



Editorial

¿Son los nuevos análogos de insulina superiores a las viejas insulinas rápida y NPH?

Israel Lerman Garber*

Las insulinas humanas se producen por técnicas de DNA recombinante y tienen diferente disponibilidad. La insulina rápida es idéntica a la molécula nativa de insulina humana. La insulina NPH es la versión de acción intermedia de la insulina rápida, a la cual se le adicionan cristales de protamina para retardar su acción.

En los últimos años, con técnicas de ingeniería genética, se han logrado desarrollar múltiples moléculas de insulinas modificadas. Estos análogos se obtienen a partir de la estructura primaria de la proteína, a la cual se le agregan o se le sustituyen residuos de aminoácidos, o bien, se unen a otras moléculas químicas, para modificar principalmente su velocidad de absorción y tiempo de acción, lo que ha permitido ofrecer al paciente esquemas mucho más fisiológicos de administración de insulina.^{1,2}

En la actualidad, la principal barrera para el uso de los análogos, es su mayor costo, limitación que desafortunadamente es importante para muchos de nuestros pacientes. Es por ello que resulta de sumo interés intentar responder, en forma objetiva, si efectivamente los nuevos análogos de la insulina son superiores a las viejas insulinas humanas R y NPH.

Contestar esta pregunta no es tarea fácil, ya que la mayoría de los estudios al respecto, tienen diseños diferentes, muy pocos incluyen esquemas que se optimicen, tal y como lo haríamos en la práctica cotidiana para alcanzar las metas de control o difieren en el tipo de hipoglucemiantes orales (HO), en los niveles iniciales de HbA1c, la edad, duración de la diabetes e IMC de los pacientes.

Por otro lado, independientemente del tipo de esquema de insulina a utilizar, el logro de las metas terapéuticas depende fundamentalmente de lo intensivo del manejo y

de las características propias del paciente, particularmente de su adherencia al tratamiento.

Insulina en diabetes tipo 2

La aplicación de insulina en un paciente con diabetes tipo 2, habitualmente se inicia en combinación con hipoglucemiantes orales. La pregunta que nos podemos hacer es si ofrece ventajas utilizar análogos (glargina, detemir o la premezcla con lispro o aspart), con respecto a insulinas humanas (NPH o la premezcla 70/30).

Yki Jarvienen publicó un artículo en el NEJM (1992), que se volvería clásico. Comparó 4 regímenes diferentes de insulina en 153 pacientes con aparente falla secundaria a HO: insulina NPH antes del desayuno o antes de acostarse en combinación con HO, insulina NPH más insulina rápida antes del desayuno y de la cena o una aplicación de insulina NPH antes de acostarse más insulina rápida preprandial, en ambos casos sin HO. Con los 4 regímenes se logró una reducción similar de la HbA1c sin que se presentaran diferencias significativas en los episodios de hipoglucemia.³ El esquema de NPH antes de acostarse más HO, se asoció con una menor ganancia de peso y menores requerimientos de insulina.

El estudio Treat to Target, incluyó 753 pacientes de características similares, con un diseño enfocado a lograr las metas de control. Compara insulina NPH vs glargina antes de acostarse en combinación con HO. Después de 6 meses, el descenso de la HbA1c fue similar con ambos esquemas. Con insulina glargina, se observó una menor frecuencia de episodios de hipoglucemia.⁴ El estudio Detemir Treat to target, mostró resultados similares.⁵ Esto por citar algunos estudios;

* Departamento de Endocrinología y Metabolismo. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán».

una revisión extensa de la literatura permite concluir que no hay diferencias significativas con el empleo de insulina NPH, glargina o detemir, en esta etapa de la diabetes.

Debido a la pérdida progresiva de la reserva pancreática y por ende no poder lograrse las metas de control, se requiere intensificar el tratamiento con insulina conforme transcurre el tiempo. Las siguientes son las opciones de tratamiento a seguir para la mayoría de los médicos: a) dos dosis de insulina premezcladas (humana 70/30, aspart bifásica 70/30 o lispro mix 25), b) dos dosis de insulina NPH, c) insulina basal glargina o detemir más uno a tres bolos preprandiales de R, lispro, aspart o glulisina y d) insulina NPH dos o tres aplicaciones preprandiales al día en combinación con insulina rápida o ultrarrápida preprandial.

