
NUEVO ENFOQUE TERAPEUTICO DE LA DIABETES MELLITUS Tipo 2

Valeria Noralí Bobadilla Godoy, Noelia Soledad Chamorro,
Dra Fanny Evelina Bobadilla Godoy, Eduardo Andrés Bobadilla Godoy

Introducción

El tratamiento de la DBT tipo 2 consiste en modificar el estilo de vida, dieta y un adecuado esquema de ejercicios a lo que se agrega un hipoglucemiante oral¹ sumándose un segundo agente que complementa la acción del primero cuando los resultados no son los esperados². De esta manera se tratan los dos defectos de la diabetes (DBT) mellitus tipo 2: la resistencia insulínica y la disfunción de la célula B. Es frecuente asociar un sensibilizador que reduzca la resistencia insulínica y un secretagogo que estimule la secreción pancreática la que permite utilizar dosis menores de cada agente hipoglucemiante².

La Biguanida (Metformina) y las Sulfonilureas son frecuentemente utilizadas en el tratamiento de la DBT mellitus tipo 2¹.

Un nuevo grupo son las Tiazolidinedionas cuya administración está en aumento¹

Si bien tienen mecanismos de acción distintos, todos estos agentes al combinarse reducen la hemoglobina glucosilada (HbA1c) aproximadamente en un 1,2% y un 1,8%, pero el efecto dura rara vez más de 5 años y la mayoría mantiene un valor de HbA1c mayor a 7%².

El deterioro progresivo del estado metabólico de los pacientes con DBT tipo 2 ocasiona múltiples complicaciones como ser insuficiencia renal, enfermedad cardiovascular, amputaciones, retinopatía, entre otras, sumado a un aumento de la incidencia en personas jóvenes³ hacen que el pronóstico sea alarmante y se deba reevaluar la terapéutica con el fin de alcanzar y sobre todo mantener las metas glucémicas⁴.

Palabras claves: Diabetes mellitus type 2, Insulin Glargine vs NPH Insulin, Hypoglycemia nocturnal, Insulin regimens.

El objetivo de este trabajo es revisar en la bibliografía actual si la adición de insulina basal en fases tempranas de la DBT mellitus tipo 2 es una alternativa eficaz para estos pacientes.

Material y métodos

Para la realización del presente trabajo se utilizó la base de datos MEDLINE a través del buscador PUBMED, seleccionándose artículos de las revistas: Diabetes Care, The New England Journal of Medicine, The Lancet, JAMA, Annals of Internal Medicine, Diabetes, Diabetología.

Los límites de las publicaciones febrero 1999 a febrero 2004.

Desarrollo

Si bien la insulina es el antidiabético actualmente disponible más potente y confiable, su administración en la DBT tipo 2 se pospone hasta que el deterioro de la función pancreática, debido a la glucotoxicidad crónica, impida que la terapia oral pueda lograr un adecuado nivel glucémico⁴.

En muchos casos se ha indicado insulina a pacientes que presentaban una enfermedad crónica de 10-15 años de evolución en quienes las complicaciones de la DBT tipo 2 ya eran evidentes⁴.

Actualmente se está evaluando la adición temprana de insulina basal a los hipoglucemiantes orales, la cual administrada una vez por día contribuye a alcanzar y lo más importante, mantener los valores de glucemia planteados como meta y una HbA1c menor o igual a 7%^{5,6}.

Diversos estudios avalan este nuevo enfoque terapéutico, como ser el UKPDS 33 (United Kingdom Prospective DBT Study) que demostró los beneficios a largo plazo de bajar al 7% la HbA1c⁷. Se observó que por cada reducción del 1% en la HbA1c disminuía un 37,2% el riesgo de complicaciones microvasculares, un 21,6% el riesgo de muerte por DBT y un 14,4% el riesgo de IAM^{7,8}.

El estudio de Glucosa 2 : UKPDS 57² en el que participaron 826 pacientes con DBT tipo 2, quienes fueron sometidos a un monitoreo por seis años, demostró que el agregado inmediato de una dosis de insulina basal cuando con sulfonilurea no se logra mantener una glucosa en ayunas menor a 108 mg/dl mejora significativamente el control glucémico sin aumento de la hipoglucemia².

