



AVANCES EN DIABETOLOGÍA

www.elsevier.es/avdiabetol



REVISIÓN

Aspectos clínicamente relevantes para pacientes diabéticos en tratamiento con insulina: prevención de hipoglucemias y flexibilidad en la administración

Francisco Javier Ampudia-Blasco

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Unidad de Referencia de Diabetes, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España

Recibido el 31 de agosto de 2013; aceptado el 15 de octubre de 2013

Disponible en Internet el 28 de noviembre de 2013

PALABRAS CLAVE

Diabetes mellitus;
Hipoglucemia;
Flexibilidad;
Análogos de insulina;
Degludec

Resumen Dos aspectos particularmente relevantes para los pacientes diabéticos en tratamiento con insulina son la prevención de las hipoglucemias y la flexibilidad en la administración diaria de la insulina. Ambos aspectos tienen un impacto importante en la consecución de los objetivos de control glucémico y en la calidad de vida del paciente. Los avances en insulino-terapia en los últimos años con los análogos de insulina de acción rápida y de acción prolongada han contribuido a reducir el riesgo de hipoglucemia. Degludec, un nuevo análogo de insulina basal de larga duración, parece reducir aún más y de forma consistente el riesgo de hipoglucemias nocturnas, que son especialmente inoportunas al interferir con la calidad y la duración del sueño. Además, al tener una duración de acción superior a las 42 h, puede permitir una mayor flexibilidad en la administración, sin comprometer el control glucémico ni la seguridad.

© 2013 Sociedad Española de Diabetes. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Diabetes mellitus;
Hypoglycemia;
Flexibility;
Insulin analogs;
Degludec

Clinically relevant aspects for diabetic patients treated with insulin: Prevention of hypoglycemia and flexibility in its administration

Abstract Two aspects particularly relevant for people with diabetes treated with insulin are prevention of hypoglycemia and flexibility in its administration. Both aspects have an important impact in the achievement of blood glucose targets and in the patient quality of life. In the last few years, advances in insulin therapy, with rapid-acting and long-acting insulin analogs, have contributed to reducing the risk of hypoglycemia. Degludec, a new long-acting basal insulin analogue, seems to reduce even more and consistently the risk of nocturnal hypoglycemia, which are particularly inconvenient as they interfere with sleep quality and duration. In addition, due to its duration of action over 42 hours, it may allow higher injection flexibility without compromising glycemic control and safety.

© 2013 Sociedad Española de Diabetes. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Correos electrónicos: Francisco.J.Ampudia@uv.es, ampudia.fra@gva.es.

Introducción

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica crónica que con el tiempo puede asociarse a complicaciones crónicas que tienen un importante impacto sobre la calidad de vida relacionada con la salud (CdVRS) e inducir una reducción de la esperanza de vida de los pacientes y de los años libres de enfermedad¹. También las diferentes estrategias terapéuticas pueden tener un impacto distinto sobre la CdVRS, dado que algunas circunstancias, como el miedo a la hipoglucemia, el pánico a las inyecciones o la complejidad de algunos tratamientos son, en algunos casos, motivo de gran preocupación para determinados pacientes².

En los pacientes con DM tipo 1 (DM1) los requerimientos del tratamiento diario y la sobrecarga emocional asociada a la propia enfermedad y al riesgo de complicaciones agudas y crónicas tienen un impacto importante sobre el bienestar físico, social y psicológico de los pacientes³. Además, las variables psicosociales tienen un efecto relevante sobre el autocuidado, la aceptación de una estrategia terapéutica determinada y el éxito del tratamiento⁴. La estrategia terapéutica de elección será aquella que permita a los pacientes alcanzar/mantener un excelente control glucémico y, al mismo tiempo, interfiera lo menos posible con un estilo de vida flexible e independiente⁵. Utilizando un instrumento específico para evaluar la calidad de vida en pacientes con DM1, Bott et al.⁶ ya demostraron que el mayor nivel de calidad de vida se asociaba con un tratamiento insulínico flexible, una dieta liberalizada, la ausencia de complicaciones crónicas y un status social más elevado.

La hipoglucemia y el miedo a las hipoglucemias son importantes barreras para alcanzar la casi-normoglucemia en los pacientes diabéticos en tratamiento con insulina. Las hipoglucemias pueden tener importantes efectos indeseables sobre el paciente en su rutina diaria, en el estilo de vida y en la sensación de bienestar, pero también un importante impacto social por la pérdida de productividad y el incremento de costes asociados a su tratamiento⁷. En este manuscrito se revisarán 2 aspectos particularmente relevantes para los pacientes diabéticos en tratamiento con insulina, como son la prevención de las hipoglucemias y la flexibilidad en la administración diaria de la insulina. Discutir las ventajas que la infusión subcutánea continua con insulina (ISCI) tiene en pacientes seleccionados en la prevención de las hipoglucemias y en la flexibilidad en la dosificación de la insulina queda fuera del objetivo de esta revisión. Tampoco se hará referencia al uso de sensores de glucosa en la prevención de las hipoglucemias, dado que la monitorización continua de glucosa no se utiliza de forma generalizada, y menos de forma prospectiva (en tiempo real), y su exactitud en caso de hipoglucemias es controvertida.

