

# Insulinización basal y enfermedad aterosclerótica en la diabetes mellitus tipo 2

Alberto Calderón<sup>a</sup>, Carlos Escobar<sup>b</sup>, Paloma Montoro<sup>a</sup> y Vivencio Barrios<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Centro Sanitario Rosa Luxemburgo. Área Sanitaria 5. Madrid. España.

<sup>b</sup>Instituto de Cardiología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

---

Las complicaciones macrovasculares son la causa principal de morbilidad y mortalidad en la diabetes mellitus tipo 2. Y como sustrato fundamental se encuentra la enfermedad aterosclerótica, que en el paciente diabético tiene unas características diferenciadas y responde peor al tratamiento. Por ello, la prevención de la macroangiopatía diabética debe ser la principal estrategia para estos pacientes. Si bien ha quedado demostrado que la mejora del control metabólico ( $HbA_{1c} < 8\%$ ) disminuye la incidencia de complicaciones microvasculares, ello no ocurre igualmente para la enfermedad aterosclerótica, debido, en parte, al carácter multifactorial de ésta. Por tanto, es necesario un control metabólico más estricto y desde las fases iniciales de la diabetes, e incluso en los estados prediabéticos. En este contexto, la insulinización basal es una alternativa fisiológica, que puede permitir enlentecer el deterioro de la célula beta, mejorar el control metabólico y, posiblemente, reducir la incidencia de episodios cardiovasculares. La mayoría de los estudios de insulinización basal se han realizado con insulina glargina, que ha demostrado ser al menos igual de eficaz que otras insulinas, pero con una reducción significativa de efectos adversos, en concreto de las hipoglucemias graves y las hipoglucemias nocturnas.

*Palabras clave:*

Diabetes mellitus tipo 2. Insulinización basal. Insulina glargina.

## BASAL INSULINIZATION AND ATHEROSCLEROTIC DISEASE IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Macrovascular complications are the main cause of morbidity and mortality in type 2 diabetics. And as the fundamental substrate we find atherosclerosis, which in the diabetic patient has characteristic differentiations and a worse response to treatment. This is the principal reason why diabetic macroangiopathy prevention is our main goal in these patients. It has been proved that good metabolic control reduces microvascular complications, however, this does not occur with atherosclerosis most likely due to a multifactorial origin. We need a more strict metabolic control in the initial phases of diabetes and even in the pre-diabetes stages. In this context basal insulinization is a physiological alternative that may allow a slower deterioration of beta cells, a better metabolic control and even a decrease in the incidence of cardiovascular events. The majority of the basal insulinization studies have been undertaken with Glargine Insulin, which has proved to be at least as effective as other insulins, but with a significant reduction in adverse events, especially severe hypoglycemias and night hypoglycemias.

*Key words:*

Type 2 diabetes mellitus. Basal insulin. Glargine insulin.

---

Correspondencia: Dr. V. Barrios Alonso.  
Instituto de Cardiología. Hospital Ramón y Cajal.  
Ctra. Colmenar, km 9.100. 28034 Madrid. España.  
Correo electrónico: vbarriosa@meditex.es;  
vbarrios.hrc@salud.madrid.org

Recibido el 10-9-2007 y aceptado el 25-9-2007.

La cardiopatía coronaria, la enfermedad cerebrovascular y la arteriopatía periférica son la causa principal de morbilidad y mortalidad en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2)<sup>1</sup>. Se estima que el riesgo relativo de tener enfermedad coronaria es de 1,5-2,5 y de 4 veces superior para los varones y

mujeres diabéticas, respectivamente, en comparación con la población no diabética<sup>2</sup>. Asimismo, tanto la glucemia basal alterada (GBA), como la tolerancia anómala a la glucosa (TAG), se asocian a una incidencia mayor de complicaciones cardiovasculares<sup>3</sup>. Tanto la diabetes como los estados prediabéticos son factores independientes de aterosclerosis acelerada, sustrato fundamental de las complicaciones macrovasculares. Además, con frecuencia, la diabetes se asocia con otros factores de riesgo aterogénicos, lo que incrementa aún más el riesgo cardiovascular. El resultado es la aparición de las complicaciones ateroscleróticas en edades más tempranas en la población diabética, que tienen una extensión difusa por el árbol cardiovascular y responden peor al tratamiento.

Por lo tanto, el tratamiento de la enfermedad aterosclerótica en el paciente con DM2 debe ser multifactorial. La eficacia del control estricto de la presión arterial, el tratamiento de la dislipemia diabética y el cese del hábito tabáquico han demostrado reducir la incidencia de las complicaciones macrovasculares<sup>4,6</sup>. La evidencia disponible, a partir de los estudios epidemiológicos y de intervención, en los beneficios del control glucémico en la incidencia de la enfermedad aterosclerótica, no es tan concluyente, si bien es cierto que, en la mayoría de estos estudios, el control glucémico ha distado mucho de ser óptimo<sup>7,8</sup>. La mejora de este control metabólico es, por tanto, un objetivo prioritario en el tratamiento de la DM2. Por ello, las directrices actuales recomiendan alcanzar valores de control glucémico próximos a la normalidad, así como realizar una intervención terapéutica lo más pronto e intensiva posible, siempre y cuando el paciente la pueda asumir<sup>9,10</sup>. La insulización basal temprana es una estrategia terapéutica de instauración reciente, que permite mejorar el control glucémico y, al menos teóricamente, podría reducir la incidencia de las complicaciones cardiovasculares de la DM2.

