

RÉGIMEN CON INSULINA LISPRO MIX 25 *VERSUS* INSULINA GLARGINA PARA LA DIABETES TIPO 2LAURA FERNÁNDEZ LANDÓ¹, FABIO MASSARI², ALEJANDRA OVIEDO³, HONGHUA JIANG⁴¹Eli Lilly Interamérica Inc, Buenos Aires, Argentina; ²IDIM, Instituto de Investigaciones Metabólicas, Buenos Aires, Argentina; ³Hospital Santojanni, Buenos Aires, Argentina; ⁴Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, USA

Resumen La información sobre el inicio de regímenes de insulina en poblaciones específicas con diabetes tipo 2 (DT2) es limitada. Se comparó eficacia y seguridad de dos regímenes de inicio: insulina lispro mix 25 (LM25) e insulina glargina basal (GL). Se evaluaron 193 pacientes no tratados previamente con insulina, en la fase de iniciación de 24 semanas del ensayo DURABLE; edades: 30-79 años, DT2 controlada inadecuadamente ($HbA_{1c} > 7.0\%$) con ≥ 2 medicaciones orales antidiabéticas (MOAs), aleatorizados para LM25 (25% de insulina lispro, 75% de insulina lispro protamina en suspensión) dos veces/día, o GL (insulina glargina basal) una vez/día, a las MOAs previas. La eficacia primaria se midió por HbA_{1c} a las 24 semanas. Se midió eficacia secundaria por: proporción de pacientes que alcanzaron $HbA_{1c} \leq 6.5\%$ y $\leq 7.0\%$, cambio en peso corporal, valores de automonitoreo glucémico e índices de hipoglucemia. LM25 demostró mayor reducción de la HbA_{1c} ($-2.4\% \pm 0.16$ vs. $-2.0\% \pm 0.16$, $P = 0.002$), mayor proporción de pacientes alcanzaron $HbA_{1c} \leq 7.0\%$ ($P = 0.012$) y niveles de glucemia menores después del desayuno ($P = 0.028$) y de la cena ($P = 0.011$), y a las 3 a.m. ($P = 0.005$) comparada con GL. La glucemia en ayunas (GA) y la proporción de pacientes que alcanzaron una $HbA_{1c} \leq 6.5\%$ fueron similares. En ambos grupos hubo aumento del peso corporal, mayor en la valoración final con LM25 (6.35 kg vs. 4.23 kg, $P < 0.001$). No hubieron diferencias en índices de hipoglucemia entre grupos, ni eventos adversos serios en ninguno. Con LM25 fue mejor el control de glucosa, riesgo de hipoglucemia similar y mayor aumento de peso que GL.

Palabras clave: análogos de insulina premezclada, regímenes de insulina, diabetes tipo 2, glargina, lispro

Abstract *Starting an insulin regimen with insulin lispro mix 25 versus glargine insulin for type 2 diabetes.* Information on starting insulin regimens in specific populations with type 2 diabetes (T2D) is limited. This analysis compared efficacy and safety of two starter insulin regimens: insulin lispro mix 25 (LM25) and basal insulin glargine (GL) in patients from Argentina. This post-hoc analysis evaluated 193 insulin-naïve patients who participated in the DURABLE trial 24-week initiation phase. Patients 30-79 years with T2D inadequately controlled ($HbA_{1c} > 7.0\%$) with ≥ 2 oral antihyperglycemic medications (OAMs), were randomized to add LM25 (25% insulin lispro, 75% insulin lispro protamine suspension) twice daily or GL (basal insulin glargine) once daily to pre-study OAMs. Primary efficacy was measured by HbA_{1c} at 24-week endpoint. Secondary measures included: proportion of patients achieving $HbA_{1c} \leq 6.5\%$ and $\leq 7.0\%$, body weight change, self-monitored blood glucose (BG) values, and hypoglycemia rates. LM25 demonstrated greater HbA_{1c} reduction ($-2.4\% \pm 0.16$ vs. $-2.0\% \pm 0.16$, $P = 0.002$), a higher proportion of patients achieving $HbA_{1c} \leq 7.0\%$ ($P = 0.012$), and lower BG levels after the morning ($P = 0.028$) and evening ($P = 0.011$) meals, and at 3:00AM ($P = 0.005$) compared with GL. Fasting BG and proportion of patients achieving $HbA_{1c} \leq 6.5\%$ were similar between groups. Both groups increased body weight, although the gain was higher at endpoint with LM25 (6.35 kg vs. 4.23 kg, $P < 0.001$). No differences in hypoglycemia rates were observed between groups, and no serious adverse events were reported for either group. In this subgroup from Argentina, LM25 demonstrated greater improvement in glucose control with similar risk of hypoglycemia and more weight gain than GL.

Key words: insulin premix analogues, insulin regimens, type 2 diabetes, glargine, lispro

América Latina en su totalidad comprende 21 países con una población total de 500 millones de personas¹. A medida que la urbanización se extiende en estos países, la prevalencia de enfermedades tales como la diabetes aumenta drásticamente. Se calcula que la población total de América Latina aumentará un 14% en los próximos 10 años, mientras que el número de personas con diabetes aumentará un 38% durante este mismo período¹. Actualmente, en la Argentina, aproximadamente el 6% de la población adulta tiene diabetes². Esta prevalencia se traduce en un costo total de casi \$11 000 millones (US\$) asociado con la diabetes y de aproximadamente \$882 (US\$) por persona por año³.

