



Revisión

Nuevas insulinas en la diabetes tipo 1



Jordi Mesa

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 2 de abril de 2014

Aceptado el 10 de abril de 2014

On-line el 4 de septiembre de 2014

Palabras clave:

Diabetes mellitus

Insulina basal

Análogo de insulina

Insulina degludec

Insulina glargina

RESUMEN

Transcurrido casi un siglo desde el descubrimiento de la insulina, sigue siendo en la actualidad la base del tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus de tipo 1. Aunque los progresos en la síntesis de nuevas formulaciones han sido notables, el perfil fisiológico de la insulina es aún distinto del que se obtiene con las preparaciones disponibles en la actualidad. En la última década, la incorporación a la práctica clínica de los análogos de insulina ha permitido mejorar de forma importante el control glucémico de los diabéticos y ha facilitado la generalización de las pautas bolo/basal, las más fisiológicas hasta estos momentos. A pesar de las ventajas de los análogos basales, en muchas ocasiones las glucemias oscilan considerablemente cuando se utilizan en forma de inyección única diaria, y es por ello que se han seguido investigando nuevas moléculas que mejoren las existentes, especialmente en cuanto a duración y para evitar la presencia de hipoglucemias, el factor limitante fundamental de las pautas intensificadas. En el presente artículo se revisan los datos disponibles referentes a los nuevos análogos de insulina basal, la insulina degludec, la insulina lispro pegilada y la insulina glargina U300, y de las nuevas formulaciones actualmente en fase de desarrollo.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

New insulin types in type 1 diabetes mellitus

ABSTRACT

Since its discovery almost a century ago, insulin remains the mainstay of treatment of patients with type 1 diabetes mellitus. Although progress in the synthesis of new formulations has been remarkable, the physiological profile of insulin is still different from that observed with preparations available nowadays. In the last decade, the introduction into clinical practice of insulin analogues has allowed significantly improvement in glycemic control and has facilitated the spread of basal/bolus patterns, the most physiological ones until now. Despite the benefits of basal analogues, glycemia often varies considerably when used as a single daily injection and this is why new molecules have been further investigated. Improvement has been achieved especially in terms of duration and rate of hypoglycemia, the main limiting factor of intensive therapy. This article reviews the available data concerning the new basal insulin analogues, degludec, pegylated lispro and glargine U300, and new formulations currently under development.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La administración subcutánea de insulina sigue siendo la base del tratamiento de los pacientes afectados de una diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) y cuyo objetivo fundamental es controlar la glucemia de la forma más fisiológica posible¹.

Desde que se dispone de insulina, hace ya más de 90 años, se han producido numerosos avances en su producción, purificación, formulación y en el modo de administrarla. La primera insulina basal producida, la protamina-cinc, fue desarrollada en la década de 1930 y seguida 20 años más tarde por las insulinas lenta y NPH. Ambas insulinas fueron ampliamente utilizadas durante décadas, y al mismo tiempo se avanzó fundamentalmente en la reducción de su inmunogenicidad. En la década de 1990 hubo un interés renovado en la prolongación de la acción de la insulina basal al

Correo electrónico: jmesa@vhebron.net<http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2014.04.024>

0025-7753/© 2014 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

relacionarse el deficiente control glucémico con las complicaciones microvasculares. El estudio *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT)^{2,3} demostró que una intensificación del tratamiento con insulina a fin de aproximarse lo máximo posible a la normalización de la glucemia, evaluada mediante la reducción de los valores de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), reducía el riesgo de desarrollar complicaciones secundarias y se enlentecía su progresión en los que ya las presentaban. Si hasta entonces las pautas se basaban en una o 2 inyecciones diarias de insulina de acción intermedia con suplementos preprandiales de insulina de acción rápida, a partir del DCCT se generalizaron las denominadas pautas intensificadas, que se han demostrado más efectivas para lograr un óptimo control.

Las insulinas basales, caracterizadas por una lenta y progresiva absorción y una larga duración de su acción, imitan la secreción fisiológica del páncreas y proporcionan un mejor control glucémico global, reduciendo la hiperglucemia preprandial matinal y las hipoglucemias.

La aplicación de la tecnología de recombinación de ADN desde mediados de la década de 1980 permitió el desarrollo de distintos análogos de insulina, cuyas características les confieren beneficios adicionales sobre las insulinas empleadas anteriormente.

Las insulinas basales disponibles actualmente son los análogos de larga duración glargina y detemir, así como la clásica insulina humana de acción intermedia NPH.

La insulina glargina (IGla) fue desarrollada mediante bioingeniería para lograr una molécula con una menor solubilidad a pH fisiológico, que al inyectarse como una solución ácida forma un precipitado en el espacio subcutáneo, permitiendo de este modo una menor velocidad de absorción⁴. En el año 2003 fue autorizada para su uso la insulina detemir, cuyo perfil de acción es similar al de la IGla, pero a diferencia de esta logra su efecto prolongado mediante su unión a la albúmina⁵.

