

Insulinoterapia en Diabetes Tipo 2. Revisión

Javier Massó Orozco^a

^a Médico. Centro de Salud Casas de Juan Núñez. Consultorio de Alatoz.

Correspondencia: Javier Massó Orozco. Centro de Salud Casas de Juan Núñez, C/ Teresa Cogollo, nº 11, 02151 – Casas de Juan Núñez (Albacete). Telf. 967405088. E-mail: jmorozco@sescam.jccm.es

Recibido el 20 de septiembre de 2006.

Aceptado para su publicación el 28 de septiembre de 2006.

RESUMEN

Los profesionales de Atención Primaria atendemos a la gran mayoría de los pacientes diabéticos tipo 2, por lo que debemos conocer bien todas las pautas de tratamiento con insulina y no retrasar el inicio de este tratamiento cuando esté realmente indicado. La insulina es una de las varias posibilidades terapéuticas de las que disponemos para el tratamiento de la diabetes tipo 2, imprescindible cuando el deterioro de la célula beta provoca estados de insulinopenia, que ha demostrado su eficacia en el control metabólico de esta enfermedad y consecuentemente en la reducción de las complicaciones micro y macrovasculares. La introducción en el mercado de los análogos de insulina (insulinas modificadas por bioingeniería genética en las que se ha procedido a sustituir, cambiar de posición o añadir uno o más aminoácidos de su molécula, con el fin de modificar su configuración espacial y así modificar su perfil farmacodinámico), coincidiendo con la retirada de otros tipos, así como las modificaciones en los diferentes sistemas de administración, algunos de los cuales también retirados y sustituidos por otros sistemas, están creando alguna confusión en los profesionales, confusión que puede contribuir también al retraso en el inicio de los tratamientos con insulina.

El objetivo de esta revisión es aclarar los tipos de insulina comercializados en la actualidad, las diferencias entre ellos en cuanto a su perfil de acción, sus indicaciones particulares y las pautas más comunes de insulinización.

Palabras clave. Diabetes tipo 2. Insulina.

ABSTRACT

The Insulin-therapy and type II diabetes. A revision

Professionals at primary care level has the responsibility of attend most of type II diabetic patients, then they have to know different patterns of insulin-therapy in order to avoid delay in beginning treatment when it is required. Insulin is one of the different therapeutic possibilities for type II diabetic patient management, involved when beta cell failure carry an state of insulin deficit, what has demonstrated to be effectiveness in metabolic control of the pathology, reducing macro and micro-vascular complications. The introduction in the market of insulin analogous (insulin modified by genetic engineering with changes in position, removing or addition of amino-acids in the molecule in order to change spatial design and linked or pharmacodynamic profile), removing another and changes in the delivering systems, are involved in a confusion phenomena in professionals that contributes to delay the insulin treatment implementation.

Objective of this work is to revise different types of insulin at the market today, the differences in the profile between them, the particular indications and the more commons patterns of treatment.

Key words. Diabetes Mellitus type 2. Insulin.

INTRODUCCIÓN

La diabetes tipo 2 es una enfermedad crónica y progresiva, caracterizada por un deterioro inexorable de la función beta pancreática¹. El incremento en la incidencia de la diabetes tipo 2, especialmente entre la población más joven, la cual vivirá durante más tiempo con su enfermedad, conducirá a que un mayor número de pacientes desarrollen deficiencias severas en la secreción endógena de insulina y, por lo tanto, necesiten para el tratamiento de su diabetes la administración de insulina exógena².

