

## Hipoglucemias

Francisco Carlos Carramiñana Barrera  
Centro de Atención Primaria San Roque. Badajoz

Durante el pasado congreso de la European Association for the Study of Diabetes (EASD) celebrado en Lisboa, me encargaron que hiciera un seguimiento y estudio sobre el tema específico de hipoglucemias, referido a lo publicado en forma de póster y comunicaciones orales, que se desarrolló en un primer bloque sobre los aspectos clínicos y otro sobre los costes y riesgos de la hipoglucemia.

Los diferentes autores han tratado la importancia de la hipoglucemia en la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y tipo 2 (DM2), referida más específicamente a la hipoglucemia yatrogénica inducida por el tratamiento de la hiperglucemia con el ejercicio, dieta, fármacos orales, péptido similar al glucagón tipo 1 o insulina. Se han considerado factores como duración de la diabetes, hipoglucemia inducida por ejercicio o con nuevos fármacos (insulina degludec, análogo recombinante de insulina humana...), efectos en la diabetes gestacional, diferencias entre tratamientos (glargina frente a NPH [*neutral protamine Hagedorn*]) o los costes de la hipoglucemia, en hasta un total de siete pósters y cuatro comunicaciones orales, cuyo acceso *on line* facilito al final del artículo.

Destaco el estudio realizado en pacientes con DM2 al evaluar la influencia de la duración de la diabetes sobre las tasas de hipoglucemia con dos tratamientos insulínicos que son de amplio uso en atención primaria, insulina glargina frente a insulina NPH<sup>1</sup>, que se ha realizado tras la observación de los recientes resultados del estudio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)<sup>2</sup>, que sugerían que la incidencia y el riesgo de hipoglucemia aumenta con la duración de la DM2.

Los datos se obtuvieron de cuatro ensayos clínicos aleatorizados de 24 semanas de duración, con un total de 2.330 pacientes con DM2 a los que se les administró insulina por primera vez con alguno de los dos regímenes que se comparaban. De ellos, 1.258 pacientes recibieron glargina con antidiabéticos orales (ADO) y 1.072 pacientes recibieron la insulina NPH una vez al día con ADO. Se estratificaron en cuartiles según la duración de la DM2 (< 5,8 años;

5,8 < 9,2 años; 9,2 < 14 años y  $\geq$  14 años) con datos basales muy similares excepto en el cuartil más alto, en el que la duración de la DM2 era más larga para el grupo de glargina, de forma significativa (glargina: 19,64 años y NPH: 18,25 años;  $p = 0,002$ ). Se evaluaron las hipoglucemias diurnas y nocturnas en tres categorías (tabla 1) y se analizó la ratio de eventos (hipoglucemias por paciente/año) por un análisis de varianza y el test de Spearman para establecer la correlación entre cada categoría de duración de la diabetes (figura 1).

Al final del estudio no hubo diferencias en los distintos parámetros entre los dos tratamientos para cada categoría de duración. Los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) fueron algo mejor con glargina en el grupo de pacientes con duración de la diabetes > 14 años (el 7,71% [0,07] frente al 7,93% [0,07];  $p = 0,031$ ). Tampoco se encontraron diferencias significativas en los grupos de tratamiento y entre las categorías de duración con respecto a la hipoglucemia diurna.

Los pacientes que recibieron glargina + ADO presentaron menos episodios de hipoglucemia nocturna frente a la NPH + ADO en todas las categorías ( $p < 0,05$  para todas), y significativamente menos episodios de hipoglucemia nocturna, con automedición de la glucemia < 50 mg/dl, o grave, de < 36 mg/dl a similar nivel de HbA<sub>1c</sub> (el 7,71% [glargina] frente al 7,93% [NPH];  $p = 0,031$ ), con la dosis de insulina similar (dosis media de insulina NPH [33 UI] frente a glargina [34 UI]). La hipoglucemia nocturna se incrementa significativamente sólo con NPH + ADO según aumenta la duración de la DM2.

**Tabla 1:** Clasificación de la hipoglucemia diurna y nocturna

- Hipoglucemia sintomática con AMGC < 70 mg/dl
- Hipoglucemia sintomática con AMGC < 50 mg/dl
- Hipoglucemia grave: definida como un episodio sintomático con AMGC < 36 mg/dl que requiere asistencia o necesita la administración de carbohidratos orales, glucosa intravenosa o glucagón para recuperarse

AMGC: automedición de la glucemia.

Las conclusiones se resumen en que, a mayor duración de la DM2, en los pacientes que recibieron glargina los eventos de hipoglucemia nocturna son menores, de manera significativa, en comparación con NPH y valores de glucemia basal menor.