Ambos análogos basales se han mostrado no inferiores a la insulina NPH, y mientras que esta se administra como precipitado, aquellos logran una absorción retardada por otros mecanismos. Con los análogos se evita el riesgo de resuspensión incompleta de la formulación antes de su inyección y, por lo tanto, se elimina el efecto farmacodinámico de la variabilidad inyección a inyección.

El beneficio terapéutico de ambas insulinas basales ha sido bien establecido, produciendo un mayor efecto prolongado, con un menor pico y variabilidad que la clásica NPH, siendo actualmente estándares en el manejo del paciente diabético. Generalmente su perfil permite administrarlos una vez al día y con menor riesgo de hipoglucemias⁶⁻⁸. Algunos análisis coste/beneficio no han sido favorables a los análogos actuales, fundamentalmente por su elevado coste, pero a pesar de ello representan en estos momentos más del 80% del mercado de insulinas^{9,10}.

A pesar de las ventajas de estos análogos basales, en muchas ocasiones las glucemias oscilan considerablemente cuando se utilizan en forma de única inyección diaria, y es por ello que se han seguido investigando nuevas moléculas. El objetivo de estos análogos de insulina basal de última generación es conseguir un tratamiento que aporte insulina de forma continua, estable y predecible durante al menos 24 h, con una menor variabilidad, una baja incidencia de hipoglucemias y con la posibilidad de ser incluidos en premezclas^{11,12}.

En el presente artículo se revisan los datos disponibles de los nuevos preparados de insulina próximos a ser comercializados o bien en fase de desarrollo (tabla 1), cuyo objetivo es mejorar los existentes en el sentido de lograr un constante y predecible efecto sobre la glucemia, y también las nuevas formulaciones de análogos tanto de acción rápida como lenta.

Insulina degludec

Es el primer análogo de insulina ultralento del que hay más datos disponibles y al que en enero de 2013 la *European Medicines Agency* (EMA, «Agencia Europea del Medicamento») concedió la autorización, estando próxima su comercialización en España. La molécula de insulina degludec (IDeg) conserva la secuencia de aminoácidos de la insulina humana con la excepción de la eliminación de treonina en la posición B30 (TrB30) y la adición de una cadena de 16 carbonos unida a la lisina en la posición B29 (LisB29) de la cadena B de la insulina a través de un enlace con ácido glutámico^{13,14}. En su formulación farmacéutica contiene fenol y cinc, formando un dihexámero soluble y estable, pero tras su inyección comienzan a asociarse entre sí, formando largas cadenas de multihexámeros y creando un depósito subcutáneo. Al irse dispersando el cinc, estas estructuras se disocian lentamente en unidades más pequeñas, dando como resultado una liberación lenta de monómeros activos en el torrente circulatorio. El proceso es lento y progresivo, de perfil plano y sin picos, produciendo un efecto estable sobre la regulación de la glucosa.

Farmacocinética y farmacodinamia

Su vida media es de aproximadamente 25 h y no está relacionada con la dosis administrada. Con una inyección diaria se alcanza el estado de equilibrio en aproximadamente 3 días. Las propiedades farmacológicas de IDeg se han estudiado en voluntarios sanos y en sujetos con DM1 y diabetes mellitus de tipo 2 (DM2). Todos los estudios confirman un aumento de la duración de su acción en comparación a IGla, así como una importante disminución de la variación interdiaria de la respuesta⁷.

Tabla 1
Nuevas insulinas en fase de estudio o desarrollo

Insulina	Patente	Duración	Características	Fase/estado
<i>Nuevos análogos</i>				
Degludec	Novo Nordisk	Lento	Dos modificaciones de la cadena β de la insulina	Autorización EMA
LY2605541	Eli Lilly	Lento	Insulina lispro pegilada	Fase III
Glargina U300	Sanofi	Lento	Insulina glargina a mayor concentración	Fase III
<i>Nuevas formulaciones</i>				
Insulina PH20	Halozyme Therapeutics	Rápido	Insulina regular con hialuronidasa recombinante	Fase II
Linjeta	Biodel	Rápido	Insulina humana regular con EDTA y ácido cítrico	Fase II. Suspendido
Basal BIOD-Ajustable	Biodel	Lento	Nueva formulación de insulina glargina	Fase I
LY2963016	Eli Lilly	Lento	Insulina glargina biosimilar	Fase III
MK-1293	MSD	Lento	Insulina glargina biosimilar	Fase III
FT-105	Flame Tech	Lento	Insulina unida a vitamina E y poliglutamato	Fase I
BIOD-Smart Basal	Biodel	Lento	Insulina glargina, glucosa oxidasa y peroxidasa	Preclínica
Glartus	Wockhardt	Lento	Nueva formulación de insulina glargina	Fase I

EDTA: ethylenediaminetetraacetic acid («ácido etilendiaminotetraacético»); EMA: *European Medicines Agency* («Agencia Europea del Medicamento»).

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3798678>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3798678>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)