

**Revisión**

## Estrategias de insulinización en la diabetes mellitus tipo 2

### *Insulin strategies in type 2 diabetes*

F.J. Ampudia-Blasco, J. Rosenstock<sup>a</sup>

Unidad de Referencia de Diabetes. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario. Valencia.

<sup>a</sup>Dallas Diabetes and Endocrine Center at Medical City and University of Texas Southwestern Medical School. Dallas, Texas (U.S.A.)

#### Resumen

La diabetes tipo 2 se caracteriza por una resistencia a la insulina y un deterioro progresivo de la función beta pancreática. Cuando dicha función se altera, muchos pacientes con diabetes mellitus tipo 2 necesitarán tratamiento con insulina. Diversos estudios clínicos han demostrado que un control estricto de la glucemia previene la aparición y progresión de las complicaciones microvasculares asociadas a la diabetes. La insulina es el fármaco existente más potente para conseguir un control óptimo de la glucemia solamente limitada por la hipoglucemia. Sin embargo, con frecuencia no se usa precozmente ni de forma lo suficientemente agresiva para alcanzar los objetivos terapéuticos necesarios en la prevención de las complicaciones crónicas de los pacientes. Recientemente, se han desarrollado nuevos análogos de insulina de acción prolongada y rápida que reproducen mejor el perfil fisiológico de la secreción de insulina en comparación con las insulinas humanas. Estas insulinas ofrecen mayor flexibilidad y adaptabilidad, lo que propicia una mejora de la calidad de vida de los pacientes. La terapia con insulina debe iniciarse o intensificarse tan pronto como otros tratamientos no sean efectivos para alcanzar las metas de control glucémico. En este manuscrito se revisan las diferentes estrategias disponibles para iniciar o intensificar el tratamiento con insulina en pacientes con diabetes tipo 2, como la adición de análogos de acción prolongada al tratamiento previo con hipoglucemiantes orales, las insulinas premezcladas o la terapia *basal-bolus*.

**Palabras clave:** análogos de insulina, diabetes tipo 2, insulina premezclada, terapia *basal-bolus*, terapia con insulina.

#### Abstract

Type 2 diabetes is characterized by insulin resistance and progressive beta-cell deterioration of pancreatic function. As beta-cell function declines, many patients with type 2 diabetes will require insulin therapy. Several clinical studies have shown that tight control of blood glucose levels prevents the development and progression of microvascular complications caused by diabetes. Insulin is the most potent drug currently available to achieve tight glycemic control only limited by hypoglycemia. However, it is not often used early or aggressively enough for patients to achieve the glycemic targets required to prevent chronic complications. Recently, new long-acting insulin analogues and rapid-acting insulin analogues were developed to better reproduce the physiological time-action profiles of insulin secretion compared with human insulin formulations. They offer more flexibility and convenience, thereby improving patient's quality of life. Insulin therapy should be initiated or intensified as soon as other diabetes therapies are no longer effective in achieving and sustaining glycemic targets. This article reviews the different treatment strategies available to initiate or intensify insulin therapy in people with type 2 diabetes such as addition of basal insulin analogues to prior oral hypoglycemic agents, premixed insulin analogues or basal-bolus therapy.

**Keywords:** insulin analogues, type 2 diabetes, premixed insulin, basal-bolus therapy, insulin therapy.

Fecha de recepción: 28 de enero de 2008

Fecha de aceptación: 30 de enero de 2008

#### Correspondencia:

F.J. 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:

ADA: American Diabetes Association; AIAP: análogo de insulina de acción prolongada; AIAR: análogo de insulina de acción rápida; DM2: diabetes mellitus tipo 2; EASD: European Association for the Study of Diabetes; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glicosilada; HO: hipoglucemiantes orales; IRH: insulina regular humana; ISCI: infusión subcutánea continua de insulina; MDI: múltiples dosis de insulina; NPH: *neutral protamin Hagedorn*; UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study.

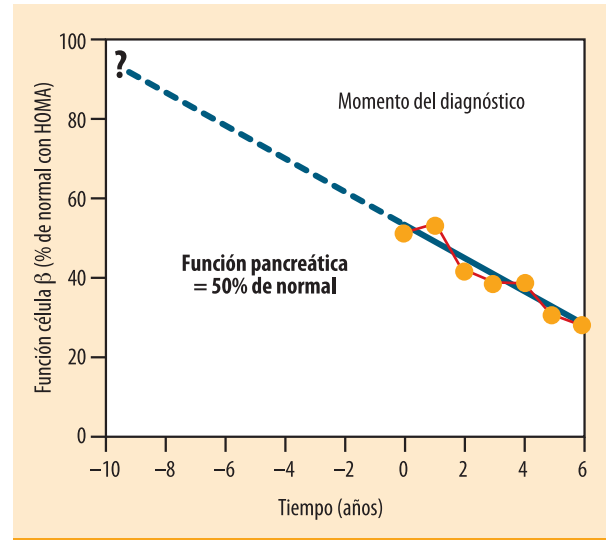
#### Introducción

La hiperglucemia no controlada en los pacientes con diabetes constituye un importante problema de salud. Diversos estudios de intervención han demostrado que mejorando el control glucémico es posible prevenir/retrasar la aparición de complicaciones microangiopáticas en la diabetes mellitus tipo 1 y en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2)<sup>1-3</sup>. El control estricto de la glucemia potencialmente reduce también las complicaciones cardiovascula-

res en la diabetes tipo 1<sup>4</sup>. Asimismo, el análisis epidemiológico de los datos del United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) sugiere que disminuyendo la hiperglucemia puede reducirse también la enfermedad cardiovascular en la DM2<sup>5</sup>. Sin embargo, el potencial beneficio del control glucémico en los eventos cardiovasculares requiere confirmación, lo cual está siendo estudiado actualmente en varios estudios de intervención. En este contexto, las últimas recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA) aconsejan conseguir y mantener una hemoglobina glicosilada ( $HbA_{1c}$ )  $<7\%$ . Individualmente se puede considerar reducirla hasta la normalidad ( $<6\%$ ) siempre que sea posible sin incrementar sustancialmente el riesgo de hipoglucemia<sup>6</sup>. El tratamiento de la DM2 ha evolucionado considerablemente en los últimos años. Sin embargo, muchos pacientes con DM2 no consiguen todavía alcanzar –y, aún menos, mantener– los objetivos glucémicos. Un análisis reciente demuestra que a pesar de los cambios en las tendencias en la prescripción de fármacos en Estados Unidos, el control metabólico no ha mejorado, disminuyendo la proporción de pacientes con buen control desde el 44,6% del periodo 1988-1994 hasta un 36% en el periodo 1988-2000<sup>7</sup>.

El tratamiento de la DM2 suele iniciarse con terapia nutricional y ejercicio físico, salvo que el paciente presente una hiperglucemia manifiesta. La ADA y la European Association for the Study of Diabetes (EASD) recomiendan añadir metformina desde el comienzo de la enfermedad por los efectos beneficiosos del fármaco en el control glucémico y en el peso, su bajo coste y la baja incidencia de efectos secundarios<sup>8</sup>. Sin embargo, el tratamiento con hipoglucemiantes orales (HO), en monoterapia o en combinación, aunque inicialmente es eficaz, suele ser insuficiente con el tiempo<sup>9</sup>. A los 5-10 años del diagnóstico, la mayoría de los pacientes necesitarán tratamiento con insulina para alcanzar o mantener los objetivos glucémicos ( $HbA_{1c} <7\%$ )<sup>2</sup>.

El deterioro progresivo de la función beta pancreática hace necesaria la introducción de la insulina para restablecer la normoglucemia (figura 1). En el UKPDS<sup>10</sup>, tan sólo el 33% de los pacientes en tratamiento con metformina y sulfonilureas presentaban una  $HbA_{1c} <7\%$  después de tres años. El tratamiento con insulina debe iniciarse cuando la terapia combinada con HO no es suficiente para alcanzar o mantener los objetivos de control glucémico, habitualmente con una  $HbA_{1c} >7,5\%$  e



**Figura 1.** Deterioro de la función de la célula beta como responsable de la progresión de la diabetes tipo 2. Se estima que en el momento del diagnóstico de la diabetes tipo 2 la función beta pancreática se halla reducida en un 50%. El deterioro de la secreción de insulina es progresivo y es el responsable del fracaso terapéutico en la diabetes tipo 2. HOMA: *homeostasis model assessment*

idealmente cuando la  $HbA_{1c}$  es  $>7\%$ <sup>11,12</sup>. En general, la adición de insulina basal al tratamiento oral previo suele ser el primer paso<sup>13-15</sup>. Con el tiempo, a pesar de la mejora inicial, el control glucémico puede deteriorarse, lo que hace necesaria la introducción de dosis suplementarias de insulina prandial, comenzando con una dosis prandial en la comida principal<sup>8</sup>.

