



AVANCES EN DIABETOLOGÍA

www.elsevier.es/avdiabetol



ORIGINAL

Estudio observacional de eficacia y seguridad del cambio de insulina NPH a glargina en atención primaria. Estudio LAURA

Manel Mata-Cases, en representación de los participantes en el estudio LAURA¹

Recibido el 25 de marzo de 2013; aceptado el 17 de julio de 2013
Disponibile en Internet el 31 de agosto de 2013

PALABRAS CLAVE

Diabetes mellitus tipo 2;
Atención primaria;
Insulina glargina;
Insulina NPH;
Hipoglucemias;
Control glucémico

KEYWORDS

Type 2 diabetes mellitus;
Primary care;
Insulin glargine;
NPH insulin;

Resumen

Objetivo: Evaluar la eficacia y la seguridad del cambio de insulina NPH a insulina glargina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) atendidos en atención primaria.

Material y métodos: Estudio observacional retrospectivo. Cuarenta y seis médicos de atención primaria registraron la información clínica de pacientes tratados previamente con insulina NPH que cambiaron a glargina o siguieron con NPH a los 3-9 meses después de la visita de inclusión (diseño de inclusión glargina 2:NPH 1).

Resultados: Se analizaron 122 pacientes del grupo glargina y 57 del grupo NPH (edad 67,0 [± 9,8] años, 51,4% varones). Entre la visita inicial y la final se observaron reducciones de HbA1c de 1,07 (± 0,93)% vs 0,28 (± 0,67)% (p < 0,001), y de glucemia en ayunas de 38,4 (± 37,0) vs 15,7 (± 28,6) mg/dl (p < 0,001), entre ambos grupos. Se observó un control inadecuado (HbA1c ≥ 7%) en la visita final en el 61,3% vs 76,8% de los pacientes, respectivamente (p = 0,044). Los porcentajes de pacientes que experimentaron alguna hipoglucemia o hipoglucemias nocturnas durante el mes previo a la visita final fueron 6,6% vs 43,9% (p < 0,001) y 2,5% vs 21,1% (p < 0,001), respectivamente. Las variables asociadas a un buen control glucémico fueron unos valores basales de HbA1c y glucemia en ayunas más bajos, y el cambio a insulina glargina. El principal motivo para el cambio fue la ventaja de la inyección única diaria.

Conclusiones: Los pacientes con DM2 atendidos en atención primaria que cambian de insulina NPH a glargina presentan una mejora significativa del control glucémico y una menor frecuencia de hipoglucemias totales y nocturnas.

© 2013 Sociedad Española de Diabetes. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

An observational study of the efficacy and safety of insulin Glargine after switch from NPH insulin in Primary Care. The LAURA Study

Abstract

Objective: To assess the efficacy and safety of insulin Glargine in the Primary Care setting for patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) previously treated with NPH insulin.

Correo electrónico: manelmatacases@gmail.com

¹ Los participantes del estudio LAURA se citan en el [anexo 1](#).

Hypoglycaemias; Blood glucose control

Material and methods: This was an observational retrospective study, with 46 participating Primary Care physicians, who recorded the clinical information of patients treated with NPH insulin and who switched to insulin Glargine or continued on NPH for 3-9 months (inclusion design 2 Glargine:1 NPH).

Results: A total of 122 patients in the Glargine group, and 57 patients in the NPH insulin group were evaluated; the patients had a mean age of 67.0 (9.8) years, and 51.4% were males. A difference in HbA_{1c} reduction was seen when comparing the Glargine and NPH groups: 1.07 (0.93)% vs. 0.28 (0.67)%, respectively ($P < .001$); fasting plasma glucose reductions were 38.4 (37.0)mg/dl vs. 15.7 (28.6)mg/dl, respectively ($P < .001$). Inadequate control (HbA_{1c} \geq 7%) at final visit was noted in 61.3% vs. 76.8% of patients ($P = .028$), respectively. Total hypoglycemic and nocturnal hypoglycemic episodes within one month prior to final visit were 6.6% vs. 43.9%, and 2.5% vs. 21.1%, respectively ($P < .0001$). The variables associated with better glyce-mic control were lower baseline HbA_{1c} and fasting plasma glucose values, and the switch to Glargine. The main reason for change was the advantage of one injection a day.

Conclusion: Patients with DM2 who are treated with NPH insulin in Primary Care and switch to Glargine show better glyce-mic control and experience fewer total and nocturnal hypoglycemic episodes.

