

GLARGINA: LA NUEVA INSULINA ULTRALENTA

Juan Manuel Fernández Pérez, María Josefa Toledo, Nicolás Vanni
Dr. Daniel Osvaldo Hernández

RESUMEN

Las insulinas pueden clasificarse según su procedencia en animal o humana. Según su duración son de acción corta, intermedia o prolongada. Las insulinas de acción corta son: Lys-Pro (duración 4-6 hs) y la soluble o regular (duración 6-8 hs); las de acción intermedia: NPH (duración 14-18 hs); y las de acción prolongada: ultralenta (duración 20-24 hs) y la glargina Lantus® (duración mayor a 24 hs).

OBJETIVOS: Comparar la eficacia de la insulina glargina (Lantus®) frente a otras insulinas en el manejo de la diabetes. Evaluar la seguridad de la insulina glargina (Lantus®). **MATERIAL Y METODOS:** Se utilizó bibliografía de medicina interna y ensayos clínicos controlados randomizados publicados desde enero del 2000 hasta agosto del 2005 utilizando la base de datos PubMed, mediante las palabras claves *Lantus*, *glargine*, *insulin*. **DESARROLLO:** La insulina glargina (Lantus®) es una nueva análoga de insulina recombinante humana de acción prolongada con inicio de acción a las 4 hs, y duración mayor a 24 hs. Está indicada una sola vez al día a la misma hora del día. Se administra por vía subcutánea sin importar el sitio de inyección. La velocidad de absorción, y el inicio y duración de la acción pueden verse afectados por el ejercicio y otras variables. La glargina podría necesitar ser combinada con insulinas de acción corta o hipoglucemiantes orales. Esta contraindicada en aquellos pacientes con hipersensibilidad a la insulina glargina o sus excipientes. La hipoglucemia es el efecto adverso mas común de la glargina, pero menos frecuente que con otras insulinas. **DISCUSION:** Puede concluirse que la insulina glargina Lantus® puede ser más segura y eficaz que la insulina NPH, porque produce menos eventos hipoglucémicos y consigue controlar los niveles de glucemia y de hemoglobina glicosidada (HbA1c), lo que redundaría en menos complicaciones diabéticas a largo plazo.

Palabras claves: Lantus, glargina, insulina

ABSTRACT

The insulins can be classified according their origin in animal or human. According their duration they could be short, intermediate or long acting insulins. The short acting insulins are: Lys-Pro (duration 4-6 hs) and the soluble one or regular human insulin (duration 6-8 hs); intermediate acting insulins: NPH (duration 14-18 hs); long acting insulins: ultraslow (duration 20-24 hs) and the glargine Lantus® (maximum duration 24hs). **OBJECTIVES:** To compare the efficacy of the insulin glargine (Lantus®) versus the other insulins in the diabetes handling. To evaluate the insulin glargine security. **MATERIAL AND METHODS:** we used bibliography of internal medicine and randomized controlled clinical trials published from January on 2000 to August on 2005 using the database PubMed and the key words were *Lantus*, *glargine*, *insulin*. **DEVELOPMENT:** The insulin glargine (Lantus®) is a new human recombinant long acting insulin analogs with an action beginning at 4 hs, and maximum duration of 24 hs. It is indicated once daily at the same hour of the day. It is administered subcutaneously without caring the injection place. The speed of absorption, the beginning and duration of the action can be affected by the exercise and other variables. The glargine could need to be combined with short acting insulins or oral agents. This is contraindicated in those patients with glargine insulin allergy or for their excipients. The hypoglycemia is the glargine more common adverse effect, but less frequent than the other insulins. **DISCUSSION:** It can be concluded that the insulin glargine Lantus® can be more safer and efficacious than the NPH insulin, because it produces less hypoglycemia events and it is able to control the glycemia and HbA1c levels, what could produce less diabetic complications at long term.