La diabetes tipo 2 (DT2) es una enfermedad progresiva que se caracteriza por un empeoramiento de la glucemia⁴. A medida que aumenta la duración de la enfermedad, los pacientes frecuentemente experimentan un control glucémico inadecuado con medicaciones orales antidiabéticas (MOAs), incluso con las dosis máximas^{5,6}. Por lo tanto, puede resultar necesario agregar insulina para mantener los objetivos glucémicos⁷.

La evidencia sustancial sugiere que el control optimizado de la glucosa da lugar a menores índices de complicaciones de la enfermedad y muerte^{4,8}. Sin embargo, hay numerosas barreras que siguen impidiendo que esta evidencia se traslade a la práctica clínica. El Estudio Internacional sobre Práctica del Manejo de la Diabetes (IDMPS, por sus siglas en inglés) fue una encuesta de 5 años que identificó factores para alcanzar una HbA_{1c} < 7.0% en regiones en vías de desarrollo (es decir, Europa Oriental, Asia, América Latina y África)⁹. En el estudio se incluyó a un total de 9901 pacientes con DT2, de los cuales 1.712 eran de América Latina. Los regímenes de insulina fueron similares en todas las regiones, y el 31% de los pacientes recibieron insulina con o sin MOAs. Independientemente de la región o el régimen de insulina, sólo del 18% al 35% de los pacientes tenían una HbA_{1c} < 7.0%. Sorprendentemente, 27% de los pacientes con una HbA_{1c} ≥ 7.0% y el 34% de los pacientes que no contaban con valores de HbA_{1c} documentados eran considerados por sus médicos que habían alcanzado el objetivo. Se identificaron numerosas barreras entre los pacientes, los médicos y los sistemas de atención de la salud como factores contribuyentes a un control glucémico inferior al óptimo en los países en vías de desarrollo. En América Latina específicamente, dichos factores incluían la duración de la diabetes y la educación sobre esta enfermedad.

Los estudios previos han comparado dos estrategias convencionales de inicio de la insulinización —el agregado de una insulina basal de larga duración una vez al día, como ser insulina glargina o detemir vs. una insulina premezclada dos veces al día a un régimen de MOAs— y han notado mayor reducción en la hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) con los análogos de insulina premezclada

que con los análogos de insulina basal¹⁰⁻¹². Los análogos de insulina premezclada ofrecen en una misma inyección una insulina de acción intermedia (basal) y una insulina ultra-rápida para cubrir las hiperglucemias posprandiales. Por ejemplo, un estudio realizado por Holman y col¹² mostró niveles medios de HbA_{1c} más altos a 1 año con insulina basal una vez al día (7.6%) que con la administración de la insulina premezclada, insulina aspártica bifásica 30 (7.3%), dos veces al día. La media de HbA_{1c} también fue más baja con insulina aspártica (ultra-rápida) en bolo en las comidas (prandial) administrada tres veces al día (7.2%), aunque el aumento de peso fue mayor con la insulina premezclada y la insulina prandial que con la insulina basal. Se han realizado pocos estudios grandes con datos comparativos de regímenes de inicio de la insulinización. Los datos publicados sobre el uso de estos regímenes en poblaciones específicas, tales como los pacientes con DT2 en la Argentina, son particularmente limitados.

El ensayo DURABLE (evaluación de la DURabilidad de la Eficacia de la insulina Basal versus la insulina Lispro mix 25) fue un estudio multifásico global que evaluó la eficacia, seguridad y durabilidad de 2 regímenes de inicio de la insulinización (insulina lispro mix 25 [LM25] versus insulina glargina basal [GL]) en una gran población étnicamente diversa de pacientes con DT2. Luego de 24 semanas, la población global del estudio mostró un mejor control glucémico con LM25 versus GL, pero con mayor aumento de peso e índices de hipoglucemia más altos¹³. En este trabajo informamos los resultados de un análisis post-hoc en un subgrupo de pacientes de la Argentina enrolados en la fase de iniciación de 24 semanas del estudio DURABLE. Este análisis pretende comparar la eficacia y seguridad de LM25 versus GL combinadas con MOAs.

Materiales y métodos

Un gran estudio aleatorizado, multicéntrico, multinacional, abierto, de grupos paralelos evaluó la durabilidad de la eficacia de LM25 (suspensión inyectable de 25% de insulina lispro, 75% de insulina lispro protamina) versus GL (insulina glargina inyectable) en el tratamiento de pacientes con DT2 (conocido como el ensayo DURABLE). Se ha publicado una descripción detallada del diseño del estudio DURABLE¹⁴. En este trabajo presentamos un informe de un subgrupo de pacientes de Argentina enrolados en la fase de iniciación de 24 semanas del estudio DURABLE.

