



EDITORIAL

¿Sabemos ya cuál es la pauta de insulinización más adecuada para el paciente con diabetes tipo 2?

Has the most appropriate insulin regimen in type 2 diabetes been established yet?

Ana María Wágner*

Sección de Endocrinología y Nutrición, Complejo Universitario Hospitalario Insular Materno-Infantil, Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas, España

Recibido el 30 de noviembre de 2009; aceptado el 10 de diciembre de 2009

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad progresiva en la que se produce un deterioro continuo de la función secretora de la célula beta. Esto lleva a que muchos pacientes que durante los primeros años de enfermedad han podido controlarse adecuadamente con medidas de estilo de vida y agentes orales precisen tratamiento con insulina¹.

Las guías internacionales recomiendan iniciar la insulinización con una monodosis de insulina intermedia nocturna o un análogo de acción prolongada nocturno o matutino². No obstante, un metaanálisis pone en duda tales recomendación y práctica³ y, por otro lado, un reciente estudio de intervención contradice los resultados del metaanálisis⁴. El metaanálisis mencionado compara distintas pautas en pacientes con DM2 que nunca han sido tratados con insulina³ y el estudio de intervención es el seguimiento a 3 años del ensayo 4T, que compara tres pautas de insulinización con análogos en pacientes con DM2 insuficientemente controlados (glucohemoglobina [HbA_{1c}] > 7%) con dosis máximas toleradas de sulfonilureas y metformina⁴.

El metaanálisis de Lasserson et al se publicó en *Diabetología* en octubre de 2009 y, según el resumen y los métodos,

incluye 22 estudios que aleatorizaron a más de 4.000 pacientes con DM2³. Los autores concluyen que se puede obtener mayores reducciones de HbA_{1c} si se inicia la insulinización con mezclas de insulina rápida e intermedia (bifásica, en sus distintas variantes) o con insulinas prandiales (rápidas) que si se hace con una pauta basal (NPH, glargina o detemir).

La mayor parte de las conclusiones se basan en cinco estudios que comparan lo que llaman pauta basal frente a bifásica, siete estudios que comparan prandial y basal y tres que comparan prandial y bifásica, bastantes menos que los 22 ensayos clínicos anunciados en el resumen.

Los autores valoran la calidad de los estudios incluidos según la escala de Jadad⁵, por la que un estudio puede obtener un máximo de 5 puntos, en caso de que sea ciego y aleatorizado, se describan adecuadamente la aleatorización, el enmascaramiento y las pérdidas durante el estudio. Los autores añaden un punto en caso de que el análisis de los resultados haya sido por "intención de tratar". Es decir, si se analizan los resultados según el grupo al que fueron asignados los pacientes independientemente de si siguen el tratamiento o no. Por lo tanto, la puntuación máxima para un estudio según esos autores podría llegar hasta 6. La calidad de los ensayos incluidos es baja (media-n, 3 [2-5]), a pesar de una puntuación un tanto generosa por parte de los investigadores. Dado que ninguno de estos ensayos era ciego, la puntuación máxima esperada sería 4

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: awagner@dcmq.ulpgc.es (A.M. Wágner).

(3 puntos de Jadad y 1 punto adicional por el análisis por intención de tratar), pero los autores otorgan 5 puntos a dos de esos estudios. Uno de ellos, el mayor ensayo incluido en el metaanálisis, tiene entre sus autores a dos de los coautores del mencionado metaanálisis (Holman y Farmer)⁶ y ha publicado ya sus resultados a 3 años⁴, bien distintos de los incluidos en el metaanálisis de Lasserson et al³. De hecho, dado el peso del estudio 4T en el metaanálisis, si se incluyeran los resultados a 3 años, la superioridad de las otras dos pautas de insulina frente a la basal probablemente desaparecería.

Las dosis de insulina con la pauta "basal" eran constantemente menores que las de las otras pautas en los estudios que comunicaban dicha información. En la discusión, no se pone énfasis en ese hecho, a pesar de que la infradosificación de la insulina basal probablemente haya tenido un papel importante en los resultados obtenidos, tal y como se propuso tras la publicación del primer año de seguimiento del estudio 4T⁷. Además, en el mismo análisis se incluyen todas las insulinas basales como si fueran equipotentes, a pesar de que se requieren dosis más altas de detemir que de NPH⁸ o glargin⁹ para obtener resultados equivalentes.

El segundo estudio publicado recientemente describe los resultados a 3 años del mismo ensayo 4T⁴, que incluyó a 708 pacientes con DM2, con una mediana de 9 años de evolución y una HbA_{1c} inicial del 8,6%. Los investigadores compararon la HbA_{1c} (resultado principal) con tres pautas distintas de insulinización con análogos de Novo Nordisk: basal (detemir una o dos veces al día), prandial (insulina aspártica tres veces al día) o bifásica (mezcla al 30% de aspártica y el 70% de intermedia, dos veces al día), que se modificaban según los controles glucémicos. Si la HbA_{1c} era superior al 10% en una ocasión, superior al 8% en dos ocasiones en el primer año (tras las primeras 24 semanas del inicio) o superior al 6,5% a partir del segundo año, independientemente del perfil glucémico, se añadía una segunda insulina (prandial tres veces al día, prandial antes de la comida o insulina basal, según el grupo asignado inicialmente, respectivamente). Al final del estudio, el 68% de los que empezaron con bifásica, el 74% de los que empezaron con prandial y el 82% de los que empezaron con basal recibían, además, un segundo tipo de insulina. Por lo tanto, los grupos denominados "prandial" y "basal" recibían un tratamiento muy parecido a los 3 años de seguimiento, quizás con distintas proporciones de insulina rápida y lenta (aunque no se especifica en el artículo). La HbA_{1c} final fue similar (6,9%) en los tres grupos, aunque con menos hipoglucemias y menor ganancia de peso en el grupo "basal", menor dosis de insulina en el bifásico, mayor mortalidad cardiovascular y abandonos en el grupo prandial y mayor frecuencia de eventos adversos graves en el bifásico. Los autores concluyen que la insulinización debería llevarse a cabo con insulina basal y progresar a un patrón basal-prandial.