La insulina es el fármaco más eficaz para el tratamiento de la hiperglucemia solamente limitada por la hipoglucemia. La aparición de nuevas insulinas en los últimos años ha modificado las estrategias de insulinización en la práctica clínica. En esta revisión se resumen las diferentes alternativas para la insulinización en la DM2, tanto al inicio como con la progresión de la enfermedad.

## Particularidades de la insulinización en la diabetes tipo 2 y tipos de insulina

### Generalidades

El tratamiento con insulina requiere un reforzamiento de la educación diabetológica y una monitorización de las glucemias, si ésta no era ya realizada por el propio paciente. Resulta conveniente advertir en forma positiva a los pacientes, incluso al inicio de la enfermedad, que la diabetes es una entidad progresiva que puede requerir

**Tabla 1. Características farmacocinéticas de las insulinas utilizadas en España**

	Inicio	Pico	Duración eficaz*
Insulinas lispro, aspart y glulisina	5-15 min	45-75 min	4-5 h
Insulina regular	~30 min	2-4 h	6-8 h
Insulina NPH	~2 h	6-10 h	12-20 h
Insulina detemir	~2 h	Sin pico	16-18 h
Insulina glargina	~2 h	Sin pico	~24 h

\*Valores aproximados.

tratamiento con insulina en caso de disminución de la función beta pancreática, para que acepten así que la insulina es parte de la historia natural de la enfermedad. Tanto los pacientes como los profesionales no deben contemplar la insulinoterapia como una condena sino como la mejor opción terapéutica para recuperar una buena calidad de vida.

El objetivo del tratamiento con insulina es la reducción de la hiperglucemia hasta los objetivos de control glucémico sin incrementar en exceso el riesgo de hipoglucemia. Recientemente, se han desarrollado nuevas insulinas por bioingeniería genética con la intención de optimizar el tratamiento insulínico y corregir algunas de las limitaciones de las insulinas disponibles hasta el momento. Las características farmacocinéticas de las insulinas disponibles en nuestro país se detallan en la tabla 1.

### Análogos de insulina de acción prolongada

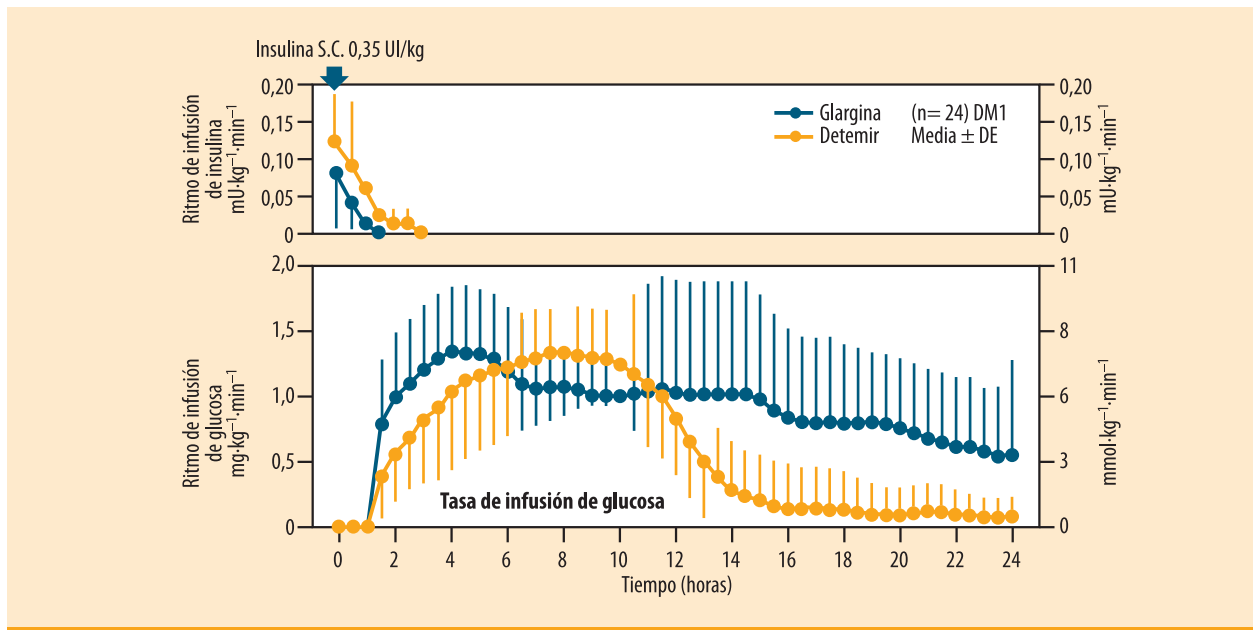
Los análogos de insulina de acción prolongada (AIAP) pretenden sustituir la secreción basal de insulina que ocurre durante la noche y entre comidas para controlar la producción hepática de glucosa en el periodo interprandial. La insulina glargina resulta de la sustitución de asparragina por glicina en la posición B21 y de la adición de dos residuos de arginina en el extremo C terminal de la cadena beta de la molécula de insulina. Estas modificaciones producen un cambio en el punto isoeléctrico (de 5,4 en la insulina nativa a 6,8 en la insulina glargina), lo que reduce la solubilidad de la molécula a pH fisiológico. Cuando se administra por vía subcutánea, la solución de insulina glargina (pH= 4) forma microprecipitados a partir de los cuales la insulina es liberada lentamente. En la insulina detemir, el otro AIAP dispo-

nible, la unión de ácido mirístico al aminoácido lisina en la posición B29 confiere una mayor estabilidad a la forma hexamérica, lo que contribuye a retardar su absorción. Además, esta cadena lateral facilita la unión a la albúmina plasmática enlenteciendo su disociación a la forma libre, que es la biológicamente activa. Ambos AIAP se presentan en solución clara y no requieren agitación previa a la inyección. No se pueden mezclar con otras insulinas.

Las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los AIAP glargina y detemir resultan en un perfil de acción más predecible y un riesgo menor de hipoglucemias frente a la insulina NPH (*neutral protamin Hagedorn*), especialmente una menor frecuencia de hipoglucemias graves y nocturnas<sup>15,16</sup>. La principal diferencia entre ambos AIAP es la duración de acción y la dosis. La insulina glargina puede administrarse una vez al día, en cualquier momento, aunque se ha sugerido que su administración antes del desayuno puede ser preferible por la mayor reducción de la frecuencia de hipoglucemias nocturnas y/o de la HbA<sub>1c</sub><sup>17</sup>. La insulina detemir, por su menor duración de acción (figura 2)<sup>18</sup>, debe administrarse dos veces al día en la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 1 y DM2. La menor potencia molar de la insulina detemir (una unidad de detemir contiene cuatro veces la dosis de insulina contenida en una unidad de insulina NPH) hace que las dosis eficaces de insulina detemir sean mayores que las de la insulina NPH o glargina, situación especialmente demostrable en la DM2<sup>15</sup>.

### Análogos de insulina de acción rápida

Los análogos de insulina de acción rápida (AIAR), que deben administrarse con las comidas, intentan simular la respuesta insulinosecretora rápida, potente y de corta duración que ocurre con la insulina endógena tras la ingesta en los individuos no diabéticos. Estructuralmente, la insulina lispro presenta una inversión de los aminoácidos lisina y prolina, que ocupan en la insulina regular humana (IRH) las posiciones B29 y B28, respectivamente. Esta inversión conlleva un cambio conformacional que dificulta la formación de dímeros y hexámeros, incluso en presencia de zinc. La insulina aspart, introducida posteriormente, presenta una sustitución de prolina por ácido aspártico (con cargas negativas) en la posición B28, con el resultado de una menor tendencia a la agregación de las moléculas de insulina en presencia de zinc. Finalmente, la insulina glulisina, el último AIAR introducido en España, difiere de la IRH en la sustitución de asparraga-



**Figura 2.** Perfil farmacodinámico de la insulina glargina en comparación con la insulina detemir. Estudio aleatorizado y cruzado realizado en pacientes con diabetes tipo 1 ( $n = 24$ ) en el que se compararon los perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos tras la administración única de 0,35 UI/kg de insulina glargina e insulina detemir utilizando la técnica de *clamp* euglicémico. DM1: diabetes tipo 1. Adaptada de Porcellati et al.<sup>18</sup>

gina por lisina en la posición B3 y de lisina por ácido glutámico en la posición B29, lo que favorece la mayor formación de monómeros tras la administración subcutánea. Una diferencia farmacológica importante de este nuevo AIAR frente a las insulinas lispro y aspart es que no utiliza zinc como estabilizante sino polisorbato 20, aunque su relevancia clínica está todavía por determinar. En conjunto, estos cambios estructurales favorecen la disociación de las moléculas de insulina lo que implica una absorción facilitada tras la administración en el tejido celular subcutáneo.

