 7,4$  años) con una insulina humana 30/70, y se evaluó la eficacia y seguridad a las 12 semanas, con el objetivo de mantener una glucemia basal < 120 mg/dl y una glucemia posprandial < 160 mg/dl, va-

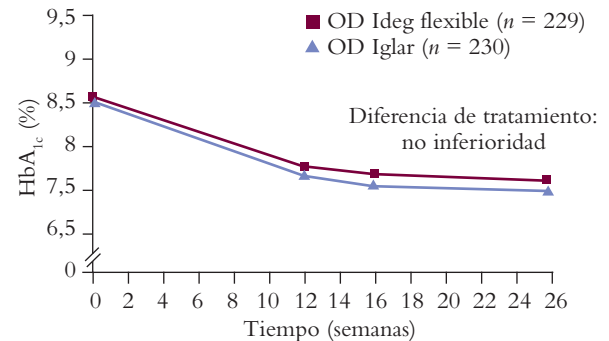
lorando sobre todo las hipoglucemias (leve, mediana, grave: que requiriera la asistencia de otra persona o la administración de glucagón o glucosa endovenosa). Según éstos, la utilización de una insulina premezclada 30/70 mejoró el control de la glucemia, que con una dosis media de insulina de  $23 \pm 7$  UI/17  $\pm 7$  UI, bajó la HbA<sub>1c</sub> del  $8,5 \pm 1,2$  al  $7,6 \pm 0,9\%$ . En este aspecto hubo 31 hipoglucemias graves (0,9%) y 657 moderadas (19,5%). Con ello los autores señalan que este tipo de insulinas siguen siendo eficaces y seguras en la mayoría de los pacientes con DM2<sup>4</sup>. Como aspecto novedoso, se planteó si, en el caso de que se utilizaran grandes dosis de insulina, la partición de las dosis de ésta podía mejorar el control glucémico. Así, investigadores de Polonia, Saryusz-Wolska et al.<sup>5</sup>, haciéndose eco del hecho de que cuando se inyectan altas dosis de insulina se empeora la absorción del fármaco, con lo que se dificulta la obtención de niveles óptimos de insulina (lo que afecta al control glucémico), diseñaron un ECA para estudiar las diferencias de administrar una sola inyección o dos inyecciones diarias. Para ello se captó a 31 pacientes con DM2 (17 varones, con un rango de edad de  $54 \pm 6,1$  años, con una duración de la DM2 de 11 años de media) que cumplieran como criterio de inclusión que se trataran con múltiples dosis de insulina y que precisaran > 60 UI de insulina al día junto con un pobre control metabólico (HbA<sub>1c</sub> > 8%) y dosis máximas de metformina. Dichos sujetos fueron aleatorizados en dos grupos: uno (16 pacientes) con dos pinchazos al mismo tiempo (TS) en localizaciones simétricas y el siguiente (15 pacientes) con la misma dosis inyectada en un solo sitio (OS). Resultó que la HbA<sub>1c</sub> entre TS y OS fue del  $10,3 \pm 1,8\%$  y del

10 ± 1,6% con dosis de insulina de 254 ± 52 y 240 ± 30 UI, respectivamente. La HbA<sub>1c</sub> decreció a los tres meses al 9,1 ± 1,3% en la TS y permaneció estable en la OS en un 9,7 ± 1,5%. A los seis meses, y al año, las HbA<sub>1c</sub> fueron del 8,8 ± 1,4% ( $p < 0,05$ ) y del 10,4 ± 1,7%, respectivamente. No hubo diferencias entre la hipoglucemia y los triglicéridos entre ambos grupos, aunque el nivel de satisfacción fue mayor en el TS. Se concluyó que en pacientes con una gran resistencia a la insulina (dosis mayor de 2 UI/kg) y dosis de insulina altas, la división de la dosis y la inyección en dos lugares distintos mejora el control metabólico y la satisfacción, sin aumentar la hipoglucemia<sup>5</sup>.

Por último, se presentó un trabajo sobre los nuevos análogos basales de efecto prolongado, como es la insulina degludec (Ideg). Así, Atkin et al.<sup>6</sup>, basándose en un trabajo financiado por el laboratorio fabricante de la molécula, evaluaron la no inferioridad de la insulina basal prolongada degludec en régimen flexible (intervalos entre 8 y 40 horas) frente a la Iglar cada día a la misma hora. Se trató de un estudio *treat-to-target* abierto con una duración de 26 semanas. Los pacientes fueron aleatorizados en 229 con Ideg y 230 con Iglar, con el objetivo de mantener una glucemia basal inferior a 90 mg/dl. Tras el tiempo estudiado, el 88% de los pa-

cientes que completaron el ensayo mostraron una reducción de la HbA<sub>1c</sub> del 1,28% en Ideg y del 1,26% en Iglar, con una dosis de insulina media, hipoglucemias (menor en la Ideg nocturna) y efectos adversos parecidos entre ambos grupos<sup>6</sup> (figura 2).

**Figura 2:** Atkin et al.<sup>6</sup> evaluaron la no inferioridad de la insulina basal prolongada degludec en régimen flexible (intervalos entre 8 y 40 horas) frente a la insulina glargina cada día a la misma hora



Media (last observation carried forward) ± desviación estándar; diferencia de tratamiento estudiada mediante análisis de la varianza, ajustada por tratamiento contra la diabetes según cribado, sexo, región, edad y hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) inicial. OR: odds ratio.

## BIBLIOGRAFÍA

1. American Heart Association. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular event: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials. *Diabetes Care* 2009;32(1):187-92; Lisboa, Portugal.
2. Pontiroli AE, Miele L, Morabito A. Metabolic control and hypoglycaemia during the first year of insulin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of different insulin regimens, Italy. *Proceedings of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) 47th Annual Meeting: Abstract 110*. Presentado el 14 de septiembre de 2011; Lisboa, Portugal.
3. Balkau B, Home PD, Wang E, Marre M. Factors associated with weight gain in type 2 diabetic patients starting on insulin: the CREDIT stud. *Proceedings of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) 47th Annual Meeting: Abstract 113*. Presentado el 14 de septiembre de 2011; Lisboa, Portugal.
4. Mąder P, Czupryniak L, Papis R, Bijoś P. Is there still a place for human pre-mixed insulin in modern type 2 diabetes therapeutics? *Proceedings of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) 47th Annual Meeting: Abstract 114*. Presentado el 14 de septiembre de 2011; Lisboa, Portugal.
5. Saryusz-Wolska M, Szymańska-Garbacz E, Pawłowski M, Loba J, Czupryniak L. Splitting high dose of insulin and injecting it in two sites improves blood glucose control. *Proceedings of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) 47th Annual Meeting: Abstract 109*. Presentado el 14 de septiembre de 2011; Lisboa, Portugal.
6. Atkin SL, Bain SC, Gough S, Shestakova MV, Raz I, Blonde L, et al. Insulin degludec does not compromise efficacy or safety when given in a flexible once-daily dosing regimen compared to insulin glargine once daily at the same time each day in type 2 diabetes. *Proceedings of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) 47th Annual Meeting: Abstract 112*. Presentado el 14 de septiembre de 2011; Lisboa, Portugal.