

INSULINES: QUAN LES HUMANES I QUAN ELS ANÀLEGS?

Les insulines convencionals o humanes s'han utilitzat àmpliament en el tractament de la *diabetis mellitus* (DM). N'hi ha de diversos tipus: insulines d'**acció ràpida** (insulina regular), d'**acció intermèdia** (NPH o isofànica), d'**acció prolongada** (obtingudes mitjançant la cristal·lització amb protamina tipus NPL) i **bifàsiques** (mescles d'insulina regular i NPH en diferents concentracions). El seu objectiu és induir un efecte metabòlic similar al produït per la secreció d'insulina endògena, que en condicions normals consisteix en una secreció basal i en pics curts de secreció durant les menjades. Tanmateix, aquestes insulines humanes presenten certes limitacions en alguns pacients per mantenir el control adequat de les glucèmies.^{1,2,3}

En els darrers anys s'han desenvolupat els anomenats *anàlegs de la insulina*, que són molècules similars a la insulina humana, modificades mitjançant la bioenginyeria genètica canviant-ne la seqüència d'aminoàcids. Aquestes insulines presenten característiques farmacocinètiques que, potencialment, permeten millorar el perfil d'utilització de les insulines convencionals.

L'objectiu d'aquest article és revisar les característiques farmacocinètiques i les evidències disponibles sobre l'eficàcia i la seguretat dels anàlegs de les insulines respecte de les insulines convencionals en el tractament de pacients diabètics, amb la finalitat de poder establir el seu lloc en la terapèutica.

CARACTERÍSTIQUES FARMACOCINÈTIQUES DIFERENCIALS

És important conèixer la farmacocinètica de les diferents insulines, ja que l'ús d'aquestes en la pràctica clínica pot variar segons aquestes característiques. El perfil farmacocinètic de les diverses insulines es resumeix en la figura 1⁴ i els paràmetres que defineixen la seva cinètica apareixen a la taula de presentacions comercials.

Insulines i anàlegs d'acció ràpida

La insulina d'acció ràpida s'utilitza per corregir la hiperglucèmia postprandial.¹ La insulina regular per via subcutània té un inici d'acció lent i la concentració màxima s'assoleix al cap de 2 o 3 hores d'haver estat administrada; això obliga a administrar-la uns 30 o 45 minuts abans de les menjades perquè el seu nivell màxim coincideixi amb el pic de glucèmia postprandial. A més, s'ha suggerit que la seva semivida d'eliminació és massa llarga i per aquest motiu augmentaria el risc d'hipoglucèmia interprandial.³

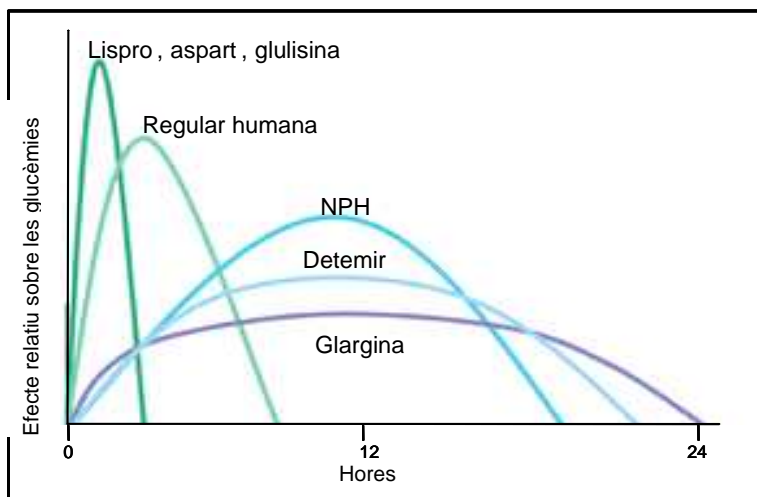
Actualment es comercialitzen tres anàlegs d'acció ràpida: les insulines lispro, aspart i glulisina. Aquests tres anàlegs tenen un perfil farmacocinètic semblant entre si però que difereix del perfil de la insulina ràpida humana. Tenen un inici d'acció més ràpid i una menor durada de l'acció, per la qual cosa simulen millor la resposta endògena de la insulina prandial. Aquestes característiques faciliten que s'administrin immediatament abans o fins i tot després d'una ingesta, de tal manera que s'evita l'espera obligada de 15 a 30 minuts que es recomana després d'administrar insulina regular.^{1,5,6}

