

Efecto de las distintas insulinas en la glucemia posprandial

Francisco Javier Ampudia-Blasco

Unidad de Referencia de Diabetes. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario. Valencia

INTRODUCCIÓN

Reducir la hiperglucemia posprandial es esencial para alcanzar los objetivos glucémicos, tanto en diabetes mellitus tipo 1 (DM1) como en diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Desde el punto de vista epidemiológico, la hiperglucemia posprandial se ha asociado con mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares y de muerte cardiovascular¹. Sin embargo, los estudios de intervención realizados hasta la fecha no han podido confirmar que una reducción preferente de la hiperglucemia posprandial sea más beneficiosa que otras estrategias focalizadas en la reducción de la hiperglucemia basal¹. Además, la hiperglucemia posprandial excesiva se asocia con mayor variabilidad glucémica², y esta, con un mayor riesgo de hipoglucemias^{3,4}. En consecuencia, para alcanzar los objetivos glucémicos minimizando el riesgo de hipoglucemia es necesario un control concomitante de la hiperglucemia posprandial.

Monnier fue el primero que describió la importancia relativa de la hiperglucemia posprandial en relación con los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), en pacientes con DM2 en tratamiento con dieta o agentes orales⁵. Con una HbA_{1c} cerca del objetivo (<7,3 %), la contribución relativa de la hiperglucemia posprandial es al menos del 70 %. En pacientes con mal control glucémico y valores de HbA_{1c} superiores al 9,3 %, la hiperglucemia posprandial es responsable del 40 % de la carga glucémica. Por tanto, reducir la hiperglucemia posprandial junto con la hiperglucemia basal es clave para alcanzar/mantener los objetivos de HbA_{1c}.

La insulina es el fármaco más eficaz para el tratamiento de la hiperglucemia. En pacientes con DM1, el tratamiento intensivo con múltiples dosis de insulina o infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) es de elección. En la DM2, el deterioro progresivo de la función β pancreática hará necesaria en algún momento la introducción de la insulina para reestablecer la normoglucemia. En estos pacientes, el tratamiento con insulina debe iniciarse cuando el tratamiento combinado de agentes orales con/sin agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 no es suficiente para alcanzar o mantener los ob-

jetivos del control glucémico, habitualmente con una HbA_{1c} > 7,0-7,5 %^{6,7}. En nuestro entorno, la insulinización se inicia con la adición de la insulina basal al tratamiento oral previo⁸⁻¹⁰. Con el tiempo, a pesar de la mejora inicial, el control glucémico se deteriora, lo que hará necesaria la introducción de dosis suplementarias de insulina prandial con la intención de controlar la hiperglucemia posprandial¹¹.

FISIOLOGÍA DE LA SECRECIÓN DE INSULINA EN LAS COMIDAS

Entre comidas (período interprandial) y durante la noche, insulina y glucagón se secretan a un ritmo casi constante para mantener los niveles de glucemia estables, entre 80 y 126 mg/dl^{12,13}. La producción endógena de glucosa, principalmente por parte del hígado (90 %), es clave en la homeostasis de la glucosa. Tras la ingesta, los niveles de glucosa en sangre aumentan rápidamente y alcanzan un pico máximo aproximadamente 1 hora después, pero nunca mayor de 140 mg/dl¹⁴.

La primera fase de secreción de insulina, que ocurre tan pronto como a los 5 minutos del inicio de la ingesta, evita una elevación excesiva de la glucemia tras la ingesta¹⁵. La insulina previamente sintetizada en la célula β y almacenada en los gránulos de secreción se libera a la circulación en respuesta al incremento de la glucemia. Posteriormente, en una segunda fase, la insulina producida *de novo* se secreta a un ritmo más lento y de forma más prolongada. Después de 2-3 horas, dependiendo del tamaño y composición de la comida, los niveles de glucosa retornan a los valores interprandiales habituales. En consecuencia, la inhibición precoz de la producción hepática de glucosa durante la primera fase de secreción es crítica para el control de la hiperglucemia posprandial¹⁶.

Dado que la insulina se libera directamente al sistema portal, el hígado está expuesto a concentraciones de insulina entre 2 y 3 veces superiores a las de la circulación periférica¹⁷. El aumento brusco de los niveles de insulina durante la

primera fase de secreción, al incrementar de forma crítica la ratio insulina/glucagón en el sistema portal, resulta crucial en la supresión de la producción hepática de glucosa y también en el aumento de captación de glucosa por los tejidos periféricos.