© 2013 Sociedad Española de Diabetes. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en España se ha incrementado en los últimos años, estimándose en la actualidad en cerca del 14% de la población, lo que ha convertido la atención de estos pacientes en un importante problema de salud pública en los países industrializados y emergentes¹. Uno de los objetivos fundamentales del manejo de la DM2 es el control de los niveles de glucemia, que ha demostrado reducir la tasa de complicaciones microvasculares². Las medidas modificadoras del estilo de vida constituyen uno de los pilares fundamentales del control de las concentraciones de glucemia y hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) en la DM2, pero en muchos pacientes se requiere la introducción de la terapia farmacológica. A pesar de conseguir inicialmente una reducción en las concentraciones de HbA_{1c} con antidiabéticos orales, no se alcanza el objetivo de unos niveles inferiores al 7,0% en el 40-60% de los pacientes después de unos años de tratamiento^{2,3}. Para mejorar el control del paciente diabético, las recomendaciones actuales consideran que el manejo del paciente se ha de efectuar en el contexto de las necesidades, preferencias y tolerabilidad de cada paciente, resaltando que la individualización del tratamiento es el punto esencial de su éxito⁴.

En los pacientes con DM2, la pérdida progresiva de la función de la célula β -pancreática hace necesario que a lo largo de su vida en muchas ocasiones se requiera el tratamiento con insulina⁵. Inicialmente se aconseja la administración única diaria de insulina de acción intermedia *Neutral Protamine Hagedorn* (NPH) o insulinas de acción prolongada, como la insulina glargina o la insulina detemir⁴. Sin embargo, la insulina glargina tiene un perfil de absorción más predecible que la insulina NPH durante las 24 h y con una menor tasa de hipoglucemias diurnas y nocturnas⁶. El tratamiento con insulina forma parte del arsenal terapéutico que en atención primaria (AP) se dispone para el tratamiento de la diabetes, y cada vez más es utilizada por un mayor número de médicos. En un estudio aparecido recientemente efectuado

en el ámbito de la AP, en donde se evalúa el control glucémico y los factores de riesgo cardiovascular en cerca de 300.000 pacientes diabéticos, se aprecia que el 23,4% de los mismos están con insulino-terapia⁷, siendo el tratamiento basal el más utilizado en este colectivo. Por otra parte, en un reciente estudio efectuado en nuestro entorno y en Europa, se aprecia que el reporte de hipoglucemias sintomáticas por parte del paciente es importante y se asocia a una baja satisfacción con el tratamiento por parte del paciente y a una mala adherencia⁸. Finalmente, señalar que la insulina glargina añadida de manera temprana a metformina aporta mayores reducciones de HbA_{1c}, con un menor incremento de peso y menos hipoglucemias diurnas y nocturnas que cuando se añade a la asociación de sulfonilurea + metformina, a pesar de recibir dosis superiores de insulina⁹.

El objetivo del presente estudio es evaluar en condiciones de práctica clínica habitual en el ámbito de la asistencia primaria el efecto sobre las concentraciones de HbA_{1c} y glucemia en ayunas (GA), y la seguridad representada por el porcentaje de pacientes que presentaron algún episodio de hipoglucemia, en pacientes con DM2 atendidos en AP tratados con insulina glargina tras el cambio desde insulina NPH en comparación con un grupo control de pacientes que siguieron con el tratamiento con NPH.

Material y métodos

Estudio observacional multicéntrico retrospectivo en el que se incluyeron pacientes con DM2 mayores de 18 años tratados con insulina NPH. Se excluyeron pacientes tratados con otras insulinas, con diabetes gestacional y pacientes hospitalizados. El estudio se ha llevado a cabo en centros de AP españoles, y cada investigador debió registrar la información clínica de 6 pacientes. Para el grupo de estudio cada investigador reclutó de manera consecutiva 4 pacientes tratados un mínimo de 3 meses con insulina NPH a los que el tratamiento se había cambiado a insulina glargina, y para el grupo control 2 pacientes tratados un mínimo de 6 meses

con insulina NPH. Los investigadores recogieron información retrospectiva de los registros clínicos en 2 puntos, a los que se han llamado visita basal (VB) y visita final (VF). La VB corresponde, para los pacientes del grupo insulina glargina, al momento en que los pacientes cambiaron de insulina NPH a insulina glargina, y para el grupo insulina NPH, al corte en el que se inicia la recogida de datos. La VF para ambos grupos es la información que consta entre 3 y 9 meses después de la obtenida en la VB. En la VB se recogieron datos demográficos y clínicos relacionados con la DM2. En las VB y VF se recogieron las concentraciones de HbA_{1c} y GA, peso y datos concernientes al tratamiento. En la VF se examinaron el número y la severidad de las hipoglucemias, el número de hipoglucemias nocturnas y el tratamiento concomitante que constaban registrados en la historia clínica en el mes anterior. Además, en el grupo insulina glargina se recogió el motivo del cambio de insulina.

