



10 Conceptos Esenciales

INSULINA GLARGINA





La enfermedad cardiovascular representa la principal causa de morbimortalidad en los pacientes con diabetes

La diabetes tipo 2 se asocia con 2 a 4 veces mayor riesgo de eventos cardiovasculares y 3 veces mayor mortalidad cardiovascular, con una incidencia a los 7 años de infarto agudo de miocardio (IAM), mortal o no, del 20% en personas con diabetes y sin IAM previo, comparado con personas con IAM previo pero sin diabetes.*



La intervención sobre los factores de riesgo disminuye los eventos cardiovasculares

La enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2 tiene una fisiopatología compleja que involucra factores de riesgo tradicionales, como hipertensión arterial, dislipidemia, hiperglucemia, tabaquismo, sedentarismo y obesidad, además de factores de riesgo identificados más recientemente, como citoquinas proinflamatorias, factores de la coagulación, deficiencia de sueño, estrés y estado socioeconómico. La intervención sobre estos factores de riesgo disminuye los eventos cardiovasculares.*



La diabetes tipo 2 se caracteriza por la deficiencia progresiva de insulina

La disminución de la insulina endógena en los pacientes con diabetes hace necesaria la administración de insulina exógena para controlar la hiperglucemia a medida que la enfermedad progresa. La insulina glargina es un análogo basal de la insulina cuyo efecto dura aproximadamente 24 horas y es la insulina más comúnmente utilizada en pacientes sin control de la diabetes.*



El control de la glucemia se relaciona con menor riesgo de eventos cardiovasculares en el seguimiento a largo plazo

En varios estudios (EDIC, UKPDS, entre otros) se ha demostrado que el control de las cifras de glucemia con la aplicación de insulina reduce los eventos cardiovasculares fatales y no fatales, así como la calcificación arterial coronaria y el espesor de la íntima-media de la carótida (EIMC).*



La hiperinsulinemia puede ser un factor de riesgo cardiovascular

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte entre los pacientes con diabetes mellitus. Se ha observado que la hiperinsulinemia registrada, incluso en sujetos sin diabetes con enfermedad coronaria, puede desempeñar un papel importante en la aparición y progresión de la aterosclerosis. Sin embargo, la información de varios estudios demuestra que es la hiperinsulinemia endógena –un marcador de resistencia a la insulina– la que se asocia con numerosos factores de riesgo cardiovascular, y no la insulina exógena, y que, por el contrario, el control intensivo de la glucemia mejora los resultados cardiovasculares.*

* Fuente: Joseph J, Donner T. Long-Term Insulin Glargine Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus: A Focus on Cardiovascular Outcomes. *Vascular Health and Risk Management* 11:107-116, Ene 2015

Tratamiento con Insulina Glargina a Largo Plazo y su Relación con Eventos Cardiovasculares



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo Long-Term Insulin Glargine Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus: A Focus on Cardiovascular Outcomes

de Joseph J, Donner T

integrantes de Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 10 páginas, fue editado por Vascular Health and Risk Management 11:107-116, Ene 2015

El primer estudio que identificó el papel del control de la glucemia en los criterios de valoración cardiovascular fue el *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC) que evaluó a largo plazo los pacientes incluidos ($n = 1441$, con diabetes tipo 1 sin enfermedad cardiovascular, de entre 13 y 39 años de edad) en el *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT).

El DCCT comparó los beneficios de la terapia convencional (1 a 2 inyecciones de insulina), frente al tratamiento intensivo (múltiples inyecciones de insulina hasta valores de $HbA_{1c} < 6.05\%$). Los resultados mostraron una cifra menor de HbA_{1c} (7.2%) en el grupo de tratamiento intensivo, en comparación con el grupo control (9.1%). Después de un seguimiento de 6.5 años se observaron reducciones pronunciadas en las complicaciones microvasculares en los pacientes que recibieron tratamiento intensivo, por lo que todos los sujetos empezaron a recibir este esquema.

Después de una media de seguimiento de 18 años, el EDIC demostró que el tratamiento se asoció con un 42% de reducción de la incidencia de eventos cardiovasculares importantes (incluidos angina de pecho o requerimiento de revascularización) y un 57% menos riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) mortal o no, o de accidente cerebrovascular. Además, se logró una reducción de la calcificación arterial coronaria y disminución del espesor de la íntima-media de la carótida (EIMC).

El estudio *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) fue el primero en investigar los efectos del tratamiento intensivo sobre las complicaciones de la diabetes tipo 2. Más de 3800 sujetos con esta afección fueron asignados de forma aleatoria a recibir tratamiento intensivo con sulfonilurea o insulina, o terapia convencional con dieta sola por 10 años. El valor promedio de HbA_{1c} alcanzado fue del 7.0% en el grupo de tratamiento intensivo y del 7.9% en el de terapia convencional. Los resultados mostraron una reducción del riesgo del 21% en los parámetros microvasculares con el tratamiento intensivo, una disminución no significativa del 16% ($p = 0.052$) en el IAM mortal y no fatal y una disminución no significativa del 6% ($p = 0.44$) en la mortalidad por todas las causas. Una evaluación epidemiológica de seguimiento 10 años después de finalizado el estudio reveló una reducción significativa de la enfermedad cardiovascular. El tratamiento intensivo logró una reducción del 15% del IAM y una disminución del 13% en la mortalidad por todas las causas.

