

# Nuevas insulinas basales

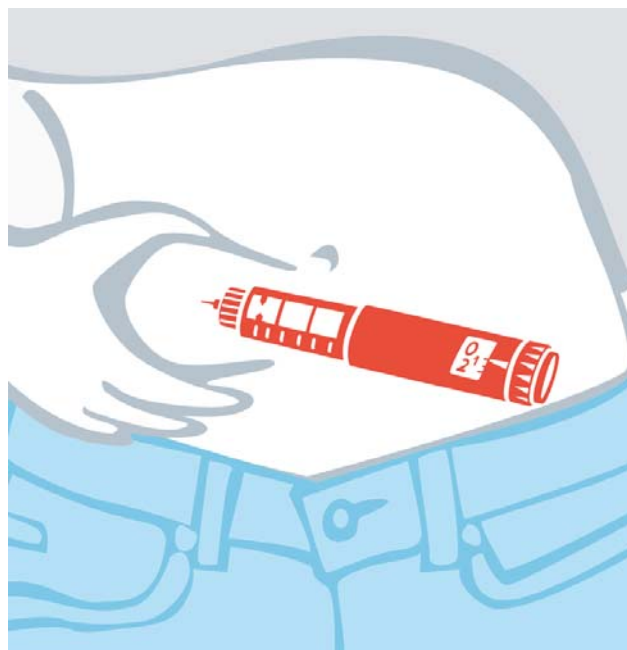
Sandro Corigliano<sup>1</sup>

Hace aún menos de un siglo, los médicos no sabían que causaba la Diabetes y por lo tanto no había tratamiento para esta enfermedad. El paciente promedio de la que hoy conocemos como Diabetes mellitus de tipo 1, no solía vivir más de algunas semanas o meses. El descubrimiento de la insulina en el año 1921 por dos jóvenes canadienses, Frederick Banting y Charles Best ha sido un hito con un significado clínico y terapéutico muy difícil de igualar en la historia de la medicina<sup>(1)</sup>. En el libro “El Descubrimiento de la Insulina”, Michael Bliss escribió: “Aquellos que vieron a los primeros pacientes diabéticos famélicos e incluso comatosos, recibir Insulina y retornar a la vida, asistieron a uno de los genuinos milagros de la medicina moderna”<sup>(2)</sup>. La terapia con insulina sigue siendo la única forma de tratar al paciente con Diabetes de tipo 1 y la forma certera de tratar la Diabetes de tipo 2 cuando todos los demás enfrentamientos terapéuticos fallan o el paciente diabético por cualquier causa presenta enfermedad severa o agudizada<sup>(3)</sup>.

Algunas limitaciones de su uso, son: el riesgo de hipoglicemia, la ganancia de peso, la oportunidad y duración de su efecto y la necesidad de administración parenteral. Es por estos motivos que a lo largo del tiempo se ha intentado conseguir formulaciones que se acerquen al requerimiento terapéutico ideal. Hace ya muchas décadas, tratando de replicar la secreción endógena fisiológica de las personas no diabéticas, se usa insulinas de acción prolongada o basal a las que se añade bolos de insulina de acción rápida y corta en los sujetos con Diabetes tipo 1 o que carezcan la falta de secreción de insulina por las células  $\beta$  del páncreas para suplir su necesidad para las comidas o para hacer correcciones cuando los niveles de glicemia excedan lo recomendado<sup>(4,6)</sup>.

Desde 1946, la insulina basal de uso predominante fue la Neutra Protamina Hagedorn (NPH). Sin embargo, su variabilidad de absorción desde el tejido subcutáneo, así como su perfil de tiempo de acción, con un pico de actividad entre 4 y 8 horas después de su administración, incrementa el riesgo de desarrollar hipoglicemia nocturna y entre comidas<sup>(4)</sup>.

A partir de la década de 1990, se trabajó con la tecnología de ADN recombinante que produjo modificaciones en la molécula de insulina que resultó en sus análogos solubles de acción prolongada que no requieren re-suspensión antes de su administración y tienen mejoras tanto en su perfil de farmacocinética como farmacodinámica al compararlos con la NPH<sup>(4,5)</sup>. La Insulina Glargina 100U/mL o U-100 (Lantus<sup>®</sup>, Sanofi, Francia) que se administra una vez al día fue el primer análogo de acción prolongada aprobado, en el año 2000, seguido por la Insulina Detemir (Levemir<sup>®</sup>, Novo Nordisk,



Dinamarca) que se administra una o dos veces al día, en el 2005. Ambas, comparadas con la insulina NPH tienen una menor incidencia de hipoglicemia nocturna debido a su tiempo de acción y a una reducida variabilidad glicémica<sup>(4,5)</sup>.