INTRODUCCION

La Diabetes Mellitus (DM) comprende un grupo de desórdenes metabólicos comunes que comparten el fenotipo de la hiperglucemia. Existen varios tipos distintos de DM y son causados por una interacción compleja de factores genéticos, medioambientales, y de estilos de vida.⁽¹⁾

El médico debe obtener un nivel determinado de control de la glucemia para cada paciente. Los síntomas de la diabetes normal-

mente se resuelven cuando la glucosa en plasma es menor a 200 mg/dl.⁽¹⁾

La diabetes tipo 2 (85-90%) es el tipo de diabetes que la mayoría de las personas adquieren en la edad adulta, por lo general después de los 40 años de edad.⁽²⁾ El tratamiento inicial se basa en la dieta, el ejercicio y si estas medidas fracasan, será necesario incluir uno o más fármacos hipoglucemiantes como las sulfonilureas, biguanidas, inhibidores de la alfa glucosidasa, tiazolidinedionas, meglitinidas, y derivados de la D-fenilalanina. Después

de algunos años, algunos pacientes podrán necesitar la administración de insulina si el organismo no la produce en cantidades suficientes.⁽¹⁾

La diabetes tipo 1 (10-15%) es el tipo que con más frecuencia se presenta antes de los 30 años de edad.⁽¹⁾ Todas las personas que tienen diabetes tipo 1 deben tratarse con insulina ya que su organismo no la produce de forma suficiente.^(1, 2)

Para ambos tipos de diabetes, la ADA (American Diabetes Association) recomienda un valor de HbA1c < 7% para un control óptimo de la enfermedad. Otras organizaciones de expertos, entre ellas la Federación Internacional de Diabetes, recomiendan el objetivo aún más estricto de alcanzar un nivel de HbA1c < 6,5%.

Las insulinas pueden clasificarse según su procedencia en animal o humana, éstas últimas desarrolladas actualmente por ingeniería genética. Según su duración son de acción corta, intermedia o prolongada. Las insulinas de acción corta son: Lys-Pro (duración 4-6 hs) y la soluble o regular (duración 6-8 hs); las de acción intermedia: NPH (duración 14-18 hs); y las de acción prolongada: ultralenta (duración 20-24 hs) y la glargina Lantus® (duración mayor a 24 hs).^(1, 3)

OBJETIVOS:

- Comparar la eficacia de la insulina glargina (Lantus®) en términos de modificación de la glucemia y de la HbA1c, frente a otras insulinas en el manejo de la diabetes.
- Evaluar la seguridad de la insulina glargina (Lantus®).

MATERIAL Y METODOS

Para la confección de esta revisión se utilizó bibliografía de medicina interna y ensayos clínicos controlados randomizados publicados desde enero del 2000 hasta agosto del 2005 utilizando la base de datos PubMed, mediante las palabras claves *Lantus*, *glargine*, *insulin*.

DESARROLLO

La insulina glargina (Lantus®) es una nueva análoga de insulina recombinante humana de acción prolongada. Difiere de la insulina normal en que la asparagina está sustituida por glicina en la posición 21 y que se han añadido 2 residuos de arginina en el extremo C terminal de la cadena β. Esto le confiere un inicio de acción a las 4 hs y duración mayor a 24 hs, manteniendo una concentración constante, sin incrementos pronunciados de la misma, permitiendo su administración una sola vez al día.^(1, 4, 5)

Para un control óptimo de la glucemia, la glargina podría necesitar ser combinada con

insulinas de acción corta o hipoglucemiantes orales⁽¹⁾, así lo señalan los resultados de varios estudios realizados sobre 100 a 700 pacientes con DM tipo 2, en que se asoció insulina glargina una vez al día más uno o dos hipoglucemiantes orales⁽⁶⁻⁹⁾, obteniéndose un descenso de la HbA1c, menores eventos hipoglucémicos y menor ganancia de peso.^(8, 10-14)

La insulina glargina está indicada una sola vez al día a la misma hora del día. Hamman y cols lo comprobaron aplicándola a 378 pacientes con DM tipo 1, siempre antes del desayuno, cena o antes de ir a dormir.^(15, 16)

