



AVANCES EN DIABETOLOGÍA

www.elsevier.es/avdiabetol



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

Insulina aspart en pacientes de edad avanzada

Francisco Miguel Gómez Trujillo

Centro Diabetológico Beafrañin, Fuengirola, Málaga, España

PALABRAS CLAVE

Insulina;
Aspart;
Anciano;
Diabetes;
Análogo;
Hipoglucemia;
Variabilidad

KEYWORDS

Insulin;
Aspart;
Elderly;
Diabetes;
Analogue;
Hypoglycaemia;
Variability

Resumen

La insulina aspart aporta una serie de ventajas en su farmacocinética y farmacodinamia que la hacen una opción muy atractiva para su empleo en los pacientes de edad avanzada. La edad avanzada *per se* es uno de los factores que favorecen las hipoglucemias en el paciente insulínizado. Otros factores diferenciadores de la población anciana diabética insulínizada son: la polimedicación y el deterioro de la función renal y del nivel cognitivo.

© 2012 Sociedad Española de Diabetes. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Insulin aspart in the elderly

Abstract

Insulin aspart offers some pharmacokinetic and pharmacodynamic advantages that make it a first option in elderly patients with diabetes. Advanced age *per se* is a risk factor for hypoglycemia. Other key issues in elderly patients with diabetes receiving insulin are concomitant polydrug therapies, progressive kidney damage and cognitive impairment.

© 2012 Sociedad Española de Diabetes. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

La diabetes en los pacientes de edad avanzada

La diabetes adquiere una importancia especial en los pacientes de edad avanzada debido a su elevada prevalencia, su impacto y las dificultades en su manejo. Se estima que un 20% de los mayores de 65 años en Estados Unidos ha sido diagnosticado de diabetes¹. En España, el estudio Di@betes. es muestra cifras de prevalencia aún más alarmantes². Así,

entre los 61 y los 75 años el 18,7% de las mujeres y el 24,8% de los varones presentan diabetes conocida, y en los mayores de 75 años las cifras correspondientes son el 23,2 y el 20,7% respectivamente. Considerando la diabetes conocida y desconocida, entre los 61 y los 75 años la prevalencia es del 29,8% en las mujeres y del 42,4% en los varones, porcentajes que en los mayores de 75 años ascienden al 41,3 y al 37,4% respectivamente².

Correo electrónico: centrod diab@yahoo.es

Los pacientes ancianos con diabetes suelen presentar una enfermedad más evolucionada y complicada³. Se ha descrito una incidencia de cardiopatía isquémica y de ictus de 181,5 y 126,2 por 1.000 personas/año, respectivamente, y una mortalidad también más elevada que la de los pacientes más jóvenes⁴. En pacientes ancianos con diabetes es muy frecuente la presencia de comorbilidades de relevancia clínica, como la nefropatía (36,7%), la insuficiencia renal (31,5%), los antecedentes de infarto de miocardio (20,2%) y la insuficiencia cardíaca (17,9%), que suponen un reto para su manejo clínico⁵.

Por todo ello, no es de extrañar que la Estrategia en Diabetes del Sistema Nacional de Salud haya establecido entre sus objetivos promover la implantación en las comunidades autónomas de protocolos de actuación específicos para el tratamiento y seguimiento de la diabetes mellitus en ancianos⁶.

Tratamiento con insulina en pacientes diabéticos de edad avanzada: el papel de la insulina aspart

La inmensa mayoría de los pacientes ancianos con diabetes presenta una diabetes de tipo 2, y la mayoría de ellos requiere o requerirá tratamiento con insulina para conseguir o mantener los objetivos de control glucémico.