Últimamente dos insulinas basales de acción prolongada han sido introducidas al mercado farmacológico mundial y las tenemos en el Perú desde el presente año. Son la Insulina Degludec (Tresiba<sup>®</sup>, Novo Nordisc) y la Insulina Glargina 300 U/mL ó U-300 (Gla-300, Toujeo<sup>®</sup>, Sanofi). De ellas, con sus inéditos perfiles de acción comparadas con las insulinas basales de uso previo y de sus efectos clínicos (Tabla 1) nos ocuparemos a continuación.

Un tercer análogo de insulina basal se estuvo desarrollando prometedoramente en los últimos años: la Insulina Pegilada Lispro, pero fue discontinuada por razones de seguridad farmacológica pues durante los estudios para su uso se observó esteatosis hepática con elevación de enzimas además de cambios en el perfil de lípidos<sup>(6,8)</sup>.

Teniendo en cuenta que estamos mencionando las nuevas insulinas de acción basal, es muy probable que a corto plazo aparezcan en nuestro medio las insulinas biosimilares. Siendo la insulina un medicamento biológico y no de síntesis

<sup>1</sup> Médico Endocrinólogo. Clínica Anglo - Americana.

química, pues su fabricación proviene de organismos vivos o de parte de estos, no es susceptible de tener copias o "genéricos". Por esto, un medicamento que imite la síntesis farmacológica de una insulina debe demostrar un proceso para su obtención y pasar por pruebas de laboratorio y ensayos clínicos tan o más estrictos que los del medicamento original. En Norteamérica y Europa ya se comercializa la primera insulina biosimilar de la insulina glargina U-100. Su efecto clínico es similar y su ventaja debería ser que se comercialice a un menor precio que aumente el espectro de la sociedad que acceda a tratamiento. Su uso estará supeditado a que haya certeza de la seguridad y eficacia de su uso, debiendo vigilarse si hay diferencias en su estructura, pureza y resultado clínico. Los medicamentos biosimilares deberán ser sometidos a rigurosas regulaciones con pautas globalizadas y fármaco-vigilancia<sup>(30)</sup>.

### INSULINA GLARGINA U-300 (Gla-300)

La sustancia activa de la Insulina Gla-300 es la insulina glargina, que es producida en una cepa de laboratorio de

*Escherichia coli* no patógeno en la que se ha insertado el gen de la insulina humana ligeramente modificada. Difiere de la insulina humana regular en 2 aspectos: se ha sustituido el aminoácido asparagina de la posición A21 habiendo en su lugar una glicina y se añadido dos moléculas de arginina en la posición 30 que ocupa la treonina en el extremo carboxilo terminal de la cadena B. Estos cambios alteran el punto isoeléctrico de la molécula y mejoran su estabilidad<sup>(8)</sup>. Gla-300 tiene la misma estructura molecular, metabolismo y modo de protección (formación de precipitados subcutáneos) que la Gla-100, pero con una concentración 3 veces mayor y una tasa de redisolución reducida luego de la inyección. Los estudios con Clamp Euglicémico determinan que Gla-300 tiene un perfil farmacocinético (PK) y farmacodinámico (PD) más plano, constante y de mayor duración de acción comparada con Gla-100<sup>(4,9-11)</sup>.

Gla-300 permite administrar la misma cantidad de unidades de insulina que Gla-100 en un tercio de volumen (si se necesitara cambiar Gla-100 a Gla-300, se puede iniciar con la misma dosis). Esto permite utilizar una menor superficie de

