



# AVANCES EN DIABETOLOGÍA

www.elsevier.es/avdiabetol



## ACTUALIZACIÓN SOBRE EL USO DE INSULINA ASPART EN PACIENTES CON DIABETES. VENTAJAS ADICIONALES EN DIFERENTES CONTEXTOS CLÍNICOS

### Introducción

F. Javier Ampudia-Blasco

Unidad de Referencia de Diabetes, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España

El tratamiento con insulina es obligado en la diabetes tipo 1 y, en ocasiones, necesario en los pacientes con diabetes tipo 2. El objetivo del tratamiento debe ser la reducción de la hiperglucemia hasta los objetivos de control glucémico, sin incrementar en exceso el riesgo de hipoglucemia. En los últimos años, gracias a la bioingeniería genética, se ha impulsado el desarrollo de nuevas insulinas o análogos de insulina (de acción prolongada y de acción rápida), con la intención de flexibilizar el tratamiento insulínico y corregir algunas de las limitaciones de las únicas insulinas disponibles hasta hace unos años, la insulina NPH (*neutral protamine Hagedorn*) y la insulina regular humana (IRH).

Los análogos de insulina de acción rápida (AIAR) intentan reproducir la secreción endógena de insulina rápida, potente y de corta duración, que ocurre tras la ingesta en los individuos no diabéticos<sup>1</sup>. La inyección de los AIAR resulta en un pico máximo de insulina mayor y en la mitad de tiempo en comparación a la IRH<sup>2</sup>. En consecuencia, los AIAR reducen más eficazmente las excursiones glucémicas posprandiales (diferencia entre la glucemia preprandial y la glucemia posprandial de 1,5-2 h), así como la incidencia de hipoglucemia tardía (antes de la siguiente ingesta)<sup>2</sup>. Adicionalmente, la rapidez de acción de los AIAR permite una administración justo antes de la ingesta o incluso después, circunstancia particularmente apreciada por los pacientes, frente a la IRH que requiere una administración 30-45 min antes de las comidas<sup>1</sup>.

Entre los distintos AIAR disponibles destaca la insulina aspart por haber sido evaluada durante más de 10 años en di-

ferentes contextos clínicos. Estructuralmente, la insulina aspart presenta una sustitución de prolina por ácido aspártico (con cargas negativas) en la posición B28. Este cambio resulta en una menor tendencia a la agregación de las moléculas de insulina en presencia de zinc, lo que dificulta la formación de dímeros y hexámeros, acelerando el proceso de absorción tras la inyección en el tejido celular subcutáneo. Este monográfico pretende acercar al lector, de una manera resumida y estructurada, los datos más recientes en relación con la insulina aspart. Aspart presenta ciertas diferencias respecto a otros AIAR en la estructura química y en la formulación. Estos cambios pueden ser importantes en determinados contextos clínicos donde la estabilidad fisicoquímica de la molécula resulta crítica, como en el tratamiento con perfusión subcutánea de insulina (ISCI).

Otro aspecto importante a destacar es que aspart ha sido estudiada en diferentes poblaciones y en distintos contextos clínicos. Esta visión ampliada sobre aspart se desarrolla extensamente en esta monografía. En pacientes pediátricos, diversos estudios indican que aspart puede administrarse después de las comidas, con un control glucémico similar a la inyección preprandial, excepto en el desayuno<sup>3</sup>. Adicionalmente, aspart ha sido evaluada en pacientes pediátricos en tratamiento con ISCI demostrando una eficacia y seguridad similar a lispro<sup>4</sup>. Aspart también se ha estudiado en pacientes con diabetes gestacional y pregestacional. En pacientes gestantes con diabetes tipo 1, estudios recientes con aspart demuestran una tendencia a menor frecuencia de hipoglucemias graves, menos partos prematuros y peso al

Correo electrónico: Francisco.J.Ampudia@uv.es

nacimiento más bajo en comparación con IHR<sup>6</sup>. El riesgo de hipoglucemias disminuyó aún más cuando aspart se inició en el período pregestacional<sup>6</sup>. Finalmente, en pacientes con diabetes gestacional, un estudio preliminar demuestra que aspart también consigue un mejor control de las excursiones glucémicas que la IHR<sup>7</sup>.