Los AIAR lispro, aspart y glulisina poseen propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas bastante similares<sup>19-22</sup>. En general, la inyección de AIAR propicia una concentración máxima mayor y en la mitad de tiempo que la IRH<sup>23</sup>. Los AIAR reducen más eficazmente las excursiones glucémicas posprandiales (diferencia entre glucemia preprandial y glucemia posprandial de 1,5-2 horas), así como la incidencia de hipoglucemia tardía (antes de la siguiente ingesta) frente a la IRH<sup>23</sup>. Además, la rapidez de acción de los AIAR permite una administración justo antes de la comida o incluso después (frente a la IRH, que requiere una administración 30-45 minutos antes de las comidas), circunstancia particularmente apreciada por algunos pacientes, princi-

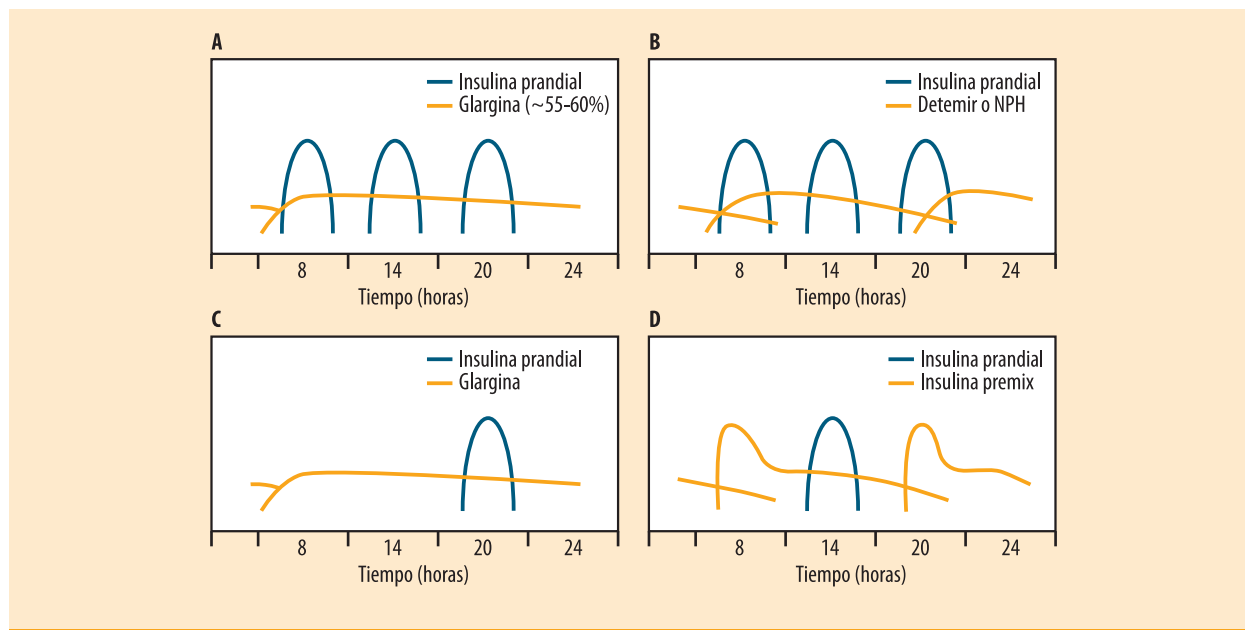
palmente niños o ancianos con ingesta impredecible. En la tabla 1 se recogen los aspectos más relevantes de la farmacología de los AIAR.

## Terapia con insulina en la diabetes tipo 2

Antes de iniciar el tratamiento con insulina es importante seleccionar la modalidad que se adapte de una forma más simple y apropiada a las necesidades de cada paciente (figura 3). Aunque el tratamiento con múltiples dosis de insulina (MDI), o terapia *basal-bolus*, es la modalidad que mejor reproduce la secreción fisiológica de insulina, esta alternativa, más compleja, no suele ser bien aceptada, al menos inicialmente, por los pacientes con DM2. Por ello, con frecuencia, se buscan otras alternativas más sencillas que favorezcan el inicio de la insuliniización en estos pacientes, como la adición de insulina basal al tratamiento previo con HO y eventualmente suplementación con una AIAR en la comida principal en la alternativa basal plus.

## Insulina basal en combinación con hipoglucemiantes orales

La introducción de la insulina basal es la modalidad de insuliniización más sencilla tras el tratamiento insuficiente de los HO. Antes de la aparición de los AIAR, la



**Figura 3.** Estrategias de insulinización en la diabetes tipo 2. A) Tratamiento con múltiples dosis de insulina (MDI), administrando una dosis de insulina glargina como insulina basal (antes del desayuno) y tres dosis de insulina prandial (análogos de insulina de acción rápida o insulina regular). B) Tratamiento con MDI, administrando dos dosis de insulina detemir o insulina NPH como insulina basal (antes del desayuno y antes de la cena) y tres dosis de insulina prandial (igual que en el caso anterior). C) Estrategia basal plus, en la que, junto a la insulina basal, se añade una dosis de insulina prandial en la comida principal. D) Tratamiento con dos dosis de mezclas prefijadas de insulina o insulina premix (antes del desayuno y antes de la cena). Adicionalmente, puede ser necesaria una dosis de insulina prandial antes de la comida (análogos de insulina de acción rápida o insulina regular)

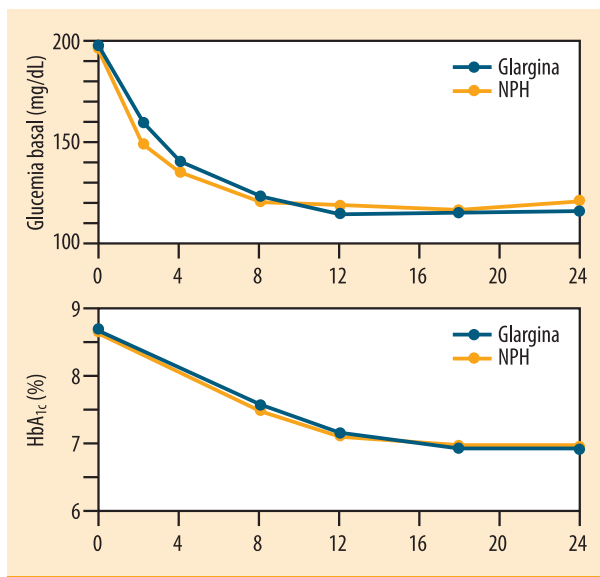
administración de insulina NPH nocturna (antes de la cena o al acostarse) en combinación con HO, especialmente con metformina, había demostrado ser la modalidad de insulinización con menor ganancia ponderal manteniendo una eficacia comparable a otras pautas más complejas<sup>24</sup>. Este concepto original fue desarrollado más extensamente en la estrategia Treat to Target, que se basa en una titulación agresiva de la insulina basal para conseguir una glucemia basal optimizada (aproximadamente 100 mg/dL), manteniendo el tratamiento previo con HO<sup>14</sup>. Utilizando esta estrategia, la insulina glargina una vez al día y la insulina detemir dos veces al día han demostrado una reducción comparable de la HbA<sub>1c</sub> frente a la insulina NPH una o dos veces al día respectivamente, pero con una menor frecuencia de hipoglucemias graves y nocturnas<sup>14-16</sup>.

### Insulina glargina como insulina basal

La adición, antes de acostarse, de insulina glargina al tratamiento previo con 1-2 HO en un amplio grupo de pacientes con sobrepeso y DM2 (n= 756) y con tratamiento insuficiente (HbA<sub>1c</sub> >7,5%) consiguió una HbA<sub>1c</sub> ≤7% a las 24 semanas en cerca del 60% de los

pacientes, de forma similar a la insulina NPH, utilizando un algoritmo sencillo de titulación cuyo objetivo era alcanzar una glucemia en ayunas de aproximadamente 100 mg/dL (figura 4)<sup>14</sup>. Sin embargo, un 25% más de pacientes consiguió alcanzar el objetivo de glucemia sin hipoglucemias nocturnas (objetivo primario del estudio) con insulina glargina, frente a la insulina NPH. Otras categorías de hipoglucemias, especialmente las nocturnas, fueron también menos frecuentes con insulina glargina (reducción del 21-48%). La ganancia ponderal fue de unos 1,8 kg por cada 1% de descenso de la HbA<sub>1c</sub>, similar con ambas insulinas. Estos resultados han sido confirmados en otros estudios con diseño similar, aunque con algoritmos de titulación diferentes<sup>25,26</sup>.