Insulines i anàlegs d'acció prolongada o insulines basals

Les insulines d'acció intermèdia i prolongada s'empren principalment per proporcionar un subministrament constant de quantitats petites d'insulina, independentment de la ingesta d'aliments durant un període major de temps. La insulina NPH —la insulina basal utilitzada més àmpliament en l'actualitat— assoleix un punt màxim entre 4 i 12 hores amb una durada d'acció inferior a les 24 hores i pics sèrics molt variables.^{2,3,6}

Actualment hi ha disponibles dos anàlegs d'acció prolongada: la insulina glargina i la insulina detemir. Aquests anàlegs tenen una durada d'acció més prolongada (de 20 a 30 hores la glargina i de 20 a 22 hores la detemir) i no presenten pics d'acció,³ en comparació amb la insulina NPH. Sembla que aquestes diferències farmacocinètiques es tradueixen en la millora en la pauta d'administració —cada 24 hores^{2,6} amb la glargina o bé 1 o 2 vegades al dia amb la detemir,⁶ depenent de les necessitats del pacient—, en l'assoliment d'uns nivells plasmàtics més homogenis i, teòricament, en la disminució del risc de patir hipoglucèmies (sobretot hipoglucèmies nocturnes).

Figura 1. Corbes temps/activitat de la insulina humana i dels anàlegs



Adaptació de McMahon GT and Dluhy RG. Intention to Treat — Initiating Insulin and the 4-T Study. N Eng J Med 2007;357:1759-61.

Insulines bifàsiques (mescles)

Les insulines bifàsiques són combinacions d'insulina d'acció ràpida amb la seva corresponent associació protamínica d'acció lenta, amb la finalitat d'intentar cobrir els requeriments prandials i interprandials dels pacients diabètics. Hi ha una àmplia experiència amb formulacions premesclades d'insulina humana, i la pauta més utilitzada són dues dosis diàries. També estan disponibles insulines bifàsiques que contenen els anàlegs ràpids aspart i lispro (taula de presentacions comercials).

L'avantatge principal d'aquestes formulacions és que es redueix el nombre d'injeccions diàries. Però, de vegades, l'administració té l'inconvenient de la seva flexibilitat limitada en la dosi, cosa que impedeix assolir el control adequat de les glucèmies.⁷

INTERCANVI ENTRE LES DIFERENTS INSULINES

Els anàlegs de la insulina i les insulines humanes no es consideren directament intercanviables per a la major part dels pacients, malgrat el fet que es poden considerar terapèuticament equivalents des del punt de vista de l'eficàcia i la

seguretat. La dosi dels anàlegs no és equipotent amb la dosi d'insulina humana, i la modificació del tipus (humana o anàlegs) o de la marca comercial pot donar lloc a la necessitat de fer un ajust individualitzat de la pauta posològica, amb un control glucèmic estricte durant el canvi i les primeres setmanes.⁶

La fitxa tècnica de la insulina glargina és l'única que inclou un apartat referit al canvi amb altres insulines. Diu textualment: "Els pacients que modificaran la seva pauta d'insulina basal (NPH) dues vegades al dia a una única dosi diària amb glargina han de reduir la dosi d'insulina basal entre un 20 % i un 30 % durant les primeres setmanes de tractament per tal de minimitzar el risc d'hipoglucèmia nocturna i matutina. Pot ser necessari un ajustament de la dosi d'insulina regular o del tractament antidiabètic oral concomitant".⁶

QUÈ APORTEN ELS NOUS ANÀLEGS DAVANT LA INSULINA CONVENCIONAL?

La limitació principal a l'hora de valorar l'eficàcia dels anàlegs de la insulina és la manca d'estudis a llarg termini que avaluin la reducció de les complicacions en pacients amb DM. La majoria dels estudis fets són a curt termini i les variables que mesuren són intermèdies: variació de l'hemoglobina glicosilada (HbA1c).

Quant a la seguretat a llarg termini, tampoc no hi ha estudis, i el principal efecte advers valorat és la incidència de les hipoglucèmies, però sempre amb cautela en la interpretació dels resultats, ja que no hi ha homogeneïtat en la definició del terme.