En general se recomienda suspender fármacos secretagogos y continuar con sensibilizadores a la insulina, particularmente metformina, en aquellos pacientes con sobrepeso o que requieren de dosis altas de insulina.

Diversos estudios aleatorizados han demostrado que la insulina lispro 75/25 y BIAsp 70/30 (sin diferencias entre ambas), permiten un control más efectivo de la excursión postprandial de la glucosa con respecto a la insulina humana premezclada 70/30 o la aplicación exclusiva de insulina NPH. No obstante, el control glucémico a largo plazo, evaluado por los cambios en la HbA1c, no ha mostrado diferencias significativas. El riesgo de hipoglucemias severas es mayor con la mezcla de insulina humana.^{6,7}

En estudios que comparan glargina o detemir una vez al día vs. análogos premezclados, la aplicación de estos últimos se asocia con descensos más significativos de la HbA1c (estos beneficios no se observan cuando las insulinas premezcladas se aplican una sola vez al día).^{6,7}

Se puede concluir que conforme más intensivo es el esquema, mayor será el descenso de la HbA1c, independientemente si se trata de insulinas humanas o análogas. En pacientes de edad avanzada o en aquéllos sin resistencia a la insulina o sobrepeso, las insulinas premezcladas se acompañan de un mayor riesgo de hipoglucemia.

Insulina en diabetes tipo 1

A diferencia de lo que observamos en el paciente con diabetes tipo 2, el advenimiento de los análogos ha permitido un cambio dramático en el manejo de la diabetes tipo 1, al favorecer mayor flexibilidad en el horario y selección de los alimentos, un menor riesgo de hipoglucemia y mejor calidad de vida.⁸⁻¹⁰

Un esquema que incluye análogos de acción prolongada y otros de acción ultrarrápida antes de cada alimento, permiten un manejo mucho más fisiológico, con picos postprandiales de la insulina mucho más tempranos,

niveles de insulina que pueden permanecer constantes entre los alimentos y con un menor costo para el paciente y el sistema de salud respecto al de una bomba de infusión continua de insulina.

Ensayos clínicos con lispro, aspart o glulisina muestran menor excursión y variabilidad de la glucemia postprandial y disminución de los episodios de hipoglucemia en comparación con insulina humana regular.^{1,11} Esto es particularmente importante en programas de control intensivo donde hay un mayor riesgo de hipoglucemia y en aquellos pacientes que no tienen síntomas adrenérgicos tempranos.¹¹ Los análogos, tienen un menor impacto en pacientes que por sus características personales o limitaciones económicas no pueden llevar un tratamiento intensivo y lograr las metas de control. La posibilidad que ofrecen los análogos de acción ultrarrápida, de inyectarse minutos antes de consumir el alimento es un beneficio importante para la mayoría de los pacientes. Incluso en algunos casos, se puede recomendar aplicar la insulina al terminar de comer (niños pequeños con dudas respecto a la cantidad de alimento que van a consumir o en el paciente cuya glucemia preprandial es < 60 mg/dL).

En estudios donde se permiten hacer ajustes en el tratamiento para lograr alcanzar las metas terapéuticas, no se han demostrado beneficios en el descenso de la HbA1c, al comparar análogos de acción ultrarrápida vs insulina regular e igual ocurre al comparar NPH vs glargina o detemir cuando se administran dosis adicionales de NPH (estudios que utilizan tres dosis de NPH más insulina rápida han mostrado niveles similares de glucosa basales y HbA1c respecto a esquemas intensivos con análogos de acción ultrarrápida y prolongada).⁸⁻¹⁴

La frecuencia de hipoglucemia^{2,11,13} es menor con análogos, se reduce la necesidad de tomar colaciones para prevenir las mismas y es más fácil hacer correcciones de la hiperglucemia incidental. El paciente tiene mayor flexibilidad en sus horarios y todo esto repercute en una mejor calidad de vida. En el embarazo los análogos de acción ultrarrápida en combinación con insulina NPH, se consideran la mejor alternativa de tratamiento en la actualidad.