Insulina	Inicio de Acción (horas)	Pico de Efecto (horas)	Vida media (horas)	Duración de Acción (horas)	Administración (horas)	Comentarios
NPH	1 - 2	4 - 8	4	12 - 16	Cada 12	Alta tasa de Hipoglicemia. Poca flexibilidad. Menor costo. Preferible para DM2, poco recomendable en DM1.
Glargina U - 100	1 - 1.5	Pico muy leve que no es notado, entre 8 - 12	12	24	Cada 24	Actual estándar de insulina. Dosis única diaria. Perfil farmacológico plano. Menos hipoglicemia que NPH. Droga clase C para embarazo. Riesgo de mitogénesis.
Insulina Detemir	1 - 1.5	Pico muy leve que no es notado entre 4 - 7	5 - 7	14 - 24	Cada 12 a 24	Generalmente 2 dosis diarias. Útil en casos de falla en glucogenolisis/gluconeogénesis. Menor variabilidad. Menor ganancia de peso. Sin riesgo de mitogénesis. Droga clase B para embarazo.
Insulina Glargina U - 300	2 (12 para alcanzar máxima acción)	Casi sin pico	19	32 - 36	Cada 24 ± 3	Perfil farmacológico plano. Mayor duración de efecto. Menos Hipoglicemia nocturna que Gla - 100. Mayor concentración permite disminuir volumen de administración en pacientes con altas dosis.
Insulina Degludec	0.5 - 1.5 (3 - 5 días para alcanzar estabilidad)	Casi sin pico	25	>26	Cualquier hora del día siguiente	Perfil farmacológico plano. Muy larga duración de efecto y estabilidad que permiten administrarla con gran flexibilidad de horario. Menos Hipoglicemia que Gla 100, sobre todo nocturna.

NPH: Neutral Protamine Hagedorn. U - 100: 100 unidades/ml. U - 300: 300 unidades/ml. Gla - 100:

Insulina Glargina U - 100, Gla - 300: Insulina Glargina U - 300, h: horas.

Adaptado de: Pettus J (6), Nasrallah SN (30), Standl E (32)

absorción para una misma dosis, lo que permite una liberación más lenta de la insulina<sup>(12)</sup>.

Una serie de estudios denominados EDITION fueron realizados para estudiar los efectos de la insulina Gla-300 en distintas poblaciones de pacientes<sup>(13-18)</sup>.

EDITION 1 incluye pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 usando insulina basal más insulina de acción corta prandial, demostrando no inferioridad de Gla-300 vs. Gla-100 en la mejora de la Hemoglobina glicosilada (HbA1c) en 6 meses de tratamiento e incluso con una ligera mejoría a 12 meses. Además, se observó una reducción en el porcentaje de pacientes que experimentaron más de 1 episodio de hipoglicemia nocturna severa confirmada (glicemia 70 mg/dL) o sintomática (definición de ADA). Las hipoglicemias en cualquier momento del día también fueron menores con Gla-300. En los primeros 6 meses del estudio hubo un incremento de peso y un incremento de dosis similares con Gla-300 y Gla-100<sup>(13,14)</sup>.

EDITION 2 estudió pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 que usaban previamente insulina basal e hipoglicemiantes orales y demostró eficiencia de Gla-300 en el control glicémico a 6 meses y luego en una extensión de otro semestre. Además, mostró menos porcentaje de sujetos que experimentaron 1 episodio de hipoglicemia nocturna y en cualquier momento del día. En EDITION 2, la ganancia de peso fue significativamente menor con Gla-300 vs. Gla 100. En los primeros 6 meses de tratamiento hubo un mayor incremento de dosis de insulina en el grupo con Gla-300<sup>(15,16)</sup>.

EDITION 3 fue realizado en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 que no habían usado insulina aún utilizándola en este estudio por primera vez y se demostró no inferioridad con Gla-300 comparada con Gla-100. En este estudio se observó sobre todo menos episodios de hipoglicemia entre las 6 am y las 10 am con Gla-300 (no así en la madrugada). Esto reflejaría una distribución más equitativa de la insulina, con menor variabilidad de efecto a lo largo del tiempo. Hubo tendencia a ganar menos peso con Gla-300 que con Gla-100 y se usó mayor dosis de insulina con Gla-300<sup>(17)</sup>.

EDITION 4 es un estudio para pacientes con Diabetes mellitus de tipo 1 y mostró control glicémico equivalente con Gla-300 y Gla-100, con menor ganancia de peso. Hubo menos incidencia de hipoglicemia nocturna solo en las primeras 8 semanas pero no a lo largo del tiempo hasta cumplir los 6 meses<sup>(18)</sup>.

Debido a la diferente concentración de unidades de insulina, con más unidades en menor volumen, para evitar la confusión con otras insulinas, Gla-300 está disponible solo en lapiceros que ajustan el volumen y dispensan adecuadamente el número de unidades de insulina y no en viales que habría que usar con jeringas, lo que crearía confusión. Los lapiceros de Gla-300 dan dosis similares número a número de unidades de insulina a las de Gla-100.