El objetivo de glucemia basal utilizado para la titulación de la insulina glargina ha sido establecido en 100 mg/dL por ser el que mejor combina la mayor reducción de la HbA<sub>1c</sub> y el menor riesgo de hipoglucemias graves<sup>27</sup>. Aunque se ha sugerido que la dosis inicial de insulina glargina recomendada debe ser de 10 UI para todos los pacientes<sup>14,26</sup>, algunos prefieren iniciar el tratamiento



**Figura 4.** Optimización de dosis en la diabetes tipo 2. Estudio Treat to Target. Se observa un descenso similar y paralelo de la HbA<sub>1c</sub> y de la glucemia en ayunas con insulina glargina e insulina NPH gracias a la titulación progresiva de la dosis en función de un objetivo de glucemia en ayunas de 100 mg/dL. Adaptado de Riddle et al.<sup>14</sup>

con insulina glargina de forma individualizada con 0,1-0,3 UI/kg/día en cualquier momento de la jornada, aunque preferentemente antes del desayuno<sup>28</sup>. Con esta aproximación se reduce de forma sustancial el tiempo de titulación sin que la dosis total optimizada de insulina glargina (0,43 UI/kg/día) sea diferente a la alcanzada en otros estudios, como el Treat to Target Trial (0,48 UI/kg/día)<sup>14</sup> o el INSIGHT (0,41 UI/kg/día)<sup>26</sup>. La administración de insulina glargina en el desayuno, frente a la inyección antes de la cena o al acostarse, también se ha considerado preferente en otros trabajos<sup>29</sup>. Esta estrategia de insulinización es segura, lo que permite instruir a los pacientes en el autoajuste frecuente de dosis con excelentes resultados<sup>30</sup>, bien de forma individual o en grupos. El simple autoajuste de tan sólo 2 UI de insulina glargina cada 3 días, si el promedio de glucemia basal antes del desayuno es >100 mg/dL, ha demostrado ser bastante efectivo y seguro<sup>25,31</sup>.

### Insulina detemir como insulina basal

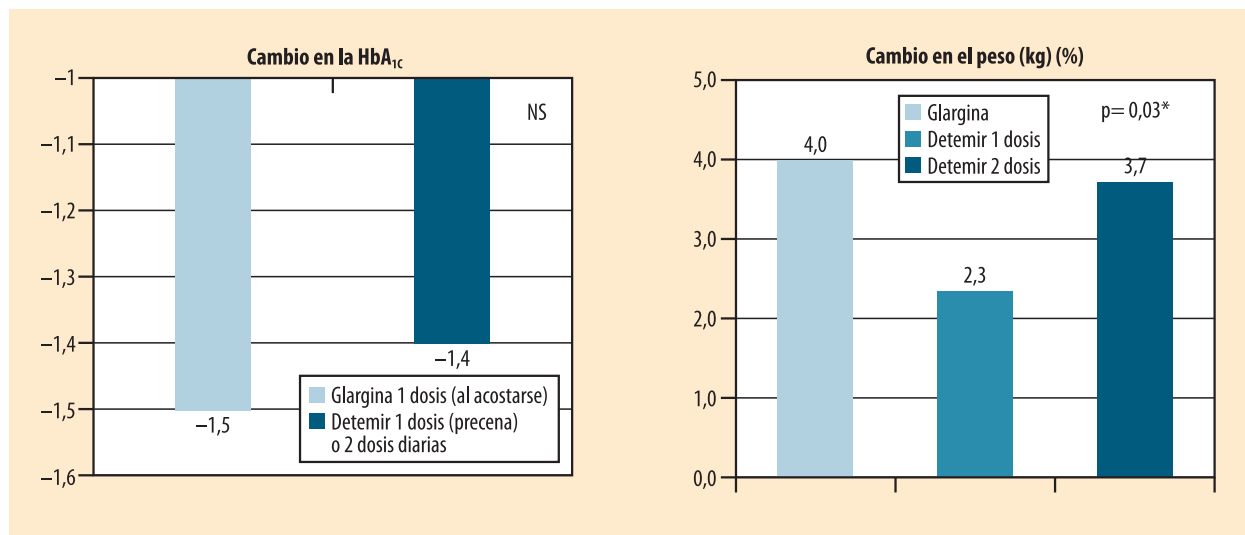
Siguiendo una estrategia similar a la del estudio Treat to Target con insulina glargina, la adición de dos dosis de insulina detemir (antes del desayuno y antes de la cena) al tratamiento previo con HO en pacientes con DM2 (n=476) y mal control glucémico (HbA<sub>1c</sub> entre 7,5 y 10%) produjo una reducción de la HbA<sub>1c</sub> comparable, después

de 24 semanas, a la administración de dos dosis de insulina NPH (-1,8 y -1,9%, respectivamente), con menor riesgo de hipoglucemias totales (47%) y nocturnas (55%) y menor ganancia ponderal que con insulina NPH (+1,2 frente a +2,8 kg, respectivamente)<sup>15</sup>. Los objetivos de titulación fueron de 108 mg/dL, similares antes del desayuno y antes de la cena. Utilizando dos algoritmos de titulación forzada (respondedores y no respondedores) similares para ambas insulinas, las dosis de insulina detemir al final del estudio (aproximadamente, 0,8 UI/kg/día) fueron mayores que las de insulina NPH (aproximadamente, 0,5 UI/kg/día).

Otros trabajos han explorado la eficacia de una dosis de insulina detemir (antes del desayuno o nocturna) frente a una dosis nocturna de insulina NPH en pacientes con DM2<sup>32</sup>. Sin embargo, a pesar de una reducción significativa y comparable de la HbA<sub>1c</sub> con una dosis de insulina detemir frente a la insulina NPH, la eficacia de esta estrategia fue inferior (HbA<sub>1c</sub> final hasta un 7,4%) a la obtenida con dos dosis de insulina detemir, tal como demuestra el estudio anterior (HbA<sub>1c</sub> final hasta un 6,8%)<sup>15</sup>. La ganancia ponderal fue significativamente menor con insulina detemir que con insulina NPH (+1,2 kg frente a +0,7 kg frente a +1,6 kg [detemir antes del desayuno en comparación con detemir antes de la cena y frente a NPH; p= 0,005]).

### Insulina glargina frente a insulina detemir

Recientemente se han publicado los resultados de un estudio aleatorizado de 52 semanas de duración en el que se compara, en un amplio grupo de pacientes con DM2 (n= 582), la adición de insulina glargina o detemir al tratamiento previo con HO<sup>33</sup>. El objetivo de titulación para ambas insulinas fue una glucemia ≤108 mg/dL antes del desayuno. La insulina glargina fue administrada una vez al día, antes de acostarse. La insulina detemir fue inyectada antes de la cena en todos los pacientes, aunque se autorizó una segunda dosis de insulina detemir antes del desayuno en el caso de glucemias antes de la cena ≥126 mg/dL sólo cuando se hayan conseguido glucemias basales de por lo menos <126 mg/dL. No hubo diferencias en la reducción de la HbA<sub>1c</sub> (del 8,6% basal hasta un 7,1% con insulina glargina y hasta un 7,2% con insulina detemir) ni en la proporción de participantes que alcanzaron una HbA<sub>1c</sub> ≤7% (52%), a pesar de que un 55% de los pacientes necesitaron dos dosis de insulina detemir. Tampoco se detectaron diferencias entre ambas insulinas en la variabilidad intrasu-



**Figura 5.** Estudio comparativo de la adición de insulina detemir (1-2 dosis) o glargina al tratamiento previo con hipoglucemiantes orales en la diabetes tipo 2. La figura muestra una reducción similar de la HbA<sub>1c</sub> con insulina glargina o detemir en combinación con hipoglucemiantes orales. La ganancia ponderal fue mayor con insulina glargina que con insulina detemir, aunque la diferencia desapareció en los pacientes tratados con dos dosis de insulina detemir (55%). Adaptada de Rosenstock et al.<sup>33</sup>. NS: no significativo

jeto de la glucemia basal ni de la glucemia previa a la cena. La frecuencia de hipoglucemias totales y nocturnas fue similar. La ganancia de peso fue menor con insulina detemir en los pacientes que completaron el estudio (+3 kg, frente a +3,9 kg con insulina glargina; p= 0,01), aunque esta diferencia fue mucho menor en el grupo de pacientes con dos dosis de insulina detemir (+3,7 kg, frente a +3,9 kg con insulina glargina) (figura 5). Las dosis de insulina al final del estudio fueron significativamente mayores con insulina detemir (0,78 UI/kg/día [0,52 UI/kg/día con una dosis, 1 UI/kg/día con dos dosis], en comparación con 0,44 UI/kg/día con insulina glargina). Finalmente, debe destacarse una mayor frecuencia de reacciones locales en el sitio de inyección con insulina detemir (del 4,5%, frente al 1,4% con insulina glargina), lo que podría explicar en parte que una menor proporción de pacientes con insulina detemir finalizara el estudio (el 79%, frente al 87% con insulina glargina).