Objetivos del estudio

La variable principal del estudio fue el grado de control evaluado mediante la HbA_{1c} expresado: a) como el cambio en la concentración de la HbA_{1c} entre las VB y VF en ambos grupos; b) como el porcentaje de pacientes controlados estableciendo como punto de corte de la HbA_{1c} en 7,0%, y c) estableciendo el punto de corte de la HbA_{1c} en 6,5%. Las variables secundarias fueron: a) motivo que registraron los médicos para efectuar el cambio de insulina NPH a insulina glargina; b) nivel de GA al final del tratamiento; c) grado de control de GA escogiendo como puntos de corte una GA < 90 mg/dl, una GA entre 90-130 y una GA > 130 mg/dl; d) la seguridad evaluada mediante la presencia de hipoglucemias totales y de hipoglucemias nocturnas el mes anterior a la VF, y e) qué variables se relacionan con el control glucémico del paciente, definido como una HbA_{1c} inferior al 7,0% y como una GA entre 70-130 mg/dl.

Análisis estadístico

En la descripción de variables continuas se han utilizado la media y la desviación estándar (DE), y en las variables continuas principales se ha añadido la mediana y los cuartiles. Para la descripción de variables categóricas se han utilizado el número y el porcentaje de pacientes por categoría de respuesta. El análisis comparativo de las variables entre los grupos insulina glargina e insulina NPH se ha realizado mediante la prueba ANOVA en variables continuas, o su equivalente no paramétrico, y la prueba de chi-cuadrado de tendencia lineal (prueba de Mantel-Haenszel) al analizar variables de tipo categórico. En las comparaciones *post hoc* con variables de más de 2 categorías se ha utilizado la prueba de Bonferroni, basada en el estadístico t de Student y que corrige el nivel de significación observado por el hecho de que se realizan comparaciones múltiples. En todas las pruebas estadísticas realizadas con las variables de resultado se ha utilizado un nivel de significación estadística (p) de 0,05. Para el cálculo del tamaño muestral se ha considerado que la diferencia mínima esperada entre insulina glargina e insulina NPH sobre el cambio de HbA_{1c} sería 0,4% a favor de insulina glargina. Con un riesgo α (prueba bilateral) del 5%, una potencia del 90%, una DE del 1% en ambas mediciones

y un ratio de 2:1 debido al menor número de hipoglucemias esperadas en el grupo insulina glargina, el número de pacientes necesarios en el estudio sería de 200 en el grupo insulina glargina y de 100 en el grupo insulina NPH.

Para el cálculo de la variable principal se han comparado las medias de HbA_{1c} entre ambos grupos mediante la prueba t de Student para muestras independientes, y se han estratificado los niveles de HbA_{1c} de las VB y VF según los puntos de corte 6,5 y 7,0%. Para identificar los factores relacionados con el control glucémico (HbA_{1c} < 7% y GA < 130 mg/dl) se han utilizado modelos de regresión logística incluyendo como variables independientes características relacionadas con la DM2, como la edad, el género, el IMC, el grado de obesidad, el tiempo desde el diagnóstico de DM2, el tiempo de insulinización, el tipo de insulina (glargina o NPH) y el grado de HbA_{1c} basal (valor de la VB). En primer lugar se ha realizado un análisis bivariante para determinar la relación de las variables sociodemográficas y clínicas con el control glucémico. Las variables que presentaron una p < 0,05, así como las que se consideraron clínicamente relevantes para determinar el control de la HbA_{1c}, se han incluido como variables independientes en el modelo de regresión logística para el control glucémico (HbA_{1c} y GA). El modelo de regresión logística se ha obtenido a partir de la metodología *stepwise* para seleccionar las variables independientes, usando el criterio del valor de p < 0,01 para incluir las variables en el modelo y un valor de p > 0,05 para excluirlas. El análisis de los factores que determinan el control glucémico se ha realizado con y sin ajuste según covariables como el género y el tiempo de evolución de la enfermedad, mediante modelos de regresión logística. Los resultados se han presentado con razones de posibilidades (*odds ratio*) ajustadas y sin ajustar. Las variables independientes del modelo de regresión logística que han sido significativas se han incluido en el modelo multivariante.

El protocolo del estudio fue aprobado por el *Comitè Ètic d'Investigació Clínica* (CEIC) Parc de Salut-Mar de Barcelona, con fecha 15 de noviembre de 2010.

Resultados

Datos basales de los grupos

Participaron en el estudio 46 médicos de AP que incluyeron un total de 274 pacientes con DM2, de los cuales se excluyeron 95 por no recogerse la información de la VF en el intervalo de tiempo establecido (3-9 meses) o por no cumplir los períodos mínimos de tratamiento con las insulinas estudiadas. Fueron evaluables para el estudio 179 pacientes, de 67,0 (9,8) años, 51,4% varones y 48,6% mujeres. Ciento veintidós pacientes correspondieron al grupo insulina glargina (68,2%) y 57 al grupo insulina NPH (31,8%). Las características demográficas, antropomorfológicas, enfermedades concomitantes, y antecedentes de DM2 e insulinización de ambos grupos se recogen en la [tabla 1](#), en donde no se aprecian diferencias estadísticamente significativas, a excepción de la edad, que es mayor en los pacientes asignados al grupo insulina NPH respecto al grupo insulina glargina [media (DE)]: 69,6 (9,9) años frente a 65,8 (9,4) años; p=0,006. No se encontraron diferencias en el porcentaje de pacientes con HbA_{1c} por encima o debajo de 6,5 o 7,0% entre ambos

