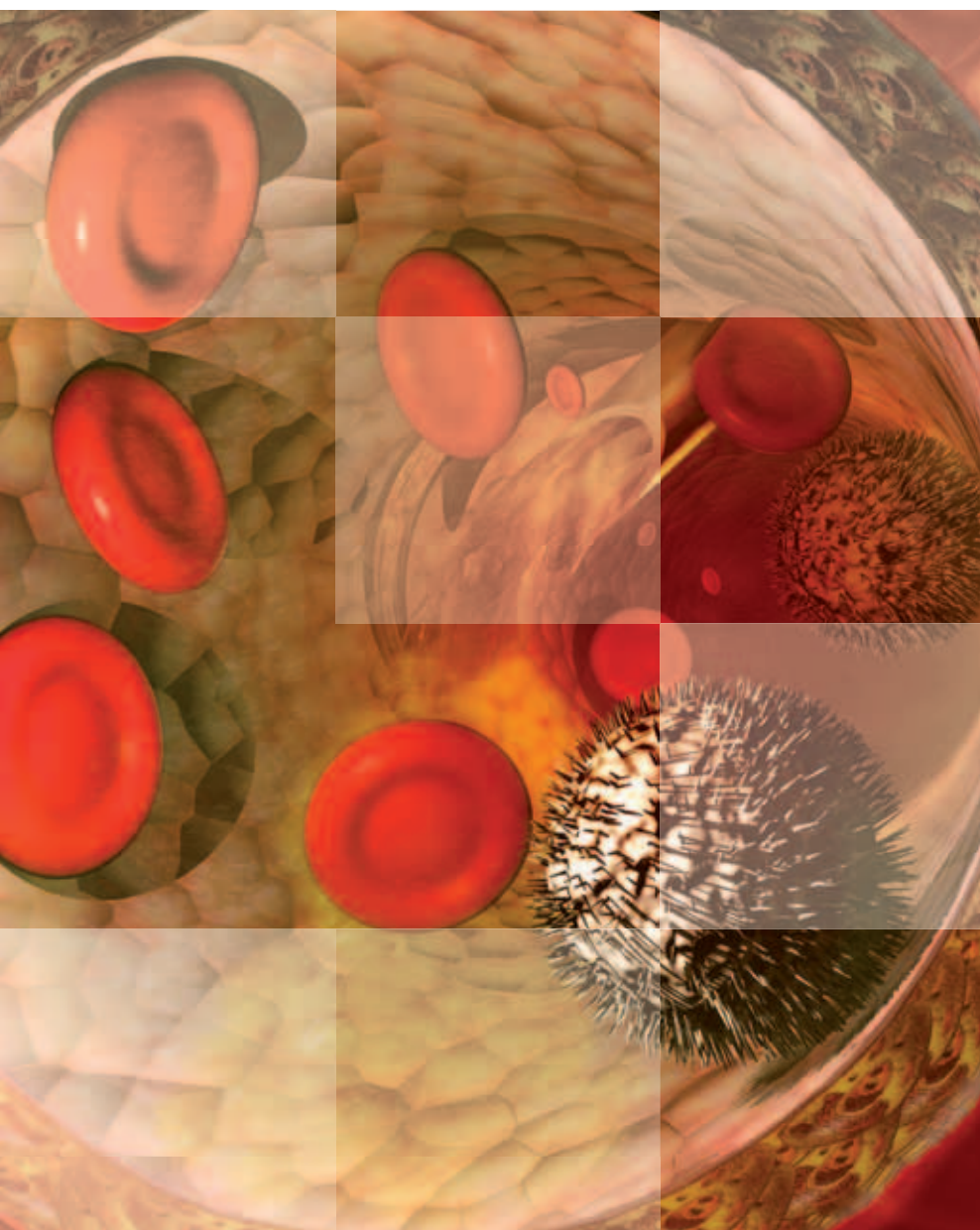


SUPLEMENTO EXTRAORDINARIO

Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria



Seguridad de las insulinas

Coordinador:

José Manuel Millaruelo Trillo

Autores:

Sara Artola Menéndez

Pilar Mazón Ramos

Vicente Bertomeu Martínez

Fernando Álvarez Guisasola

Patxi Ezkurra Loiola

Elías Delgado Álvarez

SUPLEMENTO EXTRAORDINARIO Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria



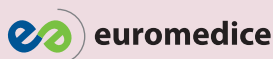
Director:
José Manuel Millaruelo Trillo

Secretario de redacción:
Josep Franch Nadal

Comité editorial:
Sara Artola Menéndez
Javier Díez Espino
Francisco Javier García Soidán

Asesores:
Patxi Ezcurra Loiola
José Luis Martín Manzano
Manel Mata Cases
Javier Mediavilla Bravo
Jorge Navarro Pérez
Mateu Seguí Díaz
Rosario Serrano Martín

Web redGDPS:
www.redgdps.org



Avda. dels Vents 9-13, Esc. B, 2.º 1.ª
08917 Badalona
euromedice@euromedice.net
www.euromedice.net

Depósito legal: B-15336-2010
ISSN: 2013-9071

© Copyright 2013: De los autores.
© Copyright de la edición 2013: EUROMEDICE, Ediciones Médicas, S.L.
Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa del propietario del copyright.

El editor no acepta ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información contenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto.

Como ilustración general de la temática tratada en esta publicación, la portada es una ilustración biomédica de una inyección de medicamento en un vaso sanguíneo.

Los objetivos de la redGDPS son desarrollar y potenciar actividades formativas y de investigación que contribuyan a aumentar el conocimiento sobre la enfermedad y a mejorar la calidad de la atención a las personas con diabetes.

La redGDPS no promueve ninguna actividad que pueda inducir a la prescripción de fármacos, uso de sistemas de determinación de glucosa o productos dietéticos. En caso de detectarse esta situación, rogamos nos lo comunique al e-mail redaccion@redgdaps.org.

SUMARIO:

EDITORIAL

Seguridad de las insulinas 2
Sara Artola Menéndez

Las insulinas y el riesgo cardiovascular 4
Pilar Mazón Ramos y Vicente Bertomeu Martínez

Las insulinas y el riesgo de hipoglucemias 9
Fernando Álvarez Guisasaola

Insulinas y riesgo de cáncer 13
Patxi Ezkurra Loiola

**Seguridad de las insulinas. Nuevos datos.
El estudio ORIGIN** 20
Elías Delgado Álvarez

Seguridad de las insulinas

Sara Artola Menéndez

Internista. Centro de Salud Hereza. Leganés (Madrid)

La insulina fue aislada y administrada por primera vez en 1921. El uso terapéutico se extendió rápidamente por todo el mundo y cambió la vida de los pacientes diabéticos. Durante esta nueva era de la historia de la diabetes mellitus (DM), el objetivo primordial fue permitir una vida normal con menos síntomas, y evitar o retrasar la aparición de complicaciones. Las primeras insulinas, procedentes de buey y cerdo, eran de corta duración y tenían que administrarse varias veces al día. En la década de los 50 apareció la insulina de acción más prolongada, gracias a la adición de protamina y zinc; es la llamada insulina NPH. En 1980, los avances en la recombinación genética permitieron sintetizar la insulina humana. Posteriormente, se han obtenido los análogos de la insulina mediante cambios en la configuración de la cadena de aminoácidos o la incorporación de otras moléculas que modifican la absorción y su perfil de duración.

El principal efecto secundario de la insulina es la hipoglucemia; de ahí la búsqueda de nuevas formulaciones de insulina para minimizar esta limitación. Los análogos de acción prandial de los que disponemos en la actualidad (lispro, aspart y glulisina) poseen propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas similares. Tienen la capacidad de disociarse rápidamente en monómeros en el tejido subcutáneo, de modo que el comienzo de acción es más rápido (5-15 min) y alcanzan una concentración máxima que dobla a la conseguida con insulina regular y en la mitad de tiempo. Además, como su desaparición es también más rápida, la incidencia de hipoglucemias es menor que con la insulina humana regular. Respecto a la insulina regular, tienen la ventaja de que se inyectan inmediatamente antes de las comidas, evitan la necesidad de tomar alimentos entre las horas habituales y la obligatoriedad de hacer comidas en período interprandial, lo que permite un horario de ingesta de alimentos flexible.

Las insulinas de acción basal surgieron porque las disponibles (NPH, lenta, semilenta y ultralenta) tenían una alta variabilidad, lo que las hacía poco adecuadas para el tratamiento. Se desarrolló, en primer lugar, la insulina glargina

y, posteriormente, la detemir. Los análogos premezclados al 25, 30, 50 y 70 % se utilizan en tres dosis diarias antes de cada comida, o en dos dosis diarias, antes del desayuno y de la cena, con la adición o no de una dosis de análogo prandial antes de la comida. Esta estrategia se usa generalmente en pacientes con DM tipo 2 (DM2) que llevan una vida regular, sobre todo ancianos, y redundan en una mayor comodidad debido al menor número de inyecciones.

Presentamos este monográfico de seguridad en el uso de las insulinas con una actualización de **Fernando Álvarez Guisasola** sobre el estado actual de las hipoglucemias según las distintas pautas de insulinas.

Otro efecto secundario es la ganancia de peso debida a la acción anabolizante sobre músculo, tejido óseo y tejido adiposo. También tiene cierto grado de retención hídrica, lo que favorece los edemas y el desarrollo de insuficiencia cardíaca. Los grandes ensayos de 2008, diseñados para evaluar los efectos de la optimización del control glucémico en personas mayores (\pm 60 años) con DM2 evolucionadas y factores de riesgo cardiovascular (CV) previos sobre los eventos CV, mostraron el posible riesgo de las hipoglucemias. El estudio ACCORD¹ (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) tuvo que ser concluido precozmente a los 3,5 años por el incremento de la mortalidad CV y la no reducción del objetivo primario (infarto agudo de miocardio, accidente CV y muerte CV). El ADVANCE² (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified-release Control Evaluation) y el VADT³ (Veterans Affairs Diabetes Trial), por su parte, aunque no mostraron aumento en la mortalidad CV, tampoco objetivaron mayores beneficios CV en el control glucémico estricto, aunque sí a nivel microvascular (microalbuminuria). **Vicente Bortomeu y Pilar Mazón** presentan su visión sobre la insulina y el riesgo CV.

Más recientemente, se ha descrito la posible asociación entre DM y cáncer. En su revisión, **Patxi Ezcurra** actua-

liza un debate que surgió en 2009, a partir de la publicación de cuatro estudios observacionales^{4,5} que apuntaban una posible relación entre el uso de insulina y el desarrollo de varios tipos de neoplasias. Los años sucesivos han puesto de manifiesto la aparición de esta asociación debido al estado de inflamación crónica de bajo grado que favorece el aumento de riesgo de cáncer en las personas con DM2.

Cobra un interés creciente la posibilidad de preservar la masa celular beta deficitaria con una insulinización precoz,

máxime si esta se puede llevar a cabo con insulinas basales con bajo riesgo de hipoglucemias. El estudio ORIGIN⁶, que desarrolla en su capítulo **Elías Delgado**, fue diseñado inicialmente para demostrar que si la insulina ayuda a normalizar la glucemia, ayudaría en último término a disminuir los eventos CV incidentes. Aunque este extremo no ha podido confirmarse, sí se concluye que es posible mantener el objetivo de control glucémico durante más de seis años y que la insulina glargina tiene un efecto neutro en los objetivos cardiovasculares y en el cáncer.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al., and the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
2. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al., and the ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
3. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Intensive glucose control and complications in American veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
4. Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52 (9):1766-77.
5. Editorial Smith U, Gale EA. Does diabetes therapy influence the risk of cancer? *Diabetologia* 2009;52(9):1699-708.
6. The ORIGIN Trial Investigators. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319-28.

Las insulinas y el riesgo cardiovascular

Pilar Mazón Ramos¹ y Vicente Bertomeu Martínez²

¹Adjunta del Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela

²Jefe de Servicio de Cardiología, Hospital Universitario San Juan de Alicante.

Presidente de la Sociedad Española de Cardiología

INTRODUCCIÓN

Desde su descubrimiento en 1921, la insulina se considera básica en el tratamiento de la diabetes mellitus (DM), fundamentalmente por haber demostrado una reducción de las complicaciones microvasculares. En las guías de práctica clínica de todas las sociedades científicas implicadas, se recomienda su utilización en el tratamiento de la DM tipo 2 (DM2) cuando el control glucémico se aleja mucho del objetivo deseado o cuando han fracasado los antidiabéticos orales.

Hasta la fecha no se ha podido constatar que la administración de insulina, a pesar de corregir la hiperglucemia, disminuya también las complicaciones macrovasculares, que son la principal causa de mortalidad de estos pacientes¹.

Existen datos, demostrados científicamente, del potencial aterotrombótico de la insulina endógena, tanto directo, por daño de la pared vascular, como indirecto, por asociarse a otros factores de riesgo. Asimismo, la administración de insulina exógena como estrategia terapéutica puede agravar los efectos de la hiperinsulinemia existente en la situación de resistencia a la insulina, principal determinante etiopatogénico de la DM2².

INSULINA ENDÓGENA Y DESARROLLO DE ATEROSCLEROSIS

La acción de la insulina en el desarrollo de aterosclerosis y, por tanto, de enfermedad cardiovascular puede ser directa e indirecta; así, los efectos cardiovasculares adversos de la insulina se han atribuido a daño sobre la pared vascular, actuando como un factor de riesgo en sí misma y, por otro lado, favoreciendo la aparición y coexistiendo con la mayoría de los factores de riesgo cardiovascular que forman parte del síndrome metabólico, que se ha relacionado con el fenómeno de resistencia a la insulina, es decir, obesidad, hipertensión arterial y dislipemia.