### Fundamentos de la insulización basal

En las fases iniciales de la evolución de la DM2, y antes de llegarse al diagnóstico, hay un estado de resistencia insulínica íntimamente ligado con la obesidad abdominal. Como consecuencia, las células beta del páncreas deben aumentar la producción de insulina para poder mantener el equilibrio del metabolismo de los hidratos de carbono. El resultado es un hiperinsulinismo compensador que, si bien permite mantener en valores normales la glucemia basal, no suele ser suficiente para regular la sobrecarga hidrocarbonada de la dieta (fig. 1).

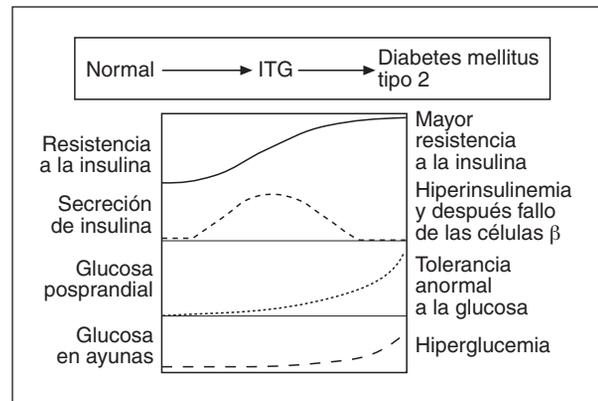


Figura 1. Relación entre la resistencia insulínica y la disfunción de las células beta determinada por el control glucémico y la secreción de insulina. Adaptada de International Diabetes Center (IDC). Minneapolis (Estados Unidos). ITG: tolerancia anómala a la glucosa.

En esta fase, puede llegarse al diagnóstico de diabetes a partir de una sobrecarga oral de glucosa (SOG). A medida que el proceso evoluciona, la capacidad de respuesta del páncreas decrece y el hiperinsulinismo es insuficiente para mantener la glucemia basal dentro de los límites normales. En esta fase, que suele ser habitualmente cuando se diagnostica la DM2, el porcentaje de células beta del páncreas se ha reducido como mínimo en un 50% (fig. 2). En la evolución posterior, la tendencia natural es que la reserva insulínica continúe disminuyendo, de modo que, a los 10 años, más del 75% de los pacientes necesita utilizar insulina para controlar la glucemia<sup>11</sup>.

A diferencia de otras alternativas terapéuticas, la implantación de una estrategia de insulización basal, sobre todo si se realiza en las fases iniciales de la evolución de la DM2, pretende preservar el deterioro acelerado de la célula beta pancreática, derivado de la situación de resistencia insulínica. De este modo, sería posible reducir la sobrecarga secretora del páncreas, y prolongar en el tiempo la vida media de las células beta. Como resultado, cabría esperar un control metabólico más estricto, incluida la hiperglucemia posprandial y, consecuentemente, una reducción en la incidencia de las complicaciones macrovasculares. Desde el punto de vista clínico, la insulización basal consiste en la administración exógena de una sola dosis diaria de insulina, generalmente nocturna, que permita compensar la secreción basal del páncreas, deteriorada en la DM2. En el momento actual, hay 3 tipos de insulina que se pueden utilizar con esta función.

Por un lado, la NPH (*Neutral Protamine Haeg-dorn*) se comercializó hace más de 30 años con

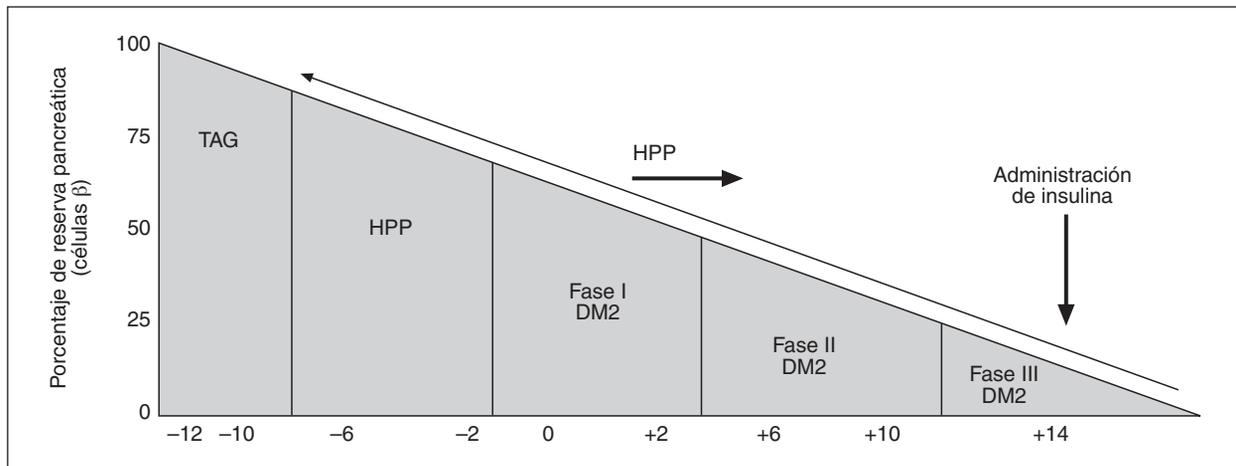


Figura 2. Evolución natural de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). La pérdida de células beta secretoras de insulina comienza unos 10 años antes de que la enfermedad se manifieste clínicamente. HPP: hiperglucemia posprandial; TAG: tolerancia anómala a la glucosa.

otras indicaciones y, recientemente, se ha utilizado para la insulinización basal. Su principal limitación es que su efecto no cubre las 24 h del día, oscilando entre 3 y 16 h, con un pico máximo entre las 4 y las 6 h.

