

**Editorial**

## «Treat to target» con insulina glargina o detemir en la diabetes tipo 2

F.J. Ampudia-Blasco

El tratamiento con insulina en la diabetes tipo 2 debe iniciarse cuando el tratamiento combinado con hipoglucemiantes orales (HO), junto con la dietoterapia y el cambio en el estilo de vida, no es suficiente para alcanzar o mantener los objetivos del control glucémico ( $HbA_{1c} >7,0-7,5\%$ )<sup>1,2</sup>. A los 5-10 años del diagnóstico, el deterioro progresivo de la función beta pancreática hace necesaria la introducción de la insulina en la mayoría de los pacientes. La opción más sencilla es la adición de insulina basal al tratamiento previo con HO (metformina sola o en combinación con secretagogos). Tradicionalmente, se ha utilizado la insulina NPH antes de acostarse (*bedtime*) como la mejor opción. Sin embargo, recientemente, los análogos de insulina de acción prolongada (insulina glargina y detemir) están desplazando a la insulina NPH como insulina de elección.

Riddle et al.<sup>3</sup> compararon la adición de insulina glargina con insulina NPH, antes de acostarse, al tratamiento previo con HO en un estudio aleatorizado, abierto, de grupos paralelos, multicéntrico, de 24 semanas de duración, en el que se incluyeron 756 pacientes con diabetes tipo 2. Los pacientes, con diabetes de 8-9 años de duración, mal control me-

tabólico ( $HbA_{1c}$  7,5-10%) y sobrepeso u obesidad (IMC  $32 \text{ kg/m}^2$ ), recibían tratamiento con 1-2 HO (sulfonilurea, metformina y/o glitazonas). Este estudio demostró que la utilización de un algoritmo de dosificación sencillo, basado en la glucemia en ayunas (objetivo 100 mg/dL), resulta muy eficaz para mejorar el control metabólico tras el fracaso secundario de los HO (estrategia *treat to target*). La reducción progresiva de la glucemia basal se acompañó de una disminución concomitante de la  $HbA_{1c}$ , permitiendo que ~60% de los pacientes alcanzara el objetivo de  $HbA_{1c} \leq 7\%$ , tanto con insulina glargina como con insulina NPH. Sin embargo, una proporción mayor de pacientes con insulina glargina (25%) consiguió el objetivo de  $HbA_{1c}$  sin presentar hipoglucemia nocturna en comparación con la insulina NPH (33,2 frente a 26,7%;  $p < 0,05$ ). En un metanálisis<sup>4</sup> posterior, se confirmó una reducción consistente en la incidencia de hipoglucemias sintomáticas, nocturnas y nocturnas graves con insulina glargina en comparación con la insulina NPH en pacientes con diabetes tipo 2.

Más recientemente, Hermansen et al.<sup>5</sup> compararon la adición de insulina detemir con insulina NPH en pacientes con diabetes tipo 2 ( $n = 476$ ), tratados con HO y mal control metabólico, siguiendo un modelo de ajuste de dosis similar, aunque no idéntico, al de la estrategia *treat to target*. Las características basales de los pacientes incluidos en ambos estudios se detallan en la tabla 1. En este estudio se utilizaron dos dosis de insulina detemir (y de insulina NPH) y la titulación de las dosis se realizó según la glucemia en ayunas y la glucemia antes de la cena (objetivo 108 mg/dL). Al

Fecha de recepción: 28 de agosto de 2006  
 Fecha de aceptación: 29 de agosto de 2006

**Correspondencia:**

Dr. F. Javier Ampudia-Blasco. Unidad de Referencia de Diabetes. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario. Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia. Correo electrónico: Francisco.J.Ampudia@uv.es

**Lista de acrónimos citados en el texto:**

HO: hipoglucemiantes orales; IMC: índice de masa corporal; NPH: Neutral Protamine Hagedorn; ADA: American Diabetes Association.

**Tabla 1. «Treat to target» con insulina glargina y con insulina detemir: características basales**

Características	Riddle <sup>3</sup>	Hermansen <sup>5</sup>
n	756	476
Edad (años)	55	61
Sexo (M)	45	47*
Duración diabetes (años)	9	10
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	32	29
Etnia	Multirracial	Caucasianos
HbA <sub>1c</sub> basal (%)	8,6	8,6**
<b>Terapia con HO previa (%)</b>		
• Sulfonilurea + metformina	73	65 (mayoría)
• Sulfonilurea o metformina	18	34
• Glitazona sola o en combinación	10	0

Los datos corresponden a la media entre grupos (glargina frente a NPH o detemir frente a NPH). \*Mayor proporción de mujeres en grupo con detemir (50,6 frente a 43,3% con NPH); \*\*HbA<sub>1c</sub> mayor en grupo con detemir (8,61 frente a 8,51% con NPH).

igual que en el estudio anterior, la mayoría de los pacientes (~70%) alcanzó el objetivo de HbA<sub>1c</sub> ≤7% de forma similar con insulina detemir y NPH, aunque la proporción de pacientes que llegaron al objetivo sin hipoglucemia nocturna fue superior con detemir (26 frente a 16%; p=0,008). Estos datos confirman que el uso de análogos de insulina de acción prolongada (insulina glargina y detemir) en combinación con HO son la mejor alternativa para iniciar la insulización en la diabetes tipo 2 frente a la insulina NPH, pues aunque tienen una eficacia similar reducen el riesgo de hipoglucemia, que continúa siendo un factor limitante del tratamiento con insulina en este grupo de enfermos.