La insulina no solo participa en el metabolismo de los hidratos de carbono, sino también en el de las grasas y proteínas, y en el balance corporal de sodio y agua, y coexiste frecuentemente con otros factores de riesgo cardiovascular, como se ha demostrado en varios registros. Así, en el estudio CARDIA³ se evaluó la hipótesis de que la asociación de insulina con la enfermedad cardiovascular se basara en su relación con otros factores de riesgo cardiovascular, como la hipertensión arterial y la hiperlipidemia, independientemente de la raza y el sexo. Se incluyeron 4.576 adultos jóvenes (de 18 a 30 años), blancos y negros. Los niveles de insulina en ayunas se relacionaron en análisis univariado con la presión arterial sistólica y diastólica, los niveles de triglicéridos, el colesterol total, el colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) y el colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), así como con la edad, el sexo, la raza, la glucemia, el índice de masa corporal, la ingesta de alcohol, el tabaquismo y la capacidad de ejercicio; tras ajustar todas estas variables, persistía una asociación positiva con la presión arterial, el nivel de triglicéridos, de colesterol total y c-LDL y de la apolipoproteína (apo)-B, pero la asociación era negativa con los niveles de c-HDL y apoA. En todos los grupos de edad y raza, los niveles más elevados de insulina en ayunas se asocian con niveles desfavorables de factores de riesgo cardiovascular en adultos jóvenes.

La hiperinsulinemia provoca retención de sal, agua y ácido úrico; y estimula el sistema nervioso simpático, contribuyendo al aumento de la presión arterial. También hay evidencia de que el aumento de los niveles de insulina endógena se comporta como factor de riesgo independiente. Deprés et al.⁴, en el estudio de Quebec, obtuvieron muestras de 2.013 varones, entre 45 y 76 años, sin cardiopatía isquémica previa; en un seguimiento de cinco años hubo 114 eventos isquémicos (angina, infarto de miocardio o muerte por enfermedad coronaria) y compararon en estos pacientes (frente a los otros 1.989, considerados controles) la edad, el índice de masa corporal, el hábito de fumar y el consumo de alcohol. Tras excluir a los diabéticos, se comparó el nivel de insulina plasmática (insulinemia) en ayunas y las concentra-

ciones basales de lipoproteínas en 91 pacientes y 105 controles. La insulinemia basal fue un 18 % mayor en los pacientes que en los controles ($p < 0,001$) y la relación de mayores niveles de insulina con la cardiopatía isquémica se mantenía tras ajustar según el tratamiento de hipertensión arterial y la historia familiar, y también tras incluir en el análisis los niveles plasmáticos de triglicéridos, apoB, c-LDL y c-HDL.

INSULINA EXÓGENA EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES

El tratamiento hipoglucemiante con insulina, pilar básico en la DM tipo 1, puede tener una acción dual en la DM2. Su eficacia en la reducción de los niveles de glucosa plasmática evitará el daño originado por la hiperglucemia, pero en la situación de resistencia a la insulina, la alteración patogénica más precoz e importante de la DM2, la hiperinsulinemia secundaria a la administración de insulina exógena podría favorecer la aparición de eventos cardiovasculares. Existen hallazgos experimentales que parecen demostrar su participación en el aumento de la vulnerabilidad de las placas ateroscleróticas, favoreciendo la angiogénesis intraplaca. En un reciente estudio de Rensing et al., se ha encontrado un aumento del 20 % de la densidad de los microvasos en las placas ateroscleróticas de los diabéticos que reciben insulina, comparados con los que reciben hipoglucemiantes orales⁵.

Está demostrado que la administración de insulina se acompaña de aumento de peso, según varios factores como la glucemia inicial, el objetivo glucémico alcanzado, la duración y la dosificación del tratamiento o los fármacos asociados; por ejemplo, se ha publicado ganancia ponderal de más de 8 kg en seis meses utilizando dosis múltiples para normalizar la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}). El mecanismo no es bien conocido, se relaciona en parte con la disminución de la glucosuria; se asocia con aumento de la adiposidad visceral y el desarrollo de síndrome metabólico y, por tanto, de mayor riesgo cardiovascular⁶.

Datos provenientes de estudios epidemiológicos y de ensayos clínicos coinciden en que el tratamiento más intensivo con insulina en diabéticos tipo 2, a pesar de lograr un mejor control glucémico, no siempre se acompaña de un mejor pronóstico para estos pacientes.

Estudios epidemiológicos

Currie et al.⁷ analizaron retrospectivamente dos cohortes de diabéticos en el Reino Unido, controlados desde 1986 hasta 2008; identificaron 27.965 pacientes a los que se había intensificado el tratamiento con antidiabéticos orales, pasan-

do de monoterapia a combinaciones, y 20.005 a los que se había cambiado a una estrategia terapéutica que incluía insulina. Se demostró una relación de «curva en U» entre el nivel de HbA_{1c} y la mortalidad total, donde el menor riesgo era con HbA_{1c} 7,5 %; además, el riesgo era mayor en los que recibían insulina como parte de su tratamiento.

En el estudio de Gamble et al.⁸, realizado en Canadá, en más de 12.000 pacientes, 45 % mujeres, de 65 años de edad media, después de cinco años de observación se demostró una asociación gradual entre el riesgo de mortalidad, cardiovascular y no cardiovascular, y el nivel de exposición a insulina, asociación que persistía después de ajustar según el antecedente de enfermedad micro- y macrovascular.

En el WESDR⁹ (Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy) se evaluó la relación entre el control glucémico (HbA_{1c}) y los niveles de insulina endógena (péptido C) y exógena (unidades/kg/día) con la mortalidad total y la mortalidad por enfermedad coronaria o ictus en una población de 1.007 diabéticos tipo 2 seguidos durante 16 años. En el análisis multivariado, los niveles de HbA_{1c} y de péptido C se relacionaron directa y significativamente con la mortalidad total y por enfermedad coronaria. En otro estudio de una cohorte de 116 diabéticos tratados con insulina, de 65 años o más, seguidos durante un periodo de 5,6 a 9 años, se encontró relación independiente y significativa entre el nivel de insulina en ayunas y la aparición de enfermedad coronaria ($p < 0,0001$)¹⁰.

En el Euro Heart Survey on Diabetes¹¹ se incluyeron 4.676 pacientes con enfermedad coronaria, de los que 1.425 eran diabéticos y 452 eran recién diagnosticados; se evaluó el impacto pronóstico de diferentes fármacos hipoglucemiantes en el primer año. El tratamiento con insulina se relacionó con mayor morbilidad y mortalidad cardiovascular en este período, aunque no se dispone de análisis ajustado por otras variables que podrían influir en este mal pronóstico.

Ensayos clínicos

Algunos ensayos clínicos de hace varias décadas ya habían puesto de manifiesto que el tratamiento con insulina no siempre se acompañaba del efecto beneficioso esperado tras corregir la hiperglucemia¹².

El UGDP¹³ (University Group Diabetes Program) fue un estudio aleatorizado, realizado entre 1961 y 1975, de pacientes con DM reciente tratados con placebo (dieta), tolbutamida o insulina en dos regímenes diferentes. Tras 8,5 años, se suspendió el brazo de tolbutamida debido a un aumento de la mortalidad cardiovascular comparado con el grupo placebo, pero

el estudio prosiguió con los pacientes asignados a placebo y los dos grupos que recibían insulina (en dosis única o dosis variables). Al cabo de 13 años de seguimiento total, no hubo diferencias significativas en la incidencia acumulada de infarto de miocardio, muerte cardiovascular o mortalidad por cualquier causa entre los tres grupos, ni tras ajustar los resultados considerando el perfil de riesgo basal; en un análisis *post hoc* se sugería que, entre los dos grupos que recibieron insulina, hubo menos eventos en los que tenían mejor control glucémico.

En la misma línea fueron los resultados del UKPDS¹⁴ (United Kingdom Prospective Diabetes Study), estudio diseñado para comparar el efecto de un tratamiento intensivo de control de la glucemia con sulfonilureas (con potencial aumento de la mortalidad cardiovascular) frente a insulina (con acción proaterógena) en la aparición de complicaciones tanto micro- como macrovasculares. Se aleatorizaron 3.867 diabéticos recién diagnosticados. Incluía un grupo de tratamiento convencional (dieta) y dos grupos de tratamiento intensivo (sulfonilureas e insulina), además de un pequeño número de pacientes de más peso que recibieron metformina; tras diez años de seguimiento, la HbA_{1c} fue de 7,9 % en los que recibían tratamiento convencional y de 7 % en los asignados a tratamiento intensivo, sin diferencia en los diferentes grupos terapéuticos. Se demostró una diferencia significativa en los eventos clínicos y en la mortalidad a favor del grupo intensivo, principalmente por una reducción del riesgo del 25 % en los eventos microvasculares, pero sin diferencias significativas en los macrovasculares ni en relación con los fármacos utilizados en el grupo intensivo (sulfonilureas o insulina): estos pacientes presentaron más hipoglucemias y mayor aumento de peso, sobre todo los que recibieron insulina.

Datos similares se obtuvieron en el VACSDM¹⁵ (Veterans Affairs Cooperative Study in Type 2 Diabetes Mellitus), diseñado como ensayo de control glucémico y complicaciones, pero inicialmente desarrollado para demostrar que era factible el control de la glucemia en la DM2. Incluyó 153 pacientes varones con DM de más de ocho años de evolución, en tratamiento con insulina o mal controlados con antidiabéticos orales, de los que el 38 % habían tenido algún evento cardiovascular y el 53 % recibían tratamiento antihipertensivo. Los asignados a tratamiento convencional, al cabo de tres meses, tenían una HbA_{1c} de 9,2 % frente a 7,1 % en el grupo de tratamiento intensivo, que se dividía en cuatro fases: insulina en dosis única, insulina más sulfonilurea, insulina en dos dosis diarias o insulina en múltiples dosis. La diferencia en el control glucémico se mantuvo durante los 2,5 años que duró el estudio. Sufrieron al menos un evento cardiovascular 40 pacientes (16 en tratamiento convencional y 24 en intensivo; $p = 0,12$); la mortalidad cardiovascular y total fue idéntica en los dos brazos de tratamiento, así como el aumento de peso, los niveles de colesterol total y

triglicéridos, y las cifras de presión arterial; únicamente fue menor la microalbuminuria en el grupo de tratamiento intensivo.

En otro perfil de pacientes, diabéticos dependientes de insulina, se llevó a cabo el estudio DCCT¹⁶ (Diabetes Control and Complications Trial), comparando dos regímenes de tratamiento con insulina: intensivo frente a convencional; la HbA_{1c} media fue de 7,2 % y 9,0 %, respectivamente. En total fueron 1.400 pacientes seguidos durante 10 años (de 1983 a 1993). En el grupo de tratamiento intensivo hubo tres eventos cardiovasculares mayores, comparados con 14 en el que recibió tratamiento convencional ($p > 0,05$); el régimen intensivo se acompañó de un descenso sustancial de los niveles de c-LDL y triglicéridos, pero también de un incremento del índice de masa corporal, comparado con el convencional. Estos hallazgos van a favor de la teoría de la diferente acción de la insulina en los diabéticos tipo 1.

En los últimos años se han publicado los resultados de tres ensayos clínicos que han generado un gran debate sobre el objetivo de control glucémico y las diferentes estrategias terapéuticas en la DM2: los estudios ACCORD¹⁷ (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), ADVANCE¹⁸ (Action in Diabetes and Vascular Disease-Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation) y VADT¹⁹ (Veterans Affairs Diabetes Trial). Aunque existen diferencias en el diseño y en algunas características de los pacientes incluidos, en los tres estudios se compararon diversas estrategias hipoglucemiantes para alcanzar objetivos más estrictos de HbA_{1c}. En ninguno se demostró la reducción de eventos macrovasculares con el tratamiento intensivo y, además, ACCORD se detuvo antes de lo previsto por el aumento de la mortalidad.

En el estudio ACCORD se aleatorizaron 10.251 diabéticos con antecedentes de enfermedad cardiovascular o alto riesgo cardiovascular a una estrategia de control glucémico intensivo (HbA_{1c} < 6 %) o estándar (HbA_{1c} 7-7,9 %), utilizando múltiples fármacos en ambos grupos. La edad fue 62 años de promedio, con una duración media de la DM de 10 años, y el 35 % recibía previamente insulina. De una HbA_{1c} basal de 8,1 %, tras un año el grupo intensivo alcanzó el 6,4 %, frente al 7,5 % del estándar. Los demás factores de riesgo cardiovascular fueron tratados agresivamente en ambos grupos. En el grupo de control intensivo, el 77 % de los pacientes recibieron insulina (55 % en el otro grupo), tuvieron mayor ganancia de peso y presentaron más hipoglucemias. Tras 3,5 años de seguimiento, el estudio fue detenido (la rama de control de glucemia, pero continuó la de control de la presión arterial y de lípidos) por el hallazgo de mayor mortalidad total y cardiovascular en el grupo intensivo (HR 1,22). El objetivo primario (infarto de miocardio, ictus o muerte cardiovascular) se redujo en el grupo intensivo por

menor incidencia de infarto de miocardio, pero este hallazgo no fue estadísticamente significativo al final del estudio.