Se administra por vía subcutánea sin importar el sitio de inyección (abdomen, muslo, región deltoidea); así lo demuestra el trabajo de Owens y cols (n=24), en el cual se halló que no existe diferencia en la tasa de absorción en los diferentes sitios de aplicación.⁽¹⁷⁾

La velocidad de absorción y el inicio y duración de la acción pueden verse afectados por el ejercicio y otras variables.⁽¹⁸⁾

Esta contraindicada en aquellos con hipersensibilidad a la insulina glargina o sus excipientes.⁽¹⁾

La hipoglucemia (es el efecto adverso mas común de la glargina, pero siempre menos frecuente que con otras insulinas, como lo señalan varios ensayos donde se la compara con la NPH.^(10, 19, 20)

Su seguridad fue definida como la proporción de pacientes con eventos hipoglucémicos y su frecuencia. Se obtuvo una tasa de eventos hipoglucémicos con glargina vs NPH, ésta fue 13,9% vs 17,7 (p<0,002) para todos los eventos sintomáticos; y 9,2% vs 12,9% (p<0,005) para los eventos confirmados con glucemia menor o igual a 72 mg/dl.^(6, 7, 10, 12, 14, 19, 20-29)

En dos meta-análisis también se encontraron tasas de hipoglucemias.⁽³⁰⁾ Uno calculó un riesgo relativo reducido (RRR) de 11% (p=0,0006) en todas las hipoglucemias sintomáticas y un RRR de 26% (p<0,0001) en todas la hipoglucemias nocturnas. El otro reportó una incidencia significativamente baja de hipoglucemias severas (RRR=50%, p=0,0237) y episodios de hipoglucemias nocturnas severas (RRR=61,1%, p=0,0159).

El valor de HbA1c fue similar en los tratados con glargina y NPH. Un valor menor o igual al 7% fue alcanzado por el 58% de los pacientes tratados con glargina y un 57,3% por pacientes tratados con NPH.⁽⁶⁾

La tasa de abandono de los estudios examinados fluctuaron entre un 3% y 9%, en la mayoría el motivo de deserción fueron por cuestiones personales.

El valor económico del tratamiento con glargina es mayor que el de NPH, pero la hipoglucemia que es más frecuente con ésta ul-

tima, requiere una mayor inversión según fue comprobado por Bullano y cols.⁽²⁹⁾ El número a tratar (glargina vs NPH) para prevenir un evento hipoglucémico por paciente por año fue de nueve pacientes. La media anual en costos de medicación fue u\$s 47 mas para la glargina (u\$s 390) que para la NPH (u\$s 343) por paciente por año ($p=0,042$). La media en el costo por tratar un evento hipoglucémico fue de u\$s 1087.⁽²⁹⁾

DISCUSION

En definitiva, de acuerdo con la presente revisión, puede concluirse que la insulina glargina Lantus® podría ser más eficaz que la insulina NPH, porque logra un mejor control glucémico en los pacientes, si bien los valores de HbA1c no varían significativamente en relación a la NPH. La hipoglucemia sigue siendo el efecto adverso mas observado, pero mucho menos frecuente que con otras insulinas, especialmente los episodios nocturnos y graves. Esto se debe a que su duración es mayor a 24 hs. y su concentración en plasma es constante.

La diferencia en el riesgo entre las dos medicaciones indicó que un episodio hipoglucémico sería evitado por cada nueve pacientes tratados con glargina en vez de NPH. El aumento del costo asociado con el trato de nueve pacientes con glargina en lugar de NPH es menos que el costo de tratar un acontecimiento hipoglucémico. Estos datos sugieren que cambiando de NPH a glargina, las hipoglucemias y sus gastos terapéuticos asociados se reducirían.