Prevención de las hipoglucemias

La hipoglucemia se define como aquella situación asociada a un valor anormalmente bajo de glucemia plasmática (≤ 70 mg/dl [$\leq 3,9$ mmol/l]) en la que el paciente puede quedar expuesto a una situación de riesgo potencial⁸. Las hipoglucemias se clasifican en graves o leves, dependiendo o no de la actuación de una tercera persona en su resolución,

bien mediante la administración de hidratos de carbono, glucagón u otras medidas. Las hipoglucemias leves pueden ser sintomáticas o asintomáticas. Las hipoglucemias nocturnas son las que ocurren durante el periodo de descanso nocturno, típicamente entre las 0:00h y el momento de levantarse.

Las hipoglucemias son más frecuentes en los pacientes con DM1 y en aquellos con DM tipo 2 (DM2) avanzada, con un mayor deterioro en la secreción de insulina⁹. La incidencia de hipoglucemias también aumenta con la duración de la enfermedad⁹. En la práctica, las hipoglucemias ocurren en los pacientes en tratamiento con insulina, sulfonilureas o glinidas, tanto en monoterapia como en combinación con otros fármacos.

Las hipoglucemias graves pueden tener graves consecuencias, incluso ser fatales. La incidencia de hipoglucemias graves en pacientes con DM1 varía entre 115-320 episodios/100 pacientes-año^{9,10}. En pacientes con DM2 la incidencia de hipoglucemias graves es menor, entre 35-70 episodios/100 pacientes-año^{9,10}. Sin embargo, dada la mayor prevalencia de DM2, la mayoría de episodios de hipoglucemias graves atendidos en los hospitales ocurren en pacientes con DM2¹¹.

Las hipoglucemias leves son más frecuentes¹². Cuando ocurren de forma recurrente pueden resultar en el síndrome de hipoglucemia inadvertida (*hypoglycemia unawareness*), una situación en la que los pacientes no reconocen los síntomas adrenérgicos asociados al descenso de la glucemia¹³. Esta circunstancia, que es potencialmente reversible^{14,15}, incrementa hasta en 25 veces o más el riesgo de hipoglucemias graves en pacientes en tratamiento intensivo¹⁶.

Riesgos asociados a las hipoglucemias

El impacto de las hipoglucemias es variable dependiendo de la edad del paciente y del tipo de diabetes. Las hipoglucemias son frecuentes en los niños y adolescentes con DM1, que tienen generalmente patrones erráticos de comidas y actividad física variable. Los niños con DM1 de corta edad (< 5 años) son especialmente vulnerables a las hipoglucemias. Estudios recientes sugieren que las hipoglucemias graves en estos niños pueden alterar el desarrollo cognitivo¹⁷. En los adultos con DM1 las hipoglucemias graves no parecen tener repercusiones neurológicas relevantes, al menos evidenciables con los tests neurocognitivos, realizados hasta 12 años después de la finalización del estudio *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT)¹⁸. En este estudio, las hipoglucemias graves fueron 3,28 veces más frecuentes en el grupo en tratamiento intensivo que en el grupo convencional¹⁹.

Los pacientes con DM2 parecen ser especialmente vulnerables a las hipoglucemias. En 3 estudios (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* [ACCORD], *Action in Diabetes and Vascular Disease* [ADVANCE] y *Veterans Affairs Diabetes Trial* [VADT]) que evaluaron los potenciales beneficios del tratamiento intensivo en pacientes con DM2 y elevado riesgo cardiovascular, los pacientes en tratamiento intensivo tuvieron entre 2-3 veces más episodios de hipoglucemias graves que aquellos en tratamiento convencional²⁰⁻²². En el estudio ACCORD el brazo intensivo fue interrumpido prematuramente por un aumento de

mortalidad del 20%²⁰. Aunque no se ha podido demostrar una relación directa entre mortalidad e hipoglucemias graves, la hipoglucemia grave fue el predictor más importante de muerte cardiovascular en el estudio VADT²². Se ha sugerido que las hipoglucemias graves podrían ser consideradas como un marcador de vulnerabilidad, dado que análisis posteriores del estudio ADVANCE indican un mayor riesgo de episodios adversos graves en estos pacientes, incluso meses después de sufrir un episodio de hipoglucemia grave²³.

En los pacientes de avanzada edad, las hipoglucemias pueden tener consecuencias desastrosas. Estos pacientes son especialmente vulnerables a la hipoglucemia. En condiciones experimentales de hipoglucemia, los pacientes de mayor edad (≥ 65 años) tienen una menor sintomatología autonómica y de neuroglucopenia que los controles de menor edad²⁴. Por lo tanto, estos pacientes están expuestos a hipoglucemias más graves dado que los síntomas iniciales de alarma suelen pasar inadvertidos. Adicionalmente, se ha comunicado que los pacientes con historia previa de hipoglucemias graves tienen mayor riesgo de demencia²⁵. Y a la inversa, el deterioro cognitivo también incrementa el riesgo de sufrir hipoglucemias. Además, estos pacientes con diabetes tienen mayor riesgo de sufrir caídas, fragilidad, incontinencia urinaria y depresión.

Repercusiones de las hipoglucemias en la vida diaria

Las hipoglucemias y el miedo a sufrirlas pueden tener un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes con diabetes²⁶. Las hipoglucemias nocturnas resultan especialmente inoportunas al alterar la sensación de bienestar al día siguiente, ya que se ha demostrado que interfieren con la calidad y la duración del sueño²⁷. Cuando las hipoglucemias son recurrentes, se ha sugerido que estos pacientes están más expuestos a sufrir depresión y ansiedad²⁸. Adicionalmente, las hipoglucemias pueden interferir en el rendimiento en el trabajo afectando a la productividad²⁹. Finalmente, también pueden interferir con la capacidad de conducción de vehículos³⁰.