En el ADVANCE, 11.140 participantes fueron aleatorizados a una estrategia de control glucémico intensivo (con gliclazida más los fármacos necesarios para alcanzar $HbA_{1C} < 6,5 \%$) o tratamiento estándar con el objetivo recomendado por las guías locales, con cualquier hipoglucemiante, excepto gliclazida. El objetivo primario fue la combinación de eventos microvasculares (nefropatía y retinopatía) y eventos cardiovasculares mayores (infarto de miocardio, ictus y muerte cardiovascular). Aunque debían tener al menos 55 años y enfermedad vascular o algún factor de riesgo, en general eran algo más ancianos que los del ACCORD, con riesgo similar, pero con menor duración de la DM (dos años menos de media), al inicio niveles más bajos de HbA_{1C} (7,2 %) y solo el 1,4 % recibía insulina. La mayor diferencia obtenida en los niveles de HbA_{1C} entre los dos grupos del ADVANCE fue de 6,3 % frente a 7 %. Al final del estudio, el 41 % del grupo intensivo recibía insulina, frente al 24 % del grupo estándar. El tratamiento intensivo redujo significativamente el objetivo primario ($p < 0,01$), pero por menor incidencia de eventos microvasculares, sobre todo por la reducción del desarrollo de macroalbuminuria. La reducción de eventos macrovasculares no fue significativa y no hubo aumento de la mortalidad total ni cardiovascular en el grupo intensivo.

Un total de 1.791 diabéticos tipo 2 mal controlados con insulina o dosis máximas de hipoglucemiantes orales, con HbA_{1C} basal de 9,4 %, fueron aleatorizados en el VADT a control intensivo ($HbA_{1C} < 6 \%$) o estándar, con una separación de $HbA_{1C} > 1,5 \%$ entre ambos grupos, utilizando similares fármacos; al cabo de un año la HbA_{1C} era de 6,9 % en el grupo intensivo frente a 8,5 % en el estándar. Recibían insulina el 89 % de los pacientes asignados al grupo intensivo, frente al 74 % de los otros. El objetivo primario fue una combinación de eventos cardiovasculares (infarto de miocardio, ictus, muerte cardiovascular, revascularización, hospitalización por insuficiencia cardíaca y amputación por isquemia). Tras 5,6 años de seguimiento, la incidencia acumulada del objetivo primario fue menor, pero no significativamente, en el grupo intensivo, en el que hubo mayor mortalidad, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Con datos obtenidos de varios análisis posteriores de estos estudios se ha podido establecer, de forma global, que en pacientes con menos duración de la DM y menos afectación vascular, los objetivos más exigentes se acompañan de mejor pronóstico, y que ocurre lo contrario en aquellos con enfermedad más evolucionada. Pero no ha podido demostrarse si realmente el tratamiento con insulina se asocia, de forma independiente, a mayor aparición de eventos ma-

crovasculares, aunque se sugiere que algunos de sus efectos adversos (ganancia de peso, cambios metabólicos, hipoglucemia o acción proaterogénica) puedan contrarrestar el beneficio de normalizar los niveles de glucemia²⁰.

Por otro lado, en ensayos en los que se ha comparado el tratamiento con insulina frente a fármacos que aumentan la sensibilidad a la insulina, en diferentes escenarios clínicos, tampoco se ha demostrado mejor pronóstico cardiovascular en los que recibieron insulina. Así, en la extensión del estudio DIGAMI-2²¹ (Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction), se obtuvieron datos de 1.145 de los 1.253 incluidos inicialmente, que eran pacientes diabéticos ingresados con un infarto de miocardio, aleatorizados a tres grupos: 1) tratamiento basado en insulina, 2) insulina durante la hospitalización seguida de control hipoglucemiante convencional, y 3) tratamiento convencional todo el tiempo. Tras una mediana de seguimiento de 4,1 años (máximo 8,1 años), la mortalidad fue elevada: 31 % (72 % cardiovascular), sin diferencias significativas entre los grupos (lo que refleja el mal pronóstico de estos pacientes), pero el tratamiento con insulina se asoció con mayor número de eventos cardiovasculares no fatales (*odds ratio* 1,89, intervalo de confianza del 95 %: 1,35-2,63; $p = 0,0002$).

También en pacientes diabéticos con enfermedad coronaria, pero en situación estable, se realizó el estudio BARI-2²² (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes), que comparó, por un lado, dos estrategias de tratamiento antiisquémico (revascularización frente a tratamiento médico) y, por otro, dos regímenes de tratamiento hipoglucemiante: insulina frente a antidiabéticos orales. Un total de 2.368 pacientes fueron seguidos durante cinco años, sin que se demostraran diferencias significativas en los eventos cardiovasculares entre las terapias antidiabéticas, aunque sí hubo más hipoglucemias en los que recibieron insulina ($p = 0,003$).

CONCLUSIONES

- El tratamiento con insulina en la DM2, a pesar de alcanzar valores óptimos de control glucémico, no ha disminuido las complicaciones macrovasculares.
- Existen dudas respecto a las ventajas del inicio precoz de la insulino terapia en la DM2 e, incluso, algunos autores recomiendan retrasar su administración hasta agotar todas las posibilidades de tratamiento hipoglucemiante oral y de cambios en el estilo de vida^{6,23}.
- El estudio ORIGIN²⁴ aporta datos relevantes sobre la eficacia y la seguridad del tratamiento con insulina glargina en un amplio espectro de pacientes con alteraciones del metabolismo de la glucosa y alto riesgo o enfermedad cardiovascular establecida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rensing KL, Reuwer AQ, Arsenault BJ, von der Thüsen JH, Hoekstra JB, Kastelein JJ, et al. Reducing cardiovascular disease risk in patients with type 2 diabetes and concomitant macrovascular disease: can insulin be too much of a good thing? *Diabetes Obes Metab* 2011;13:1073-87.
2. Holden SE, Currie CJ. Endogenous hyperinsulinaemia and exogenous insulin: A common theme between atherosclerosis, increased cancer risk and other morbidities. *Atherosclerosis* 2012;222:26-8.
3. Manolio TA, Savage PJ, Burke GL, Liu K, Wagenknecht LE, Sidney S, et al. Association of fasting insulin with blood pressure and lipids in young adults. The CARDIA Study. *Arteriosclerosis* 1990;10:430-6.
4. Després JP, Lamarche B, Mauriège P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996;334:952-7.
5. Rensing KL, von der Thüsen J, Weijers EM, Houttuijn Bloemendaal F, van Lammeren G, Vink A, et al. Endothelial insulin receptor expression in human atherosclerotic plaques: Linking micro- and macrovascular disease in diabetes? *Atherosclerosis* 2012;222:208-5.
6. Lebovitz HE. Insulin: potential negative consequences of early routine use in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34(suppl 2):S225-30.
7. Currie CJ, Peters JR, Tynan A, Evans M, Heine RJ, Bracco OL, et al. Survival as a function of HbA1c in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010;375:481-9.
8. Gamble JH, Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Johnson JA. Insulin use and increased risk of mortality in type 2 diabetes: a cohort study. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:47-53.
9. Hirai FE, Moss SE, Klein BK, Klein R. The relationship of glycemic control, exogenous insulin, and c peptide levels to ischemic heart disease mortality over a 16-year period in persons with older-onset diabetes: the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR). *Diabetes Care* 2008;31:493-7.
10. Kronmal RA, Barzilay JI, Tracy RP, Savage PJ, Orchard TJ, Burke GL. The relationship of fasting serum radioimmune insulin levels to incident coronary heart disease in an insulin-treated diabetic cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2852-8.
11. Anselmino M, Öhrvik J, Malmberg K, Standl E, Rydén L, on behalf of the Euro Heart Survey Investigators. Glucose lowering treatment in patients with coronary artery disease is prognostically important not only in established but also in newly detected diabetes mellitus: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Eur Heart J* 2008;29:177-84.
12. Genuth S. Exogenous insulin administration and cardiovascular risk in non-insulin-dependent and insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1996;124(1 pt 2):104-9.
13. University Group Diabetes Program. Effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. VIII. Evaluation of insulin therapy: final report. *Diabetes* 1982;31(Suppl 5):1-78.
14. 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.
15. Abaira C, Colwell JA, Nuttall FQ, Sawin CT, Nagel N, Comstock JP, et al. VACSDM Study Group: VA Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in Type II Diabetes: results of the feasibility trial. *Diabetes Care* 1995;18:1113-23.
16. 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.
17. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
18. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al; ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
19. Duckworth W, Abaira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
20. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale E, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials. *Diabetes Care* 2009;1:187-92.
21. Mellbin LG, Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Rydén L, for the DIGAMI 2 Investigators. Prognostic implications of glucose-lowering treatment in patients with acute myocardial infarction and diabetes: experiences from an extended follow-up of the Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) 2 Study. *Diabetologia* 2011;54:1308-17.
22. Frye RL, August P, Brooks M, Hardison RM, Kelsey SE, MacGregor JM, et al. The BARI 2D Study Group. A Randomized Trial of Therapies for Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2009;360:2503-15.
23. Currie CJ, Johnson JA. The safety profile of exogenous insulin in people with type 2 diabetes: justification for concern. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:1-4.
24. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, Maggioni A, et al. The ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319-28.

Las insulinas y el riesgo de hipoglucemias

Fernando Álvarez Guisasola

Médico de familia. Centro de Salud La Calzada. Gijón

INTRODUCCIÓN

La presencia de hipoglucemias dificulta la obtención de un adecuado control metabólico en los pacientes con diabetes mellitus (DM) y ha sido considerada habitualmente como uno de los factores más relevantes, especialmente en su relación con el uso de fármacos hipoglucemiantes orales e insulina¹. En general, las tasas de hipoglucemia con fármacos sensibilizadores a la insulina (metformina y glitazonas) oscilan entre el 0,5 % y el 10 % del estudio ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial), pero su tasa de hipoglucemias graves es inferior al 0,1 %. Las sulfonilureas y los secretagogos de insulina oscilan en torno al 30 % de episodios/año, con una tasa de hipoglucemias graves en torno al 0,8-2 % de episodios/año, pero con diferencias importantes en relación con el tipo de fármaco. La insulina, por su parte, presenta cifras de episodios de hipoglucemia/año en torno al 30 %, con un 1-2 % de episodios graves, pero existen variaciones importantes en relación con la pauta de insulina utilizada, la edad de los pacientes, y los años de duración de su DM y del tratamiento con insulina².

En la presente revisión nos centraremos en el riesgo de hipoglucemias en la DM tipo 2 (DM2) en relación con el uso de insulina. En general, la hipoglucemia se considera menos frecuente y de menor intensidad en la DM2 frente a la DM tipo 1^{3,4}. En parte podría reflejar la resistencia relativa a la acción de la insulina en la DM2, la mayor secreción endógena de insulina y una mejor preservación de los mecanismos de contrarregulación⁵. Por ejemplo, en el estudio de Kumamoto⁶, no se observaron episodios de hipoglucemia grave en la intensificación del tratamiento con insulina y se incrementó ligeramente la tasa de hipoglucemias leves y moderadas. En el estudio UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)⁷, la hipoglucemia sintomática se recogió en el 30 % de los pacientes, pero solo fueron graves el 2 %. Los recientes estudios VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial)⁸, ACCORD (Action to

Control Cardiovascular Risk in Diabetes)⁹ y ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease)¹⁰ han puesto de manifiesto los posibles efectos cardiovasculares de un control glucémico intensivo sobre el incremento de la mortalidad. Así, las elevadas tasas de hipoglucemias en el ACCORD y el ADVANCE representan una preocupación, especialmente cuando se intensifica el tratamiento en estadios avanzados de la enfermedad. Finalmente, en el reciente estudio ORIGIN (Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention) realizado con insulina glargina, la tasa de hipoglucemias graves no superó un episodio por cada 100 pacientes/año.

¿CUÁLES SON LOS FACTORES DE RIESGO DE HIPOGLUCEMIA EN LOS PACIENTES TRATADOS CON INSULINA?

Existen ciertos factores de riesgo que pueden predisponer la presencia de hipoglucemias graves en la DM2 (tabla 1).

Tabla 1. Factores de riesgo relacionados con la presencia de hipoglucemias

- Antecedentes de hipoglucemias previas
- Neuropatía diabética autónoma
- Defectos en la contrarregulación
- Hipoglucemias inadvertidas
- Factores nutricionales: gastroparesia, ingesta de alcohol, ayuno y saltarse comidas, dietas muy bajas en hidratos de carbono, malnutrición
- Factores hormonales: insuficiencia adrenocortical, hipopituitarismo, embarazo, hipotiroidismo
- Edades extremas
- Insuficiencia renal y hepática
- Ejercicio físico

Cryer³ ha acuñado recientemente el término «fallo autonómico asociado a hipoglucemia» (HAAF, *hypoglycemia-associated autonomic failure*) para indicar una serie de anomalías específicamente inducidas por hipoglucemias previas y que afectan a la respuesta frente a las hipoglucemias, especialmente por la disminución de la secreción de glucagón y adrenalina.

MANEJO DE LOS PACIENTES CON HIPOGLUCEMIAS EN TRATAMIENTO CON INSULINA

¿Cómo puede uno evitar la aparición de episodios de hipoglucemia en los pacientes con DM? El primer paso es adecuar los objetivos de control glucémico, individualizándolos en función del riesgo de hipoglucemias, tal como las recientes recomendaciones de la American Diabetes Association han propuesto en función de la duración de la DM, la expectativa de vida, la comorbilidad, la presencia de enfermedad cardiovascular conocida o complicaciones microvasculares avanzadas, la presencia de hipoglucemias inadvertidas y otras consideraciones individuales¹¹.

El ajuste de los objetivos glucémicos en los pacientes con elevado riesgo de hipoglucemias debe hacerse tanto buscando objetivos menos estrictos de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) (al menos un 1 % por encima del habitual) como mediante controles glucémicos capilares que perseguirán objetivos unos 20-30 mg/dl superiores a las recomendaciones habituales, o incluso superiores en los ancianos, pacientes con enfermedades invalidantes, pacientes debilitados o en aquellos donde las consecuencias de una posible hipoglucemia sean graves. Este objetivo de al menos un 1 % superior de HbA_{1c} y de al menos 30 mg/dl en los controles capilares debe ser también el objetivo en los pacientes con antecedentes de episodios hipoglucémicos inadvertidos (HAAF).