La insulina aspart es un análogo de la insulina humana de acción rápida con una serie de propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas que le confieren, además de las ya comentadas en otros apartados de esta monografía para la población general u otras poblaciones, algunas ventajas particulares en su uso clínico en la población diabética de edad avanzada⁷. Aunque en algunos estudios comparando la insulina regular humana y la insulina aspart no se apreciaron diferencias significativas entre ambas, tanto en la población anciana como en población general^{8,9}, actualmente la mayoría de publicaciones admiten un perfil diferenciado en la farmacocinética y farmacodinamia de ambas insulinas que se traduce en mejor control glucémico con una menor variabilidad, lo que conlleva un número más bajo de hipo e hiperglucemias con insulina aspart para unos valores de glucemias medias equiparables¹⁰⁻¹² y un mejor control metabólico si administramos ambas insulinas en la misma forma (preprandial)¹³. Además se ha demostrado un perfil más favorable de riesgo cardiovascular en algunas poblaciones que compensaría (coste-efectividad) su precio algo más elevado^{14,15}. En un estudio de farmacocinética y farmacodinamia aleatorizado, doble ciego y cruzado frente a insulina regular humana realizado en 19 pacientes diabéticos de 65 años o más sometidos a pinzamiento normoglucémico, se confirmó que las propiedades de aspart en pacientes más jóvenes se mantenían en los ancianos; la insulina aspart presentaba una absorción más rápida, un menor tiempo para alcanzar la actividad máxima y una duración de acción más corta⁷. Este rápido comienzo de acción le permite proporcionar una respuesta más fisiológica a las comidas que la insulina humana¹⁶; en pacientes ancianos, esto les confiere la capacidad de adaptarse a los diferentes esquemas de comidas o retrasos en ellas, tan frecuentes en el marco de las residencias de ancianos u otros centros para el cuidado a largo plazo de estos pacientes¹⁷.

Tabla 1 Factores que pueden condicionar el manejo del paciente diabético de edad avanzada

- Mala situación económica
- Mayor aislamiento social y soledad
- Frecuencia elevada de depresión o trastorno cognitivo
- Residencia en un centro de la tercera edad
- Mayor dependencia de cuidadores formales o informales
- Polifarmacia
- Fragilidad y esperanza de vida limitada
- Comorbilidades significativas que limitan la capacidad para controlar por sí mismos la medicación, y reconocer o manejarse ante una hipoglucemia

Tomada de Sinclair 2006¹⁹.

Con gran frecuencia, el paciente de edad avanzada tiene una serie de connotaciones que debemos tener en cuenta a la hora de prescribirle cualquier tratamiento farmacológico, y más aún si hablamos de prescribir una pauta de insulino-terapia¹⁸. Algunos de los factores que pueden condicionar la forma de afrontar el tratamiento de los pacientes diabéticos ancianos se resumen en la tabla 1¹⁹. Tienen especial importancia y comentaremos más detenidamente, el mayor riesgo de hipoglucemias asociado a la polimedicación, la reducción de la función renal y el declinar cognitivo de estos pacientes, situaciones que pueden estar interrelacionadas.

Hipoglucemia

Los pacientes ancianos con diabetes son más proclives tanto a la hiperglucemia como, especialmente, a la hipoglucemia²⁰. Debemos tener presente (tabla 1) que la edad avanzada es, junto con el uso concomitante de secretagogos u otras medicaciones, el patrón de comidas irregular, la duración de la diabetes, el ejercicio, la insensibilidad a las hipoglucemias, el consumo excesivo de alcohol, las enfermedades intercurrentes, el hipotiroidismo, la insuficiencia renal, la delgadez y la insuficiencia suprarrenal o hipofisaria entre otros, un factor mayor para favorecer las hipoglucemias^{21,22} y, de hecho, en estos pacientes, en casos de diabetes de novo, se reduce la dosis de insulina de inicio en la mayoría de protocolos hospitalarios de manejo de la diabetes²³. La aparición de hipoglucemia puede desencadenar otros eventos como las caídas que se añaden al incremento de la morbilidad y mortalidad en estos pacientes²⁴, y afecta al grado de satisfacción con el tratamiento²⁵ que, a su vez, condiciona el cumplimiento con la medicación.

Tras los estudios UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) y DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) se consideraba que para cualquier paciente diabético lo ideal era alcanzar una glucosa media, estimada por la hemoglobina glicada (A_{1c}), lo más baja posible, ya que así se reducía el número de complicaciones micro y macrovasculares a corto y largo plazo^{26,27}. Sin embargo, los grandes estudios epidemiológicos ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study)²⁸, ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation)²⁹ y VADT (Veterans

Affairs Diabetes Trial)³⁰ pusieron de manifiesto que esto no era aplicable para los pacientes diabéticos de muchos años de evolución o de edad avanzada, ya que a partir de unos valores de control ($A_{1c} < 7\%$) se incrementaba la mortalidad, lo que se ha confirmado en otras publicaciones^{31,32}. Este incremento en mortalidad con hemoglobinas glicadas más bajas se atribuyó al mayor número de hipoglucemias y a la relación de las hipoglucemias con las alteraciones del ritmo y la conducción cardíacas³³.