En los últimos años, se han comercializado los análogos de la insulina de acción prolongada, como la glargina y el levemir. La mayor parte de la evidencia clínica en insulinización basal procede de los estudios realizados con insulina glargina, por lo que revisaremos a continuación sus características farmacológicas y su aplicabilidad en la práctica clínica.

### Insulinización basal con insulina glargina

#### Características farmacológicas

La insulina glargina es un análogo de la insulina, recombinante, con una duración de acción de 24 h. La modificación de 3 aminoácidos en las cadenas A y B de la insulina humana permite que la insulina glargina, al inyectarla por vía subcutánea, forme unos microprecipitados amorfos, a partir de los cuales se libere de forma constante<sup>12</sup>. Este mecanismo de acción permite 2 efectos fundamentales:

1. Secreción constante de insulina durante 24 h, similar a la secreción basal del páncreas en condiciones normales<sup>13</sup>.
2. Ausencia de picos absorbivos<sup>14</sup> que, junto a la liberación prolongada, disminuye la incidencia de hipoglucemias.

En comparación con la insulina NPH, el comienzo de acción es más lento, pero su duración es más prolongada<sup>15</sup>. Se ha comprobado que tanto la

variabilidad intraindividual, como interindividual, son menores para la glargina que para la NPH y otras insulinas lentas o ultralentas<sup>16</sup>.

Los efectos de la insulina glargina son:

1. Descenso progresivo de la glucemia durante 24 h. Se ha demostrado que el lugar de inyección, ya sea abdomen, extremidades superiores o inferiores, no afecta a la absorción de glargina<sup>14</sup>. Algunos estudios han demostrado también que la absorción no se afecta por el grado de grasa subcutánea.
2. Inhibición de la lipólisis y proteólisis, que incrementa la síntesis proteica<sup>17</sup>.
3. Reducción de los valores plasmáticos de ácidos grasos libres<sup>18</sup>.

### Eficacia terapéutica de insulina glargina en la insulinización basal de la diabetes mellitus tipo 2

Se han diseñado diferentes estudios para evaluar la eficacia de la insulinización basal con glargina en el tratamiento de la DM2. Se ha analizado su utilidad asociada a uno o más antidiabéticos orales, se ha comparado su eficacia frente al tratamiento estándar con antidiabéticos orales (ADO), e igualmente se ha contrastado su eficacia y seguridad con otras formulaciones de insulina, fundamentalmente NPH e insulinas mixtas. Los resultados de estos estudios han permitido que en el último consenso de la European Association for the Study of Diabetes/American Diabetes Association de 2006<sup>9</sup>, se considere la insulinización basal en el segundo escalón de tratamiento, y al mismo nivel que otras alternativas, como las glitazonas o las sulfonilureas, para los pacientes en los que no