Por otro lado, es preciso implementar estrategias encaminadas a reducir el riesgo genérico de hipoglucemias (tabla 2).

EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO CON INSULINA E HIPOGLUCEMIAS

Regímenes basados en insulina NPH

Muchos profesionales, especialmente en Atención Primaria, siguen prescribiendo estrategias de tratamiento con insulina basadas en la insulina NPH (*neutral protamine*

Tabla 2. Estrategias para reducir el riesgo de hipoglucemias

- Intentar mimetizar el comportamiento del páncreas (estrategias basal-bolo y bombas)
- Balancear adecuadamente la insulina basal y prandial en pacientes en basal-bolo
- Proporcionar a los pacientes y familiares un entrenamiento adecuado en el manejo de las hipoglucemias, incluido el manejo del glucagón
- Fijar objetivos de control adecuados, tanto de la hemoglobina glucosilada como de la glucemia capilar
- Modificar los objetivos de control si aparecen hipoglucemias graves
- Reconocer precozmente los signos de sobretreatmento, incluidas las hipoglucemias nocturnas

Hagedorn), habitualmente en dosis única nocturna, dividida en dos dosis o en premezclas, a pesar de que la estrategia basada en insulina basal tanto con insulina glargina como con detemir presenta algunas ventajas. También las estrategias con insulinas premezcladas, especialmente 30/70 o 25/75, son muy populares. Sin embargo, tanto la insulina NPH como la insulina regular presentan algunos inconvenientes que es necesario conocer. En primer lugar, la insulina regular debe ser administrada entre 30 y 40 minutos antes de las comidas, y su duración es superior, lo que incrementa el riesgo de hipoglucemias posprandiales. La insulina NPH nocturna funciona relativamente bien en la mayoría de los pacientes con DM2, especialmente en los más obesos, no así en los más delgados o con insulinopenia grave, donde el riesgo de hipoglucemia nocturna está más elevado. La hipoglucemia nocturna aparece coincidiendo con el pico de acción de la insulina NPH hacia las ocho horas tras su administración, por lo que la estrategia para minimizar el riesgo de hipoglucemia es retrasar a la hora de acostarse su administración (*bed-time*). Si el esquema de tratamiento es una insulina premezclada, la única opción sería separar ambas dosis.

Estrategias basadas en insulina basal

Para la mayoría de los pacientes, y necesariamente si sus horarios son irregulares o presentan hipoglucemias con otras estrategias de tratamiento, el cambio a un análogo de insulina basal ofrece ventajas, al reducir las hipoglucemias tanto en número como en gravedad. Aun así, existe riesgo de hipoglucemias, especialmente nocturnas, si existe sobretreatmento con insulina basal prolongada.

En el estudio Treat To Target¹², con una titulación forzada de insulina glargina frente a NPH en 765 diabéticos tipo 2, se obtuvo igualdad de eficacia en el grado de control glucémico en ambas ramas de tratamiento, pero existía un incremento de los episodios de hipoglucemia en el brazo de NPH, especialmente en las primeras horas de la mañana (figura 1). En una estrategia similar con insulina detemir frente a NPH se obtuvieron resultados similares¹³. Probablemente el pico de acción de NPH frente a los análogos basales justifique esta diferencia. Estos datos, sin embargo, nos llaman la atención sobre el riesgo de hipoglucemias a primera hora de la mañana, especialmente si la glucemia poscena presenta mucha variabilidad. Se ha recomendado realizar una ingesta tipo *snack* antes de acostarse para minimizar este posible riesgo, así como asegurar una cena con suficientes hidratos de carbono.

En general, en la mayoría de los estudios las estrategias basadas en insulinas tipo análogo basal presentan una incidencia de hipoglucemias hasta un 50 % inferior cuando se comparan con NPH¹⁴. Así, por ejemplo, en pacientes que alcanzan los objetivos de control ($HbA_{1c} < 7\%$), la incidencia de hipoglucemias de insulina glargina frente a NPH es inferior (39 frente a 49 %, $p < 0,01$), y es similar en las graves (2,0 frente a 2,2 %) y las nocturnas graves (0,9 frente a 0,5 %)¹⁵.

También cuando se han comparado diferentes estrategias de tratamiento, como en el estudio 4T, para un grado similar de control, el número de hipoglucemias y la ganancia

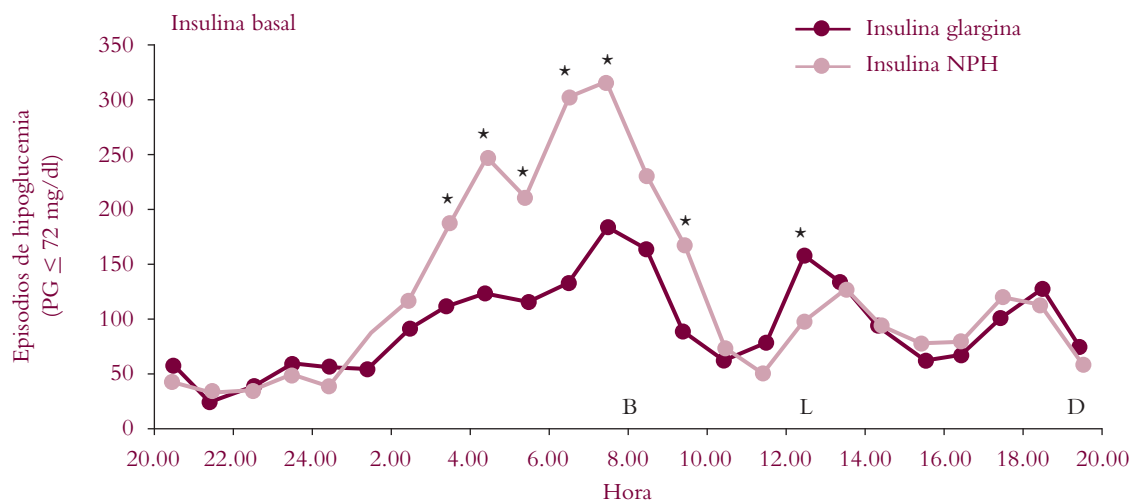
de peso eran inferiores en la estrategia basada en insulina basal frente a insulina prandial o premezclas¹⁶.

Estrategias basal-plus, basal-bolos

La inclusión de bolos de insulina prandial representa un importante desafío para los pacientes y profesionales que manejan a los diabéticos tipo 2 cuando estos son ya marcadamente insulinoresistentes. Sin embargo, el uso de análogos rápidos como insulina glulisina, lispro o aspart ha minimizado el riesgo de hipoglucemias y ha facilitado las dificultades ya comentadas respecto a la insulina regular.

En resumen, la hipoglucemia permanece como el principal obstáculo para alcanzar un control glucémico adecuado en los pacientes con DM tratados con insulina. Además, determinados riesgos incrementan la posibilidad de sobretreatmento, especialmente las hipoglucemias inadvertidas y los defectos en los mecanismos de contrarregulación hormonal. La solución es prevenir e intentar evitar la aparición de hipoglucemias, especialmente las nocturnas. Identificar a los pacientes en riesgo es crucial para establecer objetivos acordes a su situación y minimizar el riesgo de hipoglucemia. Aunque los ajustes frecuentes de la dosis y el seguimiento intensivo son importantes, las insulinas modernas nos permiten también disminuir los riesgos asociados al tratamiento, reducir la variabilidad glucémica y proporcionar mayor seguridad y efectividad en el manejo de estos pacientes.

Figura 1. En el estudio Treat to Target¹², aunque la eficacia fue similar, se observó un incremento de episodios de hipoglucemia por debajo de 72 mg/dl superior en el brazo de NPH, especialmente entre las 3 a.m. y el desayuno



* $P < 0,05$ (entre tratamientos).

PUNTOS CLAVE

- Las hipoglucemias dificultan alcanzar un grado de control adecuado en los pacientes tratados con insulina.
- Es preciso adecuar el objetivo de control glucémico a las características del paciente y su riesgo de padecer hipoglucemias.
- Las estrategias de insulinización deben primar la seguridad, especialmente en la población de riesgo.
- Los análogos lentos de insulina han demostrado, a igualdad de eficacia, disminuir el número y gravedad de las hipoglucemias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Davis S, Alonso MD. Hypoglycemia as a barrier to glycemic control. *J Diabetes Complications* 2004;18:60-8.
2. Amiel SA, Dixon T, Mann R, Jameson K. Hypoglycaemia in type 2 diabetes. *Diabet Med* 2008;25:245-54.
3. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:709-28.
4. McCall AL. Insulin therapy and hypoglycemia. *Endocrinol Metab North Am* 2012;41:57-87.
5. Spyer G, Hattersley AT, MacDonald IA, Amiel S, MacLeod KM. Hypoglycaemic counter-regulation at normal blood glucose concentrations in patients with well controlled type-2 diabetes. *Lancet* 2000;356:1970-4.
6. 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.
7. Wright AD, Cull CA, MacLeod KM, Holman RR; for the UKPDS Group. Hypoglycemia in Type 2 diabetic patients randomized to and maintained on monotherapy with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin for 6 years from diagnosis: UKPDS73. *J Diabetes Complications* 2006;20:395-401.
8. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
9. Action Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
10. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
11. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011;34(suppl 1):S19.
12. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. 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.
13. Hermansen K, Davies M, Derezinski T, Martinez Ravn 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.
14. Home PD, Fritsche A, Schinzel S, Massi-Benedetti M. Meta-analysis of individual patient data to assess the risk of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes using NPH or insulin glargine. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:772-9.
15. 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.
16. 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.

Insulinas y riesgo de cáncer

Patxi Ezkurra Loiola

Médico de familia. Centro de Salud de Zumaia (Gipuzkoa).

Osakidetza redGDPS

Recientes estudios epidemiológicos han comunicado una relación positiva entre el cáncer y el uso de la insulina que ha causado una gran preocupación sobre la seguridad de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en la comunidad clínica¹. La posibilidad de una asociación entre la insulina y el cáncer ha suscitado un gran interés e intensa investigación, ya que los cánceres de colon, mama y páncreas se han asociado con un aumento de los niveles circulantes de insulina endógena en la población no diabética. Esto podría explicar el solapamiento en el riesgo de cáncer en la DM2 con la obesidad y otras afecciones asociadas con la resistencia a la insulina. La insulina es un factor de crecimiento para un gran número de tumores epiteliales en sistemas de cultivo celular, y la hiperinsulinemia también produce un incremento secundario en la disponibilidad del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1; otro factor de crecimiento tumoral), que está mediado por una reducción de los niveles de la proteína de unión al IGF-1 (IGFBP-1). La insulina es conocida por poseer afinidad por el receptor del IGF-1, lo que mejora el crecimiento celular y aumenta la resistencia a la apoptosis. Estudios sobre la unión a los receptores de IGF-1 han demostrado que los análogos de insulina tienen diferentes afinidades en comparación con la insulina humana. Distintas líneas celulares colorrectales, de mama y próstata han proliferado en respuesta a los análogos de insulina y, sin embargo, no lo han realizado con la insulina humana. Parece plausible que niveles de insulina endógena altos o el tratamiento insulínico tengan un efecto adverso sobre la enfermedad tumoral, más que un efecto protector, frente a la idea de que el tratamiento insulínico a través de la corrección de la hiperglucemia pudiera tener un efecto beneficioso sobre la enfermedad neoplásica.

Aunque varios estudios observacionales han investigado la asociación entre el tratamiento con insulina y el riesgo de cáncer en pacientes con DM2, el papel de la insulina como factor de riesgo para el cáncer permanece desconocido. Hay informes contradictorios sobre el riesgo

de cáncer en pacientes tratados con insulina: en algunos estudios el riesgo de cáncer se redujo, en otros estudios se aumentó o no hubo cambios o solo se observó una asociación en los varones o las mujeres. La interpretación de estos resultados, sin embargo, se ha visto obstaculizada por la baja frecuencia de ocurrencia de las dos condiciones en el mismo individuo, que da lugar a la falta de poder estadístico para analizar adecuadamente esta asociación en muchos estudios.

En un metaanálisis de estudios observacionales², se incluyeron 15 estudios (cinco de casos y controles y 10 estudios de cohortes), con 562.043 participantes y 14.085 casos de cáncer. El tratamiento con insulina se asoció con un mayor riesgo de cáncer en general, riesgo relativo (RR) 1,39 (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 1,14-1,70). El RR (IC del 95 %) para los estudios de casos y controles fue de 1,83 (0,99-3,38), mientras que para los estudios de cohorte fue de 1,28 (1,03-1,59). Estos resultados fueron consistentes entre los estudios realizados en Estados Unidos y Europa. Para los estudios que incluyeron DM tipo 1 y 2 combinadas, la estimación global era más fuerte que para los estudios que incluían solo DM2. La asociación entre el tratamiento con insulina y el cáncer fue más fuerte para el cáncer de páncreas, RR: 4,78 (IC del 95 %: 3,12-7,32), que para el cáncer colorrectal, RR: 1,50 (IC del 95 %: 1,08-2,08). El tratamiento con insulina no se asoció con cáncer de mama, de próstata ni cáncer hepatocelular, sin que sus estimaciones de efecto fueran estadísticamente significativas. Los hallazgos apoyan una asociación entre el uso de la insulina y el aumento del riesgo de cáncer total, pancreático y colorrectal. Los estudios de observación proporcionan las ventajas de la posibilidad de recoger muestras grandes con una larga duración de seguimiento; sin embargo, en estudios observacionales, múltiples ajustes por factores de confusión no pueden eliminar por completo el sesgo de indicación. El número de eventos incluidos en el presente metaanálisis no permite un análisis fiable sobre tipos específicos de cáncer. Teniendo en cuenta que la patogénesis de diferentes formas de cáncer es

muy diversa, la insulina podría tener efectos divergentes en diferentes tumores malignos.