Desde el descubrimiento de la insulina en 1921, el tratamiento con insulina ha evolucionado considerablemente intentando emular la secreción fisiológica de insulina. El desarrollo de mejores insulinas basales, para el control interprandial y nocturno, y de insulinas prandiales, para el control posprandial, ha sido imparable. En el caso de las insulinas prandiales o de acción rápida, la velocidad en la absorción de la insulina desde el tejido subcutáneo es clave para la supresión precoz de la producción hepática de glucosa y el aumento temprano de captación periférica de glucosa, y con ello para el mejor control de la glucemia posprandial.

PRIMERA GENERACIÓN DE ANÁLOGOS DE INSULINA DE ACCIÓN RÁPIDA (LISPRO, ASPART Y GLULISINA)

El desarrollo de los análogos de insulina por bioingeniería genética ha permitido optimizar el tratamiento insulínico y corregir algunas de las limitaciones de las insulinas disponibles hasta ese momento. La insulina regular humana (IRH), primera insulina prandial disponible, tiene un inicio de acción lento, un pico de acción atenuado de 2-4 horas y una duración hasta de 8 horas (tabla 1 y figura 1). Para conseguir un aceptable control posprandial, se recomendaba su administración entre 30 y 45 minutos antes de la ingesta¹⁸.

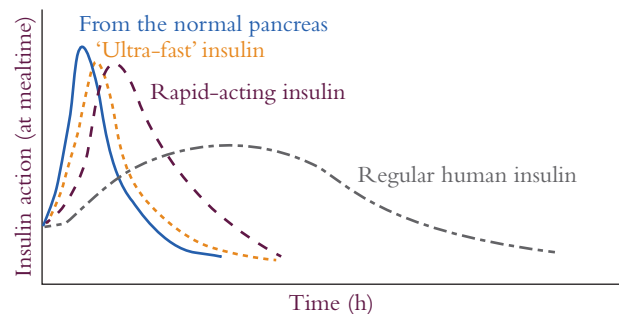
Los análogos de insulina de acción rápida (AIAR) de primera generación (lispro, aspart y glulisina), que aparecieron a mitad de los años noventa, se desarrollaron para reproducir mejor la secreción fisiológica de insulina con las comidas, que es rápida, potente y de corta duración (figura 1)^{19,20}. Estructuralmente, la insulina lispro presenta una inversión de los aminoácidos lisina y prolina, que ocupan en la IRH la posición B29 y B28, respectivamente. Esta inversión se traduce en un cambio conformacional que dificulta la formación de dímeros y hexámeros, incluso en presencia de zinc. En el caso de la insulina asparta, la sustitución de prolina por ácido aspártico (con cargas negativas) en la posición B28 da lugar a una menor tendencia a la agregación de las moléculas de insulina en presencia de zinc. Finalmente, en la insulina glulisina la sustitución de asparragina por lisina en la posición B3 y de lisina por ácido glutámico en la posición B29 favorece la mayor formación de monómeros tras la administración subcutánea. En conjunto, estos cambios estruc-

Tabla 1. Insulinas disponibles en España*

Insulina	Inicio	Pico	Duración eficaz
Faster aspart	4-5 min	~30-35 min	2-3 h
Lispro, aspart o glulisina	~9-10 min	45-75 min	2-4 h
IRH	~30 min	2-4 h	5-8 h
NPH	~2 h	6-10 h	10-16 h
Detemir	~2 h	Sin pico	12-20 h
Glargina	~2 h	Sin pico	20-24 h
Glargina de 300 UI	~2-4 h	Sin pico	24-30 h
Degludec	~2-4 h	Sin pico	Hasta 42 h

* En esta tabla no se incluyen las insulinas premezcladas. Actualmente en España existen diversos preparados de insulinas premezcladas dependiendo de la proporción de análogo de insulina de acción rápida (25 % lispro/75 % NPL, 50 % lispro/50 % NPL, 30 % aspart/70 % NPA, 70 % aspart/30 % NPA). Las mezclas previas con IRH están en desuso; queda tan solo una variedad disponible (30 % IRH/70 % NPH).
Faster aspart: *faster-acting insulin aspart*; IRH: insulina regular humana; NPA: *neutral protamine aspart*; NPL: *neutral protamine lispro*; NPH: *neutral protamine Hagedorn*.