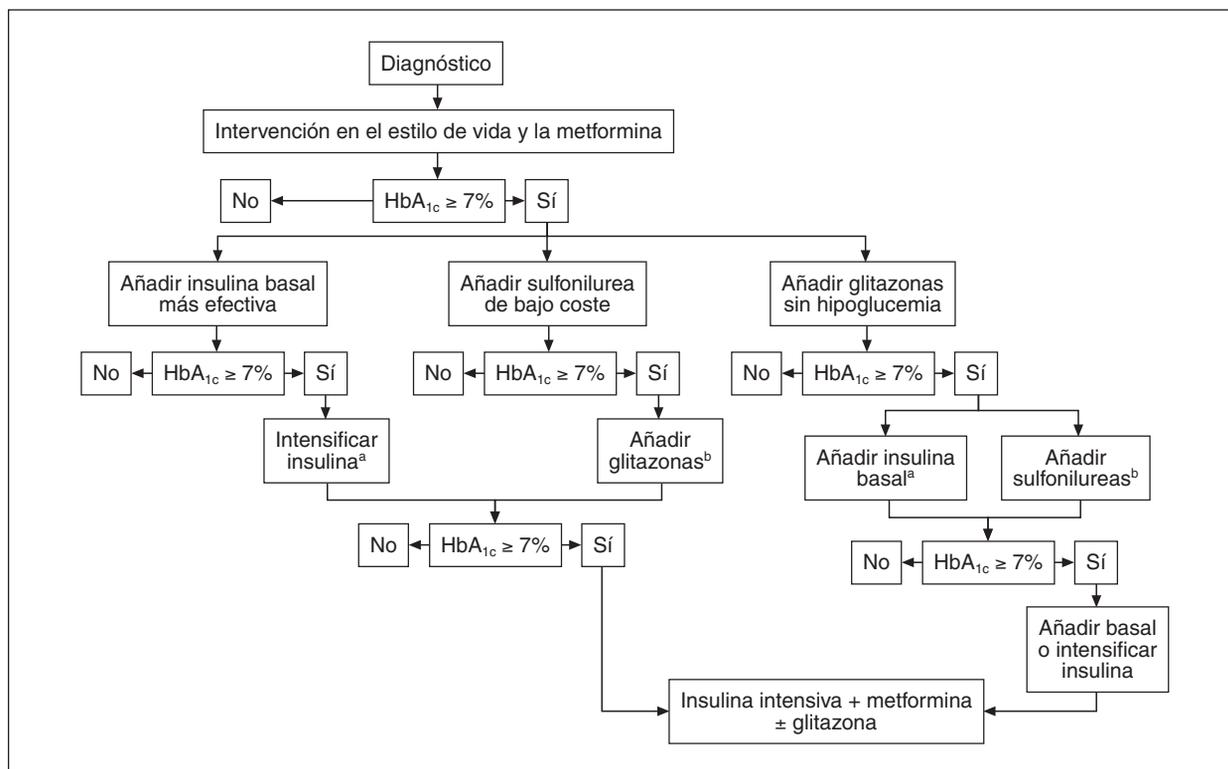


Figura 3. Algoritmo terapéutico de la diabetes mellitus tipo 2. Consenso de la European Association for the Study of Diabetes/American Diabetes Association 2006. HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada.

<sup>a</sup>Controlar la HbA<sub>1c</sub> cada 3 meses, y si la HbA<sub>1c</sub> es < 7%, controlarla cada 6 meses.

<sup>b</sup>Aunque se pueden utilizar 3 agentes orales de forma simultánea, el tratamiento con insulina es preferible por ser más eficaz y económico.

Tomada de Nathan et al<sup>9</sup>.

se logra un control adecuado mediante las modificaciones del estilo de vida y la metformina (fig. 3).

#### Estudios de comparación frente a tratamiento estándar

El estudio INSIGHT<sup>19</sup> se diseñó para comparar el grado de control metabólico entre una estrategia basada en la adición de insulina glargina al tratamiento habitual con ADO, frente a una estrategia de intensificación del tratamiento oral. Se incluyó a pacientes con DM2 no controlados (HbA<sub>1c</sub> > 7%) en tratamiento estable durante los 3 meses previos a la inclusión con 0, 1 o 2 agentes orales. El diseño del estudio se realizó en abierto, y se incluyó a unos 200 pacientes por grupo, con una duración de 24 semanas. Los resultados mostraron que la adición de insulina glargina al tratamiento previo mejoraba el control metabólico, en comparación con el grupo control. Los pacientes del grupo glargina alcanzaban antes el objetivo principal del estudio (2 valores consecutivos de HbA<sub>1c</sub> < 6,5%), que el grupo de intensificación con agentes orales (p < 0,05). Este resultado era más consistente después

de ajustar por los valores basales de HbA<sub>1c</sub> y por número de agentes orales. El porcentaje de pacientes que alcanzaban el objetivo primario, así como el descenso absoluto de HbA<sub>1c</sub>, fueron significativamente mejores en el grupo de glargina (el 17,5 frente al 10,1%; p = 0,032, y el 1,55 frente al 1,25%; p < 0,05, respectivamente) (fig. 4).

Aun no siendo un estudio de comparación con tratamiento estándar, los beneficios de la adición de insulina glargina en condiciones de práctica clínica se han evaluado en un estudio observacional<sup>25</sup> donde se incluyó a más de 12.000 pacientes con DM2 no controlados con diferentes combinaciones de ADO. La titulación de glargina se realizó según criterio médico, y se analizaron los cambios en la HbA<sub>1c</sub> a los 3 y 9 meses y a los 20 meses en 2.721 pacientes incluidos en el subestudio de extensión. Si bien el estudio presenta la limitación de no disponer de grupo control, se pueden resaltar 2 resultados relevantes. En primer lugar, el descenso de 1,7% en la HbA<sub>1c</sub> a los 3 meses de tratamiento (HbA<sub>1c</sub> basal del 8,7%) se mantuvo tanto a los 9

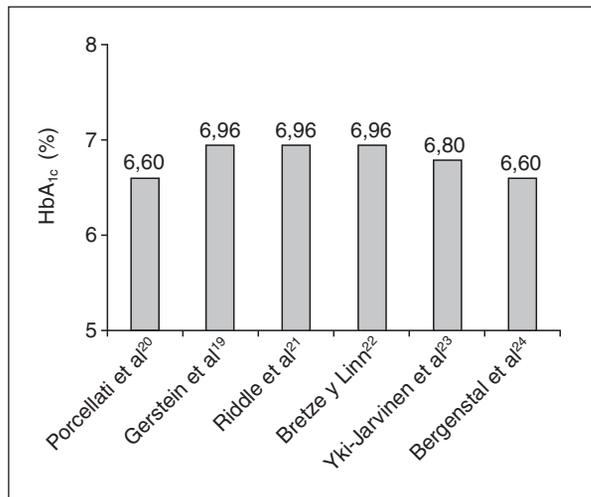


Figura 4. Grado de control metabólico expresado como cifra de hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) final en diferentes estudios de insulinización basal con glargina.

(1,9%) como a los 20 meses. Y en segundo lugar, la mejora del control metabólico fue independiente del índice de masa corporal, y el descenso de la HbA<sub>1c</sub> a los 20 meses fue similar en pacientes con normopeso (-1,5%), sobrepeso (-1,7%), obesidad (-1,7%) y obesidad mórbida (-1,7%).