AGRADECIMIENTOS

Nuestro agradecimiento por su asesoramiento y colaboración a la Dra. Mabel E. Valsecia, profesora adjunta a la cátedra de Farmacología (Facultad de Medicina de la Universidad Nacional del Nordeste) que hizo posible la realización de este trabajo.

BIBLIOGRAFIA

1. Powers AC. Diabetes mellitus. En: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, y cols., ed. Principios de medicina interna. 15ta. Ed. México DF: McGraw-Hill Interamericana Editores SA., 2001:vol2:2467-2500.
2. National Diabetes Information Clearinghouse. Medicamentos Para las Personas con Diabetes. [en línea] 2002 [fecha de acceso 20 de mayo de 2005]. URL disponible en: http://diabetes.niddk.nih.gov/spanish/pubs/medicines_ez/
3. Figuerola D, Reynals E. Diabetes mellitus. En: Farreras-Valenti P, Rozman C. Medicina Interna. 13ra. Ed. Madrid: Harcourt Brace SA., 1998:vol 2:1933-1969.
4. Younis N, Soran H, Bowen-Jones D. Insulin glargine: a new basal insulin analogue [abstract]. Q J Med 2002; 95: 757-761.
5. Chakkarwar PN, Manjrekar NA. Insulin glargine: A long acting insulin analog [abstract]. Postgrad Med 2005; 51 (supl 1): 68-71.
6. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J, 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 [fulltext]. Diabetes Care 2003; 26 (supl 11): 3080-3086.
7. Massi Benedetti M, Humburg E, Dressler A, Ziemer M. A one-year, randomised, multicentre trial comparing insulin glargine with NPH insulin in combination with oral agents in patients with type 2 diabetes [abstract]. Horm Metab Res 2003;35(supl 3):189-196.
8. Fritsche A, Schweitzer MA, Haring HU, 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 [abstract]. Ann Intern Med 2003; 138 (supl 12): 952-959.
9. Malone JK, Kerr LF, Campaigne BN, Sachson RA, Holcombe JH, Lispro Mixture-Glargine Study Group. Combined therapy with insulin lispro Mix 75/25 plus metformin or insulin glargine plus metformin: a 16-week, randomized, open-label, crossover study in patients with type 2 diabetes beginning insulin therapy [abstract]. Clin Ther 2004; 26 (supl 12): 2034-2044.
10. Yki-Jarvinen H, Dressler A, Ziemer M, HOE 901/300s 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 [fulltext]. Diabetes Care 2000; 23 (supl 8):1130-1136.
11. Fischer JS, McLaughlin T, Loza L, Beauchamp R, Schwartz S, Kipnes M. The impact of insulin glargine on clinical and humanistic outcomes in patients uncontrolled on other insulin and oral agents: an office-based naturalistic study [abstract]. Curr Med Res Opin 2004; 20 (supl 11): 1703-1710.
12. HOE 901/2004 Study Investigators Group. Safety and efficacy of insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in combination with oral treatment in Type 2 diabetic patients [abstract]. Diabet Med 2003; 20 (supl 7): 545-551.
13. Kudva YC, Basu A, Jenkins GD, y cols. Randomized controlled clinical trial of glargine versus ultralente insulin in the treatment of type 1 diabetes [abstract]. Diabetes Care 2005; 28 (supl 1):10-14.
14. Garg SK, Paul JM, Karsten JI, Mendiito L, Gottlieb PA. Reduced severe hypoglycemia with insulin glargine in intensively treated adults with type 1 diabetes [abstract]. Diabetes Technol Ther 2004; 6 (supl 5): 589-595.
15. Hamann A, Matthaes S, Rosak C, Silvestre L; HOE901/4007 Study Group. A randomized clinical trial comparing breakfast, dinner, or bedtime administration of insulin glargine in patients with type 1 diabetes [abstract]. Diabetes Care 2003; 26 (supl 6): 1738-1744.
16. Heise T, Bott S, Rave K, Dressler A, Roskamp R, Heinemann L. No evidence for accumulation of insulin glargine (LANTUS): a multiple injection study in patients with Type 1 diabetes [abstract]. Diabet Med 2002; 19 (supl 6): 490-495.
17. Owens DR, Coates PA, Luzio SD, Tinbergen JP, Kurzhaas R. Pharmacokinetics of 125I-labeled insulin glargine (HOE 901) in healthy men: comparison with NPH insulin and the influence of different subcutaneous injection sites [abstract]. Diabetes Care 2000; 23 (supl 6): 813-819.
18. Peter R, Luzio SD, Dunseath G, y cols. Effects of exercise on the absorption of insulin glargine in patients with type 1 diabetes [abstract]. Diabetes Care 2005; 28 (supl 3): 560-565.
19. Luzio SD, Beck P, Owens DR. Comparison of the subcutaneous absorption of insulin glargine (Lantus) and NPH insulin in patients with Type 2 diabetes [abstract]. Horm Metab Res 2003; 35 (supl 7): 434-438.
20. Rosenstock J, Park G, Zimmerman J; U.S. Insulin Glargine (HOE 901) Type 1 Diabetes Investigator