Figura 1. Perfil de acción de los diferentes tipos de insulina prandial (insulina regular humana, análogo de insulina de acción rápida de primera generación y *faster-acting insulin aspart*) frente a la secreción fisiológica de insulina. Modificada de Home²⁰



turales favorecen la disociación precoz de las moléculas de insulina en dímeros y monómeros, lo que se traduce en una absorción facilitada tras la administración en el tejido celular subcutáneo.

Los AIAR lispro, aspart y glulisina tienen propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas bastante similares²¹⁻²⁴. En general, la inyección de los AIAR provoca una concentración máxima mayor y en la mitad de tiempo que la IRH (tabla 1 y figura 1)²⁵. Bruttomesso et al.²⁶ demostraron que la lispro reducía de forma más precoz y transitoria la producción hepática de glucosa frente a la IRH, con una mayor reducción de la glucemia posprandial y menor hiperinsulinemia tardía. En la tabla 1 se recogen los aspectos más relevantes de la farmacología de los AIAR.

Desde un punto de vista práctico, los AIAR, frente a la IRH, reducen más eficazmente las excursiones glucémicas posprandiales (diferencia entre la glucemia preprandial y la glucemia posprandial de 1,5-2 horas) y disminuyen el riesgo de hipoglucemia tardía (antes de la siguiente ingesta)²⁵. Además, por lo conocido hasta la fecha, la rapidez de acción de los AIAR permite una administración justo antes de la ingesta o incluso después, frente a la IRH, que requiere una administración 30-45 minutos antes de las comidas²⁷.

Diversos metanálisis en los que se han comparado los AIAR de primera generación con la IRH (tanto en pacientes con DM1 como con DM2) han demostrado un control glucémico global (HbA_{1c}) similar o mejor con los AIAR y menor riesgo de hipoglucemias, especialmente nocturnas^{28,29}. Más recientemente, otro metanálisis, con AIAR de primera generación frente a IRH en pacientes con DM1 focalizado en el control posprandial y en el riesgo de hipoglucemia, demostró un mejor control de la glucemia posprandial con los AIAR (-19,44 mg/dl; intervalo de confianza [IC] del 95 %: de -21,49 a -17,39; 5031 pacientes; $I^2 = 69$ %), menor riesgo de hipoglucemias totales (0,93; IC del 95 %: 0,87-0,99; 6235 pacientes; $I^2 = 81$ %), de hipoglucemias nocturnas (0,55; IC del 95 %: 0,40-0,76; 1995 pacientes; $I^2 = 84$ %) y de hipoglucemias graves (0,68; IC del 95 %: 0,60-0,77; 5945 pacientes; $I^2 = 0$ %)¹⁹. La reducción de HbA_{1c} fue también significativa, aunque de poca magnitud (-0,13 %; IC del 95 %: de -0,16 a -0,10; 5204 pacientes; $I^2 = 73$ %)¹⁹. Esta circunstancia se ha asociado al uso de insulina *neutral protamine Hagedorn* como insulina basal, y no análogos de insulina de acción prolongada, en muchos de los estudios evaluados²⁷.

En pacientes en tratamiento con ISCI, los AIAR de primera generación frente a IRH consiguen un mejor control de la glucemia posprandial, especialmente después del desayuno (-29,34 mg/dl; IC del 95 %: de -30,78 a -27,72), con un riesgo de hipoglucemia comparable y una tendencia a reducción de HbA_{1c} ³⁰. Asimismo, durante el embarazo, lispro y aspart son insulinas seguras, con una eficacia comparable a la de la IRH^{30,31}. En población pediátrica, los AIAR también son seguros y, aunque tienen una eficacia comparable a la de la IRH, permiten una mayor flexibilidad en el momento de administración en un tipo de paciente con frecuentes conductas erráticas^{30,32}.