Los beneficios de la insulinización basal frente al tratamiento estándar podrán ser definitivamente aclarados en los próximos años cuando se conozcan los resultados del estudio ORIGIN<sup>26</sup>, actualmente en marcha. Se trata de un ensayo clínico en abierto de prevención primaria, de diseño factorial 2 × 2 (glargina y ácidos omega 3) de 48 meses de duración. El objetivo principal es comparar la incidencia de episodios cardiovasculares mayores entre el grupo en tratamiento con glargina y el grupo de tratamiento estándar en una población de pacientes prediabéticos o diabéticos, de reciente diagnóstico, con factores de riesgo cardiovascular asociados. En el grupo de tratamiento con glargina, se establecen unos valores de control estrictos (glucemia basal < 95 mg/dl), mientras que en el grupo de tratamiento estándar se siguen los criterios basados en las guías vigentes. También será realmente interesante el análisis de la seguridad de ambos tratamientos, y en concreto, la incidencia de hipoglucemias graves, más aun teniendo en cuenta que en la rama de glargina el control glucémico es muy estricto.

#### Estudios de comparación con otras insulinas

Se han diseñado muchos estudios para evaluar la eficacia y la seguridad de la insulina glargina con otros tipos de insulina, tanto en monoterapia

como en combinación con agentes orales. Rosentock et al<sup>27</sup>, en un ensayo durante 28 semanas, compararon la eficacia y la seguridad de 1 dosis nocturna de glargina con 1 o 2 dosis de NPH en pacientes con DM2 no controlados con NPH y aleatorizados 1:1 a cada una de las ramas. Aunque el descenso de la HbA<sub>1c</sub> y la glucemia basal no mostró diferencias entre ambos grupos de tratamiento, sí fue relevante que el porcentaje de hipoglucemias graves fuera significativamente menor en el grupo de insulina glargina.

Posteriormente se confirmó la menor incidencia de hipoglucemias en el estudio Treat-to-Target<sup>21</sup>, donde se comparó la eficacia y la seguridad de la glargina y la NPH añadidas al tratamiento con agentes orales en pacientes no controlados. Tanto el porcentaje de hipoglucemias sintomáticas, como el porcentaje de hipoglucemias confirmadas por debajo de 72 y 56 mg/dl, fueron un 21, 29 y 41% menores, respectivamente, en la rama de glargina. Aunque ambos grupos obtuvieron un control metabólico similar, el porcentaje de pacientes que alcanzó una HbA<sub>1c</sub> < 7% en ausencia de hipoglucemias fue significativamente mayor en la rama de glargina. Los resultados de ambos estudios ponen de manifiesto que, cuando se plantean objetivos de control glucémico estrictos, el porcentaje de hipoglucemias, en especial las graves y/o nocturnas, es mayor con NPH. La menor duración de acción de la NPH, así como su pico máximo de acción entre 6-8 h, explicarían al menos parcialmente estos resultados.

La combinación de una dosis de insulina con agentes orales es el concepto fundamental de la estrategia de insulinización basal. Dos estudios han comparado glargina y NPH y, en ambos, el control metabólico ha sido mejor en la rama de glargina. En el estudio de Fritsche et al<sup>28</sup>, se compararon 2 estrategias de insulina glargina y glibeprida 3 mg con insulina NPH más glibeprida 3 mg. En general, los grupos de glargina obtuvieron un control metabólico mejor medido por el descenso de la HbA<sub>1c</sub>, así como una incidencia menor de hipoglucemias que la rama de NPH. Sin embargo, el resultado más relevante fue que, en el grupo que se inyectaba la insulina glargina por la mañana, tanto el descenso de la HbA<sub>1c</sub>, como la incidencia de hipoglucemias era menor que en el grupo de insulina inyectada por la noche y en el grupo de NPH. El máximo efecto de la combinación de insulina matutina y glibeprida sería durante las primeras 12 h, lo que podría mejorar el control glucémico durante el período de más variabilidad metabólica. Es también un hecho que la hipoglucemia nocturna es

uno de los efectos adversos más temidos por pacientes y médicos. El ajuste de dosis en las ramas de insulina glargina nocturna y NPH podría ser, por este motivo, menos riguroso. Sin embargo, aunque la dosis de insulina glargina inyectada por la mañana fue ligeramente superior, la diferencia no fue clínicamente relevante. Posteriormente, se confirmó la mayor eficacia de la combinación de glargina y sulfonilureas del estudio de Fritsche et al<sup>28</sup>, al menos parcialmente, para la asociación con metformina. En el estudio LANMET<sup>29</sup>, la combinación de glargina y metformina produjo inicialmente (3 meses) un mayor descenso de la glucemia basal y, al finalizar el estudio (9 meses), mejoró las cifras de glucemia antes de la cena en comparación con la asociación de NPH y metformina. El control metabólico medido por la HbA<sub>1c</sub> fue similar en ambos grupos, así como la glucemia basal a los 9 meses.

La insulinización basal también se ha comparado con la utilización de insulina mixta (30/70). En el estudio de Janka et al<sup>30</sup>, la combinación de glargina y agentes orales se mostró más eficaz que la estrategia basada en insulina 30/70 en 2 dosis. La rama de glargina obtuvo descensos significativos, en comparación con el grupo control, para el descenso de la HbA<sub>1c</sub> (-1,64 frente a -1,31;  $p = 0,0003$ ) y la glucemia basal (-17 mg/dl para la diferencia ajustada). Asimismo, el porcentaje de pacientes que alcanzaron el objetivo de control (HbA<sub>1c</sub> < 7%) en ausencia de hipoglucemia fue superior (el 45,5 frente al 28,6%;  $p = 0,0013$ ). Estos resultados no se confirmaron en un estudio posterior realizado por Raskin et al<sup>31</sup>, donde el grado de control metabólico fue mejor en la rama de insulina mixta más agentes orales, que en la rama de glargina más agentes orales. En este segundo estudio, la rama de insulina mixta se combinaba con agentes orales, circunstancia que no se daba en el estudio de Janka et al<sup>30</sup>, lo que puede explicar en parte las diferencias. Además, la dosis de insulina glargina en el estudio de Raskin et al<sup>31</sup> fue muy inferior a la de insulina mixta y a la de insulina glargina del estudio de Janka et al<sup>30</sup>, lo cual no se justificó por un aumento de efectos adversos (hipoglucemias).