Los profesionales de Atención Primaria atendemos a la gran mayoría de estos pacientes, por lo que debemos conocer bien todas las pautas de tratamiento con insulina y no retrasar el inicio de este tratamiento cuando esté realmente indicado. El miedo que los médicos tenemos a la hipoglucemia y las dudas sobre la disponibilidad y capacidad de nuestros pacientes para inyectarse insulina, así como diferentes actitudes negativas de estos, puede conducirnos a lo que se ha llegado a definir como "una verdadera confabulación, entre médicos y enfermos, con implícitos y tácitos contratos, para continuar con el tratamiento oral tanto tiempo como sea posible"³. Todavía algunos médicos amenazamos a los pacientes con la necesidad de recetar insulina si no asumen un papel más activo en el control de sus valores de glucosa. Asimismo, el 50 % de los médicos y el 55% de las enfermeras reconocen retrasar la prescripción de insulina hasta que es "absolutamente imprescindible"⁴, haciéndolo habitualmente después de que los antidiabéticos orales no logren reducir la hiperglucemia durante periodos prolongados de tiempo y, a menudo, cuando la Hemoglobina A1c (HBA1C) supera el 9%⁵. Esto es un error. Existe mucha evidencia científica demostrando que la mejora en el control metabólico de la diabetes, realizado con un tratamiento intensivo con insulina y medido a través de los niveles de (HBA1C), reduce el número y la severidad de las complicaciones microvasculares⁶. Los resultados del estudio Steno-2⁷ demostraron que el control estricto de todos los factores de riesgo cardiovascular (incluida la glucemia) reduce a los 7,8 años la incidencia de episodios cardiovasculares y microvasculares en un 50-60%. Por ello, debemos intervenir con todas las armas terapéuticas que tenemos a nuestra disposición (dieta, ejercicio físico, antidiabéticos orales e insulina) para intentar aproximarnos lo más posible a las cifras de glucemia y de HBA1C establecidas como objetivos de buen control por las diferentes asociaciones científicas, basándose en las evidencias aportadas por los estudios epidemiológicos (tabla 1).

TIPOS DE INSULINA

La retirada del mercado de cierto tipo de insulinas, las presentaciones de las insulinas en diferentes siste-

mas de administración, algunos de los cuales también retirados y sustituidos por otros sistemas, y la comercialización de nuevas insulinas están creando alguna confusión en los profesionales, confusión que puede contribuir también al retraso en el inicio de los tratamientos con insulina.

Actualmente disponemos de cinco tipos de insulinas si las clasificamos según su estructura molecular, la cual le confiere a cada una de ellas un perfil farmacocinético determinado:

- Insulina rápida, regular o soluble. Se trata de la molécula de insulina humana no modificada.
- Análogos de insulina rápidos o insulinas ultrarrápidas. Los análogos son insulinas modificadas por bioingeniería genética en las que se ha procedido a sustituir, cambiar de posición o añadir uno o más aminoácidos de su molécula con el fin de modificar su configuración espacial y así modificar su perfil farmacodinámico⁸. Los análogos rápidos intentan conseguir una curva de acción parecida a la de la secreción pancreática de insulina en el posprandio: inicio más rápido y duración más corta que la insulina regular. Actualmente, hay dos análogos de insulina rápido comercializados en España, insulina Aspart (Novorapid®) e insulina Lispro (Humalog®), con un perfil de acción y una eficacia clínica similares entre ellos, y otro a punto de ser comercializado (Insulina Glulisina).
- Insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn). También llamada retardada, intermedia o basal. Es la insulina regular, insulina humana, retardada mediante la adición de Protamina, péptido de pequeño tamaño y PH muy básico obtenido del esperma del salmón. Es la insulina más utilizada, sola o mezclada con insulinas rápidas, en todo el mundo
- Análogos basales, o lentos, de insulina. Intentan simular la secreción basal y uniforme de insulina que realiza el páncreas durante las 24 horas del día, evitando los picos de acción que se producen con la NPH. Estos análogos, igual que los rápidos, se consiguen realizando cambios en la estructura primaria de la insulina humana, con el objetivo de conseguir una absorción más lenta (Insulina Glargina) o una prolongación de su presencia en el plasma (Insulina Detemir).
- Mezclas. Con el objetivo de disminuir el número de pinchazos se comercializan estas mezclas fijas de insulina, más cómodas y precisas para los pacientes. Las mezclas pueden ser de insulina NPH con insulina regular y, actualmente también, con análogos de insulina.

En la tabla 2 se recoge el perfil farmacocinético de los diferentes tipos de insulina y en la tabla 3 las presentaciones de insulina, con los diferentes sistemas de administración, actualmente comercializadas en España.

Análogos Rápidos

El perfil farmacocinético de los análogos rápidos, con una acción más rápida y más corta que la insulina humana, les aporta algunas ventajas respecto a esta:

- Mejor control de las hiperglucemias posprandiales.
- Reducción de las hipoglucemias entre comidas.
- Mayor comodidad, ya que se pueden administrar justo al iniciar las comidas o incluso después de la ingesta.