En el caso de que el paciente no alcance los objetivos terapéuticos (HbA<sub>1c</sub> <7%) a pesar de que las glucemias basales se encuentren dentro de un rango razonable, será necesario introducir progresivamente dosis adicionales de insulina de acción rápida para controlar la glucemia posprandial. Esto puede hacerse añadiendo inicialmente una dosis de insulina prandial a la insulina basal (figura 3).

### Adición de una o más dosis de insulina prandial al tratamiento previo con insulina basal (estrategia basal-plus y terapia basal-bolus)

La adición de una o más dosis de insulina prandial se hace necesaria cuando el tratamiento anterior no basta para conseguir o mantener los objetivos de control glucémico. Como insulina prandial pueden utilizarse IRH o AIAR. En general, puede afirmarse que la utilización de AIAR (inmediatamente antes de la ingesta) frente a IRH (30 minutos antes de la ingesta) no ha demostrado un descenso significativo de la HbA<sub>1c</sub>, aunque sí un mejor control de la glucemia posprandial. Sin embargo, en un estudio reciente en combinación con dos dosis de insulina NPH, la insulina glulisina fue más eficaz que la insulina regular (-0,46 frente a -0,30%), aunque la trascendencia clínica de esta diferencia está todavía por demostrar<sup>34</sup>. Por otra parte, se ha sugerido que el perfil de acción de la insulina glulisina podría ser más consistente en individuos obesos que el de la insulina lispro o la IRH, en las que el tiempo para alcanzar el pico máximo se retrasa con el incremento del grado de obesidad y/o del grosor del tejido celular subcutáneo<sup>35</sup>. No obstante, estos datos preliminares deben ser confirmados en estudios clínicos aleatorizados.

### Estrategia basal-plus

Una alternativa interesante para avanzar el tratamiento combinado de insulina basal con HO consiste en añadir

una dosis de insulina prandial, de forma progresiva, antes de las comidas principales (0,10-0,15 UI/kg en cada ingesta). En esta opción terapéutica, conocida como estrategia *basal-plus*, debe iniciarse la insulina prandial comenzando con la ingesta de mayor contenido de hidratos de carbono y/o aquella que se acompaña de la mayor excursión glucémica posprandial, incrementando posteriormente el número de inyecciones según las necesidades.

En un estudio reciente de 26 semanas de duración (n= 395), se comparó la adición al tratamiento previo (insulina glargina en combinación con HO) de una dosis única de insulina glulisina antes del desayuno comparada con la misma dosis administrada antes de la comida con un mayor impacto sobre la glucemia posprandial<sup>36</sup>. La dosis inicial de insulina glulisina (5 UI) fue incrementándose en ambos grupos utilizando un objetivo similar de titulación posprandial a las dos horas ( $\leq 135$  mg/dL). La reducción de HbA<sub>1c</sub> fue de aproximadamente un 0,3%, resultando en HbA<sub>1c</sub> de 7% al final del estudio comparable con ambas estrategias, utilizando dosis similares de insulina glulisina (unas 11 UI). Aparte de pequeñas diferencias en el perfil glucémico, relacionadas con el momento de inyección de la insulina prandial, no hubo diferencias en la frecuencia de hipoglucemias entre ambos grupos.

Este procedimiento, aceptable para muchos pacientes, facilita el paso de la pauta anterior de insulina basal en combinación con HO, más sencilla, al tratamiento con MDI o terapia *basal-bolus*<sup>37</sup>. Cuando se inicia el tratamiento con insulina prandial es recomendable suspender la terapia con secretagogos (sulfonilureas y glinidas), dado que se considera que no existe sinergismo entre ambos tratamientos<sup>8</sup>.

### Terapia *basal-bolus*

La estrategia *basal-bolus* o MDI es la que mejor reproduce la secreción fisiológica de insulina, aunque generalmente requiere tres o más inyecciones diarias. Frente al tratamiento convencional, el tratamiento con MDI en pacientes con DM2 reduce la aparición/progresión de las complicaciones microangiopáticas<sup>3</sup>. Sin embargo, a pesar de las evidencias disponibles, la terapia *basal-bolus* no ha sido hasta ahora la modalidad habitual en los pacientes con DM2 avanzada, utilizándose tan sólo en pacientes seleccionados y motivados.

Hasta la fecha no disponemos de muchos estudios en los que se compare la eficacia y la seguridad de los AIAP y de la insulina NPH en pacientes con DM2 en régimen de MDI, utilizando el mismo tipo de insulina prandial en ambos grupos de tratamiento. En combinación con IRH, la insulina glargina (al acostarse) tuvo una eficacia similar a la insulina NPH (1-2 dosis), aunque con menor riesgo de hipoglucemias nocturnas y menos ganancia de peso<sup>38</sup>. También, la insulina detemir (1-2 dosis) tuvo una eficacia comparable a la insulina NPH (1-2 dosis) en combinación con insulina aspart, aunque con menor variabilidad intrasujeto y menor ganancia de peso<sup>39</sup>.

Si se utiliza correctamente, la estrategia *basal-bolus* puede reducir la HbA<sub>1c</sub> de forma considerable. En un estudio reciente de 24 semanas de duración realizado en pacientes con DM2 en tratamiento previo con insulina ( $\geq 2$  dosis) y, en algunos casos, metformina (n= 273), en los que se comparaba la eficacia de un algoritmo de titulación predeterminado frente al ajuste variable en función de la ingesta de hidratos de carbono, se demostró que utilizando insulina glulisina como insulina prandial e insulina glargina como insulina basal hasta un 70% de los pacientes conseguían una HbA<sub>1c</sub>  $< 7\%$ , con independencia del algoritmo utilizado<sup>40</sup>. Ambos tratamientos produjeron una reducción considerable de la HbA<sub>1c</sub>, del  $-1,6\%$  y la HbA<sub>1c</sub> al final del estudio fue de  $6,6\%$ , con una ganancia ponderal comparable ( $+3,7$  kg con algoritmo fijo frente a  $+2,4$  kg con ajuste por raciones de carbohidratos;  $p= 0,06$ ), aunque con una mayor frecuencia de hipoglucemias con el ajuste por raciones ( $4,9$  frente a  $8,0$  episodios/paciente-año, respectivamente;  $p= 0,02$ ).

La estrategia *basal-bolus* ha sido comparada recientemente con el uso de insulinas premezcladas, la otra alternativa de intensificación del tratamiento insulínico en la DM2. Los resultados de este estudio se exponen en el apartado siguiente.

### Insulinas premezcladas

Las insulinas premezcladas fueron introducidas en la clínica con la intención de que el tratamiento con insulina resultara más cómodo para el paciente, reduciendo el número de inyecciones y evitando posibles errores del propio usuario en la mezcla manual de insulina rápida e insulina NPH. Cada insulina premezclada tiene una proporción fija de insulina prandial e insulina basal. Inicialmente se trataba de combinaciones de IRH e insulina NPH, de las cuales existían gran número de prepara-



dos con proporciones variables de ambas. Las nuevas insulinas premezcladas con AIAR (25% lispro/75% NPL, 50% lispro/50% NPL, aspart 30%/NPA 70%) están sustituyendo las mezclas previas con IRH, de las que tan sólo queda una variedad (IRH 30%/NPH 70%). Las mezclas con AIAR han demostrado un mejor control de la glucemia posprandial frente a las mezclas de IRH<sup>41</sup>. En pacientes con DM2, pueden administrarse de una a tres veces al día. Sin embargo, aunque las insulinas premezcladas son ampliamente utilizadas en nuestro medio, constituyen una terapia poco flexible y se asocian con una mayor frecuencia de hipoglucemias y aumento de peso frente a otras pautas anteriormente descritas. A continuación se analizan los estudios más relevantes que comparan el uso de insulinas premezcladas frente a la adición de insulina basal al tratamiento con HO o la terapia *basal-bolus*.

### **Comparación con insulina glargina en combinación con hipoglucemiantes orales**

Las insulinas premezcladas se han utilizado –y aún se utilizan– como primera opción terapéutica tras el fracaso del tratamiento combinado oral en la DM2. Sin embargo, la aparición de los AIAP, con un perfil de acción más predecible y un menor riesgo de hipoglucemias, ha potenciado el uso de la insulina basal en combinación con HO como estrategia preferible para el inicio de la insulinización en la DM2. Se han publicado diversos estudios que comparan ambas estrategias –con resultados divergentes en algunos casos– que pasamos a analizar a continuación<sup>42-44</sup>.