Tabla 1 Características basales de los pacientes estudiados

	Insulina glargina	Insulina NPH	p
Sexo			
Hombre, n (%)	61 (50)	31 (54,4)	0,584
Mujer, n (%)	61 (50)	26 (45,6)	
Edad, años, media (DE)	65,8 (9,4)	69,6 (9,9)	0,006
IMC, kg/m², media (DE)			
Normopeso, n (%)	17 (14,3)	8 (14,0)	0,546
Sobrepeso, n (%)	59 (49,6)	29 (50,9)	
Obesidad, n (%)	41 (34,5)	19 (33,3)	
Obesidad mórbida, n (%)	2 (1,7)	1 (1,8)	
Enfermedades concomitantes, n (%)	101 (82,8)	43 (75,4)	0,248
Duración de la diabetes, años, media (DE)	9,25 (6,0)	10,5 (6,9)	0,309
Años con insulina NPH, media (DE)	3,0 (2,9)	4,0 (4,4)	0,137
HbA_{1c} < 6,5%, n (%)	2 (1,6)	4 (7,0)	0,0625
HbA_{1c} < 7,0%, n (%)	14 (11,5)	9 (15,8)	0,422

DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal.

grupos (tabla 1). La dosis de insulina total (mediana y límites) fue de 30 (8-80) UI en el grupo insulina glargina y 39 (12-80) en el grupo insulina NPH. El 68,7% de los pacientes del estudio recibían conjuntamente con la insulina tratamiento combinado con antidiabéticos orales, siendo los más frecuentes las metformina (93,5% de los pacientes con antidiabéticos orales) y la sulfonilurea (24,4%). El 80,4% de los pacientes tomaban otros fármacos (diferentes de los del control metabólico de la DM2), siendo los más frecuentes los que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (52,5%), los hipolipemiantes (48,0%) y los antiagregantes (38,5%). Los niveles basales de HbA_{1c} [media (DE)] fueron 8,23 (1,04)% en el grupo insulina glargina y 7,83 (1,11)% en el grupo insulina NPH (p=0,025), y los de GA fueron 168,6 (48,3) mg/dl en el grupo insulina glargina y 153,8 (50,08) mg/dl en el grupo insulina NPH (p=0,067). Se observó una tendencia a presentar glucemias mayores a 130 mg/dl en el grupo insulina glargina (p=0,087) (tabla 2).

Variable principal

Las concentraciones de HbA_{1c} en los 2 grupos en las visitas VB y VF se recogen en la tabla 2. Los valores de HbA_{1c} media de la VF fueron del 7,16 y del 7,56% para glargina y NPH, respectivamente; p<0,01. La diferencia de HbA_{1c} entre las VB y VF en el grupo insulina glargina fue de 1,07 (0,93)% (IC 95%: 0,9-1,2) y en el grupo insulina NPH fue de 0,28 (0,67)% (IC 95%: 0,7-1,0); p<0,001 (entre ambos grupos). El porcentaje de pacientes con un control inadecuado de la HbA_{1c} escogiendo el punto de corte en el 7,0% o superior es en la VB del 88,5% en el grupo insulina glargina y del 84,2% en el grupo insulina NPH (p=0,422), y en la VF del 61,3 y del 76,8%, respectivamente (p=0,044). Al considerar un control inadecuado de la HbA_{1c} escogiendo como punto de corte 6,5% o superior, se encontraron en la VB el 98,4% de los pacientes en el grupo insulina glargina y el 93,0% en el grupo insulina NPH (p=0,063), y en la VF el 79,8 y

Tabla 2 Cambios en los valores de HbA_{1c} y de glucosa plasmática entre las visitas basal y final

	Insulina glargina			Insulina NPH		
	VB	VF	p	VB	VF	p
HbA_{1c} media en %						
n	119	119		56	56	
Media (DE)	8,23 (1,04)	7,16 (0,76)	0,025	7,83 (1,11)	7,56 (0,93)	0,003
GA media en mg/dl						
n	111	111		55	55	
Media (DE)	168,6 (48,3)	130,8 (29,6)	0,067	153,8 (50,0)	138,5 (37,6)	0,154
GA distribución en %						
GA < 90 mg/dl, n (%)	4 (3,5)	5 (4,5)		4 (7,1)	4 (7,3)	
GA 90-130 mg/dl, n (%)	14 (12,3)	52 (46,8)		13 (23,2)	15 (27,3)	
GA > 130 mg/dl, n (%)	96 (84,2)	54 (48,6)	0,087	39 (69,6)	36 (65,5)	0,052

DE: desviación estándar; GA: glucosa plasmática en ayunas; VB: visita basal; VF: visita final.

el 92,9% de los pacientes, respectivamente ($p=0,028$). La dosis de insulina total en la VF (mediana y rango) no varió respecto a la VB: 30 (10-108) UI en el grupo insulina glargina y 39 (12-75) UI en el grupo insulina NPH. El porcentaje de pacientes en tratamiento con antidiabéticos orales no varió durante el período de estudio, el 65,4% de los pacientes continuaban con antidiabéticos orales conjuntamente con la insulina, siendo la metformina (93,2% de los pacientes) y la sulfonilurea (22,2%) los más frecuentes.