No están claramente definidas las indicaciones de los análogos rápidos de insulina en la diabetes tipo 2, ya que no existen evidencias sobre una mayor reducción de la HBA1C, ni sobre una menor incidencia de hipoglucemias globales que con insulina rápida. Además, no se dispone de datos suficientes sobre su seguridad a largo plazo. En una revisión bibliográfica Cochrane se observaron leves efectos beneficiosos con los análogos, cuyo uso podría plantearse para pacientes con regímenes de insulinas intensificados o que presentan deficiencia de insulina más avanzada⁹.

Los últimos consensos sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 aconsejan la utilización de análogos rápidos en pacientes tratados con insulina regular que presentan hiperglucemias posprandiales o hipoglucemias antes de la comida siguiente ya que tienen un efecto más corto que la insulina regular, pero también por este efecto más corto, puede haber hiperglucemias antes de la comida siguiente, por lo que requieren casi siempre de la administración conjunta de insulinas retardadas. Las mezclas estándar conteniendo un 25% de Lispro o un 30% de Aspart serían útiles en estos casos. También está indicados en pacientes que por razones diversas (laborales, por ejemplo) no pueden seguir unos horarios de comidas regulares¹⁰.

Análogos Lentos

Actualmente hay comercializados dos tipos de análogos de insulina lentos: la insulina glargina y la insulina detemir. La insulina glargina tiene una curva de acción plana, sin picos, y una absorción menos variable que la NPH, por lo que el riesgo de hipoglucemia es menor. Tiene una duración de 20 a 24 horas lo que permite administrarla en dosis única diaria y a cualquier hora del día. No se han evidenciado diferencias entre glargina y NPH en cuanto a aumento de peso¹¹. Un reciente metaanálisis ha encontrado pruebas claras de que la insulina glargina ocasiona significativamente menos hipoglucemias nocturnas que la insulina NPH¹².

La insulina detemir es una insulina de acción prolongada debido a su autoasociación y unión reversible a la albúmina a través de un ácido graso incorporado a

su molécula. Este hecho y su solubilidad le confiere una menor variabilidad intraindividual en el perfil tiempo-acción hipoglucemiante con respecto a otras insulinas basales¹³. Tiene una duración de acción mayor que la NPH, pero no llega a las 24 horas por lo que la mayoría de las veces se requieren dos inyecciones diarias. En un reciente estudio se ha demostrado que el tratamiento con insulina detemir o NPH dos veces al día como tratamiento adyuvante de los antidiabéticos orales, utilizando un ajuste posológico estricto, provocó mejorías de importancia clínica en el control glucémico sin diferencias significativas entre ambos tipos de insulinas, siendo sus perfiles de seguridad comparables. Sin embargo, en todos los niveles de control, la insulina detemir conllevó un menor riesgo de hipoglucemia, especialmente nocturnas, principal ventaja sobre la NPH, y una menor ganancia de peso que ésta¹⁴.

Dado que la eficacia de los análogos lentos, tanto en combinación como asociados a insulina rápida, es similar a la NPH, y su coste es superior, las guías actuales recomiendan su utilización cuando hay hipoglucemias nocturnas problemáticas que no se corrigen modificando la pauta previa de insulina o cuando éstas son un impedimento para la mejora del control glucémico¹⁰. También es preferible la insulinización con análogos lentos en los pacientes en los que sospechemos un alto riesgo de hipoglucemias: pacientes con insuficiencia renal o ancianos, sobre todo si viven solos. En cuanto a la sustitución de NPH por análogos, se podría considerar la utilización de glargina en pacientes tratados con dos inyecciones diarias que requieren la ayuda de otra persona para inyectarse la insulina, y en pacientes musulmanes que realizan ayuno durante el Ramadán¹⁵.

PAUTAS DE INSULINIZACIÓN EN DIABETES TIPO 2

La pauta de elección para el inicio de la insulinización en pacientes diabéticos tipo 2, cuando no se alcanzan los criterios de control glucémico (tabla 1) con el tratamiento oral, es la administración de una insulina retardada nocturna manteniendo los fármacos orales. Con esta pauta las necesidades de insulina, el aumento de peso y el riesgo de hipoglucemias son menores¹⁰. La dosis inicial, tanto de NPH como de análogos, es de 10 UI al acostarse sin que se precisen suplementos nocturnos de hidratos de carbono. Si elegimos la insulina glargina, ésta se puede administrar a cualquier hora del día, incluso se ha publicado que su administración matutina es más eficaz y con menor riesgo de hipoglucemias nocturnas que la dosis nocturna¹⁶. El primer objetivo con esta pauta inicial de insulina es normalizar la glucemia basal y para ello debemos ajustar la

dosis en función de los resultados de la glucemia capilar realizados por la mañana antes del desayuno.