Prevención de las hipoglucemias

Existen diversas aproximaciones que pueden reducir el riesgo de hipoglucemia. Mejorar la educación terapéutica del paciente, el uso adecuado de la monitorización de la glucemia capilar y la utilización de estrategias terapéuticas que reduzcan el riesgo de hipoglucemia son claves para minimizar el riesgo de hipoglucemia. En particular, los pacientes en tratamiento con insulina, sulfonilureas y/o glinidas deben ser informados del riesgo potencial de hipoglucemias. Los pacientes con historia de hipoglucemias recurrentes y/o hipoglucemias inadvertidas son particularmente vulnerables a las hipoglucemias y deben recibir una atención especializada.

Hace más de 20 años, Michael Berger y su grupo, en Düsseldorf (Alemania), demostraron que utilizando un programa de educación terapéutica estructurado, que incluía flexibilización del tratamiento insulínico y dieta liberalizada, se podían alcanzar objetivos terapéuticos similares a los del DCCT sin incrementar el riesgo de hipoglucemia³¹. Estos

programas también demostraron su validez cuando fueron extendidos a otros centros, tanto en Alemania como en otros países³². También existen programas para restaurar la sintomatología autonómica perdida en pacientes con síndrome de hipoglucemia inadvertida, que han demostrado su eficacia ya después de 2 semanas y que, después de 3 meses, permiten una recuperación completa³³.

El uso de la monitorización de la glucemia capilar es esencial para instruir a los pacientes en la prevención de las hipoglucemias. Los pacientes en tratamiento con sulfonilureas, glinidas e insulina deben realizar controles periódicos adaptados a las características de su tratamiento en cada momento³⁴. Los pacientes en terapia basal-bolo deben realizar entre 3-6 controles de glucemia diarios, y siempre antes de las comidas principales, para ajustar las dosis de insulina al nivel de glucemia antes de la ingesta.

Finalmente, los avances en insulino terapia en los últimos años, con la introducción de análogos de insulina de acción rápida (AIAR; lispro, aspart, glulisina) y análogos de insulina de acción prolongada (AIAP; glargina, detemir), han contribuido a reducir aún más el riesgo de hipoglucemia asociado al uso de insulina, tanto en la DM1 como en la DM2. Los AIAR, administrados justo antes de la ingesta reducen la hiperglucemia posprandial y el riesgo de hipoglucemia tardía antes de la siguiente comida, frente a la insulina regular humana (IRH) inyectada 30-40 min antes de la ingesta^{35,36}. En pacientes con DM1, los AIAR redujeron significativamente la HbA1c solo con insulinización basal optimizada con insulina NPH fraccionada³⁷, con AIAP (análogos de insulina de acción prolongada)³⁸ o en terapia con ISCI³⁹. En relación con la hipoglucemia, los AIAR reducen el riesgo de hipoglucemias nocturnas y de hipoglucemias graves en pacientes con DM1 frente a la IRH⁴⁰. En un metaanálisis reciente se estimó con AIAR una reducción de las hipoglucemias del 14% frente a la IRH⁴¹.

Respecto a los AIAP (glargina, detemir), un reciente metaanálisis en pacientes con DM1 sugiere una eficacia comparable a la insulina NPH (neutral protamine Hagedorn), excepto para la insulina detemir, 2 veces al día, que resultó en un descenso adicional, aunque significativo, de HbA1c ($-0,14\%$; IC 95%: $-0,21$ a $-0,08$)⁴². Otros metaanálisis demuestran un descenso menor pero significativo con insulina glargina ($-0,11\%$; IC 95%: $-0,21\%$ a $-0,02\%$), con descensos en el riesgo de hipoglucemias graves y nocturnas con ambos AIAP⁴⁰. En pacientes con DM2, tanto en combinación con agentes orales como en terapia basal-bolo, ambos AIAP fueron tan eficaces como la insulina NPH en la reducción de la HbA1c, aunque con mayores descensos de la glucemia basal con los análogos⁴⁰. Adicionalmente, detemir se asoció con una menor ganancia ponderal que glargina o insulina NPH⁴³. En relación con las hipoglucemias, el uso de AIAP resultó en reducciones de las hipoglucemias, especialmente las nocturnas, tanto en combinación con agentes orales como en terapia basal-bolo⁴⁰.

Recientemente se ha comercializado en algunos países de Europa y en Japón un nuevo AIAP, la insulina degludec. Degludec es un AIAP de larga duración (~ 42 h). La formación de estructuras multihexaméricas tras la inyección subcutánea es responsable de la liberación prolongada de monómeros a la circulación^{44,45}. Como resultado, degludec tiene un perfil de acción estable durante 24 h y menor variabilidad en su efecto hipoglucemiante que glargina