SEGUNDA GENERACIÓN DE ANÁLOGOS DE INSULINA DE ACCIÓN RÁPIDA (FASTER-ACTING INSULIN ASPART)

Desde la disponibilidad de los sistemas de monitorización continua de glucosa, se ha comprobado que el control de glucemia posprandial con los AIAR de primera genera-

ción dista mucho de ser ideal. Diversos estudios, diseñados para evaluar el momento óptimo de administración de los AIAR de primera generación, han demostrado que un bolo administrado 20 minutos antes del inicio de la ingesta es el que mejor controla el ascenso de la glucemia posprandial, frente a la inyección justo antes o 20 minutos después³³. Por tanto, para controlar mejor la glucemia posprandial, son necesarias insulinas con una absorción más rápida (ultrarrápidas) que permitan la inyección justo antes de la ingesta o incluso al terminar, sin afectar al control glucémico.

En los últimos años se han intentado diversas aproximaciones para acelerar la acción de la insulina, como nuevas vías de administración (insulina inhalada), cambios en la formulación (con aditivos como el ácido etilendiaminotetraacético/ácido cítrico, niacinamida y otros) o modificaciones en el sitio de inyección (parches de calor local). La *faster-acting insulin aspart* (faster aspart) es un ejemplo de reformulación de la insulina asparta y se ha desarrollado con la finalidad de conseguir una absorción subcutánea acelerada.

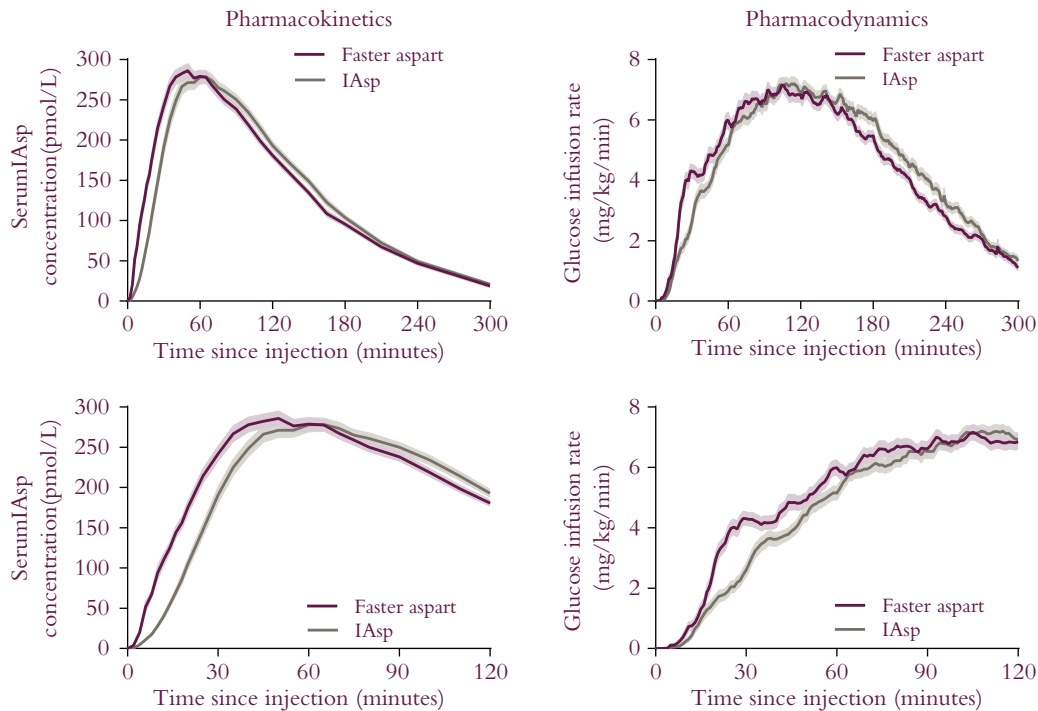
Faster-acting insulin aspart

La faster aspart es una nueva formulación de aspart, y la primera insulina prandial de una nueva generación de insulinas ultrarrápidas (AIAR de segunda generación). Contiene dos nuevos excipientes: niacinamida (vitamina B₃) y L-arginina³⁴. La niacinamida acelera la formación de monómeros en un 35 % y facilita el acceso de estos a los capilares del tejido subcutáneo³⁵, mientras que la L-arginina, un aminoácido natural, actúa como agente estabilizante³⁴. Además, la niacinamida parece aumentar el flujo sanguíneo localmente, lo que puede contribuir también a una absorción subcutánea acelerada.