L'aparició dels anàlegs de la insulina ha millorat les característiques farmacocinètiques de la insulina convencional i ha aconseguit un perfil d'acció més semblant al de la insulina endògena. Encara que els anàlegs produeixen un control més estable de la glucèmia, en molts casos això no es tradueix en un resultat clínicament rellevant, com veurem tot seguit.

a) Anàlegs de la insulina d'acció ràpida vs. insulina humana regular

En els assaigs clínics fets en pacients amb DM tipus 1, en què s'han comparat la insulina lispro i la insulina aspart amb la insulina regular, els anàlegs de la insulina d'acció ràpida varen obtenir una reducció dels nivells de la HbA1c que va assolir la significació estadística, encara que d'escassa rellevància clínica (reducció del 0,09 i 0,14, respectivament, en relació amb la reducció d'1,0 dels nivells de la HbA1c, considerat com el valor mínim clínicament rellevant). Tanmateix, aquestes diferències no s'han observat en els estudis fets en pacients amb DM tipus 2.⁸

Quant a la valoració de l'aspecte principal de seguretat d'aquests fàrmacs, en pacients amb DM tipus 1 la incidència d'hipoglucèmies totals i greus va ser similar amb els anàlegs respecte de la humana. Si es valoren les hipoglucèmies nocturnes, el tractament amb la insulina lispro podria evitar al voltant d'un episodi per pacient cada dos mesos (diferència de mitjanes ponderades d'episodis per pacient i mes = -0,55; IC95 % -0,92 a -0,19). Tanmateix, amb la insulina aspart i amb la insulina glulisina no es varen trobar diferències en els assaigs.^{1,8}

D'altra banda, en la DM tipus 2 no hi ha diferències en cap dels tres tipus de glucèmia.^{1,8}

b) Anàlegs de la insulina d'acció prolongada vs. insulina isofànica o NPH

En la DM tipus 1, els anàlegs no han demostrat avantatges de significació clínica respecte a la NPH en la reducció de la HbA1c. La insulina glargina ha demostrat una disminució estadísticament significativa —però sense rellevància clínica— en set estudis d'entre onze, sense possibilitat d'una anàlisi conjunta a causa de la seva heterogeneïtat. En el cas de la insulina detemir, no s'ha assolit significació

estadística ni clínica. En els pacients amb DM tipus 2, la reducció obtinguda va ser similar entre els anàlegs i la insulina humana.⁹

En la DM tipus 1, la insulina glargina no presenta diferències davant la NPH en la incidència d'hipoglucèmia total ni nocturna. Només s'ha observat una reducció de les hipoglucèmies greus quan s'analitzen separatament els estudis en els quals s'utilitza com a teràpia combinada la insulina ràpida humana (RR=0,73; IC95 % 0,55-0,95), encara que no quan s'analitzen conjuntament tots els estudis, ja sigui humana o lispro la insulina ràpida utilitzada. La insulina detemir s'ha associat a una reducció del risc d'hipoglucèmia nocturna (RR=0,89; IC95 % 0,82-0,97, així com d'hipoglucèmia greu (RR=0,75; IC95 % 0,59-0,95). Tanmateix, els resultats obtinguts d'una metanàlisi de vuit estudis amb una durada mitjana de 35 setmanes apunten que seria necessari tractar 50 pacients per evitar un cas d'hipoglucèmia greu.⁹ Els resultats d'un assaig clínic de dos anys de durada publicat recentment sobre la DM tipus 1 segueixen la mateixa tendència.¹⁰

En la DM tipus 2, la insulina glargina s'ha associat a una reducció del risc d'hipoglucèmies totals (RR=0,89; IC95 % 0,83-0,96) i nocturnes (RR=0,57; IC95 % 0,44-0,74), però no les greus. Quant a la insulina detemir, només s'ha donat un assaig en el qual no es varen observar diferències en el total d'hipoglucèmies, però sí en les nocturnes (RR=0,66; IC95 % 0,45-0,96).⁹

Un altre aspecte destacable és que, en general, els pacients tractats amb la insulina detemir tendeixen a mantenir el seu pes o a augmentar-ne menys que els tractats amb la insulina NPH.⁶