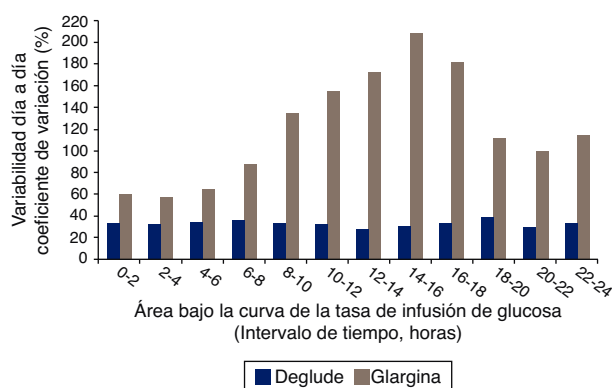


Figura 1 Menor variabilidad farmacodinámica de la insulina degludec vs. glargina en pacientes con diabetes tipo 1. La variabilidad de día a día del efecto hipoglucemiante de degludec vs. glargina (0,4 U/kg, una vez al día) se investigó en 54 pacientes con diabetes tipo 1 que se sometieron a un clamp euglicémico de glucosa de 24 h en los días 6, 9 y 12 de tratamiento. La variabilidad intraindividual se estimó mediante un modelo mixto lineal a partir de las tasas de infusión de glucosa (GIR). La variabilidad día a día en el efecto hipoglucemiante fue 4 veces menor con degludec que con glargina respecto al efecto metabólico total (AUC [GIR, 0-24 h, SS], CV 20% vs 82%) y a las últimas 22 h (AUC [GIR, 2-24, SS], CV 22% frente a 92%). Estos resultados sugieren que degludec como insulina basal es mucho más predecible que glargina. Modificado de Heise et al.⁴⁶.

(fig. 1)^{46,47}. En un metaanálisis recientemente publicado se analizaron los beneficios adicionales de la degludec frente a glargina⁴⁸. Ambas insulinas tienen una eficacia comparable en pacientes con DM1 y DM2⁴⁹⁻⁵¹. Sin embargo, degludec se asoció con un consistente menor riesgo de hipoglucemias nocturnas confirmadas (entre las 0:00 am y las 5:59 am, en todos los estudios) para una reducción comparable de la HbA1c (degludec vs. glargina, en DM1 [periodo de mantenimiento], RR: 0,75 [IC 95%: 0,60-0,94]; en DM2, RR: 0,68 [IC 95%: 0,57-0,82])⁴⁸. Estas diferencias son probablemente el resultado de la mayor duración y la menor variabilidad diaria de degludec⁴⁷. Típicamente, los episodios de hipoglucemia nocturna dependen de la insulina basal utilizada y

no están relacionados con la insulina prandial de la cena. Es por ello por lo que es en este periodo donde pueden observarse mayores diferencias entre ambas insulinas. Aunque la FDA ha cuestionado las diferencias encontradas en la frecuencia de hipoglucemias nocturnas entre ambas insulinas, al comprobar que estas desaparecían al incrementar en 2 h el periodo de observación⁵², esta ventaja potencial de degludec ha sido admitida por otras agencias reguladoras y países (EMA, Japón). Desde el punto de vista clínico, el menor riesgo de hipoglucemia nocturna debería permitir una titulación forzada más agresiva en la práctica clínica diaria. Así mismo, degludec sigue pendiente de aprobación en Estados Unidos debido a un exceso inesperado en la mortalidad cardiovascular (> 1,8 en el extremo superior del IC 95%), al incluir en el análisis las fases de extensión de los estudios de fase III, y que no fue observada en el periodo regular de observación⁵³.

Finalmente, Freemantle et al.⁵⁴ evaluaron el impacto de degludec sobre diversos aspectos de la calidad de vida de los pacientes. Frente a glargina, degludec se asoció con un mejor estado de salud, tanto físico como mental, de los pacientes con DM2 en tratamiento con insulina. Es posible que estos resultados estén influidos por el menor riesgo de hipoglucemias nocturnas observado con degludec.

Flexibilidad en la administración

La omisión y el retardo en la administración de insulina son relativamente frecuentes y pueden resultar en un deterioro del control glucémico^{2,55,56}. La necesidad de administrar la insulina basal en un momento del día determinado puede complicar en algunos casos la adherencia del paciente, y con ello comprometer los objetivos de control^{55,57}. Uno de los motivos reconocidos por los pacientes de la omisión/no adherencia en la administración de insulina es la interferencia ocasional de la inyección en las actividades diarias (tabla 1)^{2,58}. En los pacientes con DM2, la adherencia al esquema terapéutico de dosificación de insulina es especialmente baja (~70%)^{57,59}. En un estudio reciente, el 50% de los pacientes con DM2 omitieron intencionalmente la dosis de insulina basal, el 22% lo hicieron en los últimos 30 días (promedio de 3 dosis omitidas en 30 días), y hasta el 24% comunicaron un retardo en la administración de insulina de más

Tabla 1 Razones reportadas por pacientes (n = 530) y médicos (n = 964) para la omisión de insulina/no adherencia

Motivo	Pacientes (%)	Médicos (%)
Demasiado ocupados	18,9%	41,9%
Viajar	16,2%	43,6%
Omisión de comida	15,0%	44,8%
Estrés o problemas emocionales	11,7%	32,2%
Vergüenza a inyectarse en público	9,7%	36,8%
Dificultad para inyección a la misma hora todos los días	9,4%	29,1%
Olvido	7,4%	2,0%
Demasiadas inyecciones	6,0%	26,4%
Evitar aumento de peso	4,0%	13,4%
Régimen demasiado complicado	3,8%	16,8%
Inyecciones dolorosas	2,6%	7,8%

Modificado de Peyrot et al.⁵⁸.