Un estudio reciente ha comparado la eficacia de glargina y rosiglitazona cuando se asocian al tratamiento con 2 agentes orales. El descenso de la HbA<sub>1c</sub> a los 3 meses fue significativamente mayor en la rama de glargina ( $p < 0,05$ ), mientras que el control de la glucemia a largo plazo (24 semanas) mostró una tendencia a ser mejor también en el grupo de glargina<sup>32</sup>. A la vista de la evidencia mostrada por los diferentes estudios, podemos afirmar que la insulinización basal con insulina glargina es

una estrategia con una eficacia igual o superior a otras alternativas, como NPH o insulinas mixtas en el paciente con DM2, tanto si está en tratamiento con agentes orales, como si no. En la mayoría de los estudios en los que se ha utilizado la insulinización basal con glargina, el valor de la HbA<sub>1c</sub> ha sido inferior al 7%, lo que se corresponde con un control metabólico adecuado (fig. 4). Asimismo, todos los estudios muestran, de forma consistente, que cuando se establecen objetivos de control metabólico moderadamente estrictos, el porcentaje de pacientes que los alcanzan en ausencia de hipoglucemias es superior cuando se utiliza insulina glargina que cuando se eligen otras insulinas.

### Seguridad de la insulina glargina

La hipoglucemia es el efecto adverso más temido por médicos y pacientes tratados con insulina. Es un factor determinante no sólo en el inicio de la insulinización, sino también en el cumplimiento terapéutico, y consecuentemente en el grado de control metabólico. La mayoría de los estudios han demostrado una incidencia menor de hipoglucemias con insulina glargina en comparación con la NPH, en especial en las hipoglucemias nocturnas.

En un metaanálisis<sup>33</sup> reciente se ha comparado la incidencia de hipoglucemias entre NPH e insulina glargina. Se seleccionaron 4 estudios, en el que se incluyó a un total de 2.304 pacientes, 1.142 en tratamiento con glargina y 1.162 con NPH. Los resultados mostraron que con valores de control metabólico similares, la incidencia de hipoglucemia global y nocturna fue menor en la rama de glargina (el 11 y el 26%, respectivamente;  $p < 0,0005$ , en ambos casos) sin que hubiera diferencias en las hipoglucemias diurnas. Más aún, la incidencia de hipoglucemias graves (asistencia de otra persona y glucemia inferior a 56 mg/dl con síntomas compatibles), tanto globales, como nocturnas, también fueron inferiores con insulina glargina (el 46 y el 52%, respectivamente;  $p < 0,05$ ). Probablemente, la menor duración y el pico de acción a las 4-6 h de la NPH frente a la liberación constante de glargina expliquen estas diferencias. Es muy importante resaltar que estos resultados se mantenían cuando se analizaban únicamente los pacientes que alcanzaban los objetivos de tratamiento. Este aspecto es especialmente relevante, si tenemos en cuenta que cada vez se fijan unos límites más estrictos, y la hipoglucemia es un limitante importante para poder alcanzar estos objetivos.

Otro efecto adverso a tener en cuenta es el aumento de peso que produce el tratamiento insulíni-

co. Al comparar la insulina glargina con la NPH, los resultados no son uniformes, ya que mientras en el estudio de Fritsche et al<sup>28</sup> y en el Treat-to-Target<sup>21</sup> hubo un incremento mayor con glargina, datos del estudio de Rosenstock et al<sup>27</sup> y el LANMET<sup>29</sup> mostraron el efecto opuesto. En cambio, la ganancia ponderal fue menor con glargina, al comparar con insulina mixta o con rosiglitazona en triple tratamiento. En cualquiera de los casos, el incremento de peso osciló entre 0,4 y 3,7 kg.

### Aspectos prácticos de la insulinización basal con glargina

#### *Dosificación y ajuste de la dosis*

Aunque la insulinización basal suele iniciarse cuando el control metabólico no es aceptable con las modificaciones del estilo de vida, pérdida de peso y metformina a dosis máximas o submáximas, cada vez son más los datos que indican un comienzo más temprano del tratamiento insulínico. Al iniciar la insulinización es fundamental definir claramente los objetivos terapéuticos en función del grado de control metabólico. A la hora de utilizar glargina como insulina basal, es muy importante conocer que las dosis medias para alcanzar un control metabólico aceptable ( $HbA_{1c} < 7\%$ ) en los diferentes ensayos clínicos oscilan entre 35-50 U (tabla 1). Una dosis habitual para comenzar son 10 U, en administración bien diurna, bien nocturna. Cuando se tiene amplia experiencia y el control metabólico es malo ( $HbA_{1c} > 8,5\%$ ), puede ser recomendable comenzar con dosis más elevadas.