En relación con las hipoglucemias, aunque no ha sido estudiado específicamente en ancianos, en pacientes adultos la insulina aspart ha demostrado un perfil de acción más fisiológico que la insulina regular y un menor número de hipoglucemias, tanto en pautas de bolo-basal como en pautas con insulinas premezcladas³⁴. En pacientes adultos con diabetes tipo 1 que recibían insulina NPH en el momento de acostarse, la administración justo antes de las comidas de insulina aspart redujo las excursiones hiper e hipoglucémicas en comparación con la insulina humana³⁵.

Polimedicación

El paciente diabético anciano normalmente es un paciente pluripatológico y polimedicado, por lo que, desde un punto de vista práctico, es importante escribir la medicación y posología prescrita de forma que sea fácilmente legible por el paciente; además, en el caso de la insulina, las escalas de corrección y las pautas de modificación de dosis deben darse por escrito y comprobar que el paciente y/o su cuidador las entienden.

La polimedicación incrementa el riesgo de interacciones y efectos adversos, entre los que destacan la hipoglucemia y las caídas³⁶. La insulina aspart no tiene interacciones significativas con otras medicaciones. No obstante debe tenerse en cuenta que la utilización concomitante de insulinas con algunos fármacos como fibratos, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, fluoxetina y salicatos, entre otros, incrementa el riesgo de hipoglucemias. Por otra parte, la administración de insulinas con corticoides, diuréticos, simpaticomiméticos, hormonas tiroideas, estrógenos, progestágenos o antipsicóticos atípicos puede disminuir el efecto de la insulina y aumentar los valores plasmáticos de glucosa. Finalmente, la utilización con bloqueadores beta, litio o alcohol puede tanto aumentar como reducir los efectos de la insulina sobre los valores de glucosa. La administración concomitante con insulina de fármacos antiadrenérgicos como bloqueadores beta, clonidina o reserpina, puede hacer que estos pacientes tengan dificultad para percibir las hipoglucemias, ya que estos fármacos reducen e incluso pueden hacer desaparecer sus signos y síntomas.

También de uso frecuente en esta población son los corticoides, bien de forma crónica (asma, enfermedades autoinmunes, etc.) bien por períodos limitados (neuralgias, zóster, alergias, etc.). Según tipo, dosis, vía de administración, etc. habrá que pautar los autocontroles y las escalas de corrección apropiadas a los desequilibrios glucémicos que la terapia con esteroides va a condicionar.

Finalmente, pero de menor relevancia clínica por su uso menos frecuente o su menor efecto sobre la glucemia son la utilización concomitante con algunos antihipertensivos (tiazidas), estroprogestágenos, interferón, pentamidina, xantinas y psicotropos.

Disminución de la función renal

El paciente diabético insulizado necesita cada vez menos insulina por kilogramo de peso conforme se reduce la función renal. Con la edad se produce una disminución fisiológica de la capacidad de filtración glomerular que puede verse acrecentada por la diabetes (nefropatía diabética) u otras condiciones frecuentes en el paciente anciano (litiasis, hipertensión, infecciones urinarias crónicas, uropatía obstructiva, fármacos nefrotóxicos, etc.). En función de la capacidad de filtrado glomerular se pueden reducir los requerimientos de insulina hasta en un 40-50% lo que aumenta el riesgo de hipoglucemias si no se adaptan las dosis a unos requerimientos de insulina cada vez menores³⁷. La farmacocinética y farmacodinamia de la insulina aspart ha sido investigada en 18 pacientes con diabetes tipo 1 que presentaban distintos grados de insuficiencia renal. En este estudio³⁸, cada paciente recibió una inyección subcutánea única de insulina aspart seguida de una comida estandarizada. Los resultados mostraron que no hubo diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos clave (C_{max} , $t_{1/2}$ o AUC_{0-360}) entre los pacientes con función renal normal y los que presentaban distintos grados de insuficiencia renal, concluyendo los autores que la insuficiencia renal no afecta a la farmacocinética de insulina aspart de forma clínicamente significativa.