Los pacientes participantes eran hombres y mujeres, de entre 30 y 79 años de edad (inclusive), que reunían los criterios de la Organización Mundial de la Salud para DT2, no habían recibido tratamiento prolongado con insulina, y habían estado tomando al menos 2 MOAs (dosis mínimas: 1500 mg/día de metformina, la mitad de la dosis diaria máxima de sulfonilurea [SU], 30 mg/día de pioglitazona, o 4 mg/día de rosiglitazona) durante al menos 3 meses antes del inicio del estudio. Para poder participar, tenían que tener una HbA_{1c} > 7.0% y un índice de masa corporal (IMC) ≤ 45 kg/m². Eran

excluidos si habían usado otros MOAs recientemente, habían tenido más de un episodio de hipoglucemia grave en las 24 semanas anteriores a la Visita 1, estaban embarazadas o amamantando, tenían evidencia de otros trastornos médicos clínicamente significativos (es decir, enfermedad hematológica, oncológica, renal, cardíaca, hepática o gastrointestinal), tenían un trasplante renal o se encontraban en diálisis, habían recibido glucocorticoides en las 4 semanas anteriores a la selección, o tenían alguna alergia o hipersensibilidad a las insulinas del estudio.

El ensayo se llevó a cabo de conformidad con los Lineamientos de Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización y la Declaración de Helsinki; todos los pacientes otorgaron su consentimiento informado por escrito.

Los pacientes elegibles fueron estratificados por país y por uso de sulfonilureas (SU) y tiazolidinedionas (TZD), luego fueron aleatorizados por un sistema interactivo de respuesta por voz para agregar LM25 inyectable dos veces al día (antes de las dos comidas principales y comenzando con una dosis mínima de 10 unidades dos veces al día) o GL inyectable una vez al día (antes de la comida de la mañana o de la noche o a la hora de acostarse y comenzando con una dosis mínima de 10 unidades una vez al día) a su régimen de MOAs actual. Para alcanzar el objetivo de HbA_{1c} establecido de $\leq 6.5\%$, se realizaron ajustes de la dosis de insulina en base a algoritmos de titulación de la dosis de insulina, específicos de cada régimen (Tabla 1). En el caso de hipoglucemia o hiperglucemia, se efectuaron ajustes de la dosis de insulina; las dosis previas al estudio de las MOAs se mantuvieron durante todo el período de tratamiento de 24 semanas. La dosis de insulina de cada paciente se evaluó frecuentemente (una vez por semana durante las primeras 6 semanas, una vez cada 2 semanas durante las 6 semanas subsiguientes, luego una vez cada 6 semanas hasta las 24 semanas) a través de los resultados del automonitoreo glucémico (AMG) obtenidos dos veces al día preprandiales. Las dosis de insulina se ajustaron en base a los datos del AMG, según fuera necesario, y la titulación se informó usando un sistema electrónico de comunicación de casos. Para garantizar la seguridad de los pacientes, un comité de monitoreo de datos independiente y externo realizó un control de los ajustes de las dosis de insulina.

Medidas de resultado del estudio

La medida de resultado primaria fue la HbA_{1c} en el parámetro de valoración final (última observación proyectada [LOCF]) con LM25 vs. GL. Las medidas de resultado secundarias incluyeron la HbA_{1c} en cada visita, la proporción de pacientes que alcanzó una HbA_{1c} $\leq 7.0\%$ y $\leq 6.5\%$, la glucemia en ayunas (GA), los perfiles de AMG de 7 puntos, el cambio en el peso corporal en el parámetro de valoración final, y la incidencia y el índice de episodios hipoglucémicos.

La seguridad se controló durante todo el estudio, e incluyó informes de eventos adversos serios (EAS) y episodios hipoglucémicos. Los EAS se definieron como eventos que causaron la muerte, hospitalización, una experiencia con riesgo de vida, o una discapacidad persistente o significativa, y se registraron en cualquier momento durante el estudio. Se definió a un episodio hipoglucémico como un signo o síntoma que el paciente típicamente asociaría con hipoglucemia o una medición de glucosa equivalente en plasma de < 3.9 mmol/l (≤ 70 mg/dl). Se consideró que los episodios de hipoglucemia que ocurrieron entre la hora de acostarse y la comida de la mañana (antes de la administración de insulina o MOAs) eran nocturnos. Se definió a la hipoglucemia grave como cualquier episodio de hipoglucemia que requiriera la asistencia de otra persona, que exhibiera una rápida recuperación en respuesta a la administración de carbohidratos orales, glucosa intravenosa o glucagón, o una glucemia de < 2.8 mmol/l (50 mg/dl).

Análisis estadístico

Todos los análisis se realizaron en base a la población de pacientes con intención de tratar (ITT, por sus siglas en inglés) de la Argentina enrolados en el estudio DURABLE que tenían al menos 1 valor post-basal con el método LOCF. El resultado primario (la HbA_{1c} en el parámetro de valoración final) se analizó mediante análisis de covarianza (ANCOVA) usando los siguientes factores: tratamiento, HbA_{1c} basal, y uso de SU y TZD. La proporción de pacientes que habían alcanzado una HbA_{1c} $\leq 6.5\%$ y $\leq 7.0\%$ en la semana 24 se comparó entre los tratamientos usando una prueba de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH), controlando en función del uso de SU y el uso de TZD. Las variables categóricas se compararon entre los grupos de tratamiento con una prueba exacta de Fisher.