Taula 1. Avantatges i inconvenients dels anàlegs de la insulina

ANÀLEGS D'ACCIÓ RÀPIDA (LISPRO, ASPART I GLULISINA) vs. INSULINA REGULAR HUMANA		
AVANTATGES POTENCIALS	INCONVENIENTS	EVIDÈNCIES DISPONIBLES
<ul style="list-style-type: none"> • Perfil d'acció més semblant al de la insulina endògena en relació amb la ingesta. • Efecte hipoglucèmiat més precoç (coincideix amb el major pic glucèmic provocat per la ingesta). • Presumpta menor incidència d'hipoglucèmies interprandials. • Possible millora de la qualitat de vida (administració just abans, durant o immediatament després de la ingesta). 	<ul style="list-style-type: none"> • Eficàcia i seguretat a llarg termini sense establir. • No hi ha dades suficients sobre el seu efecte en subgrups especials de pacients. La insulina lispro és l'única amb indicació en infants (> 2 anys). 	<p>Eficàcia: anàlegs vs. convencionals:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Control de la HbA1c:</u> les diferències no tenen rellevància clínica. • Reducció de complicacions de la DM <u>a llarg termini:</u> sense dades. <p>Seguretat: anàlegs vs. convencionals:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Hipoglucèmies:</u> no hi ha diferències o aquestes no tenen rellevància clínica.
ANÀLEGS D'ACCIÓ LENTA vs. INSULINA NPH		
AVANTATGES POTENCIALS	INCONVENIENTS	EVIDÈNCIES DISPONIBLES
<ul style="list-style-type: none"> • Administració única diària (no sempre en la insulina detemir). • Perfil farmacocinètic més estable. • En alguns casos, menor nombre de glucèmies nocturnes o greus en la DM tipus 1 i tipus 2. • Menor augment de pes (insulina detemir). 	<ul style="list-style-type: none"> • Seguretat i benefici a llarg termini sense establir. • No hi ha dades suficients sobre el seu efecte en subgrups especials de pacients (ancians, embarassades, lactants i menors de 6 anys). • No es poden barrejar a la mateixa xeringa amb altres insulines. • Major cost. 	<p>Eficàcia: anàlegs vs. convencionals:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Control de la HbA1c:</u> no hi ha diferències o aquestes no tenen rellevància clínica. • Reducció de les complicacions de la DM <u>a llarg termini:</u> sense dades. <p>Seguretat: anàlegs vs. convencionals:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Hipoglucèmies:</u> possible reducció en alguns estudis, en general de poca rellevància clínica.

HI HA DIFERÈNCIES ENTRE ELS ANÀLEGS?

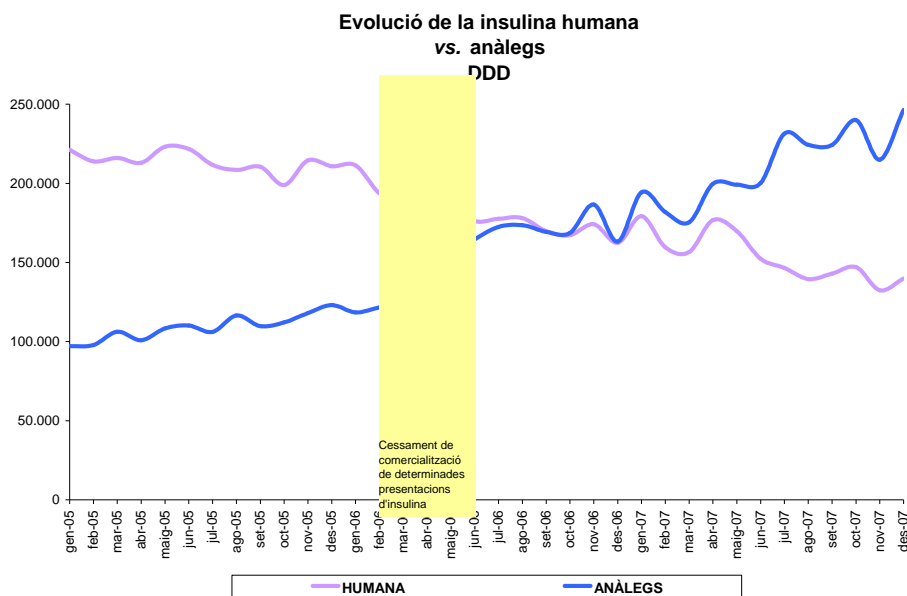
En un estudi de 52 setmanes en què es comparen les insulines detemir i glargina, en 582 pacients de DM tipus 2 sense tractament previ amb insulina la disminució de la HbA1c va ser similar, així com el risc d'hipoglucèmia, mentre que l'increment de pes va ser inferior per a la insulina detemir (3,0 kg vs. 3,9 kg). La dosi mitjana diària d'insulina glargina utilitzada va ser de 0,44 UI/KG, davant una dosi mitjana molt major d'insulina detemir, 0,78 UI/KG. En el braç de tractament amb la insulina detemir es varen administrar dues dosis diàries al 55 % dels pacients, mentre que en el d'insulina glargina es va emprar sempre una sola dosi diària.¹¹

