



Pedro Pujante Alarcón

Facultativo especialista de Área. Hospital Central de Asturias-ISPA  
Oviedo. Principado de Asturias

# Primeros análogos de acción retardada: Insulina glargina y detemir

## ¿Qué supuso para el control de la hipoglucemia nocturna?



**E**n este año 2021 se celebra el centenario del descubrimiento de la insulina y supone un estupendo momento para revisar la interesante historia de esta hormona. Sin duda, ha sido un siglo de interesantes investigaciones de gran utilidad clínica, ya que toda la investigación surgida en torno a la insulina es conocimiento acerca de la diabetes en sí misma. En este sentido varios hitos han sido interesantes para el tratamiento de los pacientes con diabetes (DM): el desarrollo de los glucómetros de sangre capilar, los bolígrafos de inyección de insulina o los análogos de insulina lenta de primera generación, son algunos que han hecho la vida de los pacientes con diabetes más confortable.

El tratamiento con insulina subcutánea es el elemento principal en la DM tipo 1 y cada vez más utilizada en DM tipo 2, debido a la progresiva pérdida de funcionalidad de la célula beta que acompaña a la evolución de esta enfermedad. Sin embargo, según los estudios realizados, solo el 38% de los pacientes que inician una insulina basal conseguirán un objetivo de HbA1c <7% en el primer año y solo un 8% en el segundo (1). La hipoglucemia asocia-

da al inicio o a la intensificación del tratamiento de las hiperglucemias constituye uno de los principales obstáculos para optimizar el control. Además, la presencia de hipoglucemia se asocia a una mayor probabilidad de abandono de tratamiento y a un mayor coste sanitario relacionado o no con la diabetes (2)(3).

La hipoglucemia es una complicación aguda habitual en pacientes con diabetes, siendo más frecuente en personas con DM tipo 1. Sin embargo, en los pacientes con DM tipo 2 de larga evolución de la enfermedad, ancianos o en situaciones especiales, la incidencia se aproxima a la de la DM tipo 1. Las tasas de eventos para la hipoglucemia grave en personas con DM tipo 1 varían de 115 a 320 por 100 personas/año. Esto hace que hasta en el 10% de la vida del paciente con DM tipo 1 la pase en hipoglucemia. Como media, estos pacientes sufren dos episodios de hipoglucemia sintomática por semana y uno de hipoglucemia grave por año. La incidencia de la hipoglucemia en la DM tipo 2 descrita por los diferentes estudios es variable y la frecuencia de hipoglucemias no graves es muy difícil de estimar. Sin embargo, en individuos con DM tipo 2 tratados con insulina du-

rante al menos 5 años, la tasa de hipoglucemias es similar a la de pacientes con DM tipo 1 (2). Por otro lado, conocemos que la mitad de las hipoglucemias graves se producen durante la noche siendo muchas de ellas no reconocidas por los pacientes (4,5).

Las hipoglucemias agudas producen cambios hemodinámicos que podrían llevar a agravar un episodio vascular durante el mismo (infarto agudo de miocardio o accidente cerebro vascular). Así, si se producen de una forma repetida, pueden inducir una progresión en la enfermedad aterosclerótica del paciente con diabetes. Por otro lado, la presencia de hipoglucemia se ha asociado con alteraciones en el ritmo cardíaco y alargamiento en el segmento QT, las cuales se han relacionado directamente con la aparición de muerte súbita o arritmias. En cuanto a la esfera neurológica, cada vez se hace más evidente la estrecha relación entre la hipoglucemia y la aparición de crisis epilépticas o cuadros de demencia. Además, no debemos olvidar los problemas potenciales que pueden coexistir si el paciente presenta una hipoglucemia: caídas traumáticas, accidentes laborales, accidentes de tráfico, etc.

Todos estos datos hacen que los episodios de hipoglucemia supongan un gran coste en el mundo de la diabetes (6). En España se ha valorado en más de 1300 euros el coste de un episodio de hipoglucemia grave que requiera atención hospitalaria en paciente con DM tipo 2.

Los análogos de insulina lenta se comercializaron a principios de este milenio y supusieron un gran avance. Su estructura química no nace de la adición de componentes a la insulina, como la NPH, sino que son una modificación de la propia insulina. Estas modificaciones proporcionan una disolución más lenta, aumentando su vida activa en una sola inyección, lo que les confiere una mayor duración con un perfil de acción más plano (*longer and flatter*).

Los primeros estudios clínicos con análogos, insulina glargina U100 y detemir, realizados en personas con diabetes tipo 2, demostraron una eficacia en cuanto al control glucémico similar a NPH, pero con una disminución significativa de los episodios de hipoglucemia (7). Del mismo modo, en pacientes con DM tipo 1 en tratamiento con análogos de insulina, los resultados fueron más evidentes. Son muchos los estudios realizados con glargina U100 o detemir frente a NPH donde se demuestra una reducción significativa de los episodios de hipoglucemias nocturnas independientemente del momento de inyección (8).