TABLA 1.– Algoritmos para la titulación de las dosis de insulina

GL			LM25		
Valores de glucosa equivalente en plasma		Cambio de dosis	Valores de glucosa equivalente en plasma		Cambio de dosis
mg/dl	mmol/l		mg/dl	mmol/l	
< 80	< 4.4	-2 unidades	< 80	< 4.4	-2 unidades
80-100	4.4-5.5	0	80-109	4.4-6.0	0
101-120	5.6-6.7	+ 2 unidades	110-139	6.1-7.7	+2 unidades
121-140	6.8-7.8	+ 4 unidades	140-179	7.8-9.9	+4 unidades
141-160	7.9-8.9	+ 6 unidades	≥ 180	≥ 10.0	+6 unidades
> 160	>8.9	+ 8 unidades			

GL = insulina glargina basal; LM25 = insulina lispro mix 25.

Resultados

Disposición y características basales de los pacientes

Se incluyó a un total de 232 pacientes de la Argentina, de los cuales 39 fueron discontinuados previo a la aleatorización ya que no cumplían todos los criterios de la selección. Los 193 pacientes restantes fueron aleatorizados para recibir tratamiento: 95 en el grupo de LM25 y 98 en el grupo de GL (población ITT). Las razones de la discontinuación prematura se ilustran en la Fig. 1. No

hubo diferencias significativas entre las discontinuaciones globales o entre cualquier razón de discontinuación individual comunicada entre los grupos ($P > 0.05$ para todas las comparaciones).

Las características basales se presentan en la Tabla 2. En promedio, los pacientes tenían 58-59 años de edad, una historia de diabetes de 10-11 años y un control glucémico inadecuado ($HbA_{1c} > 9.0\%$). Aproximadamente el 90% estaba tomando metformina; la combinación de MOAs más común fue metformina y SU (LM25: 80%, GL: 80%). La proporción de hombres y mujeres, el peso, el IMC y la GA fueron similares entre los grupos.

TABLA 2.- Características demográficas y clínicas basales

	GL (n = 98)	LM25 (n = 95)	Valor de P
Edad, años	59 ± 9	58 ± 8	0.367
M/F, %	37/63%	33/67%	0.554
Peso, kg	83 ± 15	83 ± 17	0.707
IMC, kg/m ²	32 ± 5	32 ± 6	0.894
Duración de la diabetes, años	11 ± 6	10 ± 6	0.274
OAMs concomitantes, n (%)			
SU/TZD	7 (7%)	5 (5%)	0.589
SU/MET	78 (80%)	76 (80%)	0.944
MET/TZD	4 (4%)	4 (4%)	1.000
MET/SU/TZD	9 (9%)	10 (11%)	0.754
HbA _{1c} , %	9.1 (1.0)	9.2 (1.1)	0.636
GA, mg/dl	194.7 (51.3)	195.8 (50.5)	0.878

Los datos representan la media ± desviación estándar (DE) o n (%). IMC = índice de masa corporal; GA = glucemia en ayunas; GL = insulina glargina; LM25 = insulina lispro mix 25; MET = metformina; M/F = masculino/femenino; SU = sulfonilurea; TZD = tiazolidinediona.

Control glucémico

En el parámetro de valoración final, la media de los cuadrados mínimos (LS, por sus siglas en inglés) (\pm EE) de la HbA_{1c} fue más baja con LM25 versus GL ($6.73\% \pm 0.16$ vs. $7.09\% \pm 0.16$, $P = 0.002$), y el cambio en la HbA_{1c} desde la visita basal hasta el parámetro de valoración final fue significativamente mayor con LM25 vs. GL ($-2.4\% \pm 0.16$ vs. $-2.0\% \pm 0.16$, $P = 0.002$) (Fig. 2). La media de HbA_{1c} disminuyó respecto del valor basal en cada visita durante el transcurso de las 24 semanas, con una media de HbA_{1c} significativamente más baja en la Semana 12 ($P = 0.023$) y la Semana 24 ($P = 0.005$) en el grupo tratado con LM25 comparado con el grupo tratado con GL (Fig. 3). Una mayor proporción de pacientes del grupo tratado con LM25 pudo alcanzar el objetivo establecido de $HbA_{1c} \leq 7.0\%$ en comparación con el grupo tratado con GL en el parámetro de valoración final (72.8% vs. 55.1% , $P = 0.012$). No se registraron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en la proporción de pacientes que alcanzaron una $HbA_{1c} \leq 6.5\%$ (LM25: 34.8% , GL: 27.6% , $P = 0.287$).

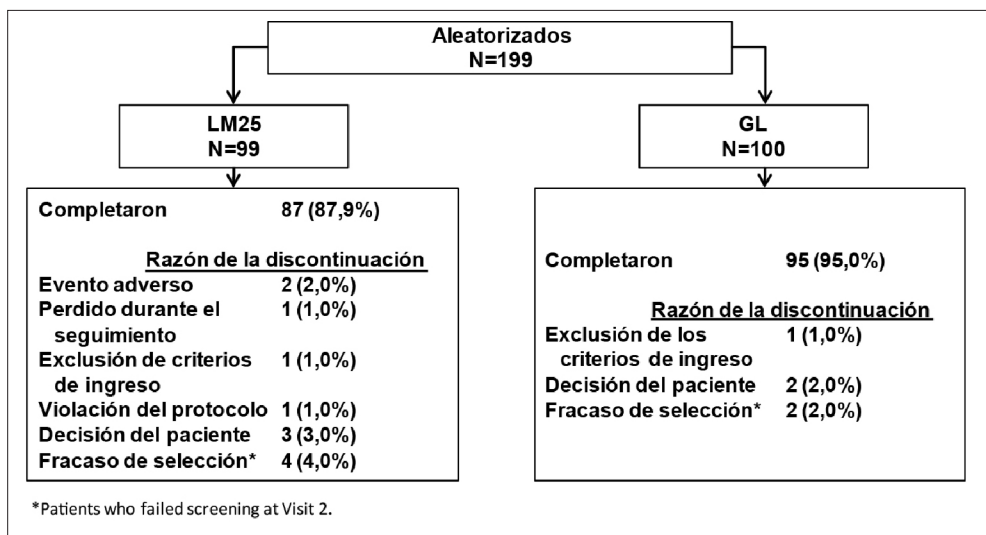


Fig. 1.- Disposición de los pacientes.