El manejo intensivo se presta a esquemas muy individualizados. Hay pacientes, en que los análogos de acción prolongada pierden su efecto antes de las 24 h o tienen una mayor acción en sus primeras horas (mayor riesgo de hipoglucemia si se incrementan las dosis), motivo por el cual es común dividir en dos las dosis de glargina o detemir, lo cual hasta no poder mezclarse con análogos de acción ultrarrápida en la misma jeringa (es posible que pueda ocurrir en un futuro) requiere de por lo menos 5 inyecciones al día. Si queremos eliminar una inyección, se podría sugerir glargina o detemir antes de acostarse más dosis

bajas de NPH antes del desayuno y/o de la comida, mezcladas con la insulina ultrarrápida preprandial. La aplicación de NPH antes del desayuno, permite alcanzar niveles mayores de insulina a mediodía y con ello también se puede evitar la necesidad de otra aplicación de insulina ultrarrápida si se consume una colación a esa hora. Algunos médicos, incluso, recomiendan mezclar insulina rápida con análogos de acción ultrarrápida para lograr un efecto más tardío.

El manejo intensivo de la diabetes es todo un reto y lo que para un paciente puede funcionar de maravilla no necesariamente ocurre con el otro.

En un paciente con diabetes tipo 1, sin apoyo o recursos económicos para practicar un monitoreo frecuente de la glucemia capilar y en el que los análogos representan un gasto excesivo, se podría continuar con insulina humana NPH y rápida. Debe insistirse en la aplicación de un mínimo de 3 inyecciones diarias e intentar ajustar la insulina rápida en función del consumo de carbohidratos, mismos que no deben excederse en el plan de alimentación.

Análogos de insulina y cáncer

La diabetes tipo 2 se asocia con un riesgo mayor de desarrollar cáncer de colon, páncreas y mama, probablemente vinculados con la obesidad y la resistencia a la insulina. Se cree también que niveles elevados de insulina y cambios en el eje de IGF-1 pudieran acelerar la progresión de un cáncer preexistente. La insulina glargina, tiene propiedades mitogénicas y entre 8 a 10 veces mayor afinidad por el receptor de IGF-1, que la insulina humana. No obstante, pasó todos los requisitos de seguridad convencionales requeridos antes de su uso clínico. En junio de este año, la revista de la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD), *Diabetología*, publicó en línea una serie de artículos que examinan la relación entre el uso de insulina glargina y un mayor riesgo de cáncer.¹⁵ Hemkens et al, a partir de una base de datos de población alemana, incluyó a 127,031 pacientes tratados con insulina (20,000 de ellos con insulina glargina únicamente) y un seguimiento promedio de 1.6 años. No demostró un incremento en el número de casos con cáncer en pacientes tratados con insulina glargina, pero, al ajustar el análisis para la dosis de insulina, aquellos tratados con glargina (> 50 UI), presentaron mayor riesgo de cáncer al compararse con dosis similares de insulina humana. Jonasson, et al, incluyó 114,841 pacientes en Suecia tratados con insulina, (6,000 sólo con glargina). No se encontró un incremento en el riesgo de cáncer en los pacientes que utilizaban glargina más algún otro tipo de insulina. En aquellos que usaron glargina únicamente, se demostró un riesgo relativo de 1.99 para cáncer de mama. Las diferencias observadas probablemente