El ajuste posterior de la dosis va a depender del control de las glucemias capilares. Un aspecto relevante es que este ajuste se realiza exclusivamente en función de las cifras de glucemia en ayunas, por lo que inicialmente es suficiente un solo autocontrol diario. Un algoritmo muy sencillo, cómodo y eficaz, consiste en aumentar 1 U cada día hasta conseguir que la media de las últimas 3 glucemias capilares se encuentre en el objetivo marcado. Se

pueden alcanzar resultados similares aumentando 2 U cada 3 días hasta obtener los resultados prefijados. Una tercera opción es aumentar la dosis cada 3-4 días en 2, 4, 6 u 8 U, según las cifras de glucemia capilar basal superen los 120, 140, 160 o 180 mg/dl, respectivamente. Cualquiera de los 3 algoritmos es perfectamente válido, y su elección puede depender de la experiencia del médico y de las características clínicas, psicológicas y sociales del paciente. En este sentido, es muy importante conseguir implicar al paciente en el propio ajuste de la insulina, cuando las circunstancias así lo permitan. Datos del estudio AT-LANTUS demostraron que el control metabólico tendía a ser mejor en los pacientes que seguían una pauta de autoajuste preestablecida, que cuando la dosis era modificada semanalmente por el médico<sup>36</sup>. La  $HbA_{1c}$  descendió en 1,22% en el primer grupo y en 1,08 en el grupo de ajuste por el médico ( $p < 0,01$ ).

Otro aspecto de especial importancia al ajustar la dosis es que no hay un límite superior para administrar insulina glargina. El riesgo de hipoglucemias no se incrementa notoriamente a medida que aumentamos la dosis de glargina, sino a medida que nos acercamos a los valores normales de glucemia. Aunque no es lo más frecuente, se pueden utilizar dosis superiores a 80 U cuando sea necesario, sin que haya un aumento clínicamente relevante en la incidencia de efectos adversos.

#### *Flexibilidad*

Las características farmacocinéticas de la insulina glargina permiten su administración a cualquier hora del día. Si bien los resultados del estudio de Fritsche et al<sup>28</sup> mostraban una tendencia a un mejor control metabólico y menos hipoglucemias cuando se administraba por la mañana, su administración nocturna o a cualquier hora del día se ha mostrado también muy eficaz y segura. Ello es muy importante, ya que permite adaptar el tratamiento a las necesidades del paciente, lo que no

**Tabla 1. Dosis medias de insulina glargina en los diferentes estudios**

Estudio	ADO	GB objetivo	Porcentaje*	Dosis final
Riddle et al <sup>21</sup> (2003)	Sí	< 100	58	47,2 ± 13
Fritsche et al <sup>28</sup> (2003)	Sí	< 100	43	40 ± 24
Benedetti et al <sup>34</sup> (2003)	No	< 120	42	30
Fonseca et al <sup>35</sup> (2004)	No	< 120	34,2	36,4 ± 26,5
Janka et al <sup>30</sup> (2005)	Sí	< 100	31,6	28,2 ± 15,2
Yki Järvinen et al <sup>29</sup> (2006)	Sí	< 100	-	68 ± 5
Gerstein et al <sup>19</sup> (2006)	Sí/no	< 100	17,6	38,1 ± 28,5

\*Porcentaje de pacientes que alcanzan el objetivo de control (glucemia basal y/o hemoglobina glucosilada).  
ADO: antidiabéticos orales; GB: glucemia basal objetivo.

puede realizarse con la NPH. En cualquier caso, lo importante es mantener un período constante de 24 h entre cada dosis. No se ha demostrado ningún beneficio al dividir las dosis de glargina en 2 administraciones diarias. Incluso en estudios de comparación de glargina, con 2 dosis diarias de NPH, se ha demostrado que la eficacia es similar, mientras que la incidencia de hipoglucemias es más elevada en el caso de la NPH.

Otro aspecto importante a la hora de comenzar con la insulinización basal es qué hacer con los ADO cuando están asociados. La retirada de uno o todos los ADO puede dar lugar a un período de desajuste metabólico que nos puede hacer pensar en el fracaso del tratamiento insulínico. Por ello, la recomendación es mantener al menos uno de ellos, preferentemente la metformina, por tener un efecto sinérgico con la insulina, al disminuir la resistencia insulínica. Otra alternativa es mantener 2 o más ADO y retirar uno, preferentemente sulfonilureas, cuando se vaya a alcanzar o se alcancen los objetivos metabólicos de control. En cualquier caso, el mantenimiento de la metformina es la estrategia más eficaz y eficiente.

En resumen, podemos concluir que la insulinización basal es una alternativa de primera elección en el segundo escalón terapéutico, cuando el paciente con DM2 tiene un mal control metabólico. Sin embargo, la posible preservación de la célula beta del páncreas, cuando se administra insulina, puede ser una razón importante para iniciar la insulinización temprana en fases iniciales y, de este modo, intentar prevenir las complicaciones macrovasculares. Esta sugerente hipótesis podrá desvelarse en los próximos años.