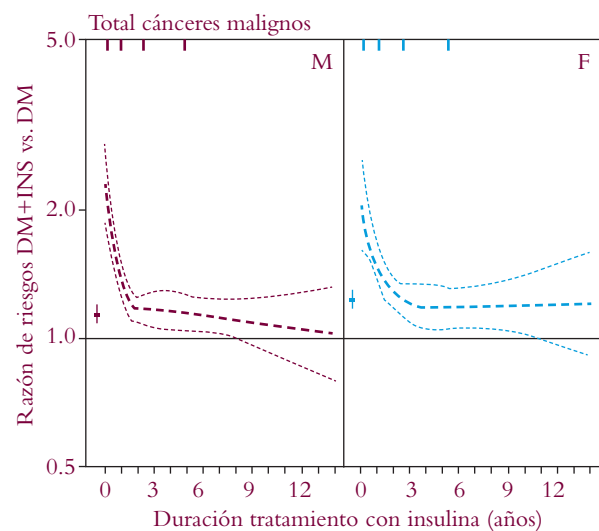
A pesar de la vasta cantidad de literatura epidemiológica sobre el riesgo de cáncer en personas con DM, pocos estudios han examinado el patrón de riesgo de cáncer durante las diferentes ventanas de tiempo después del comienzo de la DM. Ahora analizamos cuatro estudios observacionales recientes que estudian la incidencia de cáncer en función de la variabilidad del tiempo de exposición a los distintos tratamientos en la DM2 en estudios poblacionales de gran tamaño, con el propósito de disminuir el sesgo de detección y el posible efecto de causalidad inversa que puede darse al momento de diagnosticar a las personas la condición de tener una DM2.

El primero, de Jonhson et al.³, fue una cohorte retrospectiva, se basó en la población de Canadá y el período de estudio fue del 1 abril de 1994 al 31 de marzo de 2006. Se usaron bases de datos de salud, identificando cohortes incidentes con y sin DM, que fueron agrupadas por edad, sexo y año de inclusión. Después de un mínimo de dos años de período de lavado de cáncer, se identificaron los primeros cánceres específicos por sitio prospectivamente en ambas cohortes. En los tres meses siguientes a la aparición de DM, los participantes diabéticos tuvieron los riesgos aumentados de manera significativa de los cánceres colorrectal, de pulmón, de hígado, de cérvix, de endometrio, de ovario, de pancreático y de próstata. Después del período inicial de tres meses, los riesgos para el cáncer colorrectal, RR: 1,15 (IC del 95 %: 1,05-1,25), de hígado, *hazard ratio* (HR): 2,53 (IC del 95 %: 1,93-3,31), y de endometrio, HR: 1,58 (IC del 95 %: 1,28-1,94), siguieron siendo significativamente elevados en comparación con los no diabéticos. A pesar de ello, la mayoría de los estimadores de riesgo específicos para la mayoría de los cánceres específicos disminuyeron significativamente. Así, la cohorte de DM se mantuvo con un mayor riesgo de cáncer pancreático, pero siguió un patrón diferente con una disminución a través del tiempo, HR: 3,71 a los 3 meses-1 año, HR: 2,94 a los 1-2 años, HR: 1,78 de 2-3 años, y HR: 1,65 de 3-10 años (valor de p para todas < 0,01). También después de un período inicial de alto riesgo, los varones con DM2 posteriormente tuvieron una disminución del riesgo de cáncer de próstata, HR: 0,82 (IC del 95 %: 0,76-0,88).

En el segundo estudio, de Carstensen et al.⁴, vinculaba la base de datos del registro de DM y cáncer de Dinamarca, se realizó un análisis de cohorte de la totalidad de la población danesa por el estado de la DM, la duración y el uso de insulina, y la comparación de las tasas de incidencia de cáncer en los pacientes diabéticos con la población no

diabética de los 15 años entre el período 1995-2009, utilizando la regresión de Poisson para describir la variación de duración. Se encontraron 20.032 casos de cáncer entre los pacientes que no usaban insulina y 2.794 casos de cáncer entre los pacientes con DM que utilizaban insulina. La tasa de incidencia de cáncer relativa entre los usuarios de insulina en relación con la población no diabética disminuyó de más del 2 en el momento del diagnóstico al 1,15 después de dos años de duración de la DM. La tasa relativa de incidencia de cáncer fue mayor entre los pacientes que usaban insulina, y disminuyó desde 5 en el inicio del tratamiento con insulina a aproximadamente 1,25 después de cinco años de utilizar la insulina (figura 1). Entre los que no utilizaban insulina, los cánceres de estómago, colon y recto, hígado, páncreas, pulmón, cuerpo uterino, riñón, cerebro y los linfomas estaban elevados. Entre los usuarios de insulina, la proporción de la tasa de cáncer de próstata fue disminuyendo con la duración, mientras que encontramos un mayor riesgo de cáncer de estómago, pulmón, hígado, páncreas y riñón. Las tasas de incidencia cáncer de mama no se vieron afectadas por la DM o por utilizar insulina. Los efectos observados sugieren que una mayor vigilancia en los primeros años después del diagnóstico de la DM y la causalidad inversa, donde los cánceres no diagnosticados aumentan la probabilidad de diagnóstico de la DM, pue-

Figura 1. Razón de riesgos entre los pacientes con diabetes usuarios de insulina frente a los no usuarios de insulina para todos los cánceres. Modelo *spline* en función de la duración de la diabetes y del tratamiento insulínico. Varones: rojo, y mujeres: azul. Las líneas intermitentes finas indican intervalo de confianza del 95 %. Las barras de la izquierda son estimadores de riesgo a partir del modelo, ignorando los efectos de duración



DM: diabetes mellitus; Ins: insulina; M: varones; F: mujeres.

den desempeñar un papel en el aumento de incidencia de cáncer. Para duraciones más largas, una combinación de las causas comunes de la DM y el cáncer, así como los efectos de la DM y la exposición a la insulina *per se*, pueden desempeñar un papel en la asociación entre la DM y algunos cánceres.

El tercer estudio, de Van Staa et al.⁵, situado en Reino Unido y basado en la base de datos del General Practice Research Database (GPRD), se utilizó para identificar cohortes de nuevos usuarios de los distintos tratamientos antidiabéticos. Los resultados del cáncer se obtuvieron de la GPRD, la estadística de episodios hospitalarios y los registros de cáncer. Se identificaron un total de 206.940 pacientes. Hubo diferencias en la incidencia del cáncer en los primeros seis meses después de iniciar el tratamiento con las tiazolidinedionas (tasa relativa ajustada de 0,83 [IC del 95 %: 0,70-0,99], con sulfonilureas 1,34 [IC del 95 %: 1,19-1,51] y con insulina 1,79 [IC del 95 %: 1,53-2,10]), en comparación con metformina. Los usuarios de insulina disminuían la incidencia de cáncer en el tiempo, con una tasa relativa ajustada de 0,58 (IC del 95 %: 0,50-0,68) entre los 6-24 meses, con una tasa relativa de 0,50 (IC del 95 %: 0,42-0,59) entre los 25-60 meses, y con una tasa relativa de 0,48 (IC del 95 %: 0,40-0,59) entre los 60 y más meses, en comparación con los 0-6 meses después de comenzar insulina. Se encontraron patrones similares con sulfonilureas y metformina. No hubo un aumento de la incidencia en el tiempo con insulina glargina; tasa relativa de 0,70 (IC del 95 %: 0,52 a 0,95), 0,77 (IC del 95 %: 0,56-1,07) y 0,60 (IC del 95 %: 0,36-1,02), respectivamente, entre los 6-24, 25-60 y > 60 meses (tabla 1).

El cuarto estudio, de Andersson et al.⁶, estudiaba la asociación entre la exposición a tratamiento con antidiabéticos y el riesgo de cáncer utilizando los registros administrativos nacionales de Dinamarca. Fueron participantes todos los individuos de edad mayor de 35 años entre 1998 y 2009 que estaban en tratamiento con antidiabéticos y no tenían antecedentes de cáncer. Se midió como resultado el primer diagnóstico de cáncer entre 1998 y 2009. De las 159.894 personas con DM que iniciaron tratamiento con antidiabéticos, 12.789 desarrollaron cáncer y la tasa de incidencia fue de 17,4/1.000 personas-año. De los restantes 3.447.904 individuos que no utilizaron antidiabéticos, 293.878 desarrollaron cáncer, con una tasa de incidencia de 7,9/1.000 personas-año. El uso de diferentes antidiabéticos, incluidos la insulina humana, los análogos de la insulina, así como las sulfonilureas, estaba asociado con un riesgo significativamente mayor, RR de cáncer de 1,2 y 1,3, en comparación con los individuos no expuestos después del ajuste multivariable. Para la mayoría de los antidiabéticos, los autores identificaron el RR de cáncer más alto durante los primeros 30 días de tratamiento, con un descenso de riesgo posterior que se aproxima al riesgo de cáncer poblacional, a los 6-12 meses después del inicio de los tratamientos. El uso de la mayoría de los antidiabéticos, incluidas las sulfonilureas, se asoció con un riesgo comparable aumentado de cáncer poco después del inicio del tratamiento y posteriormente con una disminución al riesgo de la población de referencia. Esto sugiere que la relación no es causal.

La publicación en 2009 de cuatro de estudios observacionales⁷⁻¹⁰ planteó la cuestión de una posible relación

Tabla 1. Tasas relativas de cáncer a través del tiempo dentro de la cohorte de cada tipo de insulina

Tiempo desde comienzo del tratamiento (meses)	Insulina isophane (n = 11,983; mean follow-up 4,8 years)		Insulina aspart (n = 10,133; mean follow-up 3,1 years)		Insulina glargine (n = 8,637; mean follow-up 3,0 years)		Insulina detemir (n = 3,210; mean follow-up 2,3 years)		Insulina lispro (n = 2,775; mean follow-up 4,0 years)	
	n cases	Fully adjusted relative rate (95 % IC)	n cases	Fully adjusted relative rate (95 % IC)	n cases	Fully adjusted relative rate (95 % IC)	n cases	Fully adjusted relative rate (95 % IC)	n cases	Fully adjusted relative rate (95 % IC)
Cualquier cáncer (excluidos los cánceres de piel no melanomas)										
0-6	142	Reference	113	Reference	73	Reference	24	Reference	35	Reference
6-24	209	0,58 (0,47, 0,73)	170	0,62 (0,48, 0,80)	125	0,70 (0,52, 0,95)	49	1,02 (0,61, 1,69)	54	0,68 (0,44, 1,07)
25-60	290	0,55 (0,43, 0,69)	184	0,60 (0,45, 0,80)	149	0,77 (0,56, 1,07)	34	1,01 (0,55, 1,86)	43	0,45 (0,27, 0,74)
> 60	263	0,51 (0,39, 0,67)	38	0,55 (0,36, 0,84)	25	0,60 (0,36, 1,02)	1	0,87 (0,11, 6,88)	45	0,63 (0,36, 1,10)
Cualquier cáncer (excluidos los de piel no melanoma o páncreas)										
0-6	117	Reference	84	Reference	62	Reference	20	Reference	25	Reference
6-24	192	0,65 (0,51, 0,83)	156	0,75 (0,57, 1,00)	113	0,76 (0,55, 1,04)	46	1,15 (0,67, 1,99)	50	0,86 (0,52, 1,43)
25-60	283	0,65 (0,51, 0,84)	176	0,76 (0,56, 1,04)	143	0,90 (0,64, 1,27)	34	1,24 (0,65, 2,36)	41	0,58 (0,33, 1,01)
> 60	257	0,62 (0,46, 0,82)	38	0,74 (0,48, 1,16)	24	0,72 (0,42, 1,23)	1	1,08 (0,14, 8,67)	44	0,84 (0,46, 1,54)

Insulina aspart (B28Asp human insulin); insulina glargine (A21Gly, B31 Arg, B32 Arg human insulin); insulina detemir (B29Lys (ε-tetradecanoyl), desB30 human insulin); insulina lispro (B28 Lys, B29Pro human insulin).

entre el riesgo de desarrollar tumores y el tipo de insulina (es decir, la insulina humana y los análogos de la insulina), particularmente la insulina glargina. Anteriores estudios *in vitro* que comparaban insulina glargina e insulina humana concluyeron que glargina tenía una mayor afinidad por el receptor y mayor potencia mitogénica. Sin embargo, el metabolismo *in vivo* de la insulina glargina en la sangre sugiere una potencia mitogénica baja debido a la baja afinidad de su principal metabolito para el receptor IGF-1. Currie et al. mostraron un aumento del riesgo de cáncer durante el uso de insulina en comparación con los pacientes que utilizan metformina, pero no un aumento del riesgo de cáncer de aquellos que utilizan análogos de insulina en comparación con los que utilizan insulina humana. Posteriormente, un estudio combinado de ensayos clínicos aleatorizados¹¹ con insulina glargina no encontró aumento de incidencia de cáncer, incluido el de mama, respecto al grupo comparador (en su mayoría, neutral protamine Hagedorn [NPH]), RR: 0,90 (IC del 95 %: 0,60-1,36), y el estudio de Rosenstock et al.¹², en un análisis *post hoc* sobre progresión de retinopatía diabética, no mostró aumento de la incidencia de tumores en el grupo de los pacientes tratados con glargina respecto a la insulina humana, RR: 0,9 (IC del 95 %: 0,64-1,26).