(El estudio ha sido promovido por Laboratorios Sanofi.)

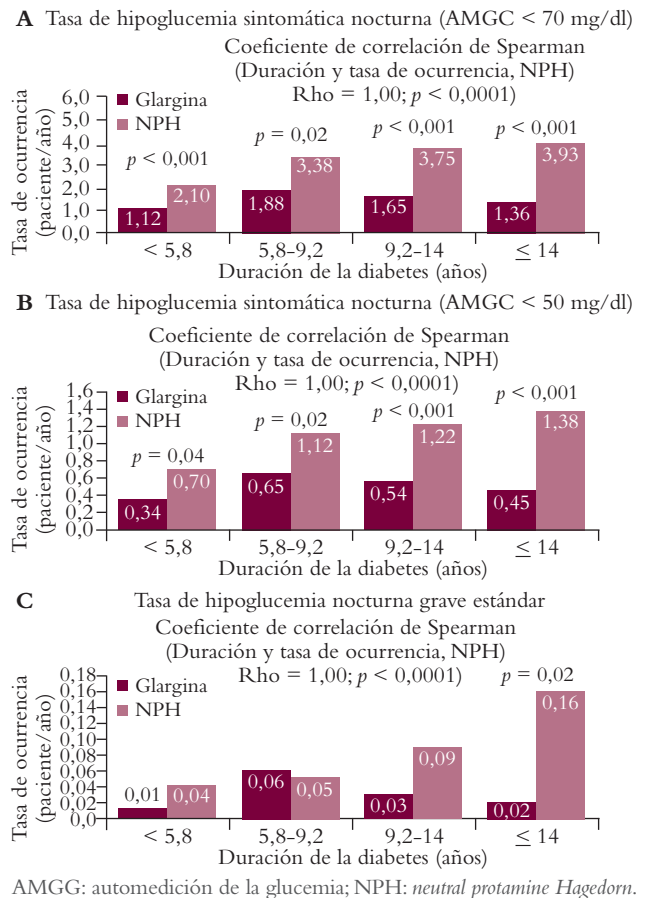
**COMENTARIO**

Los regímenes de insulina basal comparados se usan ampliamente en el paciente con DM2 desde atención primaria, y los principales factores diferenciadores entre ambos se marcan en la ganancia de peso, las hipoglucemias (especialmente las nocturnas) y el coste de ambas.

La presente comunicación viene a reforzar los datos ya conocidos<sup>3-5</sup> sobre la menor tasa de hipoglucemia con glargina y la observación apreciada recientemente en el estudio ACCORD y que dio lugar a la realización del estudio sobre la incidencia y el riesgo de hipoglucemia que aumenta con la duración de la DM2.

Es conocido el retraso en la insulinización de los pacientes y que un porcentaje amplio de estos pacientes cuenta con un período prolongado desde el diagnóstico de la diabetes, en el cual conseguir un control óptimo se debe realizar con la máxima seguridad, especialmente en la prevención de la hipoglucemia nocturna.

**Figura 1:** Análisis de la varianza para la tasa de hipoglucemia nocturna en los diferentes grupos según tratamiento y duración de la diabetes



**BIBLIOGRAFÍA**

1. Dailey G, Aurand L, Garg S. Duration of diabetes and hypoglycaemia rates in type 2 diabetes patients treated with insulin glargine vs NPH insulin. Disponible en: <http://tinyurl.com/658esoq>.
2. Miller ME, Bonds DE, Gerstein HC, Seaquist ER, Bergenstal RM, Calles-Escandon J, et al. The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and glycated haemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010; 340:b5444.doi:10.1136/bmj.b5444.
3. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J; on behalf of the Insulin Glargine 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;26:3080-6.
4. 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;49:442-51.

5. Gerstein HC, Yale J-F, Harris SB, Issa M, Stewart JA, Dempsey E. A randomized trial of adding insulin glargine vs. avoidance of insulin in people with type 2 diabetes on either no oral glucose-lowering agents or submaximal doses of metformin and/or sulphonylureas. The Canadian INSIGHT (Implementing New Strategies with Insulin Insulin Glargine for Hyperglycaemia Treatment) Study. *Diabet Med* 2006;23:736-42.

**Accesos on line:**

- Acceso a sesiones en <http://easd.conference2web.com/content/all#/?events=4&groups=2>.
- Acceso a abstracts en <http://www.easd.org/easdwebfiles/annualmeeting/47thmeeting/Prog-atGlance.html>.
- Aspectos clínicos: <http://tinyurl.com/6a3346f>.
- Riesgos y costes: <http://tinyurl.com/6xw2prj>.
- Comunicaciones orales (resúmenes): <http://tinyurl.com/5wrzhko>.