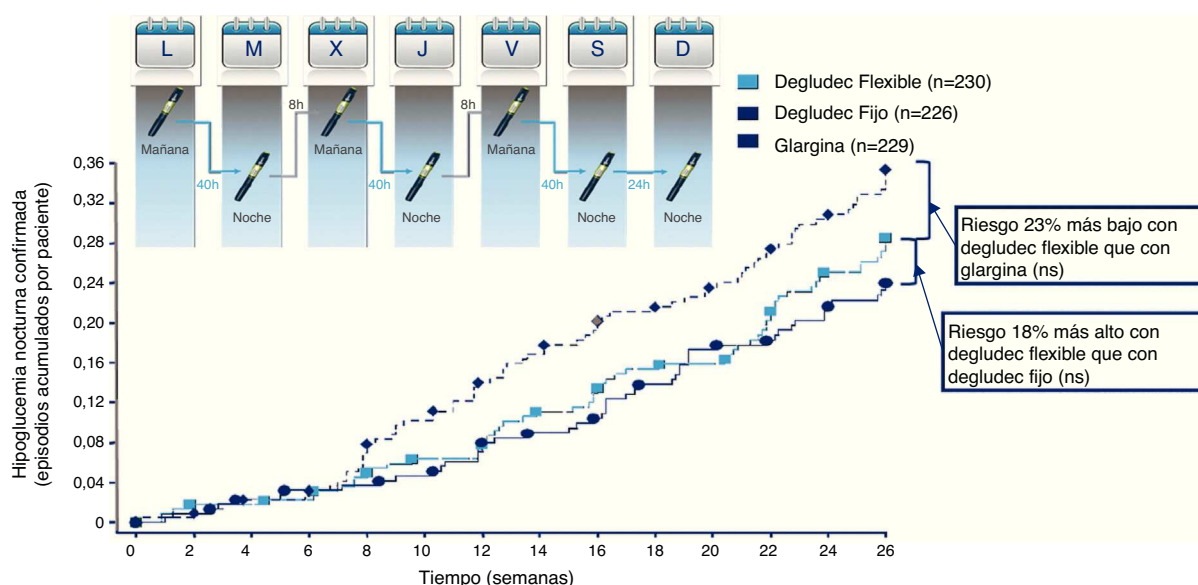


Figura 2 Flexibilidad en la administración de insulina con degludec en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Este estudio, realizado en 459 pacientes con diabetes tipo 2 y de 26 semanas de duración, fue diseñado para evaluar el impacto de la flexibilización en el momento de la administración de la insulina degludec. La insulina degludec se administró de forma alternativa a intervalos entre dosis extremos (entre 8 y 40 h), frente a insulina glargina y degludec administrada al mismo tiempo cada día. La insulina basal fue titulada en base a un objetivo de glucosa en ayunas de entre 71-89 mg/dl (entre 3,9-4,9 mmol/l). La reducción de la HbA1c basal (8,4%) fue similar en los 3 grupos (degludec [ambos] vs. glargina, 1,28 vs 1,26%, respectivamente, $p = \text{NS}$). La frecuencia de hipoglucemias totales (3,6 vs. 3,5 episodios/paciente-año) o nocturna (0,6 vs. 0,8 episodios/paciente-año) fue similar entre degludec (ambos grupos) y glargina. En la figura, el número de episodios son aproximadamente la mitad de los calculados como paciente-año, dado que solo se representa el periodo de 26 semanas del estudio.

Modificado de Meneghini et al.⁶³.

de 2 h (promedio de 4,2 veces en 30 días)⁶⁰. También la obligación de adaptar el estilo de vida al perfil de acción de una insulina determinada, como ocurre con la insulina NPH y las insulinas premezcladas, puede dificultar el manejo de la diabetes. Finalmente, una variabilidad mayor de la esperada en el perfil de acción de la insulina puede también predisponer al paciente a sufrir episodios de hipoglucemia no esperados.

La introducción de los AIAR (lispro, aspart, glulisina) en la clínica supuso un paso adelante en flexibilidad de la terapia insulínica. La posibilidad de administración justo antes, durante o incluso después de las comidas frente a la IRH, que debe administrarse 30-45 min antes de la ingesta, presenta innumerables ventajas. Aunque un estudio reciente en pacientes con DM2 cuestiona esta recomendación general respecto a la IRH, el estudio tiene importantes limitaciones dado que no fue realizado a doble ciego, no hubo seguridad de que los pacientes respetaran exactamente los 20 min de espera recomendados y, además, los pacientes incluidos tenían un importante grado de obesidad ($\text{IMC} \sim 34 \text{ kg/m}^2$) y en consecuencia mayor espesor del tejido subcutáneo, lo cual pudo interferir en la cinética de la absorción de la insulina⁶¹. En un estudio de 6 meses de duración, aspart se asoció a una mejora significativa en la satisfacción con el tratamiento y en la calidad de vida frente a la IRH⁶². La mejora en la satisfacción fue debida fundamentalmente al aumento en la flexibilidad en la dieta y en el tiempo de ocio ($p < 0,0001$). Además, aspart también se asoció con efectos positivos en la reducción del riesgo de hipoglucemia y menor fluctuación de la glucemia.

Los AIAP (glargina, detemir) se acompañan de forma indiscutible con un menor riesgo de hipoglucemia, tanto en pacientes con DM1 como con DM2. Esta característica permite una mayor agresividad en la titulación de insulina y debería posibilitar una mayor flexibilización de los horarios de la ingesta. A pesar de ello, se recomienda que los AIAP actuales (glargina, detemir) se administren en el mismo periodo del día para conseguir un efecto biológico óptimo, una respuesta consistente sobre la glucemia y disminuir la variabilidad glucémica⁶³. Con el nuevo AIAP degludec esta recomendación genérica ha sido superada. Degludec, al tener una duración de acción superior a las 42 h, puede permitir una mayor flexibilidad en la administración, sin comprometer el control glucémico ni la seguridad⁶⁴. Esta ventaja de degludec podría ser de utilidad en aquellos pacientes que se administran glargina o detemir en la cena o antes de acostarse y que con glucemias en ayunas dentro de los objetivos presentan glucemias elevadas antes de la cena del día siguiente.