Los estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos en DM1 confirman que la faster aspart es detectable en sangre a los 4 minutos, dos veces más rápido que la aspart, y que en los primeros 30 minutos presenta niveles de insulina circulante dos veces superiores y un 74 % mayor efecto hipoglucemiante que la aspart, manteniendo una exposición total similar (tabla 1 y figura 2)³⁶. Estas ventajas son incluso mayores cuando la faster aspart se administra mediante ISCI³⁷.

Esta absorción acelerada de faster aspart es consistente, con independencia de la dosis utilizada (0,1, 0,2 y 0,4 UI/kg)^{36,38}, y se ha confirmado con independencia de la edad y la raza. Utilizando un *clamp* con tres isótopos trazadores diferentes, se confirmó que la faster aspart consigue una supresión mayor y más precoz que la aspart de la producción hepática de glucosa en la primera hora tras la ingesta³⁹.

Figura 2. Perfil farmacocinético y farmacodinámico tras la administración subcutánea de 0,2 UI/kg de *faster-acting insulin aspart* (faster aspart) o aspart en pacientes con diabetes mellitus 1³⁶. Los perfiles farmacocinéticos se expresan como media de concentración de faster aspart y aspart durante 5 horas (arriba) o 2 horas (abajo) tras la inyección. Los perfiles farmacodinámicos se expresan como media del efecto hipoglucemiante durante 5 horas (arriba) o 2 horas (abajo). La zona sombreada indica el error estándar de la media. Modificada de Heise et al.³⁶



Los estudios clínicos de fase 3, en pacientes con DM1 y DM2, están dentro del programa Onset. Este programa incluye cuatro estudios de fase 3a (Onset 1-4)⁴⁰⁻⁴³ y tres estudios de fase 3b (Onset 5, 7 y 8) en poblaciones especiales (ISCI, niños y adolescentes), todavía pendientes de finalizar o publicar. Onset 1 y 2 fueron estudios de no inferioridad frente a comparador activo⁴⁰⁻⁴², y Onset 3, de superioridad frente a placebo en la DM2⁴³. Onset 4 fue un estudio de compatibilidad de faster aspart en ISCI⁴⁴. En todos estos estudios el ajuste de la dosis de faster aspart se realizó según la glucemia preprandial de la comida siguiente y no con el valor de la glucemia posprandial de la ingesta en el momento de la inyección.

En Onset 1 se aleatorizaron pacientes con DM1 (1:1:1) a un tratamiento doble ciego (faster aspart frente a aspart) o faster aspart posprandial (abierto), en combinación con insulina detemir, durante 26 semanas⁴⁰. Al finalizar este período, hubo una fase de extensión de 26 semanas adicionales para documentar la eficacia y seguridad a largo plazo⁴¹. La faster aspart preprandial disminuyó la HbA_{1c} de forma significativa (un -0,15 % a 26 semanas, un -0,10 % a 52 semanas), con una reducción significativa de la glucemia posprandial a 1 y 2 horas (26 semanas, 1 hora: -21,21 mg/dl [IC del 95 %: de -29,65 a -12,77]; 2 horas: -12,01 mg/dl [IC del 95 %:

de -23,33 a -0,70]), sin aumentar las hipoglucemias graves ni confirmadas y sin cambios de peso significativos^{40,41}. En aquellos pacientes que ajustaron las dosis de faster aspart según el contenido de carbohidratos de la comida, la reducción de HbA_{1c} fue mayor.

Onset 2 fue un estudio doble ciego, paralelo, en pacientes con DM2 mal controlados, en tratamiento previo con glargina de 100 UI y metformina, que fueron aleatorizados a faster aspart o aspart antes de comidas durante 26 semanas⁴². La faster aspart demostró una eficacia comparable en la reducción de HbA_{1c}, sin aumento del riesgo de hipoglucemias graves o confirmadas y sin cambios ponderales significativos. Sin embargo, la faster aspart fue mejor que la aspart en la reducción de la glucemia posprandial a 1 hora (-27,9 mg/dl), pero no a las 2 horas.