En el parámetro de valoración final, la media de la glucemia en ayunas fue similar entre LM25 (7.08 ± 0.35 mmol/l) y GL (7.00 ± 0.34 mmol/l, $P = 0.747$) (Fig. 4). El perfil de AMG de 7 puntos también mostró que no hubo diferencias entre los tratamientos en todos los puntos temporales del mediodía o antes de la comida de la noche. Se observaron niveles de glucemia significativamente más bajos en el grupo tratado con LM25 que en el grupo tratado con GL después de la comida de la mañana (LM25: 8.53 ± 0.50 mmol/l vs. 9.36 ± 0.50 mmol/l, $P = 0.028$), después de la comida de la noche ($9.31 \text{ mmol/l} \pm 0.49$ vs. $10.26 \text{ mmol/l} \pm 0.49$, $P =$

0.011), y a las 3 de la mañana ($7.27 \text{ mmol/l} \pm 0.47$ vs. $8.29 \text{ mmol/l} \pm 0.47$, $P = 0.005$).

Peso corporal

A lo largo de 24 semanas de tratamiento, se observó un aumento gradual del peso corporal en ambos grupos (en el parámetro de valoración final, LM25: 6.35 ± 0.70 kg, GL: 4.23 ± 0.69 kg, $P < 0.001$). El aumento de peso observado en el grupo tratado con LM25 fue significativamente más alto que en el grupo tratado con GL en todos los puntos temporales (todos, $P < 0.001$).

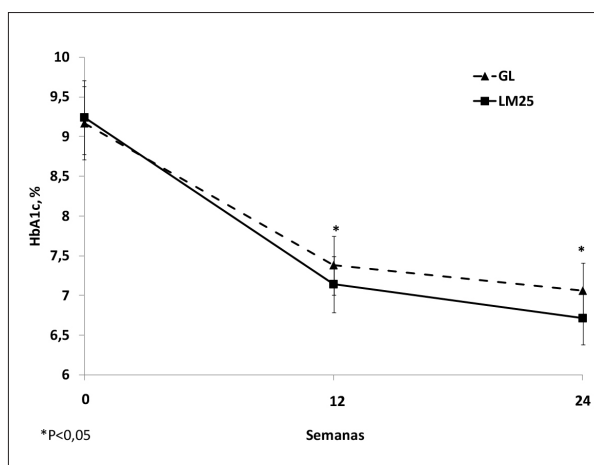
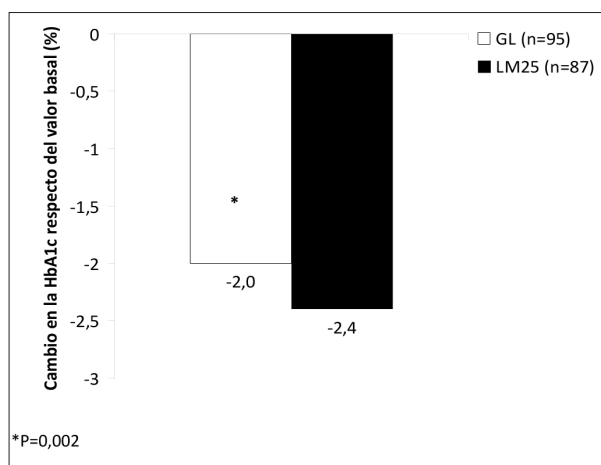


Fig. 2.- Mejoría de la HbA_{1c} desde la visita basal hasta el parámetro de valoración final en pacientes tratados con LM25 (recuadro negro) vs. GL (recuadro blanco). $P = 0.002$, LM25 vs GL. LM25 = Insulina lispro mix 25; GL = insulina glargina.

Fig. 3.- Cambio en la HbA_{1c} durante el transcurso del estudio en pacientes tratados con LM25 (recuadro negro) vs. GL (triángulo negro). $P < 0.05$, LM25 vs GL. LM25 = Insulina lispro mix 25; GL = insulina glargina.

