

Detemir en diabetes mellitus tipo 2

Gerardo Palafox Castelán,* Alejandro Sosa Caballero‡

INTRODUCCIÓN

En condiciones fisiológicas la insulina es secretada en forma continua (basal) y en picos durante las fases de la alimentación (prandial), mismas que se alteran en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2).¹ En estos pacientes puede existir disfunción de la célula beta con pérdida del 50% en la capacidad para producir y secretar insulina en el momento de establecer el diagnóstico; debido a esto y al deterioro progresivo de la célula en los siguientes años se requiere del uso adecuado y oportuno de insulina para alcanzar las metas de control glucémico.² La investigación biomédica ha llevado a la generación de análogos de insulina (modificaciones a la molécula que cambian su farmacocinética sin afectar sus propiedades hormonales). Por medio de técnicas de ADN recombinante, se han logrado modificaciones tanto para insulinas prandiales (lispro, aspart y glulisina) como para insulinas basales (glargina y detemir).³⁻⁵

Previo a la introducción de las insulinas análogas basales, sólo se contaba con insulinas adicionadas con protamina, cinc o ambas, para tratar de lograr un efecto basal y la insulina intermedia NPH (Neutral Protamin Hagedorn) cuya duración en su acción es en promedio a las 12 horas.⁶ Durante la presente revisión describiremos las características de un nuevo análogo de insulina de acción prolongada: la insulina "Detemir", la cual es de reciente inclusión en México

para el tratamiento de la diabetes mellitus; se encuentra disponible desde el año 2004 en otros países. Revisamos las diferencias entre esta nueva insulina y otras insulinas basales, como los efectos sobre el peso corporal, la variabilidad individual y el control de la glucosa sérica.

CARACTERÍSTICAS DE LA INSULINA DETEMIR

Es un análogo de insulina de acción basal, prolongada (efectos por 24 horas), que se logra por la adición de ácido mirístico (tetraenoico) a la lisina en la posición B29 y por el desplazamiento de la treonina de la posición B30. La agregación de este ácido graso a cada monómero de insulina permite ser aplicado en el tejido subcutáneo con un pH neutro. Posterior a su aplicación se deposita en forma líquida, agrupándose en hexámeros que se disocian lentamente del espacio subcutáneo hacia el torrente sanguíneo. El ácido mirístico de detemir le permite unirse reversiblemente a albúmina, lo que contribuye a su efecto prolongado y menor variabilidad.⁷⁻¹¹

Cada molécula de albúmina cuenta con ocho potenciales sitios de unión para el ácido mirístico y supera por un factor de 60,000 a las concentraciones terapéuticas de detemir, por lo que la mayoría de los sitios de unión se encuentran libres y no se ha demostrado interacción competitiva con otros fármacos o sustancias endógenas, ni variaciones de la acción en estados de hipoalbuminemia.¹² Detemir en su preparación comercialmente disponible tiene una afinidad por el receptor de insulina similar al de la insulina endógena, por lo que mantiene los mismos efectos de acción intracelular metabólica. Se une al receptor de IGF-1 (factor de crecimiento insulinoide tipo 1) al igual que la insulina humana y los otros análogos, pero con menor afinidad, por lo que no incrementa los efectos mitogénicos.¹³

EFFECTOS SOBRE EL CONTROL GLUCÉMICO

Para valorar el efecto hipoglucemiante de insulina detemir se realizaron pinzas de glucosa (clamp) comparándose la respuesta con NPH y contra placebo; para ambas insulinas se demostró un efecto hipoglucemiante similar en el área bajo la curva (AUC_{GIR}) durante la pinza.¹⁴ En base a estos estudios se determinó que una unidad de detemir contie-

* Coordinador de Medicina Interna Hospital Ángeles Metropolitano.

† Endocrinólogo en Hospital Ángeles Metropolitano, Hospital de Especialidades de "La Raza" IMSS.

Correspondencia:

Gerardo Palafox Castelán

Tlalcoatlpan Núm. 59, consultorio 700 y consultorio 330, Roma Sur, Delegación Cuauhtémoc, México, D.F.