Onset 3 fue un estudio aleatorizado, abierto, paralelo, de 18 semanas de duración, en el que se comparó la faster aspart frente a placebo, en pacientes con DM2 en tratamiento con diversas insulinas basales (detemir, glargina de 100 UI o *neutral protamine Hagedorn*)⁴³. La faster aspart confirmó su superioridad con una reducción significativa de la HbA_{1c} (-0,94 %) y de la glucemia posprandial en todas las comidas (glucemia capilar a las 2 horas, -44,6 mg/d [IC del 95 %: de

-52,7 a -36,6]). Como era esperable, frente a la optimización con insulina basal, con faster aspart hubo un aumento discreto en las hipoglucemias confirmadas y de peso.

RECOMENDACIONES PARA INICIAR Y OPTIMIZAR EL TRATAMIENTO CON FASTER-ACTING INSULIN ASPART

Los objetivos del tratamiento con insulina son la reducción de la hiperglucemia hasta los objetivos de control glucémico sin incrementar en exceso el riesgo de hipoglucemia. El tratamiento con insulina requiere una intensificación de la educación diabetológica y la necesidad de la monitorización de las glucemias.

Para identificar hiperglucemia posprandial, lo primero es monitorizar la glucemia en el período posprandial. Para ello es recomendable hacer perfiles glucémicos de 6-7 puntos, incluyendo glucemias preprandiales y posprandiales a los 90 minutos de terminar la ingesta, o bien utilizar monitorización continua de glucosa. En segundo lugar, si el paciente no está controlado suficientemente, se debe optimizar tanto el control de la hiperglucemia basal como el de la hiperglucemia posprandial. En este caso, en pacientes con DM1 con múltiples dosis de insulina o con ISCI (bomba de insulina), será necesario adelantar el momento de administrar el bolo o seleccionar otra insulina prandial con una absorción más rápida, como la faster aspart. En los pacientes con DM2, se debe seleccionar aquellos fármacos orales que en combinación reducen la hiperglucemia posprandial. Si el paciente lleva tratamiento con agentes orales e insulina basal, se han de introducir insulinas prandiales para reducir la hiperglucemia posprandial de forma escalonada. En estos pacientes, la faster aspart reduce aún más la glucemia posprandial que los AIAR de primera generación (lispro, aspart o glulisina).

Sin lugar a dudas, la faster aspart representa un avance notable en la insulino terapia prandial. La mayor rapidez en absorción se traduce en un mayor efecto hipoglucemiante en las primeras 2 horas y, en consecuencia, en un mejor control de la glucemia posprandial sin aumentar el riesgo de hipoglucemia tardía, antes de la comida siguiente. Todo ello permite administrarse la insulina justo antes de la ingesta o

incluso hasta 20 minutos de su inicio, con un mejor control de la glucemia posprandial. Los ensayos clínicos demostraron una eficacia comparable o superior en la reducción de la HbA_{1c} frente a aspart, tanto en DM1 como en DM2. Sin embargo, dado que el ajuste de las dosis se realizó en función de la glucemia preprandial de la comida siguiente, según mi experiencia, tras haber tratado a un amplio número de pacientes con faster aspart, una dosificación más apropiada basada en la glucemia posprandial (a los 90 minutos tras la ingesta) se traduce en una mayor eficacia en la reducción de la HbA_{1c}.

Finalmente, aunque en los ensayos clínicos se emplearon las mismas dosis de insulina prandial al transferir los pacientes a faster aspart, en mi opinión es recomendable reducir aproximadamente en un 10 % la dosis o ratio insulina/ración previa del paciente y aumentar en una proporción similar la dosis de insulina basal. Si el paciente tenía previamente un mal control glucémico (HbA_{1c} > 8,5-9 %), ante la sospecha de que las dosis de insulina utilizadas son insuficientes, es posible que no sea necesario hacer el ajuste de faster aspart recomendado previamente.

En conclusión, la faster aspart es la insulina prandial de referencia en el momento actual para el mejor control de la hiperglucemia posprandial, y cuando sea necesario el uso de una insulina prandial puede utilizarse también desde el inicio.

PUNTOS CLAVE

- Reducir la hiperglucemia posprandial es esencial para alcanzar los objetivos glucémicos.
- La inhibición precoz de la producción hepática de glucosa es crítica para el control de la hiperglucemia posprandial.
- El control de glucemia posprandial con los AIAR de primera generación (lispro, aspart y glulisina) dista mucho de ser ideal.
- Con faster aspart, la mayor rapidez en absorción se traduce en un mayor efecto hipoglucemiante en las primeras 2 horas y en un mejor control de la glucemia posprandial.