Durante los años 2011-2012 se han publicado ocho estudios observacionales de distintas bases de datos poblacionales para abordar esta posible relación¹³⁻²⁰. En el estudio de Ruiter et al.¹³, en Holanda, el riesgo de la insulina glargina frente a la humana fue menor, HR: 0,75 (0,71-0,80), para todos los cánceres y mayor para el cáncer de mama, con una HR: 1,58 (1,22-2,05). Suissa et al.¹⁴, en Reino Unido, no encontraron riesgo durante los cinco primeros años en las tratadas con insulina glargina, con una HR: 0,9 (0,7-1,3); sin embargo, este aumenta a partir de los cinco años, HR: 1,8 (0,8-4,0), y es significativo para aquellas mujeres que previamente habían recibido tratamiento con otra insulina antes de comenzar con glargina, HR: 2,7 (1,1-6,5). Para Lind et al.¹⁵, en Suecia, el riesgo de cáncer de mama no varía con el tiempo de exposición a insulina glargina, HR: 1,18 (0,84-1,67), y es similar entre usuarios de insulina glargina y no glargina, HR: 1,54 (0,90-2,67). El riesgo para cáncer en general es menor respecto a la población general, HR: 0,95 (0,78-1,14). Hay un aumento discreto del cáncer de mama en función de la dosis de insulina glargina, con una HR: 1,01 (1,00-1,02). El estudio de Blin et al.¹⁶, en Francia, no encuentra relación para los usuarios incidentes de insulina glargina frente a humana respecto a todos los cánceres, HR: 0,59 (0,28-1,25). Existe un riesgo aumentado de cáncer en general para los usuarios de insulina y sulfonilureas. En un estudio observacional de cohorte nacional en Taiwán, realizado por Chang et al., en pacientes

con DM2¹⁷, sin historia previa de cáncer, que comenzaron tratamiento con insulina glargina frente a humana entre los años 2004-2007, no hubo aumento del riesgo entre los usuarios de insulina glargina comparada con insulina humana, con una HR: 0,86 (IC del 95 %: 0, 72-1,01) para cáncer total, ni hubo relación con el cáncer de mama en función de la dosis diaria o dosis acumulada ni en función del mayor tiempo de exposición, HR: 0,53 (IC del 95 %: 0,21-1,31).

El estudio más reciente de Fagot et al.¹⁸, según la base de datos de seguros de la salud francesa, reúne 70.027 pacientes de entre 40-79 años que comenzaron con insulina entre 2007-2009. Tras una media de 2,67 años de seguimiento para incidencia de cánceres, no hay asociación entre insulina glargina para cáncer general tras ajuste por edad, sexo y toma de antidiabéticos, HR: 0,97 (IC del 95 %: 0,87-1,07). No aumentó para cáncer de mama para insulina glargina/no glargina, HR: 1,08 (IC del 95 %: 0,72-1,62), ni en función del tiempo de exposición ni por dosis acumulada, HR: 1,08 (IC del 95 %: 0,71-1,62).

Un estudio de cohorte retrospectiva en Estados Unidos, realizado por Morden et al.¹⁹, de pacientes con DM2 mayores de 68 años, usando la base de datos de Medicare, analizó la incidencia de cáncer para insulina glargina, no glargina o insulina glargina + otras insulinas, donde el de no glargina era el grupo referente. Se siguió a 81.681 pacientes con DM2 durante 23,1 meses. La insulina glargina no aumenta el riesgo por cualquier cáncer, HR: 0,75 (0,58-0,98), o para cáncer de mama, con una HR: 1,04 (IC del 95 %: 0,84-1,28). La combinación de glargina más insulina presentó un aumento del cáncer de mama, con una HR: 1,75 (IC del 95 %: 1,10-2,78), y en la estratificación para los de mayor dosis y < 75 años, con una HR: 2,87 (IC del 95 %: 1,45-1,59). El último de los estudios fue realizado en Suecia por Ljung et al.²⁰, con tres cohortes en función de pacientes que comenzaron con insulina en un período de seguimiento de incidencia de cáncer entre 2006-2008. Las HR para incidencia de cáncer de mama para insulina glargina frente a no glargina fueron de 1,60 (1,10-2,32) para la primera cohorte, de 1,37 (0,87-2,18) para la segunda cohorte, y de 0,87 (0,41-1,85) para la tercera y última cohorte. No hubo relación significativa de ninguna de las cohortes con el cáncer por cualquier causa.

El Estudio Internacional de Insulina y Cáncer ISICA)²¹ ha sido presentado recientemente dentro del congreso de la European Association for the Study of Diabetes (EASD) en Berlín 2012 por el Dr. Abenhaim. Utilizando métodos de casos y controles, el estudio ISICA tiene como objetivo principal evaluar la asociación del cáncer de mama

con el uso de insulinas individuales, tales como los análogos de insulina glargina, lispro y aspart, y formulaciones de insulina humana tales como isophane y regular insulina humana, en comparación con el no uso de insulina en pacientes con DM. Los datos presentados muestran que no existe riesgo aumentado de cáncer de mama en diabéticos tratados con insulina glargina frente al resto de insulinas análogas y humana (tabla 2). No se encontraron diferencias significativas por el tiempo de exposición > o < de 8 años en el caso de la insulina glargina, *odds ratio* (OR): 0,96 (0,61-1,53), ni por el número de envases (análisis de sensibilidad), glargina OR: 1,13 (0,65-1,95), lispro: 1,49 (0,78-2,849), aspart: 1,01 (0,53-1,95) y humana: 0,94 (0,49-1,83). Tampoco se vieron diferencias por el número de unidades de insulina glargina entre los usuarios de > frente a < 27 UI; OR: 1,10 (0,61-1,97) frente a 1,02 (0,59-1,27). Los pacientes de insulina glargina tuvieron una exposición media de 3,2 años (desviación estándar 2 años). El total de casos de insulina glargina fue de 78, y el de controles de 287 en el estudio.

Los resultados del estudio Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention (ORIGIN)²² no muestran un aumento del riesgo de incidencia de cánceres en el grupo de insulina glargina respecto al grupo control, HR: 1,0 (0,88-1,13), o de mortalidad por cáncer, HR: 0,94 (0,77-1,15). Respecto al cáncer de mama, la insulina glargina no aumentó el riesgo, HR: 1,01 (0,60-1,71).

En el metaanálisis presentado por el Dr. Boyle²³ en el congreso de la EASD en Berlín 2012 sobre 17 estudios, se incluyen ocho estudios recientes, y entre estos últimos, el Northern European Diabetes Study Insulin and Cancer (NEDSIC), realizado en cinco cohortes en Dinamarca, Noruega, Suecia, Escocia y Finlandia, el Kaiser Permanente en Estados Unidos, el North Carolina en Estados Unidos y el ORIGIN. El resto de los estudios en el metaanálisis fueron los de Currie (2009), Hemkems (2009), Home (2009), Rosenstock (2009), Manucci (2010), Chang (2011), Murden (2011), Ruitter (2011) y Fagot (2012). El riesgo de cáncer por cualquier causa en relación con la insulina glargina frente a no glargina fue de HR: 0,97 (IC del 95 %: 0,87-1,00) para todos los estudios y solo para los observacionales fue de 0,92 (IC del 95 %: 0,86-0,99), y ambos metaanálisis presentaban heterogeneidad significativa. Respecto al cáncer de mama, la HR fue de 1,10 (0,99-1,21) y para los nuevos usuarios de insulina glargina fue de 1,22 (1,00-1,48). El estudio NEDSIC no presentó un aumento significativo del riesgo de cáncer de mama en los pacientes usuarios de insulina glargina; riesgo relativo estandarizado: 1,10 (0,98-1,22).

CONCLUSIONES

- El uso de la insulina humana y de análogos de insulina se asocia con un riesgo significativamente ma-

Tabla 2. Razón de riesgos para incidencia para todos los cánceres y para cáncer de mama en usuarios de insulina glargina frente a usuarios de otras insulinas (no glargina), y en función de la dosis acumulada de insulina glargina, según los distintos estudios

Estudio y año	País	HR para todos los cánceres	HR para cáncer de mama	HR para cáncer de mama por dosis acumulada
Ruitter 2011	Holanda	0,75 (0,71-0,80)	1,58 (1,22-2,05)	2,81 (1,23-6,44)
Suissa 2011	Reino unido	Solo cáncer de mama	0,9 (0,7-1,3)	1,8 (0,8-4-0) 2,7 (1,1-6,5)*
Lind 2011	Suecia	Solo cáncer de mama y próstata	1,54 (0,90-2,67)	1,01 (1,0-1,02) 1,18 (0,84-1,67)**
Blin 2012	Francia	0,59 (0,28-1,25)	No casos suficientes	No realizado
Chang 2011	Taiwán	0,86 (0,72-1,01)	0,62 (0,25-1,51)	0,53 (0,21-1,31)
Morden 2011	Estados Unidos	0,75 (0,58-0,98)	1,04 (0,84-1,28)	1,03 (0,57-2,78)
Ljung 2011 3 cohortes	Suecia	1,08 (0,91-1,72) 1,10 (0,95-1,29) 1,10 (0,90-1,35)	1,60 (1,10-2,32) 1,38 (0,87-2,18) 0,87 (0,41-1,85)	No realizado
Fagot 2012	Francia	0,97 (0,87-1,07)	1,08 (0,72-1,62)	1,08 (0,71-1,47)

HR: hazard ratio.

* Para > 5 años con insulina glargina y si antes expuesta a otra insulina.

** Según tiempo de exposición a insulina glargina.

yor de cáncer en comparación con individuos no expuestos.

- Existe un aumento de la incidencia de cáncer en relación con el diagnóstico de DM y el tratamiento con cualquier tipo de insulina durante los 0-6 meses de seguimiento debido a un efecto de causalidad inversa y a un efecto de aumento de contacto con los sistemas de salud durante dicho período.
- En los estudios que contemplan solo DM incidentes y tienen en cuenta el tiempo de duración de la DM, así como los tratamientos y su duración, en comparación con personas sin DM, no existe un aumento

del riesgo de cáncer global ligado a la exposición de cualquier tipo de insulina, lo que sugiere una asociación no causal.

- A la luz de los últimos estudios, no existe aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres con DM2 tratadas con insulina glargina respecto a otras insulinas.
- Faltan estudios con seguimiento largo en los que se analice el efecto de dosis acumulativa de insulina glargina con dosis diaria definida y también entre los expuestos alguna vez a insulina glargina comparados a los nunca expuestos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Johnson JA, Carstensen A, Whitte D, Bowker SL, Lipscombe L, Renehan AG; Diabetes and Cancer Research Consortium. Diabetes and cancer (1): evaluating the temporal relationship between type 2 diabetes and cancer incidence. *Diabetologia* 2012;55(6):1607-18.
2. Janghorbani M, Dehghani M, Salehi-Marzjarani M. Systematic review and meta-analysis of insulin therapy and risk of cancer. *Horm Canc* 2012;3:137-46.
3. Johnson JA, Bowker SL, Richardson K, Marra CA. Time-varying incidence of cancer after the onset of type 2 diabetes: evidence of potential detection bias. *Diabetologia* 2011;54:2263-71.
4. Carstensen B, Witte DR, Friis S. Cancer occurrence in Danish diabetic patients: duration and insulin effects. *Diabetologia* 2012;55(4):948-58.
5. Van Staa TP, Patel D, Gallagher AM, de Bruin ML. Glucose-lowering agents and the patterns of risk for cancer: a study with the General Practice Research Database and secondary care data. *Diabetologia* 2012;55(3):654-65.
6. Andersson C, Vaag A, Selmer C, Schmiegelow M, Sorensen R, Lindhardsen J, et al. Risk of cancer in patients using glucose-lowering agents: a nationwide cohort study of 3.6 million people. *BMJ Open* 2012;2:e000433.
7. Hemkens LG, Grouven U, Bender R, Günster C, Gutschmidt S, Selke GW, et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia* 2009;52:1732-44.
8. Colhoun HM; SDRN Epidemiology Group. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. *Diabetologia* 2009;52:1755-65.
9. Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:1766-77.
10. Jonasson JM, Ljung R, Talbäck M, Haglund B, Gudbjörnsdóttir S, Steineck G. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies—a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia* 2009;52:1745-54.
11. Home PD, Lagarenne P. Combined randomised controlled trial experience of malignancies in studies using insulin glargine. *Diabetologia* 2009;52:2499-506.
12. Rosenstock J, Fonseca V, McGill JB, Riddle M, Hallé JP, Hramiak I, et al. Similar risk of malignancy with insulin glargine and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in patients with type 2 diabetes: findings from a 5 year randomised, open-label study. *Diabetologia* 2009;52:1971-3.
13. Ruiter R, Visser LE, van Her-Sukel M, Coebergh J, Haak HR, Geelhoed-Duijvestijn PH, et al. Risk of cancer in patients on insulin glargine and other insulin analogues in comparison with those on human insulin: results from a large population-based follow-up study. *Diabetologia* 2012;55(1):51-62.
14. Suissa S, Azoulay L, Dell'Aniello S, Evans M, Vora J, Pollak M. Long-term effects of insulin glargine on the risk of breast cancer. *Diabetologia* 2011;54:2254-62.
15. Lind M, Fahlén M, Eliasson B, Odén A. The relationship between the exposure time of insulin glargine and risk of breast and prostate cancer: an observational study of the time-dependent effects of antidiabetic treatments in patients with diabetes. *Prim Care Diabetes* 2012;6(1):53-9.
16. Blin P, Lassalle R, Dureau-Pournin C, Ambrosino B, Bernard MA, Abouelfath A, et al. Insulin glargine and risk of cancer: a cohort study in the French National Healthcare Insurance Database. *Diabetologia* 2012;55(3):644-53.
17. Chang CH, Toh S, Lin JW, Chen ST, Kuo CW, Chuang LM, et al. Cancer risk associated with insulin glargine among adult type 2 diabetes patients—a nationwide cohort study. *PLoS ONE* 2011;6:e21368.
18. Morden NE, Liu SK, Smith J, Mackenzie TA, Skinner J, Korc M. Further exploration of the relationship between insulin glargine and incident cancer: a retrospective cohort study of older Medicare patients. *Diabetes Care* 2011;34:1965-71.