Correos electrónicos: gepalafox@prodigy.net.mx y alexsc_1999@yahoo.com

Aceptado: 12-03-2009.

ne 24 nmol de insulina y tiene equivalencia similar a NPH, por lo que su efecto sobre los niveles de glucosa son similares unidad por unidad; pero con mayor tiempo de efecto y un perfil de acción-duración plano para detemir.^{15,16} La duración de la acción es directamente proporcional a la dosis. Dosis de 0.35 a 0.8 UI/kg/día logran una duración de acción de alrededor de 24 horas, por lo que se puede utilizar en una sola aplicación la dosis requerida por el paciente.^{17,18} No hay diferencias en el control de la glucemia al aplicarla una o dos veces al día, sin embargo al administrarse en dosis fraccionada se incrementa la dosis requerida y se pierde el beneficio de menor ganancia en el peso corporal, por lo que para los pacientes con DM2 es recomendable aplicarla una vez al día. Detemir es más predecible en sus efectos, debido a que muestra menor variabilidad en el paciente, comparado con la variabilidad de otras insulinas; por lo que permite predecir mejor los efectos sobre los niveles séricos de glucosa. Esto se logra por varios factores: primero, la insulina detemir no requiere de recomposiciones previas a su aplicación y posteriormente, por los aspectos de su farmacodinamia que ya han sido comentados.^{15,19}

RIESGO DE HIPOGLUCEMIA Y EFECTOS EN PESO CORPORAL

Detemir tiene menor riesgo de hipoglucemia nocturna al ser comparado con insulina NPH debido a su menor variabilidad en la disposición nocturna.^{20,21} Uno de los inconvenientes en la búsqueda del control glucémico más estricto con insulinas, es la ganancia de peso corporal.^{22,23} Este incremento de peso es causado en parte por el control del catabolismo, por la acción anabólica de la insulina en el tejido adiposo y magro y en algunos casos por el incremento de la ingesta como compensación a la presencia de hipoglucemias o en prevención a las mismas.^{24,25} En varios estudios clínicos se ha demostrado que la insulina detemir logra reducción de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) con menor incremento de peso en personas con DM2, al ser comparada con NPH o glargina.²⁶⁻²⁹ Existen teorías que tratan de explicar este efecto neutro en el peso de los pacientes: 1) observar una menor ingesta calórica de compensación al sufrir menos hipoglucemias, 2) por su acilación y unión a la albúmina que mejora la acción de la insulina a nivel hepático y 3) por efecto directo en el sistema nervioso central, provocando saciedad.³⁰

USO EN DIABETES MELLITUS TIPO 2

El escenario clínico más común para el uso de insulina en DM2 es en pacientes que no logran las metas de control glucémico a pesar de la terapia con antidiabéti-

cos orales. Estos pacientes exhiben un déficit de secreción endógena de insulina, por lo que la terapia con insulina representa un reemplazo farmacológico.¹ Las insulinas basales son las más comúnmente utilizadas al iniciar insulina en pacientes con DM2 en combinación con antidiabéticos orales. La dosis de inicio recomendada es de 10 UI de detemir una vez al día al acostarse. Se sugiere un ajuste de dosis semanal de acuerdo a los niveles de glucosa de ayunas (*Cuadro I*) hasta lograr las metas de control glucémico.³¹

Se debe recordar que pacientes con fases avanzadas de la enfermedad pueden presentar un déficit tanto prandial como basal en la secreción endógena de insulina. Estos pacientes pudieran no llegar a las metas de control a pesar de dosis adecuadas de insulina basal en combinación con antidiabéticos orales, exhibiendo típicamente hiperglucemia postprandial. En estos casos se debe considerar el cambio a una insulina premezclada, o un régimen basabolo.^{3,32,37}

Se pueden cambiar otras insulinas basales a insulina detemir a razón de unidad por unidad. Como en todo cambio o ajuste de insulina se requiere un monitoreo periódico de la glucosa durante los siguientes días o semanas para determinar los requerimientos de cada paciente.²⁷ Algunos pacientes requerirán menor, igual o mayor dosis que la insulina basal previa. Al final de los estudios la *media* de dosis de detemir ha sido similar a NPH y glargina en estudios observacionales y de fase III. El hecho de que las dosis *promedio* sean ligeramente mayores con detemir indica que un subgrupo de pacientes pueden requerir dosis mayores comparada con otras insulinas basales, por lo que se recomienda el monitoreo periódico para hacer los ajustes de dosis correspondientes.^{33,34}

SITUACIONES ESPECIALES

Ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal o hepática, sin cambios significativos en su perfil de acción y seguridad.³⁵ La insulina detemir está aprobada para su uso en pacientes adultos con diabetes mellitus 1 y 2, y en población pediátrica en mayores de 6 años (información para prescribir aprobada). Su uso en pacientes menores de 6 años o en embarazo no ha sido aprobado. No se recomienda mezclar detemir en la misma jeringa con otras insulinas.³⁶

La inmunogenicidad fue similar después de 12 meses para detemir y NPH en lo correspondiente a “anticuerpos de insulina humana”; se incrementa del 4 y 8% en NPH y detemir respectivamente para “anticuerpos específicos”, mientras que para “anticuerpos cruzados” también a los 12 meses fue detemir 20% en contra de NPH que fue de 16%, sin repercusiones clínicas.³⁷

Cuadro I. Niveles de glucemia vs ajuste de insulinas basales detemir.