Janka et al.<sup>42</sup> compararon durante 24 semanas la eficacia y la seguridad de la adición de una dosis de insulina glargina (en el desayuno) al tratamiento previo con HO frente a dos dosis de insulina premezclada (IRH 30%/insulina NPH 70%) en pacientes con DM2 y mal control metabólico. Ambos tratamientos utilizaron el mismo objetivo de titulación antes del desayuno ( $\leq 100$  mg/dL), mientras que sólo para la insulina premezclada se estableció además un objetivo antes de la cena ( $\leq 100$  mg/dL). De los 364 pacientes aleatorizados completaron el estudio sólo 329 (un 96% con insulina glargina y un 85% con insulina premezclada). Frente al tratamiento con insulina premezclada, la terapia con insulina glargina combinada con glibepiride y metformina fue más eficaz ( $-1,64\%$ , frente a  $-1,31\%$  con la insulina premezclada;  $p = 0,0003$ ), con una mayor reducción de la glucemia basal (diferencia,  $-17$  mg/dL) frente a la insulina premezclada y una

proporción mayor de pacientes en el objetivo ( $HbA_{1c} < 7\%$ ) sin hipoglucemias nocturnas (el 46 frente al 29%;  $p = 0,0013$ ). La frecuencia de hipoglucemias fue menor con insulina glargina en combinación con HO (4,07 frente a 9,87 episodios/paciente-año;  $p < 0,0001$ ), sin diferencias significativas en la ganancia de peso con ambos tratamientos ( $+1,4$  kg, frente a  $+2,1$  kg con insulina premezclada;  $p = 0,0805$ ).

En otro estudio comparativo, Raskin et al.<sup>43</sup> evaluaron la adición de una dosis de insulina glargina antes de acostarse frente a dos dosis de insulina aspart premezclada (aspart 30%/NPA 70%), en combinación con una dosis optimizada de metformina (hasta 2.550 mg/día) y, en cerca de un 30% de los casos, pioglitazona. Antes del inicio del estudio, todos los pacientes interrumpieron el tratamiento previo con secretagogos e inhibidores de la alfa-glucosidasa. La duración del estudio fue de 28 semanas. El objetivo de glucemia para titulación fue  $< 110$  mg/dL antes del desayuno y antes de la cena (sólo con insulina aspart bifásica). De los 233 pacientes aleatorizados, completaron el estudio sólo 209 (un 94% con insulina glargina y un 85% con insulina aspart bifásica). En general, el tratamiento con insulina aspart bifásica en combinación con HO fue más eficaz ( $-2,8\%$ , frente a  $-2,4\%$  con insulina glargina;  $p < 0,01$ ), a expensas principalmente de los pacientes con peor control metabólico ( $HbA_{1c} > 8,5\%$ ), en los que las diferencias fueron aún mayores. Sin embargo, en los pacientes con mejor control metabólico basal ( $HbA_{1c} < 8,5\%$ ), ambos tratamientos tuvieron una eficacia similar ( $-1,4\%$  frente a  $-1,4\%$  [insulina aspart bifásica en comparación con insulina glargina];  $p > 0,05$ ). La frecuencia de hipoglucemias fue unas cinco veces más frecuente con insulina aspart bifásica (3,4 episodios-año, frente a 0,7 con insulina glargina;  $p < 0,05$ ). Y la ganancia de peso al final del estudio fue también mayor con insulina aspart bifásica ( $+5,4$  kg, frente a  $+3,5$  kg con insulina glargina;  $p < 0,01$ ).

En otro estudio de diseño cruzado ( $n = 97$ ) con dos periodos activos de tratamiento de 16 semanas cada uno, Malone et al.<sup>44</sup> compararon el tratamiento combinado de una dosis de insulina glargina antes de acostarse frente a dos dosis de insulina lispro premezclada (25% lispro/75% NPL). Otros tratamientos con HO, excepto metformina, fueron suprimidos antes del inicio del estudio. El objetivo de glucemia en ayunas y antes de las comidas fue  $< 126$  mg/dL, y además, para el grupo de insulina premezclada, de 144-180 mg/dL a las dos horas tras

las comidas. El ajuste de dosis se realizó mensualmente en cada visita. La eficacia del tratamiento con insulina lispro premezclada fue mayor que la del tratamiento con insulina glargina ( $-1,00\%$ , frente a  $-0,42\%$  con insulina glargina;  $p < 0,001$ ). Sin embargo, la limitación de este estudio reside en que las dosis de insulina glargina fueron más bajas debido a que el objetivo de glucemia para la titulación de insulina en ayunas fue superior ( $<126$  mg/dL) frente al objetivo  $<100$  mg/dL utilizado en los estudios anteriores que demostraron reducciones robustas de la  $HbA_{1c}$  con insulina glargina. El tratamiento con insulina lispro premezclada se acompañó de una mayor reducción de la glucemia posprandial (dos horas después de las comidas principales), aunque la glucemia basal fue significativamente más baja con insulina glargina. La frecuencia de hipoglucemias totales fue similar, si bien, sorprendentemente, se detectaron un mayor número de episodios de hipoglucemia nocturna con insulina glargina.

En un análisis minucioso de estos tres estudios pueden hallarse importantes diferencias en el diseño que podrían haber influido en los resultados. A diferencia del estudio de Janka et al.<sup>42</sup>, a los pacientes incluidos en los otros dos estudios<sup>43,44</sup> no se les permitió el empleo de secretagogos, que podrían haber beneficiado el grupo de tratamiento con insulina glargina. Por el contrario, la no utilización de metformina en el grupo de insulina premezclada en el estudio de Janka et al.<sup>42</sup> pudo haber restado eficacia a este tratamiento. En el estudio de Raskin et al.<sup>43</sup>, los pacientes tenían peor control metabólico inicial que en el de Janka et al.<sup>42</sup> ( $HbA_{1c}$  del 9,8 frente al 8,8%, respectivamente), recibieron dosis de insulina mucho más elevadas (hasta  $\sim 80$  UI/día de insulina aspart premezclada frente a  $\sim 50$  UI/día de insulina glargina) y ganaron peso de forma considerable ( $+5,4$  kg). El estudio de Malone et al.<sup>44</sup> tiene importantes limitaciones que reducen la comparación de los resultados con los otros dos estudios, como el diseño cruzado, la corta duración de cada grupo de tratamiento, la titulación mensual no forzada e insuficiente (semanal en los otros dos estudios al inicio) y la glucemia basal no optimizada con insulina glargina (glucemia basal al final del estudio de  $133$  mg/dL frente a  $117$  mg/dL en el de Raskin et al.<sup>43</sup> y frente a  $115$  mg/dL en el de Janka et al.<sup>42</sup>).

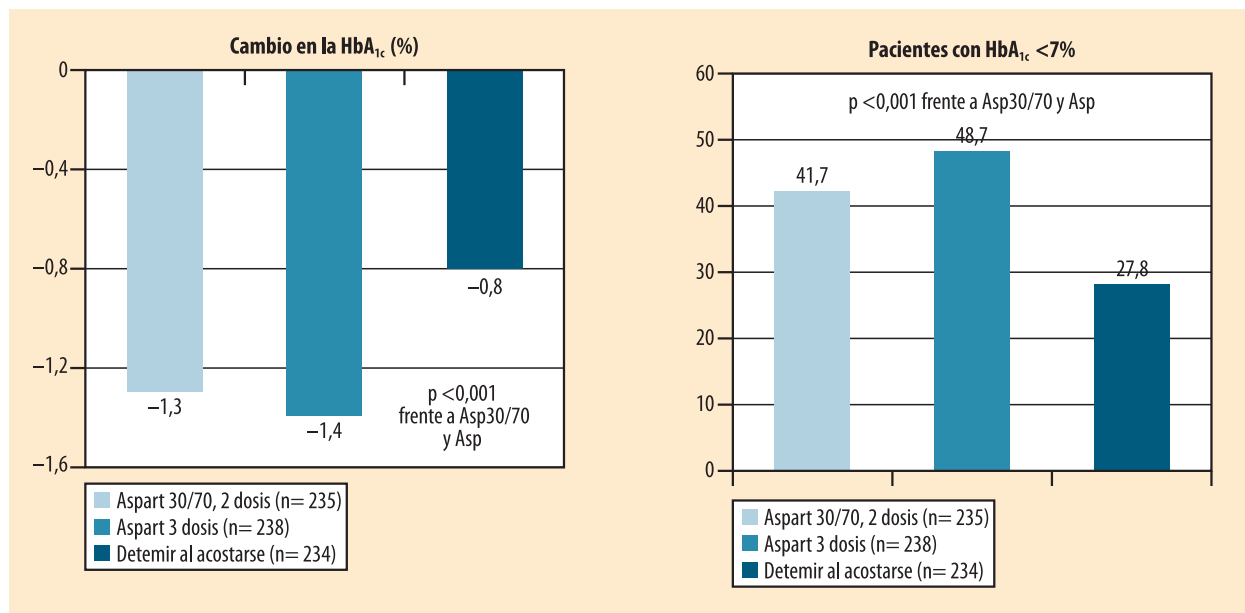
En conclusión, el tratamiento con insulina premezclada en combinación con HO parece ser más eficaz que el tratamiento con insulina glargina combinada con HO

sólo en pacientes con mayor deterioro glucémico ( $>8,5\%$ ), aunque induce mayor ganancia de peso e incrementa el riesgo de hipoglucemias. Además, en general, requiere dos inyecciones al día y, por tanto, al menos dos glucemias diarias para la titulación de dosis.