19. Ljung R, Talbäck M, Haglund B, Jonasson JM, Gudbjörnsdóttir S, Steineck G. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies – a three-year population-based observation. *Acta Oncol* 2011;50:685-93.
20. Fagot JP, Blotiere PO, Ricordeau P, Weill A, Alla F, Allemand H. Does insulin glargine increase the risk of cancer compared with other basal insulins? *Diabetes Care* 2012 Sep 10. [Epub ahead of print]
21. Abenhaim L. The International Study of Insulin and Cancer (ISICA). EASD Berlin October 2012.
22. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Eng J Med* 2012;367(4):319-28.
23. Boile P. Northern European Diabetes Study of Insulin and Cancer (NEDSIC). EASD Berlin October 2012.

Seguridad de las insulinas. Nuevos datos.

El estudio ORIGIN

Elías Delgado Álvarez

Profesor Titular Vinculado. Departamento de Medicina-Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo

Estudio Origin. ¿Proporcionar insulina basal glargina para conseguir de manera segura la normoglicemia en ayunas reduce la incidencia de eventos cardiovasculares más que el tratamiento estándar en personas con elevación moderada de la glucemia y alto riesgo cardiovascular?

SITUACIÓN ACTUAL SOBRE EL USO TEMPRANO DE LA INSULINA

La prevalencia de la diabetes tipo 2 (DM2) aumenta a una velocidad alarmante, con casi 371 millones de personas en todo el mundo que la padecen actualmente¹. Hoy día disponemos de evidencia científica de que en ambos tipos de DM el control glucémico desde los momentos iniciales de la enfermedad reduce a largo plazo las complicaciones microvasculares y puede disminuir los problemas macrovasculares. La metformina (MET) es la piedra angular del tratamiento, pero la mayor parte de las personas necesitarán un tratamiento adicional para lograr su objetivo glucémico. Como segunda opción, las guías terapéuticas de las distintas sociedades científicas proponen varias alternativas². Una de las alternativas es la adición temprana de insulina basal al tratamiento de MET, porque puede reducir eficazmente la hemoglobina glucosilada (HbA_{1C}) y ser bien tolerada. Uno de los estudios que apoya esta opción es el EASIE³. Su objetivo fue comparar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de glargina y sitagliptina en pacientes con un diagnóstico reciente de DM2 insuficientemente controlados con MET. Se trataba de un ensayo clínico aleatorizado, de 24 semanas de duración, en el que participaron 515 pacientes con DM2 que iniciaron glargina 0,2 U/kg, ajustada hasta glucemia plasmática en ayunas (GPA) 72-99 mg/dl o sitagliptina 100 mg/día. La dosis de glargina diaria aumentó a 0,49 ± 0,36 U/kg (41,4 ± 25,8 U/día) al final del estudio. El tratamiento con glargina redujo la HbA_{1C} un 0,59 % más que sitagliptina (intervalo de confianza [IC] del 95 % -0,77 a -0,42) y tuvo una probabilidad 2,5 veces superior de alcanzar una HbA_{1C} < 6,5 %, objetivo de control recomendado por las guías para estos pacientes. Más

pacientes del grupo glargina presentaron hipoglucemia sintomática confirmada (3,16 ± 0,47 frente a 0,38 ± 0,08 episodios años-paciente, < 0,0001), pero no hubo diferencia significativa en el riesgo de hipoglucemia grave (0,03 ± 0,02 frente a 0,01 ± 0,01, 0,29), y el riesgo de hipoglucemia nocturna grave fue el mismo en ambos grupos (0,01 ± 0,01 frente a 0,01 ± 0,01, 0,93). Tanto las hipoglucemias sintomáticas graves como las nocturnas graves fueron muy poco frecuentes en ambos grupos. Hubo una pequeña reducción de peso con sitagliptina, frente a un aumento mínimo con glargina: la diferencia media ajustada fue de 1,51 kg (IC del 95 %: 0,93-2,09; p < 0,0001).

Cuando se han evaluado los beneficios del inicio de insulina basal más o menos temprano en pacientes en los que fracasan los antidiabéticos orales (ADO)⁴, V. Fonseca ha analizado de forma conjunta 11 ensayos clínicos en los que se incluyeron 2.171 pacientes con DM2 que iniciaron glargina con un algoritmo específico de ajuste de dosis. Los resultados 24 semanas después del inicio con glargina en pacientes que no habían alcanzado previamente el control con 0/1 frente a dos ADO y pacientes con MET o sulfonilureas (SU) o en combinación muestran que añadir glargina a MET en monoterapia de forma más precoz en el tratamiento puede ofrecer beneficios de eficacia y seguridad respecto a otros regímenes que incluyan SU. Los pacientes con 0/1 ADO y aquellos con MET al inicio consiguieron la mayor reducción de HbA_{1C} después de añadir glargina (~ 0,44 U/kg). De los pacientes con fracaso del tratamiento con MET o SU en monoterapia y la combinación de MET más SU, el 68,1 %, el 50,4 % y el 56,4 % consiguieron la HbA_{1C} ≤ 7,0 %, respectivamente (p = 0,0006). El aumento de peso fue menor cuando se añadió la insulina basal a la MET. Los pacientes con 0/1 ADO al inicio tuvieron significativamente menos hipoglucemias sintomáticas cuando se añadió la insulina basal que cuando se añadió a dos ADO (p = 0,0007). A pesar de las dosis más altas, aquellos solo con MET tuvieron menos hipoglucemias que los que tomaban SU o MET + SU. Estos resultados se confirmaron en el metaanálisis. Este metaanálisis apoya el tratamiento más temprano y también respalda la insulina en el segundo escalón del algoritmo terapéutico.

EFECTOS CARDIOVASCULARES DE LA INSULINA

Los avances en el tratamiento insulínico han tenido una contribución positiva en la mejora del tratamiento tanto en la DM tipo 1 como en la tipo 2. El tratamiento con insulina continúa siendo el método más eficaz y persistente de controlar los niveles de glucemia y los recientes avances tecnológicos han permitido desarrollar análogos de insulina con unas características que aportan ventajas adicionales respecto a las insulinas convencionales. La mejora que se ha producido en paralelo en los dispositivos de administración también ha contribuido a que el tratamiento insulínico sea más cómodo, flexible y aceptado⁵.

Sin embargo, durante estos noventa años ha habido cierta incertidumbre sobre el papel de la insulina en el tratamiento de la DM2 (tabla 1). La glucemia en ayunas (GA) elevada es un factor de riesgo independiente de resultados adversos cardiovasculares (eventos cardiovasculares [ECV]). La secreción de insulina basal es necesaria para mantener la GA por debajo de 100 mg/dl y una GA elevada indica que la secreción endógena de insulina es insuficiente para superar la resistencia a la insulina existente. Corregir esta deficiencia podría reducir los ECV. Sin embargo, ninguno de los estudios que han evaluado diferentes grados de control metabólico, en los que se ha usado insulina, ha demostrado un claro beneficio cardiovascular. De hecho, en uno de ellos aumentó la mortalidad. Estos datos, el riesgo de hipoglucemias y las sugerencias publicadas de que la insulina potenciaría la enfermedad cardiovascular o el cáncer fueron aumentando la preocupación sobre la seguridad de la insulina en la DM2. Por el contrario, el seguimiento prolongado del UKPDS (United Kingdom

Prospective Diabetes Study), el estudio con mayor diferencia entre grupos en el uso de insulina hasta ahora, reveló una reducción del 15 % en los infartos de miocardio y del 13 % en la mortalidad en pacientes con DM2 recién diagnosticada. Los resultados del UKPDS y los posibles efectos cardioprotectores de la insulina sugieren que la provisión temprana de suficiente insulina basal para normalizar la GA podría reducir los ECV de forma segura. La evidencia existente de que la insulina exógena puede retrasar el declive de la función pancreática sugiere que esta intervención podría reducir la incidencia de DM en personas con riesgo de sufrir esta enfermedad. Estas son las hipótesis que ha evaluado el estudio ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention)⁶.

ESTUDIO ORIGIN

ORIGIN es un ensayo clínico aleatorizado, de seis años de seguimiento, diseñado para evaluar los efectos del tratamiento con insulina glargina frente al tratamiento convencional, y del suplemento con ácidos grasos omega 3 frente a placebo, sobre los ECV, utilizando un diseño factorial 2 x 2. Los resultados de los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 y placebo no se van a analizar en esta publicación. Con presencia en 40 países de todo el mundo, es el estudio aleatorizado de mayor duración y que más pacientes ha incluido en esta población, y el primero en evaluar formalmente los efectos de la insulina en los ECV.

Quinientos setenta y tres servicios de cardiología o endocrinología incluyeron un total de 12.537 participantes (35 % mujeres), con una edad media de 63,5 años, con riesgo cardiovascular elevado (evidencia confirmada de al menos un infarto de miocardio, ictus o revascularización; angina con isquemia documentada; creatinina/albuminuria > 30 µg/mg; hipertrofia ventricular izquierda; ≥ 50 % estenosis coronaria, carotídea o en extremidades inferiores [enfermedad arterial periférica] documentada con angiografía; índice tobillo/brazo < 0,9) y prediabetes (glucemia basal alterada [GBA] o intolerancia a la glucosa [ITG]) o DM2 reciente (tratada como mucho con un ADO). Se plantearon dos objetivos coprimarios compuestos: el primero incluyó mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o ictus no mortal, y el segundo añadía a estos eventos procedimientos de revascularización (cardíaco, carotídeo o periférico) y hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. Otros objetivos secundarios incluyeron una variable compuesta microvascular (por ejemplo, doblar la creatinina, progresión a albuminuria, diálisis/trasplante renal, láser Rx/vitrectomía), progresión a DM2 en los que no la tenían, mortalidad por cualquier causa y cáncer. Los pacientes asignados al grupo de insulina glargina fueron tratados todos (con o sin DM) con la misma pauta: añadir glargina por la

Tabla 1. Efectos cardiovasculares de la insulina exógena

- Beneficios?
 - Equilibra el déficit de insulina en la disglucemia
 - Reduce la glucosa y los ácidos grasos; es antiinflamatoria, vasodilatadora, antitrombótica, mejora y repara la disfunción endotelial
 - Pistas en el UKPDS, el DCCT y otros estudios
- Peligros?
 - Hipoglucemia y aumento de peso
 - Aterogénica en algunos modelos experimentales
 - Hiperinsulinemia endógena y eventos cardiovasculares
 - Estudios epidemiológicos que unen insulina con enfermedad cardiovascular y tumores

DCCT: Diabetes Control and Complications Trial; UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study.

Gerstein HC. Main results of the ORIGIN Trial. EASD 2012.

Disponible en: <http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/21130>.

noche (2, 4 o 6 U según la GA) a 0/1 hipoglucemiante, excepto glitazonas, medir la glucemia capilar en ayunas cada día hasta conseguir el objetivo y luego dos veces por semana, y aumentar la dosis al menos una vez por semana para conseguir una glucemia basal entre 72 y 95 mg/dl. Podían añadir MET. Los pacientes asignados al tratamiento convencional se trataron según el criterio del investigador y de acuerdo con las guías locales: los que tenían diagnóstico de DM podían añadir o titular cualquier medicación hipoglucemiante y podía añadirse cualquier insulina excepto glargina si no se conseguía el control glucémico con dosis máximas de dos ADO. De todos los pacientes incluidos en el estudio, el 82 % tenía DM previa (duración media de 5,4 años), al 6 % se le diagnosticó al entrar en el estudio y el 12 % presentaba prediabetes (GBA o IGT). El 40 % no utilizaba ningún ADO, el 27 % usaba MET y el 30 % SU. La mediana de GA era de 125 mg/dl y la HbA_{1c} de 6,4 %. A los cinco años de seguimiento, el 85 % de los pacientes se mantenía con una inyección diaria de insulina glargina. Al final del estudio, el 83 % de los pacientes se administraba insulina en el grupo glargina, el 35 % no utilizaba ningún ADO y el 47 % tomaba MET. Pocos participantes en el grupo convencional utilizaron insulina durante el estudio. Al final se administraba insulina el 11 %, el 19 % no utilizaba ningún ADO y el 60 % tomaba MET. Se ha de destacar que se trata de un estudio que analiza el efecto del tratamiento con insulina glargina frente a los otros tratamientos en cuanto incidencia de ECV (no estudia los efectos de diferentes grados de control glucémico sobre los ECV)⁷.

Control glucémico

Los pacientes tratados con glargina alcanzaron el objetivo de GA (94 mg/dl) en el primer año y mantuvieron un control glucémico constante hasta el séptimo año. La dosis mediana de insulina glargina aumentó de 0,31 U/kg (rango intercuartílico [IQ], 0,19-0,46) el primer año a 0,40 U/kg (rango IQ, 0,27-0,56) el sexto año (por ejemplo, 28 U/día en una persona de 70 kg). Los pacientes en el grupo glargina alcanzaron y mantuvieron una HbA_{1c} más baja, comparados con el grupo convencional (0,3 % de diferencia, $p < 0,001$). Por lo tanto, el ORIGIN demuestra que una intervención temprana sobre la disglucemia para conseguir el objetivo puede mantener la HbA_{1c} inicial al menos durante cinco años. Nuevos análisis sobre el control glucémico presentados en el 48º Congreso Anual de la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD 2012) indicaron que mantener la HbA_{1c} < 6,5 % durante cinco años se asocia con no tener DM2, HbA_{1c} inicial más baja y un régimen con glargina. La probabilidad de alcanzar y mantener la HbA_{1c} < 6,5 % es casi tres veces mayor ($p < 0,001$) con glargina que con el tratamiento convencional en pacientes con prediabetes o DM2 reciente⁸.