Más del 50% de los pacientes con diagnóstico reciente de DBT tipo 2 tratados con sulfonilurea necesitaron una dosis de insulina dentro de los 6 años para mantener una glucemia adecuada. El 50% de los pacientes con DBT tipo 2 que recibió insulina más sulfonilurea alcanzaron una HbA1c de 6,71% en 6 años².

Se cree que el tratamiento con insulina basal tiene efectos benéficos sobre la función endotelial en los pacientes con DBT tipo 2 además de mejorar la sensibilidad a la insulina y disminuir la hiperglucemia y la hiperlipemia⁹, aumenta la producción de óxido nítrico, poten-

te vasodilatador, por lo que se la puede considerar antiaterogénica, y como en los pacientes con DBT tipo 2 la liberación del Óxido nítrico de las células endoteliales está deteriorada se demostró que luego de 6 meses de tratamiento con insulina basal la respuesta mejora sensiblemente^{10,11}.

Apareció en el 2001 la insulina Glargina, que es la más reciente de las insulinas basales¹² hasta hace poco las únicas insulinas basales disponibles eran las de acción intermedia, NPH (insulina protamina neutral) y Lenta y la de acción prolongada Ultralenta. La NPH es la más usada, su pico de acción se registra a las 4-10 hs. de administrada por lo que existe un elevado riesgo de hipoglucemia nocturna. Su acción dura menos de 20 hs.¹³ La insulina Lenta y Ultralenta tienen acción mas prolongada y efectos variables^{13,14}.

Diversos estudios demuestran que con administrar una vez por día insulina Glargina se controla la glucemia con la misma eficacia que con la NPH pero con menor riesgo de hipoglucemia nocturna^{15,16,17}.

La insulina glargina tiene una acción prolongada y su liberación regular se asemeja a la secreción pancreática de 24 hs^{14,18}.

En el Estudio 4001 se comparó la eficacia y seguridad de la Glimepirida oral combinada con NPH administradas al acostarse con Insulina Glargina administrada al acostarse o por la mañana en pacientes con DBT tipo 2¹⁹. Se observó que el riesgo de hipoglucemia nocturna era menor con insulina Glargina administrada por la mañana (17,32%) y con insulina Glargina administrada por la noche (23,03%), mientras que con NPH más glimepirida al acostarse el riesgo de hipoglucemia alcanzó el 38.4%¹⁹.

La mejora fue más evidente en los valores de HbA1c con insulina Glargina matinal se alcanzó una HbA1c menor o igual de 7,51% en un 43% con NPH más Glimepirida al acostarse en un 32,34% de los pacientes, y con insulina Glargina nocturna en un 33% siendo una posible explicación del mayor efecto de la insulina matinal que la hipoglucemia haya sido potenciada por la glimepirida¹⁹.

En otro ensayo, Estudio 4002, se comparó la capacidad de la insulina Glargina con la NPH cuando se agregan a la terapéutica oral para reducir la HbA1c a 7% o menos²⁰.

La meta que se fijó fue una glucosa plasmática en ayunas (GPA) menor de 100 mg/dl, este estudio duró 24 semanas con una participación de 756 pacientes, de los cuales 367 recibieron insulina Glargina y 389 NPH, que fueron asignados al azar a un tratamiento con insulina Glargina al acostarse o con NPH al acostarse continuándose con las mismas dosis de agentes antidiabéticos previos al estu-