En un altre estudi recent, que va incloure 320 pacients amb DM tipus 1, es varen obtenir resultats similars, llevat que no es varen observar diferències significatives en l'augment de pes al cap de 26 setmanes i que el percentatge de pacients que varen sofrir almenys un episodi d'hipoglucèmia nocturna (48,7 % vs. 52,6 %, p=0,046) o greu (1,9 % vs. 7,8 %, p=0,047) va ser inferior per a la insulina detemir, encara que no es varen trobar diferències en el risc d'hipoglucèmies totals ni en les confirmades al laboratori. Es varen utilitzar dues dosis diàries d'insulina detemir davant una d'insulina glargina.¹²

Quant als anàlegs de la insulina d'acció curta, no disposam d'estudis que demostrin diferències clíniques significatives entre aquests, ni en termes d'eficàcia ni de seguretat.^{13,14,15}

COM HAN REPERCUTIT ECONÒMICAMENT ELS NOUS ANÀLEGS?

La tendència cap a l'intercanvi de la insulina humana pels anàlegs és evident. El desembre de 2007 els anàlegs suposaven ja el 64 % del nombre total de dosis diàries definides (1 DDD = 40 UI) d'insulines consumides mitjançant recepta oficial del Sistema Nacional de Salut a les Illes Balears.