Glucosa de ayunas promedio	Ajuste de dosis semanal de insulina detemir
< 56 mg/dL	- 4 UI
56-72 mg/dL	- 2 UI
73-108 mg/dL	Continuar misma dosis de detemir
109-144 mg/dL	+ 2 UI
145-162 mg/dL	+ 4 UI
> 162 mg/dL	+ 6 UI

CONCLUSIONES

La insulina detemir pertenece a una nueva generación de análogos de insulina de acción prolongada que ofrece una alternativa para el mejor control glucémico. Su perfil de acción promedio de 24 horas permite su aplicación una vez al día con menor riesgo de hipoglucemia y menor ganancia de peso. Su indicación en diabetes mellitus tipo 2 es como insulina basal. Se deben utilizar insulinas más tempranamente de lo que actualmente se prescribe en el país. La insulina detemir es una nueva opción segura que puede utilizarse sola, asociada con hipoglucemiantes orales o en un régimen basal-bolo con insulinas prandiales hasta conseguir el control glucémico de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

AGRADECIMIENTOS

Dra. Lindsey Alamilla Lugo: Endocrinóloga. UMAE "Dr. Antonio Fraga Mouret", Dr. Adolfo Cortez Morales: Endocrinólogo. Clínica de Diabetes de la UMAE "Dr. Antonio Fraga Mouret" y Dr. Rafael Bravo Vera. Internista y Endocrinólogo del Hospital Ángeles Lomas.

REFERENCIAS

1. Polonsky KS, Given BD, Hirsch LJ et al. Abnormal patterns of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988; 31: 1231-1239.
2. Wajchenberg BL. {beta}-Cell Failure in Diabetes and Preservation by Clinical Treatment. *Endoc Rev* 2007; 28: 187-218.
3. Rosenfalck AM, Thorsby P, Kjems L et al. Improved postprandial glycaemic control with insulin aspart in type 2 diabetic patients. *Acta Diabetol* 2000; 37: 41-46.
4. Bethel MA, Feinglos MN. Insulin Analogue: New therapies for type 2 diabetes mellitus. *Current Diabetes Report* 2002; 5: 403-408.
5. Bell DA. Insulin therapy in diabetes mellitus: How can the currently available injectable insulins be most prudently and efficaciously utilized? *Drugs* 2007; 67: 1813-1828.
6. Lepore MA, Pampanelli SI, Fanelli CA et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargin, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes* 2000; 49: 2142-2148.
7. Kurtzhals PE, Ribel UL. A novel principle of protraction of potential use for basal insulin delivery. *Diabetes* 1995; 44: 1381-1385.
8. Kurtzhals PE, Havelund SV, Jonassen IB, Ribel UL, Markussen JA. Mode of action of fatty acid acylated insulins: A novel type of soluble, long-acting insulin analogs. *Diabetes* 1996; 45(2S): 222A.
9. Markussen JA, Havelund SV, Krutzals PE et al. Soluble fatty acid insulins bind to albumin and show protracted action in pigs. *Diabetologia* 1996; 39: 281-288.
10. Havelund SV, Ribel UL, Plum AN et al. The mechanism of protraction of insulin Detemir, a long-acting, acylated analogue of human insulin. *Diabetes* 2004; 53(2S): 109A.
11. Dea MK, Hamilton-Wessler MA, Ader MA et al. Albumin binding of acylated insulin (NN304) does not deter action to stimulate glucose uptake. *Diabetes* 2002; 51: 762-769.
12. Kurtzhals PE, Havelund SV, Jonassen IB, Markussen JA. Effect of fatty acids and selected drugs on the albumin binding of a long-acting, acylated insulin analogue. *J Pharm Sci* 1997; 86: 1365-1368.
13. Kurtzhals PE, Schaffer LA, Sorensen AN et al. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes* 2000; 49: 999-1005.
14. Brunner GA, Sendlhofer GE, Wutte AN et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of long-acting insulin analogue NN304 in comparison to NPH insulin in humans. *Diabetes* 1999; 48 (1S): 286A.
15. Pieber TR, Wutte, AN, Plank JO et al. Comparison of pharmacodynamic and pharmacokinetic dose-response profiles between insulin Detemir and NPH insulin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53(2S): 142A.
16. Hermansen KJ, Davies ME, Derezinski TA et al. 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.
17. Plank JO, Bodenlenz MA, Sinner FR et al. A double-blind, randomized, dose-response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the long-acting insulin analog Detemir. *Diabetes Care* 2005; 28: 1107-1112.
18. Klein O, Lyng E, Damholt B, Nosek L, Heise T. Albumin-bound basal insulin analogues (insulin Detemir and NNH344): comparable time-action profiles but less variability than insulin glargin in type 2 diabetes. *Diab Obes Metab* 2007; 9: 290-299.
19. Hompesch M, Troupin B, Heise T et al. Time-action profile of insulin Detemir and NPH insulin in patients with type 2 diabetes from different ethnic groups. *Diab Obes Metab* 2006; 8: 568-573.
20. Heller SI, Olsen KL, Draeger EB. Lower risk nocturnal hypoglycaemia with insulin Detemir versus NPH insulin in people with diabetes: a meta-analysis of controlled phase III trials. *Diabetes* 2004; 53(2S): 487A.
21. Meneghini LF, Rosenberg KH, Koenen C, Marileinen MJ, Ludeke H. Insulin Detemir improves glycaemic control with less hypoglycaemia and no weight gain in patients with type 2 diabetes who were insulin naïve or treated with NPH or insulin glargin: clinical practice experience from a German subgroup of that PREDICTIVE study. *Diab Obes Metab* 2007; 9: 418-427.
22. DCCT Research Group. Weight gain associated with intensive therapy in diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 1988; 11: 567-573.
23. DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term com-