Variables secundarias

1. El motivo o motivos más importantes que registraron los médicos para cambiar de insulina NPH a insulina glargina fueron: requerir una sola inyección diaria en el 63,1% de los pacientes, por falta de eficacia de la insulina NPH en el 49,2%, por presentar hipoglucemias diurnas en el 32% y por presentar hipoglucemias nocturnas en el 27%.
2. Los datos sobre la GA se recogen en la [tabla 2](#), en donde se aprecian niveles significativamente más elevados en el grupo insulina glargina en la VB. La diferencia de GA entre la VB y la VF en el grupo insulina glargina fue de 38,4 (37,0) mg/dl (IC 95%: 31,4-45,3), y en el grupo insulina NPH fue de 15,7 (28,6) mg/dl (IC 95% 8,0-23,4); $p < 0,001$ (entre ambos grupos).
3. El porcentaje de pacientes con niveles de GA controlados según el nivel de corte < 90 mg/dl, entre 90-130 mg/dl y > 130 mg, tanto en la VB como en la VF, se recoge también en la [tabla 2](#), en donde se aprecia una mayor proporción de pacientes con una GA > 130 mg/dl en el grupo insulina glargina respecto al grupo insulina NPH, en la VB ($p=0,087$), y una mayor proporción en el grupo insulina NPH respecto al grupo insulina glargina en la VF

($p=0,052$), ambos en el límite de la significación estadística.

4. El número (porcentaje) de pacientes que presentaron alguna hipoglucemia el mes previo a la VF fueron 8 (6,6%) en el grupo insulina glargina y 25 (43,9%) en el grupo insulina NPH ($p < 0,0001$). Estas diferencias también fueron significativas al agruparlas en hipoglucemias sintomáticas (4,1% vs 33,3%; $p < 0,0001$) y asintomáticas (3,3% vs 21,1%; $p < 0,0001$), pero no para las hipoglucemias severas (0,0% vs 1,8%; $p=0,142$). En cuanto al número (porcentaje) de pacientes que presentaron alguna hipoglucemia nocturna en el mes previo a la VF fueron 3 (2,5%) en el grupo insulina glargina y 12 (21,1%) en el grupo NPH ($p < 0,0001$); estas diferencias también fueron significativas al agruparlas en pacientes con alguna hipoglucemia sintomática (1,6% vs 17,5%; $p < 0,0001$) o asintomática (0,8% vs 10,5%; $p=0,002$). No se presentaron hipoglucemias nocturnas severas en ninguno de los 2 grupos.
5. Las variables relacionadas significativamente con el control glucémico (HbA_{1c} y GA) del paciente en el análisis multivariante se recogen en la [tabla 3](#). El control glucémico definido como una $HbA_{1c} < 7,0\%$ solo se ha relacionado con los valores elevados de HbA_{1c} en la VB y con el grupo insulina a la que pertenece el paciente, de manera que a medida que aumentan los niveles de HbA_{1c} es menos probable estar controlado a los 3 meses, y el cambio a insulina glargina supone una mayor probabilidad de estar controlado en la VF. En el modelo multivariante se han incluido a la HbA_{1c} basal (OR: 0,389; IC 95%: 0,25-0,60; $p < 0,0001$) y al grupo insulina glargina (OR: 3,375; IC 95%: 1,51-7,55; $p=0,003$). Se aprecia que por cada unidad de más de HbA_{1c} en la VB la probabilidad

Tabla 3 Factores significativamente relacionados con un control glucémico adecuado para valores de $HbA_{1c} < 7\%$ y de glucemia en ayunas < 130 mg/dl

Análisis multivariante					
HbA_{1c}	Categoría	$HbA_{1c} < 7,0$; n = 59	$HbA_{1c} > 7,0$; n = 90	OR (IC 95%)	p
Tipo de insulina	Glargina	46	73	2,08 (1,01-4,29)	0,046
	NPH	13	43	1	
HbA_{1c} basal, %	$< 7,0$	16	5	1	$< 0,001$
	7,0-8,0	29	38	0,24 (0,08-0,73)	
	8,1-9,0	8	46	0,05 (0,02-0,19)	
	$\geq 9,0$	6	27	0,07 (0,02-0,27)	
Glucemia en ayunas (GA)	Categoría	GA < 130 ; n = 76	GA ≥ 130 ; n = 90	OR (IC 95%)	p
Duración de la diabetes (años)	0-5	17	16	2,36 (0,98-5,70)	0,021
	5-10	40	33	2,69 (1,31-5,55)	
	> 10	18	40	1	
Tipo de insulina	Glargina	57	54	2,00 (1,03-3,90)	0,042
	NPH	19	36	1	
Glucemia basal, mg/dl	< 90	3	1	0,36 (0,03-4,66)	$< 0,001$
	90-130	25	3	1	
	≥ 130	48	86	0,07 (0,02-0,23)	

IC 95%: intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio* (cociente de riesgo).