## INSULINA DEGLUDEC

Es una insulina acilada (incorporación de un ácido carboxílico en lugar de un grupo hidroxilo) de acción ultralarga cuya molécula es similar en su secuencia a la insulina humana excepto por la delección de treonina en B30 y a la presencia de un ácido glutámico que une una cadena de diácido graso de 16 carbonos al residuo de aminoácidos B29<sup>(19,20,21)</sup>. Tiene un mecanismo único de protracción. En la solución para inyección, donde hay presencia de fenol, degludec tiene una forma estable como un dihéxmero. Al inyectarse al tejido subcutáneo, el fenol se difunde dejando libres los dihémeros que con la presencia de zinc y cadenas laterales de ácidos grasos, se acoplan entre sí y forman cadenas solubles de multihémeros. El zinc al difundirse lentamente, también se disocia lentamente de los multihémeros, confiriendo una absorción lenta y estable a la absorción de los monómeros de insulina y una liberación constante independiente del flujo sanguíneo de la zona de inyección<sup>(20,21,6)</sup>. Los estudios de PK/PD muestran una muy larga duración de acción, con una vida media que excede las 25 horas, su efecto puede alcanzar hasta alrededor de 40 horas<sup>(19,31)</sup>. Una inyección diaria aplicada a una misma hora o a diferentes horas del día produce un estado estable caracterizado por un efecto prácticamente constante que no varía entre la aplicación de la inyección inicial y la siguiente<sup>(19)</sup>.

En ensayos clínicos, degludec tanto en Diabetes mellitus tipo 1 como tipo 2, ha demostrado estabilidad farmacocinética a las 24 horas de ser administrada, con una vida media aproximada de 25 horas (25.4 vs.12.5 comparada con Gla-100)<sup>(22,23)</sup>.

Hay cinco ensayos clínicos de fase 3 para investigar la insulina degludec llamados BEGIN: BEGIN Basal-Bolus T1<sup>(24)</sup>, BEGIN Basal-Bolus T2<sup>(25)</sup>, BEGIN FLEX<sup>(26)</sup>, BEGIN Flex T1<sup>(27)</sup> y BEGIN Once Long<sup>(28)</sup>. Según ellos, tanto en pacientes con Diabetes mellitus de tipo 1 como de tipo 2, se consigue reducciones de glucosa similares con degludec que con el estándar actual que es insulina glargina U-100, con la ventaja de tener menos eventos de hipoglicemia nocturna (definida como glucosa  $\leq$  56 mg/dL)<sup>(24-28)</sup>. La duración extendida de la insulina degludec permite una gran flexibilidad para aplicación de la insulina basal en diferentes horarios día a día. Los estudios han comparado dosis en horarios fijos vs diferentes horarios de aplicación<sup>(26,27)</sup> alternando mañanas y tardes y creando intervalos de aplicación de entre 8 y 40 horas, 1 vez al día y comparándolos con Gla-100 administrada fijamente a la misma hora todos los días.

Debido a su larga duración de acción, se pensó inicialmente que insulina degludec se podría administrar tres veces por semana; sin embargo esta forma de administración mostró un control glicémico inferior e incremento de riesgo de hipoglicemia al comparar con Gla-100 en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2<sup>(6,29)</sup>.

En resumen, contamos recientemente en nuestro medio con dos nuevas insulinas de acción basal, la insulina glargina

U-300 y la insulina degludec, cuya novedad es la distinta concentración en el caso de la primera y su forma de absorción tras ser administrada en forma subcutánea en la segunda, así como la mayor duración de efecto con mayor estabilidad y sin picos de efecto que dan una menor variabilidad glicémica.

Estas condiciones se reflejan en un control adecuado de la glicemia en situación de no inferioridad con las insulinas basales de uso previo, flexibilidad en el tiempo de aplicación de la siguiente dosis y menor riesgo de hipoglicemia sobre todo nocturna.