- plications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329(14): 977-986.
- 24. Makimattila SA, Nikkila K, Yki-Jarvinen HA. Causes of weight gain during insulin therapy with and without metformin in patients with type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; 42: 406-412.
 - 25. Hellstrom PM, Geliebter Al, Naslund ER et al. Peripheral and central signals in the control of eating in normal, obese and binge-eating human subjects. *British Journal of Nutrition* 2004; 92(1S): 47-57S.
 - 26. Dornhorst A, Lutteke H, Sreenan S et al. Insulin Detemir improves glycaemic control without weight gain in insulin-naïve patients with type 2 diabetes; subgroup analysis from the PREDICTIVE (TM) study. *International Journal of Clinical Practice* 2008; 62: 659-665.
 - 27. Dornhorst A, Lutteke H, Koenen C et al. PREDICTIVE Study Group. Transferring to insulin Detemir from NPH insulin or insulin glargine in type 2 diabetes patients on basal-only therapy with oral antidiabetic drugs improves glycaemic control and reduces weight gain and risk of hypoglycaemia: 14-week follow-up data from PREDICTIVE (TM). *Diab Obes Metab* 2008; 10: 75-81.
 - 28. Haak T, Tiengo A, Draeger E, Suntun M, Waldhausen W. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin Detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. *Diab Obes Metab* 2005; 7: 56-64.
 - 29. Raslova KA, Tamer SC, Clausrson PE, Karl DI. Insulin Detemir results in less weight gain than NPH insulin when used in basal-bolus therapy for type 2 diabetes mellitus and this advantage increases with baseline body mass index. *Clinical Drug Investigation* 2007; 27: 279-285.
 - 30. Hermansen KJ, Davies ME. Does insulin in Detemir have a role in reducing risk of insulin associated weight gain? *Diab Obes Metab* 2007; 9: 209-217.
 - 31. Philis-Tsimikas A. A comparison of once-daily detemir with NPH added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. *Clinical Therapeutics* 2006; 28: 10:1569-1581.
 - 32. International Diabetes Federation; Guideline for Management of Postmeal Glucose, 2007, www.idf.org
 - 33. Raskin P, Allen E, Hollander P. Initiating insulin therapy en type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 260-265.
 - 34. Hirsh IB, Bergenstal RM, Parkin CG et al. A real-world approach to insulin therapy in primary care practice. *Clinical Diabetes* 2005; 23: 78-86.
 - 35. Jacobsen LV. Pharmacokinetics of insulin detemir in subjects with renal or hepatic impairment. *Diabetes* 2002; (Suppl 2): A102.
 - 36. Datos en archivo. NN 304-1243. Novo Nordisk.
 - 37. Nathan D. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care* 2008. 31; 12: 1-11.