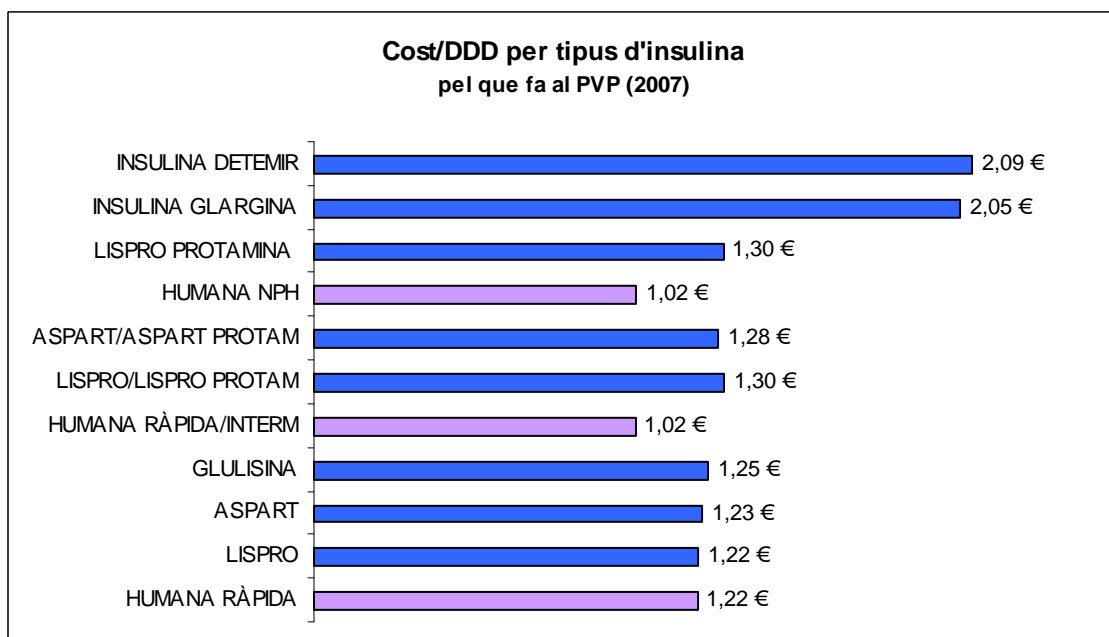
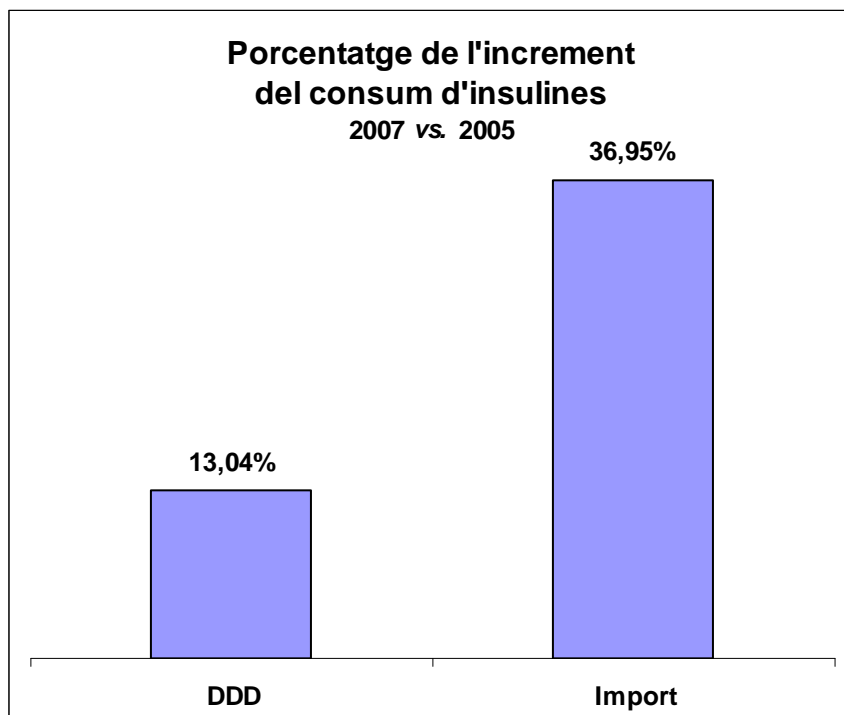


1 DDD = 40 UI

Dades de GAIA (Gestor de la Prestació Farmacèutica del Servei de Salut de les Illes Balears) el juny de 2008.

La retirada de determinades especialitats farmacèutiques d'insulina humana entre el febrer i el juny de 2006 va contribuir a potenciar l'intercanvi pels anàlegs, que ho són en gairebé tot llevat del preu, amb avantatges només en grups concrets de pacients.¹⁶ Cal demanar-se si el tractament que a hores d'ara segueixen els nostres pacients es basa només en decisions clíniques o està influït en gran manera per decisions comercials.

La repercussió en la factura farmacèutica també és clara: mentre que la quantitat d'insulina consumida en els dos darrers anys ha augmentat un 13 %, el cost (quant al PVP) ha augmentat gairebé tres vegades (37 %), cosa que en 2007 suposa a les Illes Balears 1.638.743,41 € més que en 2005.



1 DDD =40 UI
Dades de GAIA el juny de 2008.

CONCLUSIONS I LLOC EN LA TERAPÈUTICA

Els anàlegs de la insulina han mostrat una eficàcia similar a les insulines humanes en el control de la glucèmia. Tanmateix, a diferència d'aquestes, se'n desconeix la capacitat per reduir a llarg termini les complicacions micro i macrovasculars de la diabetis, objectiu principal del tractament.

Presenten discrets avantatges quant a l'administració, ja que el seu millor perfil farmacocinètic permet una administració més còmoda, amb anàlegs d'acció ràpida en relació amb les menjades i la possibilitat d'una administració única diària en el cas dels d'acció prolongada.

D'altra banda, sembla menor la incidència de les hipoglucèmies produïdes pels anàlegs, encara que en molts d'estudis no s'han presentat diferències o aquestes tenen poca rellevància clínica, sobretot en referir-se a les hipoglucèmies greus, que són les de que tenen més rellevància clínica. Per tant, el nombre de pacients que es beneficiaria d'aquest possible avantatge és limitat.