Con el alargamiento de la esperanza de vida es esperable un mayor número de ancianos con discapacidad mental que en estadios iniciales, cuando el paciente es aún autosuficiente, puede condicionar las pautas de alimentación y actividad física. Hay estudios con insulina aspart que demuestran una mínima afectación del control glucémico si administramos la insulina prandial después de las comidas, lo que es importante en este tipo de pacientes tan volubles^{12,39,40}.

En pacientes con antidiabéticos orales y fracaso secundario del páncreas, se han conseguido excelentes valores de control glucémico, con algoritmos sencillos de titulación que son ideales para este tipo de pacientes y/o sus cuidadores⁴¹.

Conclusiones

La insulina aspart es una insulina de acción rápida que aporta ventajas en el paciente diabético anciano por su menor riesgo de hipoglucemias y por facilitar la consecución de los objetivos de control glucémico, pese a la coincidencia en estos pacientes de factores como la polimedicación o el deterioro de la función renal y del nivel cognitivo.

Conflicto de intereses

El autor realiza ponencias y colabora como asesor científico con las siguientes compañías farmacéuticas: Lilly, MSD, Novartis, NovoNordisk Pharma y Sanofi-Aventis.

Bibliografía

1. CDC, Center for Disease Control and Prevention. Percentage of Civilian, Noninstitutionalized Population with Diagnosed