Como lo demostró el estudio *Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention* (ORIGIN), la disminución de los niveles de HbA_{1c} también parecen estar relacionados con la reducción de las complicaciones microvasculares en los pacientes con diabetes. Después de una mediana de seguimiento de 6.2 años, un análisis de dicho estudio concluyó que existe un riesgo reducido de complicaciones microvasculares en sujetos asignados al azar a insulina glargina con un nivel basal de $HbA_{1c} > 6.4\%$. El mismo estudio demostró que no hay aumento del riesgo cardiovascular con la utilización de insulina glargina.

Tabla 1. Resultados cardiovasculares del estudio ORIGIN.

Factor de riesgo cardiovascular	Tratamiento con insulina glargina	Tratamiento estándar	Valor de p
HbA_{1c}	6.2	6.5	
PAS (mm Hg)	141	141	$p = 0.40$
PAD (mm Hg)	79	79	$p = 0.90$
FC (latidos /minuto)	69	69	$p = 0.08$
Media de radio cadera/cintura en hombre	0.99	0.99	$p = 0.09$
Media de radio cadera/cintura en mujer	0.92	0.91	$p = 0.08$
Media de colesterol total (mmol/l)	4.53	4.58	$p = 0.09$
Media de LDLc (mmol/l)	2.64	2.63	$p = 0.50$
Media de triglicéridos (mmol/l)	1.40	1.44	$p < 0.001$

PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; FC, frecuencia cardíaca; LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad.

Adaptado de: Joseph J, Donner T. Long-Term Insulin Glargine Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus: A Focus on Cardiovascular Outcomes. Vascular Health and Risk Management 11:107-116, Ene 2015

El descenso del 1% en los valores de HbA_{1c} se asocia con disminución del riesgo cardiovascular

Diferentes estudios han determinado que la reducción del 1% de los valores de HbA_{1c} está relacionada con disminuciones significativas en el riesgo de eventos microvasculares y macrovasculares (disminuyen en un 21%), mortalidad (se reduce un 21%) e IAM (disminuye 14%) secundarios a la diabetes.*



Con insulina glargina no se aumentan los eventos cardiovasculares; por el contrario, el control de las cifras de glucemia mejora el resultado cardiovascular

En un estudio que comparó el uso de insulina glargina con el tratamiento estándar no se hallaron diferencias en las tasas de IAM no mortal, accidente cerebrovascular no letal o mortalidad de causas cardiovasculares tras una mediana de 6.2 años de seguimiento. Sin embargo, los pacientes con diagnóstico nuevo de diabetes tipo 2 que recibieron insulina glargina tuvieron 2.76 eventos cardiovasculares por 100 personas/año, en comparación con el grupo que recibió atención estándar (2.91 eventos por cada 100 personas/año). Además, el control de las cifras de glucemia con insulina glargina reduce la aparición de complicaciones microvasculares: una disminución del 10% en los valores de HbA_{1c} reduce el riesgo de progresión de retinopatía en un 44%, de microalbuminuria en un 25%, de macroalbuminuria en un 44% y de neuropatía en un 30%.*



La hipoglucemia es la complicación más frecuente de la terapia con insulina

La hipoglucemia se ha propuesto como uno de los determinantes de la mayor mortalidad cardiovascular asociada con el uso de insulina; su aparición se relacionó con dolor precordial y cambios isquémicos en el electrocardiograma, prolongación del segmento QT (factor de riesgo para arritmias ventriculares), hipertensión arterial y mayores niveles plasmáticos de catecolaminas. La hipoglucemia grave se asocia con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular.*



Con insulina glargina hay menor riesgo de hipoglucemia diurna y nocturna que con insulina NPH

La insulina glargina es un análogo sintético de la insulina basal, cuya duración es de entre 18 y 26 horas, y precipita en hexámeros a pH fisiológico tras su inyección en el tejido subcutáneo, con disociación lenta en monómeros que son absorbidos hacia la circulación. La duración de la acción es prolongada, con picos pequeños, por lo que el efecto es mejor que el de la insulina NPH y se asocia con menor riesgo de hipoglucemia nocturna. Un metanálisis realizado en pacientes con diabetes tipo 2 demostró que la administración de insulina glargina redujo el riesgo de hipoglucemia grave e hipoglucemia nocturna grave en un 46% y 59%, respectivamente.*



La insulina glargina se asocia con disminuciones significativas de las cifras de colesterol

La adición de insulina glargina al tratamiento con metformina y alguna sulfonilurea se asoció con una reducción significativa de los niveles de colesterol total y de LDLc (9% y 9.4%, respectivamente), con efectos neutros sobre los triglicéridos y el HDLc. En otra investigación, su uso redujo los niveles de ácidos grasos libres. En el estudio LANMET, que incluyó 110 pacientes con diabetes tipo 2, la insulina glargina añadida a la metformina, logró reducciones significativas en los valores de triglicéridos y aumento de los de HDLc.*



* Fuente: Joseph J, Donner T. Long-Term Insulin Glargine Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus: A Focus on Cardiovascular Outcomes. Vascular Health and Risk Management 11:107-116, Ene 2015