### **Comparación con insulina detemir en combinación con hipoglucemiantes orales**

Este aspecto ha sido evaluado en el estudio 4-T<sup>45</sup>, proyectado a dos años y cuyos resultados a un año han sido recientemente publicados. En este estudio se comparó de forma aleatorizada la adición de insulina detemir (1 dosis), insulina aspart bifásica aspart 30%/NPA 70% (2 dosis) o insulina aspart preprandial (3 dosis) al tratamiento previo con HO, en pacientes con DM2 ( $n=708$ ) en tratamiento con HO y con mal control metabólico ( $HbA_{1c}$  entre 7 y 10%). Los objetivos de glucemia para la titulación fueron de  $72-99$  mg/dL antes de las comidas principales y de  $90-126$  mg/dL dos horas después de las comidas. La insulina detemir fue administrada inicialmente antes de acostarse, aunque por protocolo se permitió una segunda dosis en casos de glucemias elevadas antes de la cena con glucemias basales en el objetivo. En caso de hiperglucemia inaceptable, se autorizó también el uso de otras insulinas interrumpiendo el tratamiento previo con sulfonilureas.

La reducción máxima de la  $HbA_{1c}$  se consiguió después de 24 semanas con todos los tratamientos, manteniéndose ésta estable hasta el final del estudio. El descenso de la  $HbA_{1c}$  fue comparable con insulina aspart bifásica e insulina aspart preprandial ( $-1,3\%$  frente a  $-1,4\%$ , respectivamente), pero significativamente inferior con insulina detemir ( $-0,8\%$ ;  $p < 0,001$ ) (figura 6). La  $HbA_{1c}$  final alcanzada fue del  $7,3\%$  con la insulina aspart bifásica, del  $7,2\%$  con insulina aspart prandial y del  $7,6\%$  con insulina detemir. En este último grupo, un  $34\%$  de los pacientes necesitó una segunda dosis de insulina detemir, y un  $18\%$  dosis adicionales de insulina aspart prandial para compensar la hiperglucemia, de manera que tan sólo un  $48\%$  de los pacientes completó el año de estudio con una sola dosis de insulina detemir. Las diferencias detectadas entre los grupos fueron incluso mayores en los pacientes con peor control metabólico basal ( $HbA_{1c} > 8,5\%$ ). Por otra parte, la frecuencia de hipoglucemias fue menor con insulina detemir y mayor con insulina prandial ( $2,3$  frente a  $5,7$  frente a 12 episodios/paciente-año [detemir en comparación con aspart bifásica y frente a aspart prandial]), así como la ganancia de



**Figura 6.** Adición de insulina detemir, insulina aspart bifásica (aspart 30%/NPA 70%) o insulina aspart preprandial al tratamiento previo con hipoglucemiantes orales en pacientes con diabetes tipo 2 (estudio 4-T). Se observa una mayor reducción de la HbA<sub>1c</sub> con insulina aspart bifásica y con insulina aspart preprandial que con insulina detemir. La proporción de pacientes que alcanzaron el objetivo fue similar con insulina aspart bifásica y con insulina aspart preprandial, y superior a la conseguida con insulina detemir. Asp30/70: insulina aspart bifásica (aspart 30%/NPA 70%); Asp: insulina aspart preprandial. Adaptado de Holman et al.<sup>45</sup>

peso (+1,9 frente a +4,7 frente a +5,7 kg, respectivamente), que debe analizarse en relación con la reducción de HbA<sub>1c</sub> y las dosis de insulina utilizadas.

Los resultados a un año de este trabajo sugieren que la adición de insulina basal (1-2 dosis de insulina detemir) al tratamiento previo con HO es la estrategia que induce menor riesgo de hipoglucemias y menor ganancia ponderal, pero fue menos efectiva en la reducción de la HbA<sub>1c</sub>, debido probablemente a la utilización de dosis de insulina insuficientes.

### Comparación con la terapia basal-bolus

Cuando el control metabólico se deteriora en los pacientes que reciben ya un tratamiento con insulina basal en combinación con HO, una alternativa al empleo de insulina premezclada es la terapia *basal-bolus* o MDI. Hasta la fecha no se disponía de estudios aleatorizados donde se compararan estas estrategias. Sin embargo, muy recientemente, Rosenstock et al.<sup>46</sup> han publicado un trabajo en el que se comparó un tratamiento con tres dosis de insulina lispro premezclada o «insulina premezclada prandial» (50% lispro/50% NPL) antes de las comidas con un tratamiento *basal-bolus* con tres dosis de insulina

lispro prandial y una dosis de insulina glargina antes de acostarse. Este estudio de 24 semanas de duración, en el que se incluyeron 374 pacientes con mal control metabólico (HbA<sub>1c</sub> alrededor del 8,9%), fue diseñado para demostrar la no inferioridad del tratamiento con insulina premezclada prandial frente al tratamiento *basal-bolus* (diferencia en la HbA<sub>1c</sub> <0,3%). El objetivo de glucemia preprandial de titulación fue <110 mg/dL. En el caso de no poderse conseguir los objetivos de glucemia basal con la insulina lispro premezclada 50/50 antes de la cena, se autorizó el cambio por otra insulina lispro premezclada con menor proporción de insulina lispro y mayor de NPL para una mejor cobertura durante la noche y la mañana siguiente (25% lispro/75% NPL). El tratamiento previo con metformina y/o glitazonas fue mantenido durante el estudio, mientras que se interrumpió la terapia con sulfonilureas o glinidas en el momento de la aleatorización.

El tratamiento *basal-bolus* fue más eficaz en la reducción de la HbA<sub>1c</sub> que el tratamiento con insulina premezclada prandial (-2,1%, frente a -1,9% con insulina premezclada prandial; p <0,021), si bien la diferencia entre ambos fue de tan sólo un 0,22% dentro de los

márgenes de no inferioridad, que fueron establecidos para una diferencia en el intervalo de confianza del 90% inferior a 0,3%. Asimismo, la proporción de pacientes que alcanzaron el objetivo de  $HbA_{1c} < 7\%$  fue superior con el tratamiento *basal-bolus* (el 69 frente al 54%, respectivamente;  $p = 0,009$ ). Analizando el perfil glucémico, se detectaron tan sólo diferencias entre los tratamientos en las glucemias basales y dos horas después del desayuno, que fueron inferiores con el tratamiento *basal-bolus*. La ganancia de peso fue similar con ambos tratamientos (+4,5 frente a +4,0 kg [*basal-bolus* en comparación con premezclada prandial];  $p = 0,224$ ). No hubo diferencias en la frecuencia de hipoglucemias totales, nocturnas y graves con ambos tratamientos.

Este estudio demuestra que, aunque la terapia *basal-bolus* fue más eficaz, el tratamiento con tres dosis de insulina premezclada prandial, si se utiliza apropiadamente, puede ser una alternativa cuando es necesario avanzar el tratamiento combinado con insulina *basal-plus* prandial e HO.

## Conclusiones

El deterioro progresivo de la célula beta pancreática en la DM2 conduce al tratamiento insuficiente con HO y hace que muchos pacientes necesiten insulina para alcanzar/mantener los objetivos de control glucémico. En esta revisión se han analizado las diferentes opciones terapéuticas disponibles para iniciar o intensificar el tratamiento con insulina en la DM2. Sin embargo, no existe un tratamiento universalmente efectivo, sino que en cada paciente será necesario buscar la estrategia terapéutica más eficaz. Actualmente, se admite que la adición de insulina basal al tratamiento previo con HO es la terapia más simple, segura y eficaz para iniciar el tratamiento con insulina tras el fracaso secundario. La elección de un AIAP frente a la insulina NPH se fundamenta en un perfil de acción más predecible y un menor riesgo de hipoglucemias. Aunque existe controversia acerca de si ambos AIAP (insulina glargina e insulina detemir) son equipotentes, sí podemos afirmar que son igualmente eficaces cuando se utilizan de forma adecuada, principalmente en relación con las dosis y frecuencias necesarias. Cuando el tratamiento con insulina basal combinado con HO fracase será necesario introducir insulina prandial (insulina regular o AIAR) en el tratamiento. En este punto, con frecuen-

cia, los pacientes son transferidos a diversas pautas con 2-3 inyecciones de insulina premezclada. Sin embargo, más recientemente, buscando una mayor flexibilidad y seguridad en el tratamiento, han comenzado a utilizarse otras estrategias, como el tratamiento *basal-plus*, añadiendo una dosis adicional de insulina prandial con la comida principal o, en un paso más avanzado, el tratamiento *basal-bolus*. La elección de cualquiera de estas alternativas dependerá del paciente y de la destreza del médico con cada una de ellas. En cualquier caso, el objetivo común será conseguir/mantener la  $HbA_{1c} < 7\%$  para prevenir/retrasar las complicaciones crónicas en la diabetes. ■