obedecieron a otras variables y no al tratamiento instituido. El Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group, incluyó a 49,197 pacientes tratados con insulina. Aquéllos con glargina no presentaron mayor riesgo de cáncer. Al examinar a diferentes subgrupos, al igual que en el estudio sueco, hubo un exceso de cáncer de mama entre las mujeres tratadas con glargina exclusivamente. Los investigadores sugieren que los resultados reflejan el riesgo basal de pacientes con diabetes tipo 2. Las diferencias desaparecieron al realizarse correcciones estadísticas. Currie et al, en un estudio del Reino Unido, incluyó 10,067 pacientes no encontró un incremento en el riesgo de ningún tipo de cáncer, incluyendo mama, con el tratamiento con insulina glargina al compararse con insulina humana. Estas evidencias han sido evaluadas por distintas autoridades y organismos. La FDA considera que el tiempo de seguimiento de los cuatro estudios es mucho menor al necesario para evaluar el riesgo de cáncer por exposición a medicamentos y la ADA, EASD, AACE e IDF se han pronunciado en el sentido de que no hay sustento para modificar el tratamiento con análogos, particularmente con insulina glargina, en base a esta información. Es importante realizar estudios adicionales para evaluar la seguridad y eficacia de este tipo de insulinas.

Bibliografía

1. Gómez-Pérez FJ, Rull JA. Insulin therapy: current alternatives. *Arch Med Res* 2005; 36: 258-72.
2. Bolli GB, DiMarchi RD, Park GD, Koivisto VA. Insulin analogues and their potential in the management of diabetes mellitus. *Diabetología* 1999; 42: 1151-1167.
3. Yki JH, Kauppila M, Kujensuu E et al. Comparison of insulin regimens in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1992; 327: 1426-1433.
4. Riddle M, Rosenstock J, Gerich J. Randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; 26: 3080-3086.
5. Hermansen K, Davies M, Deresinski T, Martínez RG. 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.
6. Garber AJ. Premixed insulin analogues for the treatment of diabetes mellitus. *Drugs* 2006; 66: 31-49.
7. Quayyum R, Bolen Sh, Maruthur N et al. Systematic review: Comparative effectiveness and safety of premixed insulin analogues in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2008; 149: 1-11.
8. Gale EA, for the U.K. Trial Group. A randomized, controlled trial comparing insulin lispro with human soluble insulin in patients with type 1 diabetes on intensified insulin therapy. *Diabet Med* 2000; 17: 209-214.

9. Hermansen K, Fontaine P, Kukolja KK, Peterkova V, Leth G, Gall MA. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with Type 1 diabetes. *Diabetología* 2004; 47: 622-629.
10. White NH, Neil H, Chase P, Arslanian S, Tamborlane WV. Comparison of glycemic variability associated with insulin glargine and intermediate acting insulin when used as the basal component of multiple daily injections for adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 387-393.
11. Anderson JH, Brunelle RL, Koivisto VA, Pfutzner A, Trautmann ME, Vignati L, DiMarchi R. Reduction of postprandial hyperglycemia and frequency of hypoglycemia in IDDM patients on insulin analog treatment. *Diabetes* 1997; 46: 265-270.
12. Pieber TR, Treichel HC, Hompescht B, Philotheu A, Mordhorst L, Gall MA, Robertson LI. Comparison of insulin detemir and insulin glargine in subjects with type 1 diabetes using intensive insulin therapy. *Diab Med* 2007; 24: 635-42.
13. Rattner RE, Hirsch IB, Neifing JL, Garg SK, Mecca TE, Wilson CA. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 639-643.
14. Porcellati F, Rossetti P, Pampanelli S, Fanelli CG, Torlone E, Scionti L, Periello G, Bolli GB. Better long-term glycaemic control with the basal insulin glargine as compared with NPH in patients with type 1 diabetes mellitus given meal-time lispro insulin. *Diabet Med* 2004; 21: 1213-1220.
15. Smith U, Gale EAM. Does diabetes therapy influence the risk of cancer? *Diabetología* DOI 10.1007/s00125-009-1441-5.

Correspondencia:

Dr. Israel Lerman Garber
Vasco de Quiroga Núm. 15, Tlalpan 14000,
México, D.F. Teléfono 54870900 ext. 2405.
Correo electrónico israelerman@gmail.com