En pacientes con diabetes tipo 1, aspart reduce la glucemia posprandial y el riesgo de hipoglucemia nocturna frente a la IHR, en combinación (ambas) con insulina NPH<sup>8</sup>. En pacientes con diabetes tipo 2 avanzada, el uso combinado de aspart con insulina detemir (terapia bolo-basal) consiguió excelentes resultados a los 3 años de seguimiento, con un  $\approx 60\%$  de los pacientes con una  $HbA_{1c} < 7\%$ . También la adición escalonada de insulina aspart al tratamiento previo con insulina basal (detemir), comenzando por la comida principal o la que produce la mayor excursión glucémica, permite conseguir excelentes resultados en estos pacientes<sup>10</sup>.

Respecto al uso hospitalario de aspart, aunque todavía hay pocos datos, algunos estudios sugieren que esta insulina puede, en combinación con insulina basal, acelerar la normalización de la hiperglucemia, disminuir el riesgo de hipoglucemia y reducir la estancia hospitalaria<sup>11</sup>. Finalmente, aunque no hay datos clínicos publicados acerca del uso de aspart en pacientes mayores, los estudios de farmacocinética y farmacodinamia en pacientes  $\geq 65$  años demuestran que aspart mantiene su perfil característico de AIAR, de forma similar al demostrado en pacientes más jóvenes<sup>12</sup>. Asimismo, las ventajas farmacocinéticas de aspart no se ven alteradas significativamente con el deterioro de la función renal o hepática<sup>13</sup>.

En resumen, esta monografía sobre la insulina aspart ayudará al lector interesado a profundizar sobre los datos más recientes y relevantes de este AIAR. Aspart presenta una mayor estabilidad fisicoquímica que otros AIAR (lispro, glulisina), lo cual es de interés para los clínicos interesados en terapia con ISCI. Adicionalmente, aspart se ha evaluado con éxito en diferentes poblaciones y distintos contextos clínicos. Como AIAR, la rápida absorción y corta duración de su efecto hipoglucemiante permiten incrementar la flexibilidad y las posibilidades en el ajuste de dosis, con seguridad y en todos los grupos de edad.

## Conflicto de intereses

El Dr. Ampudia-Blasco ha recibido honorarios de charlas y/o consultoría de Abbott, Bristol-Myers-Squibb, GSK, LifeScan, Lilly, Madaus, MannKind Corp., Medtronic, Menarini, Merck Farma y Química, S.A., MSD, Novartis, Novo Nordisk,

Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Schering-Plough y Solvay. Ha participado en ensayos clínicos financiados total o parcialmente por Astra-Zeneca, Bayer, GSK, Life-Scan, Lilly, MSD, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis y Servier.

## Bibliografía

1. Ampudia-Blasco FJ, Rosenstock J. Estrategias de insulización en la diabetes mellitus tipo 2. *Av Diabetol.* 2008;24:7-20.
2. Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med.* 2005;352:174-83.
3. Danne T, Aman J, Schober E, et al. A comparison of postprandial and preprandial administration of insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26:2359-64.
4. Weinzimer SA, Ternand C, Howard C, 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.
5. Mathiesen E, Kinsley B, Amiel SA, et al. Maternal glycemic control and hypoglycemia in type 1 diabetic pregnancy: a randomized trial of insulin aspart versus human insulin in 322 pregnant women. *Diabetes Care.* 2007;30:771-6.
6. Heller S, Damm P, Mersebach H, et al. Hypoglycemia in type 1 diabetic pregnancy: role of preconception insulin aspart treatment in a randomized study. *Diabetes Care.* 2010;33:473-7.
7. Pettitt DJ, Ospina P, Howard C, Zisser H, Jovanovic L. Efficacy, safety and lack of immunogenicity of insulin aspart compared with regular human insulin for women with gestational diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2007;24:1129-35.
8. Heller SR, Colagiuri S, Vaaler S, et al. Hypoglycaemia with insulin aspart: a double-blind, randomised, crossover trial in subjects with type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2004;21:769-75.
9. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;361:1736-47.
10. Meneghini L, Mersebach H, Kumar A, Svendsen AL, Hermansen K. Comparison of 2 intensification regimens with rapid-acting insulin aspart in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by once-daily insulin detemir and oral antidiabetes drugs: the step-wise randomized study. *Endocr Pract.* 2011;17:727-36.
11. Muñoz C, Villanueva G, Fogg L, et al. Impact of a subcutaneous insulin protocol in the emergency department: Rush Emergency Department Hyperglycemia Intervention (REDHI). *J Emerg Med.* 2011;493-8.
12. Krones R, Schütte C, Heise T. The rapid-acting properties of insulin aspart are preserved in elderly people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11:41-4.
13. Holmes G, Galitz L, Hu P, Lyness W. Pharmacokinetics of insulin aspart in obesity, renal impairment, or hepatic impairment. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;60:469-76.