## Consideraciones prácticas

- El tratamiento con insulina debe iniciarse cuando el tratamiento combinado con hipoglucemiantes orales no es suficiente para alcanzar o mantener los objetivos de control glucémico (es decir, la  $HbA_{1c}$  supera el 7%).
- La adición de insulina basal al tratamiento previo con hipoglucemiantes orales es la terapia más simple, segura y eficaz para iniciar el tratamiento con insulina cuando los agentes hipoglucemiantes orales son insuficientes para alcanzar los objetivos glucémicos. La elección de un análogo de insulina de acción prolongada frente a la insulina NPH se fundamenta en un perfil de acción más predecible y un menor riesgo de hipoglucemias.
- Cuando el tratamiento con insulina basal combinada con hipoglucemiantes orales necesita avanzar se recomienda introducir insulina prandial (insulina regular o análogos de insulina de acción rápida) inicialmente con la comida principal. La elección de la modalidad de tratamiento (*basal-plus*, *basal-bolus* o insulinas premezcladas) dependerá del paciente y de la destreza del médico con cada una de estas estrategias.

## Bibliografía

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329:977-86.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) 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). *Lancet.* 1998;352:837-53.

3. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi 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.
4. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuith SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2005;353:2643-53.
5. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, 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.
6. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2007. *Diabetes Care.* 2007;30 Suppl 1:4-41.
7. Koro CE, Bowlin SJ, Bourgeois N, Fedder DO. Glycemic control from 1988 to 2000 among U.S. adults diagnosed with type 2 diabetes: a preliminary report. *Diabetes Care.* 2004;27:17-20.
8. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycemia 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. *Diabetes Care.* 2006;29:1963-72.
9. 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). *JAMA.* 1999;281:2005-12.
10. UKPDS Group. UKPDS 28: a randomized trial of efficacy of early addition of metformin in sulfonylurea-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 1998;21:87-92.
11. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes: recommendations for standard, comprehensive, and minimal care. *Diabet Med.* 2006;23:579-93.
12. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2006. *Diabetes Care.* 2006;29 Suppl 1:4-42.
13. Yki-Järvinen H, Dressler A, Ziemer M; HOE 901/3002 Study Group. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. HOE 901/3002 Study Group. *Diabetes Care.* 2002;25:1130-6.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Fritsche A, Schweitzer MA, Häring H-U, and the 4001 Study Group. Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine Hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2003;138:952-9.
18. Porcellati F, Rossetti P, Busciantella NR, Marzotti S, Lucidi P, Luzio S, et al. Comparison of pharmacokinetics and dynamics of the long-acting insulin analogs glargine and detemir at steady state in type 1 diabetes. A double-blind, randomized, crossover study. *Diabetes Care.* 2007;30:2447-52.
19. Howey DC, Bowsher RR, Brunelle RL, Woodworth JR. [Lys(B28),Pro(B29)]-human insulin: a rapidly absorbed analogue of human insulin. *Diabetes.* 1994;43:396-402.
20. Mudaliar S, Lindberg FA, Joyce M, Beerdsen P, Strange P, Lin A, et al. Insulin aspart (B28 Asp-insulin): a fast-acting analog of human insulin: absorption kinetics and action profile compared with regular human insulin in healthy nondiabetic subjects. *Diabetes Care.* 1999;22:1501-6.
21. Homko C, Deluzio A, Jimenez C, Kolaczynski JW, Boden G. Comparison of Insulin Aspart and Lispro. Pharmacokinetic and metabolic effects. *Diabetes Care.* 2003;26:2027-31.
22. Becker RHA, Frick AD, Heise T, Rave K. Pharmacodynamics (PD) and pharmacokinetics (PK) of insulin glulisine (GLU) versus insulin lispro (LI) and regular human insulin (RHI) in patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2004;53 Suppl 1:503.
23. Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med.* 2005;352:174-83.
24. Yki-Järvinen H, Ryysy L, Nikkilä K, Tulokas T, Vanamo R, Heikkilä M. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1999;130:389-96.
25. Yki-Järvinen H, Kauppinen-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.
26. Gerstein HC, Yale J-F, 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 glucose-lowering agents or submaximal doses of metformin and/or sulphonylureas. The Canadian INSIGHT (Implementing New Strategies with Insulin Insulin Glargine for Hyperglycaemia Treatment) Study. *Diabet Med.* 2006;23:736-42.
27. Tanenberg R, Stewart J, Zisman A. Glycemia optimization treatment (GOT): glycemic control and rate of severe hypoglycemia for 5 different dosing algorithms of insulin glargine (GLAR) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Diabetologia.* 2006;49 Suppl 1:601-2.
28. Ferri J, Ampudia-Blasco FJ, Pedro T, Civera M, Carmena R. Estrategias terapéuticas con insulina glargina en la diabetes tipo 2: resultados a largo plazo. *Av Diabetol.* 2006;22 Suppl 1:60.
29. Fritsche A, Schweitzer MA, Häring HU. Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine Hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2003;138:952-9.
30. Davies M, Storms F, Shuttler S, Bianchi-Biscay M, Gomis R, for the AT.LANTUS Study Group. Improvement of glycemic control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes. Comparison of two treatment algorithms using insulin glargine. *Diabetes Care.* 2005;28:1282-8.
31. Yki-Järvinen H, Juurinen L, Alvarsson M, Bystedt T, Caldwell I, Davies M, et al. Initiate insulin by aggressive titration and education (INITIATE). A randomized study to compare initiation of insulin combination therapy in type 2 diabetic patients individually and in groups. *Diabetes Care.* 2007;30:1364-9.
32. Philis-Tsimikas A, Charpentier G, Clauson P, Martinez Ravn G, Roberts VL, Thorsteinsson B. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. *Clin Ther.* 2006;28:1569-81.
33. Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Scherthaner G. A randomized, 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;DOI 10.1007/s00125-007-0911-x
34. Dailey G, Rosenstock J, Moses RG, Ways K. Insulin glulisine provides improved glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27:2363-8.
35. Becker RHA, Frick AD, Burger F, Potgieter JH, Scholtz H. Insulin glulisine, a new rapid-acting insulin analogue, displays a rapid time-action profile in obese non-diabetic subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2005; 113:435-43.

36. Lankisch M, Ferlinz K, Scherbaum WA, for the OPAL study group. Basal insulin and oral antidiabetic therapy (BOT) plus a single dose of insulin glulisine (BOT+) reduces HbA1c and blood glucose values in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2007;50 Suppl 1:404-5.
37. Riddle MC. Making the transition from oral to insulin therapy. *Am J Med*. 2005;118(5A):14S-20S.
38. Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM Jr, Park GD, Donley DW, Edwards MB. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care*. 2001;24:631-6.
39. Haak T, Draeger E, Suntum M, Waldhäusl W. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabet Obes Metabol*. 2005;7:56-64.
40. Bergenstal RN, Johnson MJ, Powers MA, Wynne AG, Vlainic A, Hollander PA. Using a simple algorithm (ALG) to adjust mealtime glulisine (GLU) based on pre-prandial glucose patterns is a safe and effective alternative to carbohydrate counting (Carb Count) alternative to carbohydrate counting (Carb Count). *Diabetes*. 2006;55 Suppl 1:444P.
41. Boehm BO, Home PD, Behrend C, Kamp NM, Lindholm A. Premixed insulin aspart 30 vs. premixed human insulin 30/70 twice daily: a randomized trial in type 1 and type 2 diabetic patients. *Diabet Med*. 2002;19:393-9.
42. Janka HU, Plewe G, Riddle MC, Kliebe-Frisch C, Schweitzer MA, Yki-Järvinen 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.
43. 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.
44. Malone JK, Bai S, Campaigne BN, Reviriego J, Augendre Ferrante B. Twice-daily pre-mixed insulin rather than basal insulin therapy alone results in better overall glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2005;22:374-81.
45. Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, Davies MJ, Keenan JF, Paul S, et al. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2007;357:1716-30.
46. Rosenstock J, Ahmann AJ, Colon G, Scism-Bacon J, Jiang H, Martin S. Advancing insulin therapy in type 2 diabetes previously treated with glargine plus oral agents. Prandial premixed (insulin lispro protamine suspension/lispro) versus basal/bolus (glargine/lispro) therapy. *Diabetes Care*. 2008;31:20-5.