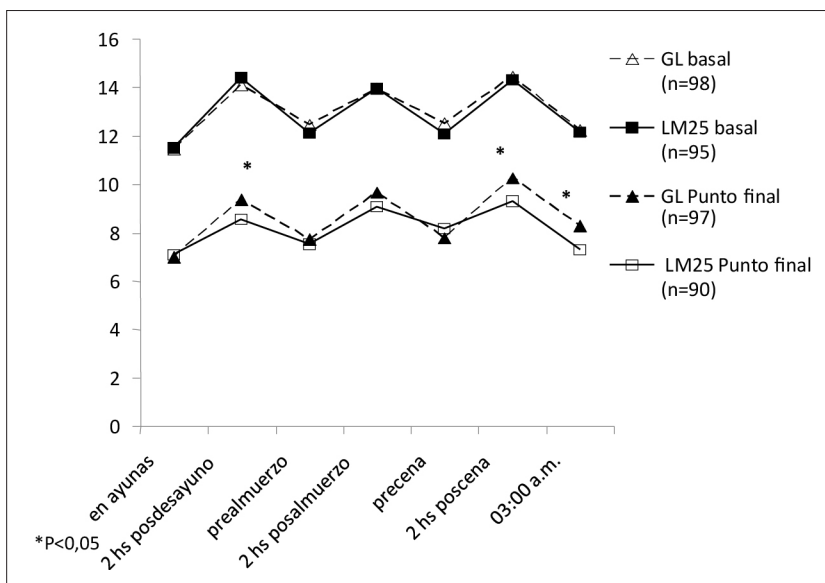


Fig. 4.- Perfiles de automonitoreo de la glucosa de siete puntos en la evaluación basal y en el parámetro de valoración final. $P < 0.05$, LM25 vs. GL. LM25 = Insulina lispro mix 25; GL = insulina glargina.

Hipoglucemia y eventos adversos serios

No hubo diferencias entre los tratamientos con respecto a la incidencia y el índice de hipoglucemia (Tabla 3). Las incidencias de hipoglucemia diurna y nocturna también fueron similares entre los grupos de tratamiento. Dos (2.1%) pacientes tratados con LM25 y 1 (1.0%) paciente tratado con GL experimentaron hipoglucemia grave, de los cuales 1 paciente (tratado con GL) requirió asistencia médica. No se comunicaron eventos adversos serios en ninguno de los grupos de tratamiento.

Discusión

A pesar de que se dispone de información sustancial en la literatura con respecto a las estrategias de inicio de la insulinización, se necesita más evidencia para el uso de regímenes específicos de inicio de la insulinización en pacientes con DT2, particularmente en subpoblaciones específicas. Este análisis post-hoc evaluó 2 regímenes para el inicio de la insulinización en pacientes de la Argentina con DT2 inadecuadamente controlados con OAMs. En esta población, LM25 fue superior a GL en las medidas de control glucémico con un riesgo similar de hipoglucemia, aunque con mayor aumento de peso.

A lo largo de 24 semanas de tratamiento, el régimen de LM25 mejoró la HbA_{1c} en mayor medida y dio lugar a una mayor proporción de pacientes que alcanzaron el objetivo de HbA_{1c} ≤ 7.0% que la insulina GL. Comparativamente, durante la fase de iniciación de 24 semanas del ensayo DURABLE, que incluyó una población mucho más amplia y con mayor diversidad étnica, se observaron mejorías similares en estas medidas de la glucemia¹³.

Los hallazgos del ensayo DURABLE global que coincidieron con los de este análisis fueron las mejorías en la glucemia posprandial después de las comidas de la mañana y de la noche con LM25 comparada con GL¹³. No obstante, a diferencia del ensayo global, la glucemia de las 3 de la mañana fue más baja con LM25 que con GL en este subgrupo. Lo que es importante, los dos regímenes, LM25 y GL, también redujeron la glucemia en ayunas a

niveles similares en el parámetro de valoración final en este subgrupo. Generalmente, LM25 se asocia con una glucemia en ayunas más elevada comparada con GL^{10,13}. En este análisis de subgrupos, un porcentaje ligeramente más alto de pacientes en ambos grupos estaba tomando una SU (96%, ambos grupos) en comparación con la población global del ensayo DURABLE (92%, ambos grupos)¹³. El horario en que se administró la dosis de LM25 previa a la cena, en relación con la de los pacientes enrolados en el ensayo global, fue aproximadamente 3 a 5 horas más tarde en este subgrupo debido a que la comida de la noche se realiza tradicionalmente más tarde en la Argentina. En combinación, el mayor uso de SU y la cena tardía en este subgrupo pueden haber contribuido a los niveles más bajos de glucemia en ayunas y glucemia a las 3 de la mañana. Los estudios clínicos han demostrado que el tratamiento temprano y óptimo de la glucemia posprandial y la glucemia en ayunas es importante^{15,16}. En un estudio, Monnier y col. demostraron que la contribución relativa de la glucosa posprandial aumentaba progresivamente a medida que disminuía la HbA_{1c}¹⁶. A la inversa, la contribución relativa de la glucosa en ayunas aumentaba gradualmente a medida que aumentaban los niveles de HbA_{1c}. Estos hallazgos sugieren que es necesario tratar la glucosa posprandial para poder alcanzar los objetivos de HbA_{1c}. En un segundo estudio, los pacientes con DT2 exhibieron un deterioro progresivo de los perfiles glucémicos que se asoció con niveles de HbA_{1c} en aumento (y mayor duración de la diabetes)¹⁵. Este estudio demostró que el deterioro de la homeostasis de la glucosa ocurre como un proceso de 3 pasos. En primer lugar se da una pérdida del control glucémico posprandial, seguida de un deterioro del control glucémico durante el período previo y el posterior al desayuno, que corresponde al "fenómeno del alba"^{15,17}. Por último, la hiperglucemia sostenida a lo largo del período nocturno produce hiperglucemia en ayunas¹⁵. Combinados, estos estudios sugieren que es importante abordar en forma temprana tanto la hiperglucemia en ayunas como la hiperglucemia posprandial, independientemente de la HbA_{1c} basal.

