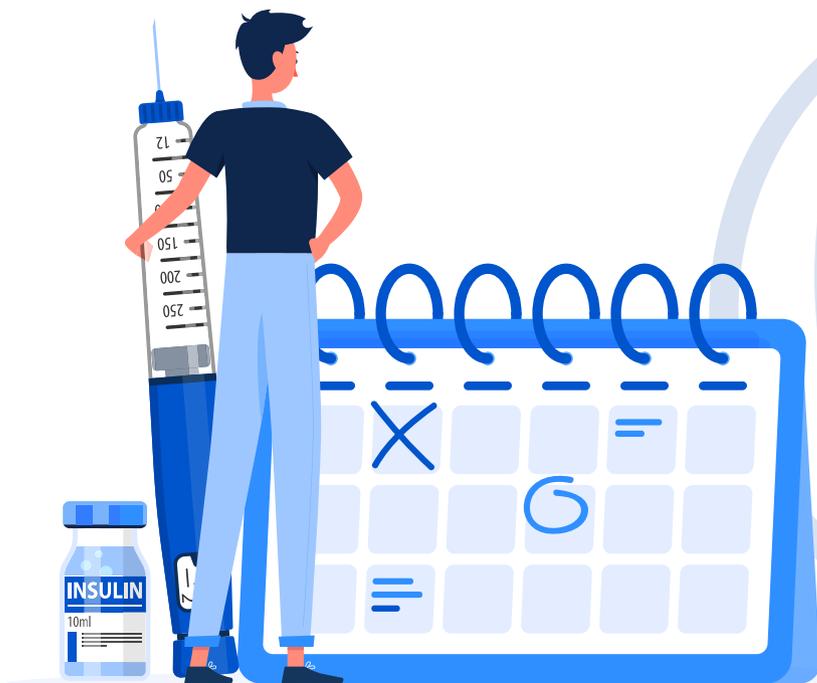




Sharona Azriel Mira
Hospital Infanta Sofía.
Madrid



INSULINAS SEMANALES

¿algo a la vista?

La importancia del buen control metabólico en la prevención de las complicaciones crónicas de la diabetes quedó claramente probada para la diabetes tanto tipo 1 (DM1) como tipo 2 (DM2), en los estudios publicados en la década de los noventa. Asimismo, está bien establecido que la insulina es el fármaco más efectivo en potencia en la reducción de la glucemia. Sin embargo, existe una reticencia tanto en pacientes como en ciertos profesionales sanitarios, en iniciar la insulinización en pacientes con DM2, y ello se traduce en una prolongación del mal control metabólico del paciente, con el consiguiente aumento de riesgo de desarrollar complicaciones de la diabetes.

Las barreras para la insulinización pueden analizarse desde el punto de vista del paciente o del profesional sanitario, y en diversos aspectos son comunes a ambos. Entre los factores que dificultan la insulinización desde la perspectiva del paciente, cabe citar la ansiedad o incluso la fobia a la inyección, los pinchazos diarios, la mayor complejidad del tratamiento con insulina frente a los tratamientos orales, la necesidad de hacerse más controles capilares glucémicos, la culpabilización del paciente por considerar la insulina como un fracaso en el control de la diabetes, la percepción de un agravamiento de la enfermedad y la consideración de que el uso

de insulina implica una limitación en su estilo de vida, lo que supone la pérdida de calidad de vida o la posibilidad de sentirse estigmatizado socialmente. Por su parte, un elevado número de profesionales sanitarios parecen mantener dudas acerca de la eficacia de la insulina en los pacientes con DM 2, perciben el tratamiento con insulina como más complejo para el paciente (lo que dificulta el cumplimiento) y también para el propio profesional, que podría carecer del tiempo preciso para instruir al paciente. Por lo que un tratamiento innovador con insulina semanal ayudaría a mejorar la adherencia terapéutica al vencer algunas de las barreras del paciente a la insulinización, facilitando el régimen terapéutico siendo más fácil su adiestramiento.

A lo largo del 2020 se han presentado los resultados de la novedosa insulina semanal llamada Icodec de Novo Nordisk, que sigue en investigación.

Es el primer análogo de insulina basal de acción muy prolongada, que a través de modificaciones estructurales y unión a diácidos grasos C20, ha conseguido una mayor estabilidad molecular, menor degradación enzimática y un reducido aclaramiento mediado por receptor. Icodec ha demostrado una reducida potencia mitogénica y perfiles farmacocinético y farmacodinámico estables.

Todas estas características condicionan que Icodec tenga una vida media de aproximadamente 196 horas y pueda administrarse una vez por semana. Una vez inyectada, los hexámeros de Icodec se disocian lentamente en monómeros y se unen fuerte pero reversiblemente a la albúmina. Icodec alcanza lentamente los receptores de insulina en los tejidos diana. Esto da como resultado una reducción continua, lenta y constante de la glucemia plasmática a lo largo de toda la semana.

El volumen de la inyección de insulina Icodec una vez a la semana es equivalente a la insulina glargina U100 diaria debido a su formulación concentrada.