En pacientes con DM1, la administración de degludec durante 26 semanas en un régimen de inyección variable preestablecido, con un intervalo entre las dosis diarias entre 8-40 h, no resultó en un peor control metabólico ni en un mayor riesgo de hipoglucemia (degludec-horario flexible vs. degludec-horario fijo vs. glargina-horario fijo)⁶⁵. De hecho, incluso con la mayor flexibilización en la administración hubo una reducción del 40% en las hipoglucemias nocturnas con degludec-variable frente a glargina después de 26 semanas. Estos datos se confirmaron también en la fase

de extensión posterior de 26 semanas adicionales, en la que se permitió a los pacientes previamente aleatorizados a un régimen de administración variable/fijo con degludec que siguieran con un régimen de administración variable libre, pero dentro del rango de 8-40 h.

En otro estudio realizado en pacientes con DM2 utilizando un diseño similar (degludec-horario flexible vs. degludec-horario fijo vs. glargina-horario fijo), la administración de degludec en un régimen flexible preestablecido (con inyecciones entre 8-40 h) durante 26 semanas resultó en un control metabólico similar, sin diferencias en el riesgo de hipoglucemia ni en la ganancia de peso frente a los otros 2 comparadores (fig. 2)⁶³. Estos datos confirman los resultados observados con degludec en pacientes con DM1, ofreciendo la posibilidad de la administración de insulina en horario cambiante (ocasionalmente), sin riesgo de comprometer el control metabólico o de exponer al paciente a un riesgo aumentado de hipoglucemia.

Conclusiones

La estrategia terapéutica utilizada y las complicaciones crónicas pueden tener un impacto importante sobre la calidad de vida de los pacientes con diabetes. En la DM1, la mayor flexibilidad en el tratamiento insulínico, una dieta liberalizada y la ausencia de complicaciones crónicas se asocian con un mayor nivel de calidad de vida. La hipoglucemia y el miedo a las hipoglucemias son importantes barreras para alcanzar los objetivos glucémicos. Mejorar la educación terapéutica del paciente, el uso adecuado de la monitorización de la glucemia capilar y la utilización de estrategias terapéuticas que reduzcan el riesgo de hipoglucemia son claves para minimizar el riesgo de hipoglucemia. Los avances en insulino terapia en los últimos años con los análogos de insulina de acción rápida y de acción prolongada han contribuido a reducir aún más el riesgo de hipoglucemia. Degludec, un nuevo análogo de insulina de larga duración, parece reducir aún más y de forma consistente el riesgo de hipoglucemias nocturnas.

Respecto a la flexibilidad en la administración de insulina, la necesidad de inyectar la insulina basal en un momento del día determinado puede complicar en algunos casos la adherencia del paciente y comprometer los objetivos de control. Aunque en general no se recomienda seguir un patrón irregular en el horario de administración de insulina, la mayor flexibilidad en la administración de degludec puede permitir a determinados pacientes con horarios cambiantes, viajes frecuentes, comidas habituales fuera de casa, etc., o simplemente cuando no es posible mantener horarios fijos en la administración de insulina, la posibilidad de seguir manteniendo un excelente control metabólico sin aumento en el riesgo de hipoglucemias.

Conflicto de intereses

El Dr. Ampudia-Blasco ha recibido honorarios de charlas y/o consultoría de Abbott, Bristol-Mayers-Squibb, GSK, LifeScan, Lilly, Madaus, MannKind Corp., Medtronic, Menarini, Merck Farma y Química, S.A., MSD, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, sanofi-aventis, Schering-Plough y Solvay. El Dr. Ampudia-Blasco ha participado en ensayos

clínicos financiados total o parcialmente por Astra-Zeneca, Bayer, GSK, Life-Scan, Lilly, MSD, Novo Nordisk, Pfizer, sanofi-aventis y Servier.