Cada vez se reconoce más que la hiperglucemia posprandial es un componente importante de la carga

TABLA 3.– Incidencia e índice de hipoglucemia en el parámetro de valoración final

	GL	LM25	Valor de P
Incidencia de hipoglucemia, n (%)	63 (64.3%)	62 (66.0%)	0.803
Incidencia de episodios diurnos, n (%)	53 (54.1%)	56 (59.6%)	0.777
Incidencia de episodios nocturnos, n (%)	46 (46.9%)	46 (48.9%)	0.443
Índice (episodios/pac/año)	26,36 (9.41)	31.78 (9.44)	0.438

Los datos representan la media de cuadrados mínimos (LS, por sus siglas en inglés) ± EE o n (%). GL = insulina glargina; LM25 = insulina lispro mix 25; LS = cuadrados mínimos; EE = error estándar.

glucémica global. La hiperglucemia posprandial es un factor de riesgo independiente para complicaciones macrovasculares¹⁸⁻²⁰ y muerte, y por lo tanto, se cree que potencialmente es un mejor factor pronóstico de enfermedad cardiovascular que la HbA_{1c}¹⁹. Varios estudios han evaluado los efectos sostenidos del tratamiento intensivo con insulina, cuyo objetivo es una glucemia posprandial y en ayunas casi normal, sobre los desenlaces cardiovasculares^{21,22}. El análisis de seguimiento post-intervencional a 10 años del Estudio Prospectivo de Diabetes del Reino Unido (UKPDS, por sus siglas en inglés) informó un riesgo significativamente reducido de infarto de miocardio y muerte entre pacientes con DT2 tratados con tratamiento intensivo²¹. Estos efectos prolongados de la intervención temprana, que se conocen como “memoria metabólica”, no tienen un mecanismo fisiopatológico conocido, pero refuerzan el argumento de que el tratamiento intensivo se debe implementar lo antes posible. A la larga, el tratamiento temprano e intensivo de la diabetes puede mejorar el control glucémico y reducir el riesgo de complicaciones cardiovasculares y la mortalidad. Sobre la base de este argumento, la Federación Internacional de Diabetes (IDF, por sus siglas en inglés) ha publicado guías simples para el tratamiento de la glucemia posprandial²⁰.

Al igual que en la fase de iniciación de 24 semanas del ensayo DURABLE global, en este análisis de subgrupos se observó un aumento de peso de 6.35 kg y 4.23 kg con los regímenes de LM25 y GL, junto con un mejor control glucémico, respectivamente¹³. Este es un resultado previsto, y también guarda coherencia con los estudios publicados anteriormente que compararon LM25 y GL^{10,23,24}.

En este subgrupo, el índice de hipoglucemia fue similar entre los grupos de tratamiento. Este hallazgo es diferente al del ensayo DURABLE global, en el cual el índice de hipoglucemia global fue significativamente más alto con el régimen de LM25, pero el de hipoglucemia nocturna fue más bajo. Se desconoce la razón de la similitud en los eventos hipoglucémicos entre los grupos de tratamiento en el presente análisis de subgrupos.

Debido a que este análisis se realizó post-hoc en un pequeño subgrupo de pacientes enrolados en el ensayo más extenso, DURABLE, la interpretación de los resultados puede ser limitada. Además, en el estudio DURABLE no se evaluaron los hábitos alimentarios. Por lo tanto, las diferencias alimentarias entre las cohortes enroladas en la población global y la cohorte de pacientes de Argentina pueden haber influenciado los resultados de los perfiles de AMG.

En conclusión, este análisis post-hoc en un subgrupo de pacientes de Argentina enrolados en la fase de iniciación de 24 semanas del estudio DURABLE demostró que LM25 mejoró el control glucémico en mayor medida que la GL con un riesgo de hipoglucemia similar, aunque con mayor aumento de peso. Estos hallazgos sugieren que el inicio de la insulinización con LM25 es un régimen de

tratamiento efectivo y bien tolerado. A nivel global, estos datos pueden ayudar a los clínicos en su búsqueda de opciones de tratamiento cuando el tratamiento con MOAs no logra mantener un control glucémico adecuado en pacientes con DT2.

Agradecimientos: Los autores agradecen a todos los investigadores, al personal del estudio de todos los centros y a los pacientes que hicieron que este estudio fuera posible. También agradecen a Kelly Guerretaz de PharmaNet/i3, miembro de la Compañía inVentiv Health (Blue Bell, PA), por su asesoramiento con la redacción.

Conflictos de interés: Este estudio fue financiado por Eli Lilly and Company (Indianápolis, IN, EE.UU.). Eli Lilly and Company es el fabricante de productos para el tratamiento de la diabetes, incluyendo la insulina lispro mix 25, uno de los fármacos estudiados en el ensayo clínico sobre el que se informa en este artículo. L. Fernández Lando y H. Jiang son empleados de Eli Lilly and Company.