Se han comunicado recientemente los resultados del ensayo clínico pivotal de fase 2 de 26 semanas de duración, aleatorizado, doble ciego, donde han participado 247 personas con DM2 tratadas con antidiabéticos orales, metformina y/o inhibidor de la dipeptidasa tipo 4 sin insulina, con un inadecuado control glucémico, y se compara la eficacia y seguridad de Icodec frente a glargina U100. El criterio de valoración primario ha mostrado que el cambio desde el inicio hasta la semana 26 en el control de la glucemia (medido a través de la HbA1c) ha sido similar en las personas que han recibido insulina Icodec una vez a la semana frente a insulina glargina U100 una vez al día sin diferencias significativas (-1,33% vs -1,15% puntos respectivamente). Los criterios secundarios han incluido el cambio en la glucosa plasmática en ayunas desde el inicio hasta la semana 26, el cual fue similar para la insulina Icodec y para insulina glargina U100 (-58mg/dL y -54mg/dL respectivamente) y el cambio desde el inicio hasta

la semana 26 de la media de nueve puntos de auto monitorización de la glucosa en sangre, la cual fue mayor para Icodec que para glargina U100 con una diferencia al final del tratamiento de -7,9 mg/dL, diferencia estadísticamente significativa a favor de Icodec.

Los datos de este estudio en fase 2 de la insulina semanal Icodec son muy prometedores en cuanto a eficacia y seguridad, comparada con glargina U100 diaria en pacientes con DM2.

SE NOS OFRECE EN UN FUTURO NO MUY LEJANO UNA NUEVA ALTERNATIVA AL TRATAMIENTO DE LA DM2

Asimismo, se ha presentado un estudio en fase 2 abierto, randomizado de 16 semanas de duración y 5 semanas de seguimiento, cuyo objetivo fue investigar dos diferentes aproximaciones para el cambio a Icodec en pacientes adultos con DM2 tratados con análogo basal diario (1-2 dosis) con uno o más antidiabéticos orales. Para ello, se compararon la estrategia de Icodec con el doble de dosis inicial la primera semana, Icodec sin doblar la dosis (sin dosis de carga) y glargina U100. No se encontraron diferencias significativas en la eficacia en reducción de HbA1c, seguridad, frecuencia de hipoglucemias y otros efectos secundarios. Pero la aproximación terapéutica de Icodec con el doble de dosis la primera semana o dosis de carga, consigue mejor control glucémico tras el cambio, medido por tiempo en rango (TIR) entre 70-180 mg/dl obtenido en la moni-

zación continua de glucosa (DEXCOM G6) en la semana 15-16 frente a glargina U100 (73% vs 65%, respectivamente). Se evita además el posible empeoramiento transitorio glucémico en la primera semana tras el cambio de insulina basal diaria. Las personas que recibieron insulina Icodec sin una dosis de carga demostraron un TIR similar en comparación a la insulina glargina U100 (66% vs 65%, respectivamente). Según estos datos, el cambio a insulina Icodec desde otras insulinas basales es también eficaz y bien tolerado en pacientes con DM2.

Pero debemos esperar todavía a los ensayos clínicos en fase 3 que se iniciaron a finales del 2020 para conocer mejor este análogo basal de acción ultralarga.

Se nos ofrece en un futuro no muy lejano una nueva alternativa al tratamiento de la DM2, cada vez más amplio y multipotogénico, que facilitará la mejor adherencia a la insulino terapia, un manejo y adiestramiento más sencillos para el paciente con esta nueva insulina basal de tercera generación. La evolución de las insulinas parece no tener límite. Aunque en las guías terapéuticas, la insulina se inicia cuando el resto de estrategias terapéuticas han fallado, Icodec, por su posología semanal, podría posicionarse antes de las fases finales del curso de la diabetes si fuera necesario. Y probablemente, en un paso más avanzado, el futuro radicará en la combinación de la insulina semanal con un agonista de receptor de GLP-1 (ARGLP-1) también semanal en un mismo dispositivo. De esta manera se aunarán características como potencia, seguridad, sencillez con beneficios extra glucémicos como de cardio y nefro protección propios de los ARGLP-1 de vida media larga. **D**

BIBLIOGRAFÍA

- Rosenstock J, Kjærsgaard MIS, Møller DV, et al. Once-Weekly Basal Insulin Icodec Offers Comparable Efficacy and Safety vs Once-Daily Insulin Glargine U100 in Insulin Naïve Patients with T2D Inadequately Controlled on OADs. Abstract 238-OR. Presented at the 80th Scientific Sessions of the Virtual American Diabetes Association Annual Meeting, Insulin Therapies, 18:15 CDT on 14 June 2020.
- Hövelmann U, Brøndsted L, Kristensen NR, et al. Insulin Icodec: An Insulin Analog Suited for Once-Weekly Dosing in Type 2 Diabetes. Abstract 237-OR. Presented at the 80th Scientific Sessions of the American Diabetes Association, Insulin Therapies, 18:00 CDT on 14 June 2020.
- Rosenstock J, Bajaj HS, Janež A, Silver R, Begtrup K, Hansen MS, Jia T, Goldenberg R. NN1436-4383 Investigators Once-Weekly Insulin for Type 2 Diabetes without Previous Insulin Treatment. N Engl J Med. 2020 Sep 22. doi: 10.1056/NEJMoa2022474.