Bibliografía

1. Coffey JT, Brandle M, Zhou H, Marriott D, Burke R, Tabaei BP, et al. Valuing health-related quality of life in diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:2238-43.
2. Peyrot M, Rubin RR, Kruger DF, Travis LB. Correlates of insulin injection omission. *Diabetes Care*. 2010;33:240-5.
3. Rubin RR, Peyrot M. Psychosocial problems and interventions in diabetes. A review of the literature. *Diabetes Care*. 1992;15:1640-57.
4. Bott U, Jörgens V, Grüsser M, Bender R, Mühlhauser I, Berger M. Predictors of glycaemic control in type 1 diabetic patients after participation in an intensified treatment and teaching programme. *Diabet Med*. 1994;11:362-71.
5. Bradley C, Gamsu DS. Guidelines for encouraging psychological well-being: Report of a Working Group of the World Health Organization Regional Office for Europe and International Diabetes Federation European Region St Vincent Declaration Action Programme for Diabetes. *Diabet Med*. 1994;11:510-6.
6. Bott U, Mühlhauser I, Overmann H, Berger M. Validation of a diabetes-specific quality-of-life scale for patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1998;21:757-69.
7. Bron M, Marynchenko M, Yang H, Yu AP, Wu EQ. Hypoglycemia, treatment discontinuation, and costs in patients with type 2 diabetes mellitus on oral antidiabetic drugs. *Postgrad Med*. 2012;124:124-32.
8. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: A report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2013;36:1384-95.
9. UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: Effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia*. 2007;50:1140-7.
10. Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, Ellis JD, Donnan PT, Durrant R, et al. Frequency and predictors of hypoglycaemia in type 1 and insulin-treated type 2 diabetes: A population-based study. *Diabet Med*. 2005;22:749-55.
11. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Incidence and costs of severe hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2002;25:2109-10.
12. Marrett E, Radican L, Davies MJ, Zhang Q. Assessment of severity and frequency of self-reported hypoglycemia on quality of life in patients with type 2 diabetes treated with oral antihyperglycemic agents: A survey study. *BMC Res Notes*. 2011;4:251.
13. Ampudia-Blasco FJ. Síndrome de falta de reconocimiento de la hipoglucemia. Factores de riesgo y tratamiento. *Av Diabetol*. 2009;25:280-6.
14. Cranston I, Lomas J, Maran A, Macdonald I, Amiel SA. Restoration of hypoglycemia awareness in patients with long-duration insulin-dependent diabetes. *Lancet*. 1994;344:283-7.
15. Fanelli C, Pampanelli S, Epifano L, Rambotti AM, di Vincenzo A, Modarelli F, et al. Long-term recovery from unawareness, deficient counterregulation and lack of cognitive dysfunction during hypoglycaemia, following institution of rational, intensive insulin therapy in IDDM. *Diabetologia*. 1994;37:1265-76.
16. White NH, Skor DA, Cryer PE, Levandoski LA, Bier DM, Santiago JV. Identification of type 1 diabetic patients at increased risk for hypoglycemia during intensive therapy. *N Engl J Med*. 1983;308:485-91.
17. Perantie DC, Lim A, Wu J, Weaver P, Warren SL, Sadler M, et al. Effects of prior hypoglycemia and hyperglycemia on cognition in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2008;9:87-95.

18. Jacobson AM, Musen G, Ryan CM, Silvers N, Cleary P, Waberski B, et al. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med*. 2007;356:1842–52.
19. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977–86.
20. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;258:2545–59.
21. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560–72.
22. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360:129–39.
23. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med*. 2010;363:1410–8.
24. Bremer JP, Jauch-Chara K, Hallschmid M, Schmid S, Schultes B. Hypoglycemia unawareness in older compared with middle-aged patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:1513–7.
25. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry Jr CP, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *Lancet*. 2009;301:1565–72.
26. Barendse S, Sing H, Frier BM, Speight J. The impact of hypoglycaemia on quality of life and related patient-reported outcomes in type 2 diabetes: A narrative review. *Diabet Med*. 2012;29:293–302.
27. King P, Kong MF, Parkin H, Macdonald IA, Tattersall RB. Well-being, cerebral function, and physical fatigue after nocturnal hypoglycemia in IDDM. *Diabetes Care*. 1998;21:341–5.
28. Gold AE, MacLeod KM, Deary IJ, Frier BM. Hypoglycemia-induced cognitive dysfunction in diabetes mellitus: Effect of hypoglycemia unawareness. *Physiol Behav*. 1995;58:501–11.
29. Davis RE, Morrissey M, Peters JR, Wittrop-Jensen K, Kennedy-Martin T, Currie CJ. Impact of hypoglycaemia on quality of life and productivity in type 1 and type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2005;21:1477–83.
30. Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Kovatchev BP, Julian DM, Clarke WL. Progressive hypoglycemia's impact on driving simulation performance. Occurrence, awareness and correction. *Diabetes Care*. 2000;23:163–70.
31. Mühlhauser I, Bott U, Overmann H, Wagener W, Jörgens V, Berger M. Liberalized diet in patients with type 1 diabetes. *J Intern Med*. 1995;237:591–7.
32. Sämman A, Mühlhauser I, Bender R, Kloos C, Müller UA. Glycaemic control and severe hypoglycaemia following training in flexible, intensive insulin therapy to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: A prospective implementation study. *Diabetologia*. 2005;48:1965–70.
33. Fanelli CG, Epifano L, Rambotti AM, Pampanelli S, di Vincenzo A, Modarelli F, et al. Meticulous prevention of hypoglycemia normalizes the glycemic thresholds and magnitude of most of neuroendocrine responses to, symptoms of, and cognitive function during hypoglycemia in intensively treated patients with short-term IDDM. *Diabetes*. 1993;42:1683–9.
34. Menéndez Torre E, Tartón García T, Ortega Millán C, Fornos Pérez JA, García Mayor R, López Fernández ML. Recomendaciones 2012 de la Sociedad Española de Diabetes sobre la utilización de tiras reactivas para la medición de la glucemia capilar en personas con diabetes. *Av Diabetol*. 2012;28:3–9.
35. Anderson JH Jr, Brunelle RL, Koivisto VA, Pfützner A, Trautmann ME, Vignati L, et al. Reduction of postprandial hyperglycemia and frequency of hypoglycemia in IDDM patients on insulin-analog treatment. Multicenter Insulin Lispro Study Group. *Diabetes*. 1997;46:265–70.
36. Raskin P, Guthrie RA, Leiter L, Riis A, Jovanovic L. Use of insulin aspart, a fast-acting insulin analog, as the mealtime insulin in the management of patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23:583–8.
37. Lalli C, Ciofetta M, del Sindaco P, Torlone E, Pampanelli S, Compagnucci P, et al. Long-term intensive treatment of type 1 diabetes with the short-acting insulin analog lispro in variable combination with NPH insulin at mealtime. *Diabetes Care*. 1999;22:468–77.
38. Rossetti P, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Costa E, Torlone E, et al. Intensive replacement of basal insulin in patients with type 1 diabetes given rapid-acting insulin analog at mealtime: A 3-month comparison between administration of NPH insulin four times daily and glargine insulin at dinner or bedtime. *Diabetes Care*. 2003;26:1490–6.
39. Zinman B, Tildesley H, Chiasson JL, Tsui E, Strack T. Insulin lispro in CSII: Results of a double-blind crossover study. *Diabetes*. 1997;46:440–3.
40. 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;180:385–97.
41. Jacobsen IB, Henriksen JE, Hother-Nielsen O, Vach W, Beck-Nielsen H. Evidence-based insulin treatment in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;86:1–10.
42. Sanches AC, Correr CJ, Venson R, Pontarolo R. Revisiting the efficacy of long-acting insulin analogues on adults with type 1 diabetes using mixed-treatment comparisons. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;94:333–9.
43. Hermansen K, Davies M, Derenzinski T, Martinez Ravn G, Clauson P, Home P, 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;29:1269–74.
44. Jonassen I, Havelund S, Hoeg-Jensen T, Steensgaard DB, Wahlund PO, Ribel U. Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin. *Pharm Res*. 2012;29:2104–14.
45. Simó R. Nueva insulina basal de acción ultralenta: Insulina degludec. *Av Diabetol*. 2013;29:4–11.
46. Heise T, Nosek L, Böttcher SG, Hastrup H, Haahr H. Ultra-long-acting insulin degludec has a flat and stable glucose-lowering effect in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14:944–50.
47. Heise T, Hermanski L, Nosek L, Feldman A, Rasmussen S, Haahr H. Insulin degludec: Four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14:859–64.
48. Ratner RE, Gough SC, Mathieu C, del Prato S, Bode B, Mersebach H, et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: A pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15:175–84.
49. Heller S, Buse J, Fisher M, Garg S, Marre M, Merker L, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): A phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;379:1489–97.
50. Garber AJ, King AB, del Prato S, Sreenan S, Balci MK, Muñoz-Torres M, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): A phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;379:1498–507.
51. Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, Handelsman Y, Rodbard HW, Johansen T, et al. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a 1-year,

- randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes Care*. 2012;35:2464–71.
52. Novo Nordisk. Insulin degludec and insulin degludec/insulin aspart treatment to improve glycemic control in patients with diabetes mellitus. Briefing Information for the November 8, 2012 Meeting of the Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee. [consultado 5 Oct 2013]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Endocrinologicand-MetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM327017.pdf>. 2012.
 53. U.S. Food and Drug Administration. FDA Briefing Information, Insulin Degludec and Insulin Degludec/Aspart, for the November 8, 2012 Meeting of the Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee. [consultado 5 Oct 2013]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Endocrinologicand-MetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM327015.pdf>. 2012.
 54. Freemantle N, Meneghini L, Christensen T, Wolden ML, Jendle J, Ratner R. Insulin degludec improves health-related quality of life (SF-36®) compared with insulin glargine in people with type 2 diabetes starting on basal insulin: A meta-analysis of phase 3a trials. *Diabet Med*. 2013;30:226–32.
 55. Randløv J, Poulsen JU. How much do forgotten insulin injections matter to hemoglobin A1c in people with diabetes? A simulation study. *J Diabetes Sci Technol*. 2008;2:229–35.
 56. Morris AD, Boyle DIR, McMahon AD, Greene SA, MacDonaald TM, Newton RW, et al. Adherence to insulin treatment, glycaemic control, and ketoacidosis in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet*. 1997;350:1505–10.
 57. Cramer JA, Pugh MJ. The influence of insulin use on glycemic control: How well do adults follow prescriptions for insulin? *Diabetes Care*. 2005;28:78–83.
 58. Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LF, Schumm-Draeger P-M. Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. *Diabet Med*. 2012;29:682–9.
 59. Donnelly LA, Morris AD, Evans JM, DARTS/MEMO Collaboration. Adherence to insulin and its association with glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *QJM*. 2007;100:345–50.
 60. Brod M, Rana A, Barnett AH. Adherence patterns in patients with type 2 diabetes on basal insulin analogues: Missed, mistimed and reduced doses. *Curr Med Res Opin*. 2012;28:1933–46.
 61. Müller N, Frank T, Kloos C, Lehmann T, Wolf G, Müller UA. Randomized crossover study to examine the necessity of an injection-to-meal interval in patients with type 2 diabetes and human insulin. *Diabetes Care*. 2013;36:1865–9.
 62. Bott U, Ebrahim S, Hirschberger S, Skovlund SE. Effect of the rapid-acting insulin analogue insulin aspart on quality of life and treatment satisfaction in patients with type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2003;20:626–34.
 63. Meneghini L, Atkin SL, Gough SC, Raz I, Blonde L, Shestakova M, et al. The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: A 26-week, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36:858–64.
 64. Meneghini LF, Miranda-Palma B. Insulin degludec: A novel ultralong-acting basal insulin for use in type 1 and 2 diabetes. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2012;7:9–14.
 65. Mathieu C, Hollander P, Miranda-Palma B, Cooper J, Franek E, Russell-Jones D, et al. Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN: Flex T1): A 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:1154–62.