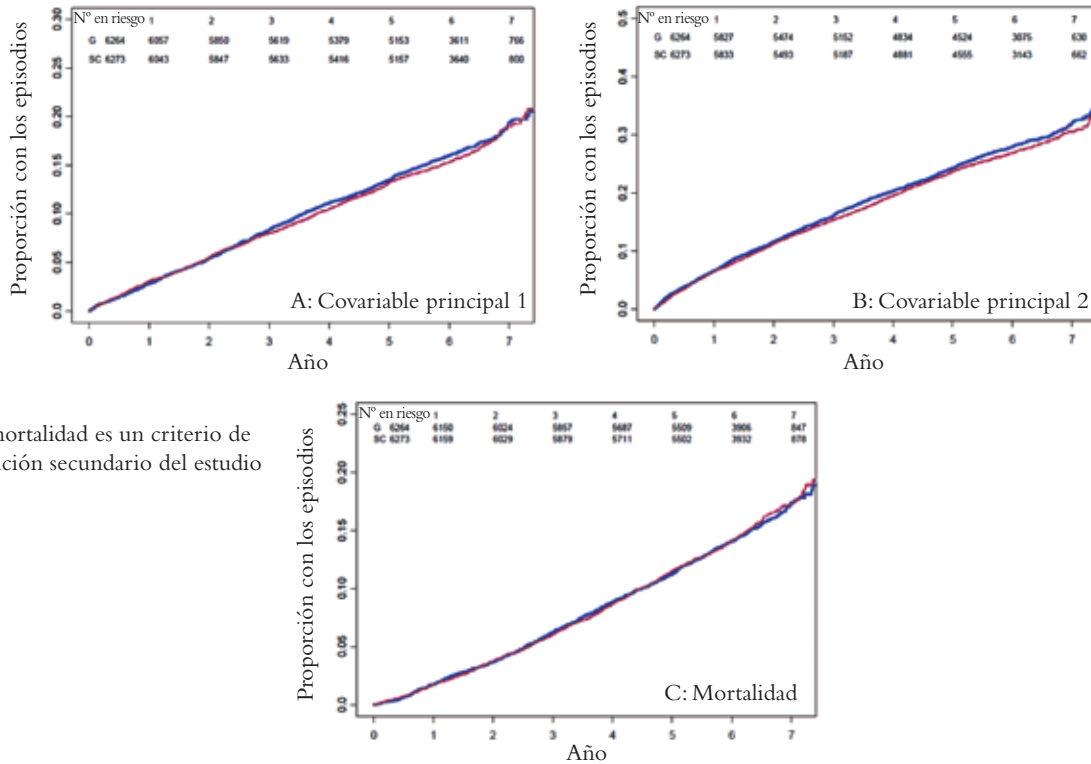
Perfil de seguridad

En esta población de pacientes con alto riesgo cardiovascular y disglucemia, utilizar insulina glargina para mantener la normoglucemia en ayunas tuvo un efecto neutro en los ECV, ya que ni los redujo ni los aumentó (primer resultado coprincipal: *hazard ratio* [HR] 1,02; IC del 95 % 0,94-1,11; $p = 0,63$; segundo resultado coprincipal: HR 1,04; IC del 95 % 0,97-1,11; $p = 0,27$). La incidencia de la variable compuesta de infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal o muerte cardiovascular (es decir, la primera covariable principal) fue de 2,94/100 años-persona y de 2,85/100 años-persona en el grupo de insulina glargina y el grupo de tratamiento de referencia, respectivamente. La incidencia de la variable compuesta de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o ictus no mortal o procedimiento de revascularización u hospitalización por insuficiencia cardíaca (es decir, segunda covariable principal) fue de 5,52/100 años-persona y de 5,28/100 años-persona en cada grupo, respectivamente (HR 1,04; IC del 95 % 0,97, 1,11; $p = 0,27$). Tampoco se observó ninguna diferencia en la variable secundaria de mortalidad total (HR 0,98; IC del 95 % 0,90, 1,08; $p = 0,70$) (figura 1). No hubo diferencia estadísticamente significativa en la variable compuesta de eventos microvasculares (HR 0,97; IC del 95 % 0,90, 1,05; $p = 0,43$).

ORIGIN también ha confirmado el perfil de seguridad de glargina: durante más de seis años, glargina tuvo un efecto neutral sobre el riesgo de cáncer. No hubo diferencia significativa en la incidencia de cualquier cáncer (HR 1,00; IC del 95 % 0,88, 1,13; $p = 0,97$) ni tampoco hubo diferencia significativa en la mortalidad por cáncer (HR 0,94; IC del 95 % 0,77, 1,15; $p = 0,52$).

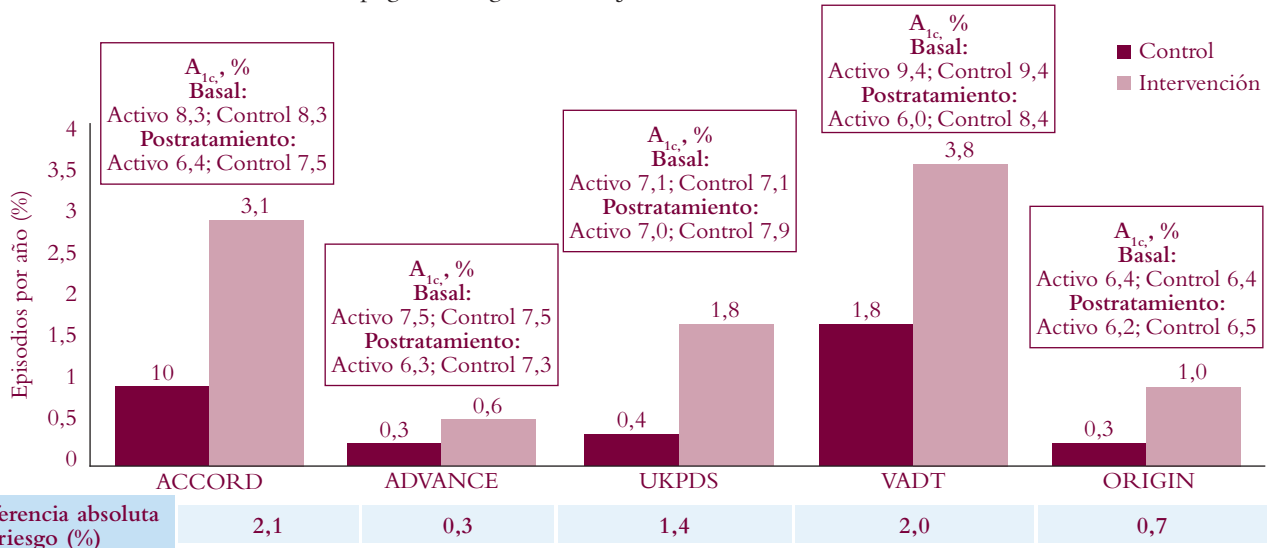
Los episodios de hipoglucemia fueron poco frecuentes: la tasa de hipoglucemia grave fue de 0,01 episodios por paciente-año de exposición para el grupo de insulina glargina frente a 0,003 episodios por paciente-año para el tratamiento convencional (figura 2). La tasa de hipoglucemias sintomáticas fue de 0,098 y 0,027 episodios por persona-año en el grupo glargina y tratamiento convencional. Por lo tanto, aunque glargina aumentó el riesgo de hipoglucemia, el aumento total del riesgo fue bajo, aproximadamente de 0,07 episodios graves más y 1,1 episodios confirmados o sin confirmar más por persona-año. Durante seis años, el 58 % de los pacientes con glargina y el 86 % de los del grupo convencional nunca sufrieron una hipoglucemia sintomática confirmada no grave. Además, el aumento de peso fue modesto en los participantes del grupo de insulina glargina, con una media de 1,58 kg a lo largo de todo el estudio, frente a los participantes en el grupo convencional, que perdieron 0,5 kg. El temor a la hipoglucemia puede limitar la intensificación del tratamiento con insulina, lo que comprometería el tratamiento efectivo de

Figura 1. Criterios principales de valoración y mortalidad



ORIGIN Trial Investigators, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367(4):319-28. doi: 10.1056/NEJMoa1203858. Epub 2012 Jun 11.

Figura 2. En ORIGIN, las tasas de hipoglucemia grave son bajas



A_{1c}: hemoglobina glucosilada; ACCORD: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes; ADVANCE: Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation; ORIGIN: Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention; UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study; VADT: Veterans Affairs Diabetes Trial.

Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(24):2545-59. Duckworth W, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360(2):129-39. ADVANCE Collaborative Group, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72. ORIGIN Trial Investigators, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367(4):319-28. doi: 10.1056/NEJMoa1203858. Epub 2012 Jun 11.

la enfermedad. Por lo tanto, el uso de pautas de tratamiento asociadas a un riesgo bajo de hipoglucemias y de algoritmos de ajuste de dosis adecuados puede reducir el riesgo.

Es importante recordar que ORIGIN no planteaba si el control glucémico intensivo reduce los ECV más que el tratamiento convencional, sino que evalúa la eficacia y seguridad del uso temprano de insulina basal, glargina, comparado con el tratamiento convencional. Cuando se comprueba la gran diferencia en el uso de insulina entre los dos grupos, los resultados son más relativos al efecto del tratamiento con insulina que a la reducción de la glucemia.

Conclusiones

Después de 90 años de incertidumbre sobre la seguridad de la insulina en el tratamiento de la DM2, ahora conocemos su efecto a largo plazo (seis años) sobre la salud. ORIGIN (tabla 2) aporta nuevos conocimientos sobre la historia natural y el tratamiento de la DM y la prediabetes. En estos momentos, la insulina glargina es la mejor estudiada de todos los fármacos reductores de la glucemia. Ha demostrado que se pueden conseguir y mantener GA y HbA_{1c} casi normales durante más de seis años con una inyección diaria con o sin otros ADO, cuando los pacientes se miden la GA para ajustar la dosis de glargina. El estudio ORIGIN tiene suficiente poder para detectar ECV clínicamente relevantes a corto o medio plazo y también se habrían podido detectar y cuantificar riesgos potenciales relacionados con las hipoglucemias, el aumento de peso o el cáncer. Pero no se han identificado efectos adversos durante el seguimiento de 6,2 años que no se hubieran detectado previamente. No muestra mayor incidencia de cáncer o tumores. Estos datos no apoyan los análisis

Tabla 2. Implicaciones del estudio ORIGIN

- La adición temprana de la insulina basal glargina durante > 6 años...
 - Es posible y factible
 - Mantiene el control de la glucemia normal
 - No reduce ni aumenta los eventos cardiovasculares
 - No aumenta la incidencia de cáncer
 - Incrementa modestamente las hipoglucemias y el peso
 - Reduce la incidencia de diabetes en participantes con alteración de la glucemia en ayunas o la tolerancia oral a la glucosa
- El efecto principal de la insulina exógena es justamente reducir la glucemia

epidemiológicos que habían unido la insulina en general o glargina en particular a la aparición de tumores durante muchos años de exposición. Aunque aumentó el riesgo de hipoglucemia, el aumento fue bajo. Tanto la hipoglucemia como el aumento de peso se han asociado con ECV en estudios epidemiológicos. Que no haya diferencias en los ECV en este estudio sugiere que estos efectos adversos no causan los eventos o que el beneficio conseguido supera el riesgo. Glargina reduce la incidencia de DM en los pacientes con alto riesgo de padecerla, a pesar de que aumenta el peso, que es un factor de riesgo de DM conocido. Por lo tanto, junto a los casi 10 años de experiencia clínica y los estudios clínicos que han incluido más de 80.000 participantes, ORIGIN consolida la insulina glargina como la insulina basal más estudiada con eficacia y seguridad establecidas a largo plazo.

Podemos concluir que la insulina glargina tiene un efecto neutro sobre los ECV y es un tratamiento seguro.

BIBLIOGRAFÍA

1. International Diabetes Federation. Diabetes, atlas de la FID. 5.ª edición, actualización 2012. [Puede solicitarse en: <http://www.idf.org/diabetes-atlas-2012-update-out-now>].
2. Menéndez Torre E, Lafita Tejedor J, Artola Menéndez S, Millán J, Alonso García Á, Puig Domingo M, et al. Documento de Consenso. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. *Av Diabetol* 2010(5);26:331-8.
3. Aschner P, Chan J, Owens DR, Picard S, Wang E, Dain MP, et al. Insulin glargine versus sitagliptin in insulin-naïve patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on metformin (EASIE): a multicentre, randomised open-label trial. *Lancet* 2012;379:2262-9.
4. Fonseca V, Gill J, Zhou R, Leahy J. An analysis of early insulin glargine added to metformin with or without sulfonylurea: impact on glycaemic control and hypoglycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2011;13(9):814-22.
5. Owens DR. Optimizing treatment strategies with insulin glargine in type 2 diabetes. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2012;7(4):377-93.
6. Origin Trial Investigators, Gerstein H, Yusuf S, Riddle MC, Ryden L, Bosch J. Rationale, design, and baseline characteristics for a large international trial of cardiovascular disease prevention in people with dysglycemia: The ORIGIN Trial (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention). *Am Heart J* 2008;155:26-32.
7. The ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367:319-28.
8. Riddle M. Unpublished results from the ORIGIN Trial. Disponible en: <http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/2946>.