Si el control no es adecuado con una dosis nocturna de NPH, si el paciente está moderadamente sintomático, si se producen hipoglucemias frecuentes y/o difíciles de controlar o si se requieren dosis altas de NPH, está indicado el paso a dos dosis de NPH retirando los antidiabéticos orales excepto la metformina¹⁷. La dosis total de insulina recomendada de inicio, en estas situaciones, es de 0,2 a 0,3 UI/Kg/día. Si se trata de un paciente muy sintomático (cetonurias, pérdida de peso, polidipsia, etc.) se debe sospechar una insulino-penia severa y administrar insulina a dosis más altas (0,5 UI/Kg./día). Aunque tradicionalmente se ha fraccionado la dosis de insulina en 2/3 antes del desayuno y 1/3 en la cena, nunca se ha descrito una justificación fisiopatológica para hacerlo así y, concretamente en los diabéticos tipo 2, se requieren dosis superiores en la cena para suprimir la producción hepática de glucosa y conseguir glucemias matutinas más bajas. Cuando estamos utilizando una insulina basal (Glargina o Detemir) y tenemos cifras de glucemia posprandiales altas, tenemos la posibilidad de iniciar lo que actualmente se denomina terapia bolo-basal o terapia intensiva, manteniendo la dosis de insulina basal y añadiendo insulina rápida antes de cada comida. Esta

pauta es la más parecida a la secreción pancreática de insulina, pero tiene el inconveniente de aumentar el número de pinchazos. Otra opción es la utilización de mezclas estándar de insulina rápida con NPH que aunque son menos fisiológicas son más cómodas para el paciente.

Las dosis deben ajustarse para mantener objetivos glucémicos pre y post-prandiales (tabla 1). Para ello, las modificaciones en la pauta de insulina no deben ser superiores a 2-4 UI, modificando sólo una dosis, y se deben realizar tras confirmar la persistencia de la alteración en la glucemia y descartar posibles causas de esa alteración, repasando la dieta, el ejercicio físico realizado, los horarios, las técnicas de inyección y de autoanálisis.

CONCLUSIONES

En el tratamiento de la diabetes tipo 2 debemos intentar aproximarnos al objetivo de control glucémico (HbA1C <7%) sin retrasar el inicio del tratamiento con insulina. Para ello, debemos conocer bien todas sus presentaciones comerciales con sus perfiles de acción, sus diferentes sistemas de administración y las pautas de inicio y combinación de insulinas.

Parámetros	Objetivos de control	Intensificar intervenciones si
Glucemia basal y preprandial (mgr/dl)	90-130	>130
Glucemia posprandial (2 horas)	<180	>180
HbA1c	<7%	>8%

Tabla 1. Objetivos de control glucémico en el paciente diabético tipo 2. Documento 2005 de consenso entre varias sociedades científicas sobre pauta de manejo del paciente diabético tipo 2 en España. Av Diabetol. 2005; 21 (supl 1).

Tipo de insulina	Comienzo	Pico	Duración de acción
Regular	30-60 minutos	2-3 horas	5-8 horas
Análogos rápidos Aspart, Lispro	5-15 minutos	30-90 minutos	< 5 horas
Intermedia (basal) NPH	2-4 horas	4-10 horas	10-16 horas
Análogos lentos (basales) Glargina Detemir	2-4 horas 1-2 horas	Sin pico Sin pico	20-24 horas 12-20 horas
Mezclas			
25% Lispro/ 75% NPL	5-15 minutos	Dual	10-16 horas
30% Aspart/ 70% NPH	5-15 minutos	Dual	10-16 horas
30% Regular / 70% NPH	30-60 minutos	Dual	10-16 horas

Tabla 2. Comienzo, pico y duración de acción de los diferentes tipos de insulinas. Adaptado de: DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. JAMA. 2003; 289:2254-64.