dio, sulfonilurea y metformina. La dosis inicial fue de 10 UI para ambas insulinas basales, con corrección de las dosis por semana según valores de GPA en sangre capilar²⁰. Los pacientes registraban sus niveles de Glucosa cada vez que tenían síntoma de hipoglucemia. Con una GPA de menor o igual a 72 mg/dl cesaba la corrección de la dosis esa semana pero luego se aumentaba la semana siguiente si no regresaban los síntomas de hipoglucemia. Los resultados indicaron que ambas insulinas lograron una HbA1c menor de 7%, un 58,03% de los pacientes que recibieron insulina Glargina lograron el objetivo y un 57,3% de los que recibieron NPH, sin embargo, el éxito completo definido por valores de HbA1c adecuado sin ningún episodio de hipoglucemia fue logrado por un 33,22% de los pacientes tratados con insulina Glargina y por un 26,72% de los tratados con NPH, además un 22,1% de los que recibieron insulina Glargina alcanzaron una GPA menor o igual a 100mg/dl sin presentar ningún episodio de hipoglucemia en comparación a un 15% de los que recibieron NPH²⁰.

Conclusión

El abordaje terapéutico de la DBT esta siendo reevaluado. Es probable que la administración tardía de insulina en DBT mellitus tipo 2 se modifique hacia un comienzo temprano de la terapia insulínica basal con el fin de evitar un deterioro grave a causa de un control glucémico inadecuado.

Según los estudios revisados el agregado de la insulina basal a la terapia oral en las primeras etapas de la DBT tipo 2 puede ser una alternativa efectiva y segura en estos pacientes de modo que en un futuro próximo es posible que se la utilice tempranamente y sea parte de un algoritmo de rutina. La nueva insulina basal Glargina podría considerarse el agente estándar debido a que presenta un perfil hipoglucemiante sin picos y una duración prolongada en su acción lo que permite que se la pueda administrar una vez al día.

BIBLIOGRAFIA

1. Inzucchi S. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes. JAMA 2002; 287:360-372.
2. Wright A, Burden A, Paisey R, Cull C, Holman R. Sulfonylurea inadequacy: efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS 57). Diabetes Care 2002;25:330-337.
3. Callahan S, Mannsfield J. Type 2 Diabetes Mellitus in adolescents. Curr Opin Pediatrics 2000; 12:310-314.
4. Nathan D. Initial management of glycemia in type 2 diabetes mellitus. The N England J Med. 2002; 347:1342-1347.
5. American Diabetes Assotiation. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. Diabetes Care 2003; 26 (suppl 1):33-50.

6. Bolli B, Owens R. Insulin Glargine. *Lancet* 2000; 356:443-446.
7. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet* 1999;354-600.
8. Stratton M, Adler A, Neil A. et al. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes. *BMJ* 2000;321:405-412.
9. Bolli G, Di Marchi R, Park D, et al. Insulin analogues and their potential in the management of diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999;42:1151-1167.
10. Yki Jarvinen H, Ryysy L, Nikkila K, et al. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130: 389-396.
11. Yki Jarvinen H, Dressler A, Ziemer M. 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. *Diabetes Care* 2000, 23:1130-1136.
12. Reiddle M. Timely addition of insulin to oral therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25:395-396.
13. Owens R, Coates P, Luzio S, et al. Pharmacokinetics of labeled insulin glargine in healthy men: comparison with NPH insulin and the influence of different subcutaneous injection sites. *Diabetes Care* 2000, 23:813-819.
14. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes* 2000;49:2142-2148.
15. Kelly L, Hirsch B, Trence L. Rapid decrease in clinically significant hypoglycemia with insulin glargine. *Diabetes* 2002; 51(suppl 2):123-124.
16. Rosenstock J, Riddle M, Dailey G, et al. Treatment to target study :feasibility of achieving control with the addition of basal bedtime insulin glargine or NPH insulin in insulin naïve patients with type 2 diabetes on oral agents. *Diabetes* 2001;50 (suppl 2):520.
17. Rosenstock J, Schwartz S, Clark C, et al. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28 week comparison of insulin glargine and NPH insulin. *Diabetes Care* 2001; 24:631-636.
18. De Witt D, Hirsch I. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2003;2254-2264.
19. Fritsche A, Schweitzer M, Haring H. Study Group 4001. Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime NPH insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes patients :a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2003;138:952-958.
20. Riddle M, Rosenstock J, Gerich J. Study 4002: The treat-to target trial :randomized addition of type 2 diabetes patients. *Diabetes Care* 2003;26:3080-87.