- Group. Basal insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes on multiple daily insulin regimens. U.S. Insulin Glargine (HOE 901) Type 1 Diabetes Investigator Group [fulltext]. *Diabetes Care* 2000; 23 (supl 8): 1137-1142.
21. Raskin P, Klaff L, Bergenstal R, Halle JP, Donley D, Mecca T. A 16-week comparison of the novel insulin analog insulin glargine (HOE 901) and NPH human insulin used with insulin lispro in patients with type 1 diabetes [abstract]. *Diabetes Care* 2000; 23 (supl 11): 1666-1671.
 22. Fonseca V, Bell DS, Berger S, Thomson S, Mecca TE. A comparison of bedtime insulin glargine with bedtime neutral protamine hagedorn insulin in patients with type 2 diabetes: subgroup analysis of patients taking once-daily insulin in a multicenter, randomized, parallel group study [abstract]. *Am J Med Sci* 2004; 328 (supl 5): 274-280.
 23. 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 [fulltext]. *Diabetes Care* 2001; 24 (supl 4): 631-636.
 24. 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 [fulltext]. *Diabetes Care* 2005; 28 (supl 4): 950-955.
 25. Hershon KS, Blevins TC, Blevins TC, Blevins TC. Once-daily insulin glargine compared with twice-daily NPH insulin in patients with type 1 diabetes [abstract]. *Endocr Pract* 2004; 10 (supl 1): 10-17.
 26. Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, Garg SK, Mecca TE, Wilson CA. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. U.S. Study Group of Insulin Glargine in Type 1 Diabetes [abstract]. *Diabetes Care* 2000; 23 (supl 5): 639-643.
 27. Witthaus E, Stewart J, Bradley C. Treatment satisfaction and psychological well-being with insulin glargine compared with NPH in patients with Type 1 diabetes [abstract]. *Diabet Med* 2001; 18 (supl 8): 619-625.
 28. Porcellati F, Rossetti P, Pampanelli S, y cols. Better long-term glycaemic control with the basal insulin glargine as compared with NPH in patients with Type 1 diabetes mellitus given meal-time lispro insulin [fulltext]. *Diabet Med* 2004; 21 (supl 11): 1213-1220.
 29. Bullano MF, Al-Zakwani IS, Fisher MD, Mendiitto L, Willey VJ. Differences in hypoglycemia event rates and associated cost-consequence in patients initiated on long-acting and intermediate-acting insulin products [fulltext]. *Curr Med Res Opin* 2005; 21 (supl 2): 291-298.
 30. Hemraj F, Garces K. Insulin Glargine for Type 2 Diabetes [boletín]. The Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA). Issue in Emerging Health Technologies. [en línea] 2004; 59 [fecha de acceso 12 octubre 2005]. URL disponible en:
http://www.ccohta.ca/publications/pdf/284_insulinglargine_cetap_e.pdf