## Bibliografía

- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. WHO-global prevention of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27:1047-53.
- Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339:229-34.
- Rijkellhuizen JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD, Dekker JM. High risk of cardiovascular mortality in individuals with impaired fasting glucose is explained by conversion to diabetes: the Hoorn study. *Diabetes Care*. 2007;30:332-36.
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Livingstone SJ, Thomasson MJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:685-96.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:405-12.
- Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyosi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract*. 1995;28:103-17.
- UKPDS Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352:837-53.
- Abraira C, McGuire DK. Intensive insulin therapy in patients with type 2 diabetes: implications of the Veterans affairs (VA CSDM) feasibility trial. *Am Heart J*. 1999;138(5 Pt 1):S360-5.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Scherwin R, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: 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*. 2006;49:1711-21.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 diabetes prevention. *Diabet Med*. 2007;24:451-63.
- Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA*. 1999;281:2005-12.
- McKeage K, Goa KL. Insulin glargine: a review of its therapeutic use as a long-acting agent for the management of type-1 and 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2001;61:1599-624.
- Scholtz SH, Pretorius SG, Wessels DH, Becker RH. Pharmacokinetic and glucodynamic variability: assessment of insulin glargine, NPH insulin and insulin ultralente in healthy volunteers using a euglycaemic clamp technique. *Diabetologia*. 2005;48:1988-95.
- Owens DR, Coates PA, Luzio SD. Pharmacokinetics of 125I labelled insulin glargine (HOE 901) in healthy men. *Diabetes Care*. 2000;23:813-9.
- Heinemann L, Linkeschova T, Rave K. Time-action profile of long-acting insulin analogue insulin glargine in comparison with those of NPH insulin and placebo. *Diabetes Care*. 2000;23:64-9.
- Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analogue glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes*. 1997;49:2142-8.
- Meyer BH, Scholtz HE, Pretorius SG. A comparison of pharmacodynamics (glucose lowering effect of intravenous HOE901 and regular insulin using the euglycaemic clamp technique [abstract]. *Clin Pharmacol Ther*. 2000;67:123.
- Dagogo-Jack S, Ascari H, Lehner LL. Effect of glargine on glucose disposal and lypolysis in healthy and diabetic subjects. *Diabetes*. 2000;49 Suppl 1:213.
- Gerstein HC, Yale JF, 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 glucos-lowerin agents or submaximal doses of metformin and/or sulphonylureas. The Canadian INSIGHT (Implementing New Strategies with Insulin Glargine for Hyperglycemia Treatment) Study. *Diabetic Medicine*. 2006;23:736-42.
- Porcellati F, Rossetti P, Pampanelli S, Fanelli CG, Torlone E, Scionti L, et al. 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;21:1213-20.
- Riddle M, Rosenstock J, Gerich J, on behalf of the Insulin Glargine 4002 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.
- Bretzel RG, Linn T. Equivalence of basal insulin glargine vs prandial insulin lispro for glucose control in type 2 diabetes patients. *Diabetes*. 2006;55 Suppl 1:Abstract 326-OR.
- Yki-Jarvinen H. *Diabetes*. 2006;55 Suppl 1:Abstract 125-OR.
- Bergental R, et al. CHO counting study. *Diabetes*. 2006;55 Suppl 1:441-P.

25. Schreiber SA, Haak T. Insulin Glargin benefits patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral antidiabetic treatment: an observational study of everyday practice in 12,216 patients. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9:31-8.
26. ORIGIN Trial Investigators. Rationale, design and baseline characteristics for a large international trial of cardiovascular disease prevention in people with dysglycemia: the ORIGIN Trial (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention). *Am Heart J.* 2008;155:26-32.
27. Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM, Park GD, Donley DW, Edwards MB. Basal Insulin Therapy in type 2 diabetes. 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and HPH Insulin. *Diabetes Care.* 2001;24:631-3.
28. Fritsche A, Schweitzer MA, Häring HU, and the 4001 Study Group. Glimepiride combined with Morning Glargine, Bedtime Neutral Protamin Hagedorn Insulin, or Bedtime Glargine in Patients with Type 2 diabetes. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med.* 2003;138:952-9.
29. Yki-Jarvinen H, Kaupinen-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.
30. Janka HU, Plewe G, Riddle MC, Kliebe-Frisch C, Schweitzer MA, Yki-Jarvinen H. Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28:254-9.
31. Raskin P, Allen E, Hollander P, Lewin A, Gabbay RA, Hu P, et al. Initiating insulin therapy in type 2 Diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care.* 2005;28:260-5.
32. Rosenstock J, Sugimoto D, Strange P, Stewart JA, Soltes-Rak E, Dailey G. Triple therapy in type 2 diabetes: insulin glargine or rosiglitazone added to combination therapy of sulfonylurea plus metformin in insulin-naive patients. *Diabetes Care.* 2006;29:554-9.
33. Rosenstock J, Fritsche A, Dailey G, Lin Z, Massi-Benedetti M, Salzman A. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine. A meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28:950-5.
34. Massi Benedetti M, Humburg E, Dressler A, Ziemer M. A one-year, randomised, multicentre trial comparing insulin glargine with NPH insulin in combination with oral agents in patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res.* 2003;35:189-96.
35. Fonseca B, Bell DS, Berger S, Thomson S, Mecca T. A comparison of bedtime insulin glargine with bedtime neutral protamine hagedorn insulin in patients with type 2 diabetes: subgroup analysis of patients taking once-daily insulin in a multicenter, randomized, parallel group study. *Am J Med Sci.* 2004;328:274-80.
36. Davis M, Evans R, Storms F, Gomis R, Kunthi K. Initiation of insulin glargine in suboptimally controlled patients with type 2 diabetes: sub-analysis of the AT.LANTUS trial comparing treatment outcomes in subjects from primary and secondary care in the UK. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9:706-13.