Las variables escogidas en el modelo de regresión logística han sido la edad, el género, años con DM, años insulinizado, el IMC, la HbA_{1c} y la glucemia plasmática en ayunas (GA), los antidiabéticos orales y el motivo del cambio a insulina glargina. Solo se muestran las variables estadísticamente significativas.

de estar controlado es de 0,39 veces inferior, o visto desde otra perspectiva, por cada punto menos de HbA_{1c} que se tiene en la VB, se aumenta la probabilidad 2,57 veces de tener una HbA_{1c} inferior a 7%. El control glucémico definido como una GA < 130 mg/dl (tabla 3) se ha relacionado con un menor tiempo de evolución de la DM2, con el cambio a insulina glargina y con una concentración de glucemia en la VB no muy elevada. En el modelo multivariante se han incluido la GA en la VB (OR: 0,962; IC 95%: 0,95-0,98; p < 0,0001), el grupo insulina glargina (OR: 4,347; IC 95%: 1,80-10,54; p = 0,001) y los años de evolución de la DM2 (OR: 0,908; IC 95%: 0,85-0,97; p = 0,005). Por el hecho de cambiar a insulina glargina se aumenta 4,3 veces la probabilidad de presentar cifras de glucemia inferiores a 130 mg/dl.

Discusión

En el presente estudio retrospectivo efectuado en pacientes con DM2 atendidos en AP que están en tratamiento con insulina NPH, se observa que 3-6 meses después de cambiar a insulina glargina se mejora el control de la HbA_{1c} y de la GA, con un menor número de hipoglucemias totales e hipoglucemias nocturnas, sin que se modificaran significativamente las dosis totales diarias de insulina o el uso concomitante de antidiabéticos orales. Los factores que determinan un mejor control son el propio cambio a insulina glargina y valores menores de GA y de HbA_{1c}. Así mismo, los motivos más importantes que consideran los médicos para cambiar de insulina NPH a insulina glargina fueron la ventaja de una sola inyección diaria, el control insuficiente con insulina NPH y presentar hipoglucemias. En los pacientes que cambian a insulina glargina se consigue una reducción de algo más de un punto porcentual, mientras que en los pacientes que continúan con insulina NPH el cambio apenas es de un cuarto de punto. En la mayoría de estudios controlados aleatorizados en los que se ha comparado insulina glargina frente a insulina NPH no se han detectado diferencias en la eficacia entre los 2 tipos de insulina¹⁰⁻¹³. Sin embargo en un estudio observacional efectuado en consultas endocrinológicas de nuestro medio se ha podido apreciar una mejora con el cambio de NPH a glargina¹⁴. También se ha descrito en un ensayo clínico aleatorizado una mayor eficacia de insulina glargina frente a insulina NPH en los pacientes mayores de 65 años¹⁵. En el presente estudio la edad de los pacientes del grupo insulina NPH es mayor que la de los pacientes del grupo insulina glargina, pero el análisis multivariante no ha detectado que la edad sea una variable determinante en el control de la HbA_{1c} y de la GA en el grupo insulina glargina. Una posible explicación a la mejora en el control glucémico observada podría residir en la menor incidencia de hipoglucemias, pues es habitual observar en la práctica clínica que los pacientes las corrigen con un aporte excesivo de hidratos de carbono, lo que comportaría hiperglucemias reactivas y mantenidas, lo que a su vez puede contribuir a la elevación de la HbA_{1c}. Una vez corregidas las hipoglucemias suele mejorar el control glucémico. La hipoglucemia tiene también un impacto en la calidad de vida de los pacientes. Así, el miedo a sufrir nuevos episodios es un impedimento para conseguir un control glucémico óptimo, pero también comporta una peor puntuación en los cuestio-

narios de calidad de vida, ansiedad y depresión, una menor satisfacción con el tratamiento y una menor adherencia al tratamiento^{8,16,17}.