Cuando se han comparado dichos análogos en un metanálisis, que incluía a más de 2000 pacientes con DM tipo 2, se observó que la eficacia de ambos para reducir hemoglobina glicosilada fue similar, con una reducción comparativa en hipoglucemias totales e hipoglucemias nocturnas. Como principales diferencias podríamos decir que, los usuarios de glargina U100 necesitaban menos dosis con una sola inyección diaria, mientras que los pacientes con detemir, entre un 13,6 y un 57,2% necesitaron 2 inyecciones diarias, pero con menos ganancia de peso.

Estos estudios demostraron que las nuevas insulinas podrían garantizar un buen control, con perfil de acción más plano y prolongado en una sola inyección. Tanto en DM tipo 1 como en DM tipo 2, glargina U100 y detemir han demostrado una reducción de hipoglucemias nocturnas debido principalmente a su liberación más suave y mantenida, disminuyendo picos de acción y una menor variabilidad en su absorción entredías cuando se compara con la insulina NPH (8). Actualmente, gracias a estas evidencias, los análogos de insulina lenta son las insulinas recomendadas en las guías de práctica clínica para optimizar el control glucémico sin aumentar el riesgo de hipoglucemias.

Funcionalmente suponía un gran acercamiento a la secreción fisiológica pancreática donde teníamos una secreción

de base y una secreción prandial. El poder separar de manera expresa la insulina basal de la insulina prandial supuso un gran avance en la flexibilidad de horarios para el paciente con diabetes y desterraban a las tan utilizadas mezclas de insulina que condicionaban un horario rígido de comidas. Atrás quedaban las pautas de alimentación con media mañana y merienda y con el famoso resopón. Ahora el paciente inyectaría una vez al día su insulina basal y/o la insulina prandial antes de las comidas independientemente del horario. En cuanto al punto de vista clínico, el nacimiento de los análogos de insulina basal llevó consigo la aparición de esquemas de insulina que hoy son de lo más común: pauta bolo-basal o pautas de insulina basal con antidiabéticos orales.

Pero esta flexibilización del horario implica una mayor necesidad, si cabe, de la educación diabetológica. El paciente necesita conocer con precisión la cantidad de hidratos de carbono que va a ingerir, su factor de sensibilidad o factor de corrección. Esto ha supuesto un gran impulso para potenciar la educación diabetológica y normalizar la vida de muchos de estos pacientes.

Todos estos datos han hecho que las pautas de insulinización con análogos de insulina se hayan convertido en el esquema insulínico más utilizado y recomendado, a pesar de su corta historia de comercialización, apenas 20 años. **D**

## BIBLIOGRAFÍA

- Blonde L, Meneghini L, Peng XV, Boss A, Rhee K, Shaunik A, et al. Probability of Achieving Glycemic Control with Basal Insulin in Patients with Type 2 Diabetes in Real-World Practice in the USA. *Diabetes Therapy* [Internet]. 2018;9(3):1347–58.
- Mezquita-Raya P, Reyes-García R, Moreno-Pérez Ó, Muñoz-Torres M, Merino-Torres JF, Gorgojo-Martínez JJ et al. Diabetes Mellitus Working Group of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition (SEEN). Position statement: hypoglycemia management in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus Working Group of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition*. *Endocrinol Nutr*. 2013 Nov;60(9):517.e1-517.e18.
- Graveling AJ, Frier BM. The risks of nocturnal hypoglycaemia in insulin-treated diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017 Nov;133:30-39.
- Hermansen K, Davies M, Dereziński T, Ravn GM, Clauson P, Home P. 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-Naive people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(6):1269–74.
- Riddle M, Rosenstock J, Gerich J. The Treat-to-Target Trial. *Diabetes Care*. 2003;26(11):3080–6.
- Barranco RJ, Gómez-Peralta F, Abreu C, Delgado M, Palomares R, Romero F, et al. Incidence and care-related costs of severe hypoglycaemia requiring emergency treatment in Andalusia (Spain): The PAUEPAD project. *Diabetic Medicine*. 2015;32(11):1520–6.
- Swinnen SG, Simon ACR, Holleman F, Hoekstra JB, DeVries JH. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Technology and Therapeutics*. 2013;15(SUPPL.1): 1-63.
- Little S, Shaw J, Home P. Hypoglycemia rates with basal insulin analogs. *Diabetes Technol Ther*. 2011 Jun;13 Suppl 1:S53-64.