Bibliografía

- Aschner P. Diabetes trends in Latin America. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18: S27-S31.
- International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. En: <http://www.diabetesatlas.org>; consultado 28/7/2011.
- Barcelo A, Aedo C, Rajpathak S, Robles S. The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean. *Bull World Health Org* 2003; 81: 19-28.
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837-53.
- UKPDS 28: a randomized trial of efficacy of early addition of metformin in sulfonylurea-treated type 2 diabetes. U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes Care* 1998; 21: 87-92.
- Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 854-65.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 17-30.
- Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 580-91.
- Chan JC, Gagliardino JJ, Baik SH, et al. Multifaceted determinants for achieving glycemic control: the International Diabetes Management Practice Study (IDMPS). *Diabetes Care* 2009; 32: 227-33.
- Malone JK, Kerr LF, Campaigne BN, Sachson RA, Holcombe JH. Combined therapy with insulin lispro Mix 75/25 plus metformin or insulin glargine plus metformin: a 16-week, randomized, open-label, crossover study in patients with type 2 diabetes beginning insulin therapy. *Clin Ther* 2004; 26: 2034-44.
- Raskin P, Holcombe JH, Tamborlane WV, et al. A comparison of insulin lispro and buffered regular human insulin administered via continuous subcutaneous insulin infusion pump. *J Diabetes Complications* 2001; 15: 295-300.

12. Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, et al. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2007; 357: 1716-30.
13. Buse JB, Wolffenbuttel BH, Herman WH, et al. DURABILITY of basal versus lispro mix 75/25 insulin efficacy (DURABLE) trial 24-week results: safety and efficacy of insulin lispro mix 75/25 versus insulin glargine added to oral antihyperglycemic drugs in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1007-13.
14. Fahrback J, Jacober S, Jiang H, Martin S. The DURABLE trial study design: comparing the safety, efficacy, and durability of insulin glargine to insulin lispro mix 75/25 added to oral antihyperglycemic agents in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2008; 2: 831-8.
15. Monnier L, Colette C, Dunseath GJ, Owens DR. The loss of postprandial glycemic control precedes stepwise deterioration of fasting with worsening diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 263-9.
16. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c). *Diabetes Care* 2003; 26: 881-5.
17. Bolli GB, Gerich JE. The "dawn phenomenon"--a common occurrence in both non-insulin-dependent and insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1984; 310: 746-50.
18. Santilli F, Formoso G, Sbraccia P, et al. Postprandial hyperglycemia is a determinant of platelet activation in early type 2 diabetes mellitus. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 828-37.
19. Cavalot F, Petrelli A, Traversa M, et al. Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 813-9.
20. International Diabetes Federation: Guideline for Management of Postmeal Glucose. En: http://www.idf.org/webdata/docs/Guideline_PMG_final.pdf; consultado 28/7/2011.
21. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-89.
22. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353: 2643-53.
23. Buse JB, Wolffenbuttel BH, Herman WH, et al. The DURABILITY of Basal versus Lispro mix 75/25 insulin Efficacy (DURABLE) trial: comparing the durability of lispro mix 75/25 and glargine. *Diabetes Care* 2001; 34: 249-55.
24. Jain SM, Mao X, Escalante-Pulido M, Vorokhobina N, Lopez I, Ilag LL. Prandial-basal insulin regimens plus oral antihyperglycaemic agents to improve mealtime glycaemia: initiate and progressively advance insulin therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 967-75.

LA TAPA

George Catlin (1796-1872). *Medicine Man, Performing His Mysteries over a Dying Man* (1832) (Chamán ejerciendo sus misterios sobre un moribundo).

Óleo sobre tela, 73.7 x 60.9 cm

Gentileza del *Smithsonian American Art Museum*, Donación de Mrs. Joseph Harrison, Jr.

Accession N° 1985.66.161

Los chamanes, *medicine men*, hechiceros, curanderos, machis, fueron, y son, en otras culturas, lo que los médicos son en la nuestra: sanadores de los males del cuerpo y del alma de los individuos y de la comunidad. Sus métodos no son los mismos, sus objetivos lo son: curar, remediar y prevenir (Chamanismo. Wikipedia, *La enciclopedia libre*. En: <http://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Chamanismo&oldid=54486114>; consultado el 12-3-2012).

En esta pintura Catlin retrata a un medicine man a quien vió ejercer su profesión en 1832, en Fort Union, cerca de la actual Buford (North Dakota). Catlin cuenta que el chamán comenzó administrando al enfermo raíces y hierbas, si estos remedios no daban resultado sacudía sus temibles sonajeros y salmodiaba encantamientos. El chamán está cubierto por una piel de oso amarillo de la que penden pieles de serpientes y de un animal pequeño. El chamán pertenecía a la tribu o Nación Siksika, parte de la Confederación Blackfoot, y su tierra era el actual estado de Montana (En: <http://americanart.si.edu/collections/search/artwork/?id=4271>; consultado el 12-3-2012).

George Catlin, nacido en Pennsylvania, pintor y escritor viajero infatigable, creció fascinado por los pueblos nativos de América, y se especializó en temas del Oeste de Estados Unidos (*Indian Gallery*). También viajó por Sudamérica y pintó una serie de cuadros (*Cartoon Gallery*), cuestionada y no tan exitosa como la primera (Watson B. George Catlin's Obsession. *Smithsonian magazine*, December 2002. En: <http://www.smithsonianmag.com/arts-culture/catlin.html?c=y&story=fullstory>; consultado el 12-3-2012).