Tot això unit a un major cost i al desconeixement de la seguretat i efectivitat a llarg termini no aconsella l'ús indiscriminat dels anàlegs de la insulina en lloc de la insulina humana. Per tant, amb les dades disponibles fins a hores d'ara, els pacients amb un bon control de la glucèmia haurien de mantenir el mateix tractament amb la insulina convencional i només podria estar justificat l'ús dels anàlegs en els casos en què s'observi un mal control o que presentin episodis d'hipoglucèmia freqüents o greus.

Fernando Becerril. Servei de Farmàcia. Hospital Can Misses.
Margarita Prats. Servei de Farmàcia. Hospital de Formentera.
Carmen Pata. Servei de Farmàcia d'AP. Area de Salut d'Eivissa -Formentera.
Rafael Torres. Servei de Farmàcia d'AP. Area de Salut d'Eivissa -Formentera.

BIBLIOGRAFIA

1. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Apr 19;(2):CD003287. Review Reproducció d'una revisió Cochrane, traduïda i publicada a La Biblioteca Cochrane Plus, 2008, número 1.
2. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Apr 18;(2):CD005613. Review.
3. Oikinine R, Bernbum M, Mooradian D. A critical appraisal of the role of insulin analogues in the management of diabetes mellitus. *Drugs* 2005;65:325-340.
4. McMahon GT, Dluhy RG. Intention to Treat — Initiating Insulin and the 4-T Study. *N Eng J Med* 2007;357:1759-61.
5. Simpson D, McCormack PL, Keating GM, Lyseng-Williamson KA. Insulin Lispro - A Review of its Use in the Management of Diabetes Mellitus. *Drugs* 2007;67:407-434.
6. Fichas técnicas de diversas especialidades: Actrapid®, Novorapid®, Humalog®, Apidra®, Lantus®, Levemir®, Insulatard®, Mixtard®, Novomix®. En: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm> (consultat el 10/07/2008).
7. Aragón A, Oliván B, Manzano P, Lucas T. Las nuevas insulinas: revisión, información terapéutica del Sistema Nacional de Salud 2004;28:41-9.
8. Banerjee S, Tran K, Li H, Cimon K, Daneman D, et al. Short-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of costeffectiveness [Technology Report no 87]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2007. En: <http://cadth.ca/index.php/en/hta/reports-publications/search/publication/706> (consultat el 10/07/2008).

9. Tran K, Banerjee S, Li H, Cimon K, Daneman D, Simpson SH, Campbell K. Long-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of costeffectiveness [Technology Report number 92]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007. En: <http://cadth.ca/index.php/en/hta/reports-publications/search/publication/757> (consultat el 10/07/2008).
10. Bartley PC, Bogoev M, Larsen J, Philotheou A. Long-term efficacy and safety of insulin detemir compared to Neutral Protamine Hagedorn insulin in patients with Type 1 diabetes using a treat-to-target basal-bolus regimen with insulin aspart at meals: a 2-year, randomized, controlled trial. *Diabet Med* 2008;25:442-9.
11. Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C et al. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008;51:408-16.
12. Pieber TR, Treichel HC, Hompesch B, Philotheou A, Mordhorst L, et al. Comparison of insulin detemir and insulin glargine in subjects with Type 1 diabetes using intensive insulin therapy. *Diabet Med* 2007;24:635-42.
13. Weinzimer SA, Ternand C, Howard C, Chang CT, Becker DJ, et al. A randomized trial comparing continuous subcutaneous insulin infusion of insulin aspart versus insulin lispro in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:210-5.
14. Plank J, Wutte A, Brunner G, Siebenhofer A, Semlitsch B, et al. A direct comparison of insulin aspart and insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:2053-7.
15. Bode B, Weinstein R, Bell D, McGill J, Nadeau D, et al. Comparison of insulin aspart with buffered regular insulin and insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized study in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:439-44.
16. Cervera-Casino P, Royo-Garrido A. Análogos de insulina: un pequeño paso para el hombre, un gran "peso" para la sociedad. *Aten Primaria* 2006;37:363-4.