### Referencias bibliográficas

1. **Polonsky KS.** The Past 200 Years in Diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:1332-1340.
2. **Bliss M.** The Discovery of Insulin. (University of Chicago Press, 1984). 304 pgs.
3. **AAACE/ACE.** Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm 2016.
4. **Owens DR.** Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, 2016;12(8):977-987
5. **Owens DR.** Diabetes Metab Res Rev 2014;30:104-119.
6. **Pettus J, Santos Cavaíola T, Tamborlane WV, Endelman S.** The past, present and future of basal insulins. *Diabetes Metab Res Rev* 2015. wileyonlinelibrary.com DOI:10.1002/dmrr.2763)
7. **Eli Lilly.** Lilly ends basal insulin Peglispro development program. Press release; 2015 Dec 4. <https://Investor.lilly.com/release/detail.cfm?ReleaseID=945541>)
8. **Bolli GB, Owens DR.** Insulin glargine. *Lancet.* 2000;356:443-445.
9. **Tillner J, Bergmann K, Teichert L, et al.** Euglycemic clamp profile of new insulin glargine U300 formulation in patients. With type 1 diabetes (T1DM) is different from glargine U100 (Abstract). *Diabetes* 2013;62:A920-P
10. **Dahmen R, Bergmann K, Lehman A, et al.** New insulin glargine U300 formulation evens and prolongs steady state PK and PD profiles during euglycemic clamp in patients with type 1 diabetes (T1DM) (Abstract). *Diabetes* 2013;62:A113.
11. **Becker RHA, Dahmen R, Bergmann K, Lehmann A, Jax T, Heise T.** New Insulin Glargine 300 Units\*mL-1 provides a More Even Activity Profile and prolonged Glycemic Control al Steady State Compared With Insulin Glargine 100 Units\*mL-1. *Diabetes care* 2015;38:637-643.
12. **Shiramoto M, Eto T, Irie S, Fukuzaki A, Teichert L, Tillner J, Takahashi Y, Koyama M, Dahmen R, Heise T, Becker RH.** Single-dose new insulin glargine 300 U/ml provides prolonged, stable glycaemic control in Japanese and European people with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015;17(3):254-260.
13. **Riddle MC, Bolli GB, Ziemer M, Muehlen-Bartmer I, Bizet F, Home PD, et al.** New Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Glargine 100 Units/mL in People With Type 2 Diabetes Using Basal and Mealtime Insulin: Glucose Control and Hypoglycemia in a 6-Month Randomized Controlled Trial (EDITION 1). *Diabetes Care* 2014;37:2755-2762.
14. **One-year sustained** glycaemic control and less hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml compared with 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal plus mealtime insulin: the EDITION 1 12-month randomized trial, including 6-month extensión. *Diabetes Obes Metab* 2015. Doi:10.1111/dom.12472
15. **Yki-Järvinen H, Bergenstal RM, Bolli GB, et al.** Less nocturnal hypoglycemia and weight gain with new insulin glargine 300 U/ml vs 100 U/ml; 1-year results in people with type 2 diabetes using basal insulin + OADs (EDITION 2) (abstract). *Diabetologia* 2014; 57(Suppl 1): S387.
16. **Yki-Järvinen H, Bergenstal RM, Ziemer M, Wardecki M, Muehlen-Bartmer I, Boelle E, Riddle MC, et al.** New Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Glargine 100 Units/mL in People With Type 2 Diabetes using oral agents and basal insulin: Glucose control and hipoglicemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2). *Diabetes Care* 2014;37:3235-3243.
17. **Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, et al.** New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). *Diabetes Obes Metab* 2015;17(4):386-394.
18. **Home PD, Bergenstal RM, Riddle MC, et al.** New Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Glargine 100 Units/mL in People With Type 1 Diabetes: A Randomized, Phase 3a, Open-Label Clinical Trial (EDITION 4) *Diabetes care* 2015 DOI: 10.2337/dc15-0249.
19. **Gough SC, Harris S, Woo W, Davies M.** Insulin degludec: overview of a novel ultra long-acting basal insulin. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(4):301-309.
20. **Kaira S, Baruah MP, Niazi AK.** Degludec: a novel basal insulin. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov* 2012;6(1):18-23.
21. **Kaira S.** Insulin degludec: a significant advancement in ultralong-acting basal insulin. *Diabetes Ther* 2013;4(2):167-173. Doi:10.1007/s13300-013-0047-6.
22. **Heise T, Hermanski L, Nosek L, Feldman A, Rasmussen S, Haahr H.** Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin galrgine under steady-state conditions in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2012;14(9):859-864. Doi:10.1111/j.1463-1326.1326.2012.1326.1326.2012.1326.2012.01627.x.)
23. **Heise T, Nosek L, Böttcher SG, Hastrup H, Haahr H.** Ultra-long-acting insulin degludec has a flat and stable glucose-lowering effect in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2012;14(10):944-950.
24. **Heller S, Buse J, Fisher M, et al.** Insulin degludec, an ultralongacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus T1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet* 012;379(9825): 1489-1497.
25. **Garber AJ, King AB, Del Prato S, et al.** Insulin degludec, an ultralongacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus T2) a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet* 2012;379(9825): 1498-1507.
26. **Meneghini L, Atkin SL, Gough SC, et al.** The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: a 26 week randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes care* 2013;36(4):858-864 (BEGIN Flex).