- Diabetes by Age, United States, 1980-2009 [consultado 10-1-2012]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/prev/national/figbyage.htm>.
2. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55:88-93.
 3. Hornick T, Aron DC. Managing diabetes in the elderly: go easy, individualize. *Cleve Clin J Med*. 2008;75:70-8.
 4. Bertoni AG, Krop JS, Anderson GF, Brancati FL. Diabetes-related morbidity and mortality in a national sample of U.S. elders. *Diabetes Care*. 2002;25:471-5.
 5. Suh DC, Kim CM, Choi IS, Plauschinat CA. Comorbid conditions and glycemic control in elderly patients with type 2 diabetes mellitus, 1988 to 1994 to 1999 to 2004. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56:484-92.
 6. Vázquez JA, coordinador. *La estrategia en diabetes del Sistema Nacional de Salud*. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007.
 7. Kroner R, Shütte C, Heise T. The rapid-acting properties of insulin aspart are preserved in elderly people with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2009;11:41-4.
 8. Meneilly GS. A comparison of insulin aspart and regular insulin in elderly patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2007;9:754-5.
 9. Tamás G, Marre M, Astorga R, Dedov I, Jacobsen J, Lindholm A; Insulin Aspart Study Group. Glycaemic control in type 1 diabetic patients using optimised insulin aspart or human insulin in a randomised multinational study. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2001;54:105-14.
 10. Hirsh IB. Insulin analogues. *New Eng J Med*. 2005;352:174-83.
 11. Home PD, Lindholm A, Riis A. For the European Insulin Aspart Study Group, Insulin Aspart vs. human insulin in the management of long-term blood glucose control in Type 1 diabetes mellitus: a randomised controlled trial. *Diabet Med*. 2000;17:762-70.
 12. Raskin P, Guthrie RA, Leiter L, Riis A, Jovanovic L. Use of insulin aspart, a fast-acting insulin analog, as the meal-time insulin in the management of patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23:583-8.
 13. Pala L, Mannucci E, Dicembrini I, Potella CM. A comparison of mealtime insulin aspart and human insulin in combination with metformin in type 2 diabetes patients. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2007;78:132-5.
 14. Pollock RF, Valentine WJ, Flgaard T, Nishimura H. The cost effectiveness of rapid-acting insulin aspart compared with human insulin in type 2 diabetes patients: an analysis from the Japanese third-party payer perspective. *Journal of Medical Economics*. 2011;14:36-46.
 15. Lloyd A, Townsend C, Munro V, Twena N, Nielsen S, Holman A. Cost-effectiveness of insulin aspart compared to human insulin in pregnant women with type 1 diabetes in the UK. *Curr Med Res Opin*. 2009;25:599-605.
 16. Home PD, Barriocanal L, Lindholm A. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel rapid-acting insulin analogue, insulin aspart, in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 1999;55:199-203.
 17. Haas LB. Optimizing insulin use in type 2 diabetes: role of basal and prandial insulin in long-term care facilities. *J Am Med Dir Assoc*. 2007;8:502-10.
 18. Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol*. 2003;38:843-53.
 19. Sinclair AJ. Special considerations in older adults with diabetes: meeting the challenge. *Diabetes Spectrum*. 2006;19:229-33.
 20. Oiknine R, Mooradian AD. Drug therapy of diabetes in the elderly. *Biomed Pharmacother*. 2003;57:231-9.
 21. Amiel SA, Dixon T, Mann R, Jameson K. Hypoglycaemia in type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*. 2008;25:245-54.
 22. Cryer PE. Mechanisms of sympathoadrenal failure and hypoglycemia in diabetes. *J Clin Invest*. 2006;116:1470-3.
 23. Leahy JL. Insulin management of diabetic patients on general medical and surgical floors. *Endocr Pract*. 2006;12:86-90.
 24. Chelliah A, Burge MR. Hypoglycaemia in elderly patients with diabetes mellitus: causes and strategies for prevention. *Drugs Aging*. 2004;21:511-30.
 25. Brod M, Cobden D, Lammert M, Bushnell D, Raskin P. Examining correlates of treatment satisfaction for injectable insulin in type 2 diabetes: lessons learned from a clinical trial comparing biphasic and basal analogues. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2007;5:8.
 26. Murray P, Chune GW, Raghavan VA. Legacy effects from DCCT and UKPDS: what they mean and implication for future diabetes trials. *Curr Atheroscler Rep*. 2010;12:432-9.
 27. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The absence of a glycaemic threshold for the development of long-term complications. *Diabetes*. 1996;45:1289-98.
 28. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group (ACCORD). Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2545-59.
 29. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560-72.
 30. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360:129-39.
 31. Aguilar D, Bozkurt B, Ramasubbu K, Deswal A. Relationship of hemoglobin A1c and mortality in heart failure patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:422-8.
 32. Currie CJ, Peters JR, Tynan A, Evans M, Heine RJ, Bracco OL, et al. Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2010;375:481-9.
 33. Landstedt-Hallin L, Englund A, Adamson U, Lins PE. Increased QT-dispersion during hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Intern Med*. 1999;246:299-307.
 34. Hermansen K, Fontaine P, Kukolja KK, Peterkova V, Leth G, Gall MA. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2004;47:622-9.
 35. Home PD, Lindholm A, Hylleberg B, Pound P. Improved glycemic control with insulin aspart: a multicenter randomized double-blind crossover trial in type 1 diabetic patients. *UK Insulin Aspart Study Group*. *Diabetes Care*. 1998;21:1904-9.
 36. Huang ES. Appropriate application of evidence to the care of elderly patients with diabetes. *Curr Diabetes Rev*. 2007;3:260-3.
 37. Biesenbach G, Raml A, Schmekal B, Eichbauer-Sturm G. Decreased insulin requirement in relation to GFR in nephropathic type 1 and insulin-treated Type 2 diabetic patients. *Diabet Med*. 2003;20:642-5.
 38. 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.
 39. Brunner GA, Hirschberger S, Sendhofer G, Wutte A, Elmerer M, Balent B, et al. Postprandial administration of the insulin analogue insulin aspart in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*. 2000;17:371-5.
 40. Warren ML, Conway MJ, Klaff LJ, Rosenstock J, Allen E. Postprandial versus preprandial dosing of biphasic insulin aspart in elderly type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2004;66:23-9.
 41. Garber AJ, Wahlen J, Wahl T, Bressler P, Braceras R, Allen E, et al. Attainment of glycaemic goals in type 2 diabetes with once-, twice-, or thrice-daily dosing with biphasic insulin aspart 70/30 (The 1-2-3 study). *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2006;8:58-66.