Recientemente la *American Diabetes Association* (ADA) y la *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) han consensuado una nueva propuesta para el tratamiento escalonado farmacológico de la DM2, en donde se contempla el inicio de la insulino terapia en el paciente diabético ya en un segundo escalón, cuando la metformina en monoterapia no es suficiente⁴. No obstante, varios son los obstáculos que percibe el médico para iniciar la insulinización del paciente y la subsecuente optimización, como el riesgo de hipoglucemia¹⁸, preocupación por el número de inyecciones diarias¹⁹ y la posibilidad de que empeore la calidad de vida²⁰. De hecho, en el presente estudio el requerir más de una inyección diaria de insulina, y la posibilidad de hipoglucemias, constituyen los motivos más importantes, junto con la falta de eficacia de la insulina NPH, para que el médico de AP haya considerado el cambio a insulina glargina. Estos obstáculos que percibe el médico retarda en muchos casos el inicio de la insulinización, cuando muchos pacientes podrían beneficiarse de ella²¹. En el presente estudio, los pacientes que cambiaron de insulina NPH a insulina glargina presentaron casi 7 veces menos hipoglucemias que los que siguieron con insulina NPH, ya fueran sintomáticas o no. En prácticamente todos los estudios controlados es constante la reducción de hipoglucemias totales con insulina glargina respecto a insulina NPH⁸⁻¹¹. Sin embargo, cabe resaltar que la importancia de las hipoglucemias se pone de manifiesto más allá de los ensayos controlados aleatorizados en los estudios observacionales efectuados en condiciones de práctica clínica habitual. Así, en el ámbito de la asistencia endocrinológica el estudio LAUREL ha puesto de manifiesto una mejora en el control glucémico al cambiar de insulina NPH a insulina glargina¹³, y en el ámbito de la AP el estudio RESCUE destaca que el cambio a insulina glargina, en combinación con antidiabéticos orales, mejora el control glucémico con menos hipoglucemias²². La importancia de este hecho no solo radica en el impacto que ello supone para la calidad de vida del paciente, sino también sobre el pronóstico de la enfermedad a medio-largo plazo. Así, un control estricto de la HbA_{1c} (< 6,0%) se ha asociado a un aumento de la mortalidad total²³, y una posible explicación de ello es precisamente la mayor tasa de hipoglucemias graves⁶. Las hipoglucemias son más frecuentes en los pacientes ancianos, pues pueden generar no solo arritmias, sino también alteraciones de la conducta o la conciencia y mareos que pueden comportar caídas, confusión o infecciones por aspiración nocturna²⁴; de ahí que muy recientemente se matice el control estricto de la DM2, intentando individualizar el tratamiento y tomando precauciones en subpoblaciones de pacientes de riesgo elevado, como los ancianos^{3,25}. En el presente estudio, las dos terceras partes de los pacientes recibían antidiabéticos orales concomitantemente con la insulina, siendo el más prescrito en la mayoría de los pacientes la metformina, lo cual está en consonancia con las guías actuales. Está bien documentado que la combinación de insulina con metformina reduce el posible incremento de peso que se ha descrito con la insulina en monoterapia²⁶. Por otra parte, la adición de insulina glargina a un tratamiento con antidiabéticos orales produce menos hipoglucemias o hipoglucemias sintomáticas que cuando se introduce insulina prandial²⁷.

Otro aspecto relevante que cabe mencionar del presente estudio es la reducción en la GA al cambiar de insulina NPH a insulina glargina, de 38,4 mg/dL, mientras que en los pacientes que siguen con insulina NPH es de tan solo 15,7 mg/dL. Se ha establecido recientemente que cuando las concentraciones de HbA_{1c} son superiores al 7,0% a pesar del tratamiento, la hiperglucemia basal es la que determina la exposición a la hiperglucemia para un amplio margen de concentraciones de HbA_{1c}²⁸, por lo que las guías actuales consideran que el control de la hiperglucemia en ayunas con insulina basal es prioritario, y una vez conseguido este, se debe abordar el control de la hiperglucemia posprandial⁴. El análisis multivariante efectuado para valorar las variables relacionadas con el control metabólico de la DM2 en los pacientes del presente estudio, definido como una HbA_{1c} < 7,0%, ha señalado solo a las concentraciones de HbA_{1c} y al hecho de cambiar a insulina glargina como los factores que van a determinar un mejor control 3-9 meses después. El análisis multivariante resalta la fiabilidad de los datos al ser precisamente el control de la concentración de HbA_{1c}, definida en la variable principal, y el cambio de insulina glargina, definido como objetivo secundario en el planteamiento del estudio, las únicas variables que alcanzan significación estadística ($p < 0,0001$ y $p = 0,046$, respectivamente). Al estimar el control de la DM2 como el nivel de GA, se incorpora esta entre las variables significativas, definida también entre los objetivos del estudio.