Tipo de insulina	Presentaciones en vial	Presentaciones en pluma desechable
Insulina humana regular, rápida	Humulina regular® Actrapid®	Actrapid Innolet®
Análogos rápidos - Insulina lispro - Insulina aspart	Humalog®	Humalog pen® Novorapid Flexpen®
Intermedia, NPH, basaal	Humulina NPH® Insulatard®	Humulina NPH pen® Humalog NPL pen®* Insulatard Innolet® Insulatard Flexpen®
Rápida + NPH	Humulina 30:70®, Mixtard 30:70®	Humulina pen 30:70® Mixtard 30 Innolet®
Análogos rápidos + NPH		Humalog Mix 25® Humalog Mix 50® Novomix 30 Flexpen®
Análogos lentos, basales - Insulina glargina	Lantus®	Lantus optiset® Lantus optiqlik®
- Insulina detemir		Levemir®

Tabla 3. Diferentes tipos de insulina, y sus presentaciones, comercializados en España. Adaptado de: Quijada Cifuentes F. Comunicación de Medicamentos para profesionales sanitarios. Albacete: Gerencia de Atención Primaria; 2006. *Humalog NPL es análogo Lispro unido a Protamina.

Las ventajas de los análogos de insulina, respecto a la insulina humana (regular y NPH), están en su menor variabilidad, y consecuentemente en una acción más predecible. Esto ayuda a que existan menos hipoglucemias, sobre todo nocturnas, evitando uno de los mayores obstáculos que tenemos para instaurar tratamientos con insulina. Su efectividad es la misma que la de la insulina humana, con un coste económico mayor y con menor experiencia de uso. Por todo ello, no es conveniente popularizar su uso indiscriminado hasta que existan más estudios de coste efectividad y de seguridad a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

- Maedler K, Donath MY: Cells in type 2 diabetes: a loss of function and mass. *Horm Res.* 2004; 62 (Suppl. 3):67-73.
- Irl B, Hirsch, MD et al: A Real-World Approach to Insulin Therapy in Primary Care Practice. *Clinical Diabetes.* 2005; 23(2):78-86.
- Wallace TM, Matthews DR. Poor glycaemic control in type 2 diabetes: a conspiracy of disease, suboptimal therapy and attitude. *Q J Med.* 2000; 93:369-74.
- Peyrot M, Rubin R, Lauritzen T, Skovlund S, Snoek Fj, Matthews Dr, Landgraf R, Kleinebreil L. Resistance to Insulin Therapy Among Patients and Providers. Results of the cross-national Diabetes Attitudes, Wishes, and Needs (DAWN) study. *Diabetes Care.* 2005; 28:2673-9.
- Davies M. The reality of glycaemic control in insulin treated diabetes: defining the clinical challenges. *Int J Obes relat Metab Disord.* 2004; 28 (Suppl.2):S14-S22.
- United Kingdom 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.
- Garde P, Vedel P, Larsen N, Jensen G, Parkin HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2003; 348:383-93.
- Hirsch UK. Insulin analogues. *N Engl J Med.* 2005; 352:174-83.
- Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Narath M, Gfrerer R, Pieber TR. Short actino insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitas. *The Cochrane Database of Systematic Rewies* 2004, Issue 4. Art. No.: CD003287.pub3. DOI:10.1002/14651858. CD003287.pub3.
- Documento 2005 de consenso entre varias sociedades científicas sobre pauta de manejo del paciente diabético tipo 2 en España. *Av Diabetol.* 2005;21 (supl 1).
- Riddle MC; Rosenstock J, Gerich J. The treta-to-target trial: randomized addition of glargina or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2003; 26:3080-6.
- Rosenstock J, Dailey G, Maiz-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.
- Heise T, Nosek L, Ronn BB, Endahl L, Heinemann L, Kapitza C, Draeger E: Coger within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes* 2004; 53:1614-20.
- Hermansen K, Davies M, Derezinski T, Martinez G, 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-Naïve People With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2006; 29:1269-74.
- Mata Cases M, Muñoz Grimaldo M. Nuevas Insulinas. *Aten Primaria.* 2005; 36(3):126-8.
- Fritsche A, Schweitzer MA, Harina HU. Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine Hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. *Ann Intern Med.* 2003; 138:952-9.
- Douek IF, Allen SE, Ewings P. Continuing metformin when starting insulin in patients with type 2 diabetes: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Diabetic medicine.* 2005; 22(5):634-640.