Sin embargo, a pesar de las similitudes conceptuales, existen algunas diferencias entre ambos estudios que se deben comentar. Frente al estudio de Riddle<sup>3</sup>, en el que se empleó una dosis de insulina glargina o NPH y un valor de glucemia basal diaria para el ajuste, en el estudio de Hermansen<sup>5</sup> se utilizaron dos dosis de insulina detemir o NPH, antes del desayuno y antes de la cena o antes de acostarse, y necesariamente para la titulación, dos valores de glucemia diarios, antes del desayuno y antes de la cena. Además, el algoritmo de titulación en el estudio de Hermansen fue más complejo, con una escala de ajuste diferente para

«respondedores» y «no respondedores». También debe destacarse en este último trabajo el importante incremento de dosis de la insulina detemir hasta el final del estudio (~0,8 UI/kg/día), a diferencia de las dosis de insulina NPH que se estabilizaron a partir de la semana 16 (~0,5 UI/kg/día). En el estudio de Riddle, las dosis de insulina al final del estudio fueron menores que en el estudio precedente (insulina glargina ~0,48 UI/kg/día, insulina NPH ~0,42 UI/kg/día) y, aunque no se detalla en el texto, contribuyeron a alcanzar un *plateau* de glucemia basal después de 12 semanas, lo que indica que no se incrementaron posteriormente de forma significativa.

Otro aspecto que merece especial consideración es la ganancia ponderal. En el estudio de Riddle, hubo un incremento de peso similar de ~+3 kg con insulina glargina y NPH, mientras que en el estudio de Hermansen el incremento de peso fue menor con insulina detemir que con NPH (+1,2 frente a +2,8 kg, diferencia ~1,6 kg), a pesar de que se emplearon mayores dosis de insulina detemir. Aunque estos datos sugieren una ventaja de la insulina detemir frente a la insulina glargina en pacientes obesos con diabetes tipo 2, debe tenerse en consideración que los pacientes incluidos en el estudio de Riddle presentaban algunas diferencias que pudieron haber contribuido a estos resulta-

dos, como el origen multirracial, mayor grado de obesidad y el tratamiento con glitazonas (10% en monoterapia o asociación) (tabla 1). Respecto a la incidencia de hipoglucemias, la utilización de análogos de insulina de acción prolongada se asoció con una reducción del riesgo de hipoglucemias frente a la insulina NPH, especialmente las hipoglucemias nocturnas<sup>3,5</sup>. Sin embargo, no es posible hacer comparaciones entre ambos estudios, dado que los resultados no se expresaron de forma similar (episodios por paciente y año) o se reportaron sólo parcialmente de un periodo del estudio.

Recientemente, Rosenstock et al.<sup>6</sup> han presentado en el Congreso de la ADA 2006 (American Diabetes Association) un estudio donde se comparan la insulina glargina y la detemir en pacientes con diabetes tipo 2 (n= 582, HbA<sub>1c</sub> 7,5-10%, IMC  $\leq$ 40 kg/m<sup>2</sup>) tratados con 1-2 HO durante un periodo de 52 semanas. En este estudio, la adición de insulina glargina (1 dosis) o detemir (1-2 dosis, 55% con dos dosis) comportó una reducción similar de la HbA<sub>1c</sub>, de la glucemia basal, de la proporción de pacientes con HbA<sub>1c</sub>  $\leq$ 7% (~52%) y de aquellos que, además de alcanzar el objetivo, lo hicieron sin hipoglucemia (34-35%), así como de la frecuencia de hipoglucemias totales y nocturnas. Estos autores resaltan en su trabajo la menor ganancia ponderal con la insulina detemir frente a la insulina glargina (~-0,8 kg, p= 0,03), que fue mínima en aquellos pacientes que recibieron dos dosis de insulina detemir (~-0,2 kg).

En resumen, en pacientes con diabetes tipo 2 y fracaso secundario a HO, los análogos de insulina de acción prolongada, insulina glargina o insulina detemir, constituyen en la actualidad la mejor alternativa para iniciar la insulinización. En este contexto, la elección de utilizar una insulina u otra dependerá de los deseos del paciente y de los aspectos más valorados por cada profesional (número de dosis, ajustes con 1-2 puntos, efecto sobre el peso, etc.), que resultan inherentes al tratamiento con cada una de ellas. ■

## Bibliografía

1. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for type 2 diabetes: recommendations for standard, comprehensive, and minimal care. *Diabet Med.* 2006;23:579-93.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2006. *Diabetes Care.* 2006;29 Suppl 1:S4-S42.
3. Riddle MC, 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.
4. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, 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.
5. 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.
6. Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Tamer SC, Scherthaner G. Insulin detemir added to oral anti-diabetic drugs in type 2 diabetes provides glycemic control comparable to insulin glargine with less weight gain. *Diabetes.* 2006;55 Suppl 1:A132.