El estudio tiene la fortaleza de ser largo (3 años) y haber logrado un buen control glucémico con una incidencia relativamente baja de hipoglucemias. Esto a pesar de que ni la primera ni la segunda pauta de insulina se escogían según el perfil glucémico del paciente y que, al parecer, no se tuvo en cuenta la distribución de la dieta. No podemos de-

cir que la conclusión final de los autores esté basada en los resultados descritos, pero probablemente sí podemos afirmar que empezar con una monodosis de insulina intermedia/lenta es más conveniente que empezar con 3 dosis, a pesar de que los resultados del primer año del estudio no lo indiquen, probablemente debido a una infradosificación de esta última pauta. Por otro lado, la rigidez de la pauta bifásica, que consistía en una mezcla fija del 30% de insulina rápida y el 70% de intermedia (también independientemente del perfil glucémico del paciente), sin modificación en la distribución de los hidratos de carbono, posiblemente limitó su dosificación óptima (la dosis diaria final de esta pauta fue de 0,79 UI/kg, frente a cerca de 1 UI/kg de las otras dos pautas).

Por lo tanto, la aparente contradicción entre los dos estudios descritos probablemente se deba a la disparidad en los resultados a 1 y a 3 años del estudio 4T^{4,6}. Si Lasserson et al repitieran el metaanálisis con los resultados actualizados del estudio 4T, probablemente sus conclusiones cambiarían a favor de la insulinización basal.

Con vistas a la aplicación clínica, probablemente estos estudios ocasionen pocos cambios respecto a la práctica habitual. Conviene enfatizar la importancia de adaptar la pauta de insulina a las necesidades del paciente. Una pauta de insulinización basal sería de elección en sujetos con hiperglucemia en ayunas para inhibir la producción hepática nocturna de glucosa, mientras que de las insulinas rápidas preprandiales se esperaría que cubrieran las glucemias prandiales y contrarrestaran la inadecuada respuesta insulínica a la ingesta. De hecho, las características del paciente (incluido su perfil glucémico), la distribución de las comidas y las modificaciones de las dosis de insulina son factores fundamentales para obtener un control óptimo con el mínimo riesgo de hipoglucemias. En la mayoría de los pacientes, la pauta más adecuada probablemente siga siendo la monodosis nocturna de insulina NPH, tal y como recomiendan las guías del Instituto Nacional de Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE)¹⁰ y la progresión a pautas más complejas (segunda dosis matutina, mezclas o combinación de insulina rápida preprandial e insulina intermedia/lenta una o dos veces al día) según las necesidades de cada paciente. No debemos olvidar que, en el momento de insulinizar al paciente con DM2, éste en general aún tiene cierta producción endógena de insulina y, por lo tanto, no será necesaria una sustitución tan precisa como en la DM1, en la que el control de la glucemia depende exclusivamente de la insulina exógena. El concepto de tratamiento intensificado en la DM2 debe ir más encaminado a la combinación de un control óptimo de la glucemia (utilizando una pauta lo más sencilla posible) con un manejo adecuado de los demás factores de riesgo que en la insulinización con múltiples dosis de insulina (en pauta basal-prandial) de forma indiscriminada.

Conflictos de intereses

La autora ha recibido ayudas para asistencia a cursos o congresos de Novo Nordisk, Eli Lilly y Sanofi Aventis. No existen otros conflictos de intereses relacionados con el contenido del artículo.

Bibliografía

1. Matthews DR, Cull CA, Stratton IM, Holman RR, Turner RC. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. UKPDS 26: Sulphonylurea failure in non-insulin-dependent diabetic patients over six years. *Diabet Med.* 1998;15:297-303.
2. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al; American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia.* 2009;52:17-30.
3. Lasserson DS, Glasziou P, Perera R, Holman RR, Farmer AJ. Optimal insulin regimens in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *Diabetologia.* 2009;52:1990-2000.
4. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, Levy JC, Darbyshire JL, Keenan JF, et al; for the 4-T Study Group. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;361:1736-47.
5. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized controlled trials: development of a checklist. *BMJ.* 1996;312:670-4.
6. Holman R, Thorne K, Farmer A, Davies MJ, Keenan JF, Paul SK, et al; for the 4-T Study Group. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2007;357:1716-30.
7. Dagdelen S. Addition of insulin to oral agents in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:1197.
8. Brunner GA, Sendhofer G, Wutte A, Ellmerer M, Søgaard B, Siebenhofer A, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of long-acting insulin analogue NN304 in comparison to NPH insulin in humans. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2000;108:100-5.
9. Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Schernthaner G. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2008;51:408-16.
10. National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes [citado 18 Nov 2009]. Disponible en: www.nice.org.uk/CG87ShortGuideline