El presente estudio presenta varias limitaciones tanto en su diseño como en la selección de los grupos, que conviene considerar al interpretar los resultados. La principal limitación es el propio diseño observacional, y por tanto no hubo asignación aleatoria ni tampoco se definió un protocolo a seguir para proceder al cambio de tratamiento, que se realizó en condiciones de práctica habitual. Como consecuencia de la ausencia de aleatorización, los grupos no fueron homogéneos en cuanto a edad y niveles de HbA_{1c} iniciales y, dado que el motivo principal del cambio fue la preferencia de la dosis única, cabe esperar una disposición favorable de los pacientes en los que se produjo el cambio, con un posible sesgo a favor de las ventajas frente a los inconvenientes de la nueva pauta. Así por ejemplo, en el caso de las hipoglucemias, al ser recogidas retrospectivamente de la historia clínica no se puede garantizar que fueran interrogadas exhaustivamente y/o registradas de manera homogénea por todos los investigadores. También el tiempo hasta el primer valor de la HbA_{1c} tras el cambio fue variable, lo que puede afectar a la comparabilidad de los resultados. Finalmente, el tamaño de la muestra evaluada fue inferior a lo previsto por incumplimiento de los criterios de inclusión. Todas estas limitaciones son comunes a los estudios observacionales y deben ser tenidas en cuenta a la hora de contextualizar los resultados.

En conclusión, en pacientes con DM2 atendidos en AP según práctica clínica habitual que están en tratamiento con insulina NPH, a los 3-9 meses de efectuar el cambio a insulina glargina se aprecia una mejoría significativa en el control de la HbA_{1c} y de la GA, y una reducción en el número de hipoglucemias totales y nocturnas. Entre los factores más importantes relacionados con un mejor control glucémico hay que resaltar el propio cambio a insulina glargina y unas concentraciones previas menos elevadas de HbA_{1c}. Los motivos más importantes para cambiar de insulina NPH a insulina

glargina fueron la ventaja de una sola inyección diaria de insulina, la falta de eficacia de insulina NPH y la presencia de hipoglucemias con esta última.

Financiación

Estudio financiado por Sanofi-Aventis España.

Conflicto de intereses

MM-C ha recibido honorarios de Astra-Zeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, BMS, Esteve, GSK, Lilly, Menarini, Merck, MSD, Novartis, Novonordisk, Sanofi y Servier por cursos y conferencias sobre el tratamiento de la diabetes y ha participado en Advisory Boards de Sanofi.

Agradecimientos

A todos los médicos participantes en el estudio (grupo LAURA), sin cuya colaboración hubiera sido imposible la realización del estudio (ver [anexo 1](#)). A Gracia Romero y a Gloria Barberá, del departamento médico de Sanofi-Aventis España, por su colaboración en la discusión y la elaboración del manuscrito, y a Josep Mora por su ayuda en la redacción del manuscrito. La recogida y análisis de los datos fue realizada por IMS Health.

Anexo 1. Médicos que participaron en el estudio LAURA

Alcaraz Ferrer, Enriqueta; Aliaga Ugarte, Mercedes; Aguiló Rovira, Ángel; Aguirre Rodríguez, Juan Carlos; Baillo Faló, M. Pilar; Beltrán Juana, José; Camacho de las Heras, Enrique; Carmona Carmona, Juan; Carrasco Mas, Amparo; Carrasco Martín, José Luis; Carrillo Blanchar, Manuel; Carrillo Carreño, Jerónimo; Castellanos Rodríguez, Antonio; Cereto Castro, Fernando; Comerma i Barceló, Josep; Costa Pinel, Bernardo; Del Valle Pelayo, Juan José; Gálvez Ramírez, Antonio; García Paz, Francisco Javier; Goday Arno, Alberto; Guerri Fernández, Roberto Carlos; Guzmán Jiménez, José; Huete Martos, Andrés; López Aguilar, Javier; López Simarro, Flora; Marco Segarra, Emilio; Marín Gallardo, Fernando; Mejuto Bernabé, Francisco José; Monreal Mauri, Inmaculada; Ordóñez Sánchez, Xavier; Ortega Carpio, Antonio; Pirozzo, Hernán Gerardo; Puche Manaut, Antonio; Rodríguez Moreno, M. José; Rubio Muñoz, Felisa; Salvadó Vives, Sergio; Sánchez Apresa, Juan Manuel; Santamaría Mas, Santiago; Serra Cabot, Pere; Tarragó Sala, Eduard; Tortosa Hernández, José María; Torrecillas Cabrera, Francisco Javier; Torregrosa Roig, Mireia, y Trias Vilagut, Ferran.

Bibliografía

1. Soriguer F, Rubio-Martín E, Rojo-Martínez G. Prevención de la diabetes mellitus tipo 2. *Med Clin (Barc)*. 2012;139:640-6.
2. Turner RC, Holman RR, Cull CA, Stratton IM, Matthews DR, Frighi V, et al., UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of

- complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837–53.
3. United Kingdom Prospective Diabetes Study. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). 13: Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. *BMJ*. 1995;310:83–8.
 4. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: A patient-centered approach. *Diabetes Care*. 2012;35:1364–79.
 5. Jabbour S. Primary care physicians and insulin initiation: Multiple barriers, lack of knowledge or both? *Int J Clin Pract*. 2008;62:845–7.
 6. Linn T, Fischer B, Soydan N, Eckhard M, Ehl J, Kunz C, et al. Nocturnal glucose metabolism after bedtime injection of insulin Glargine or neutral protamine Hagedorn insulin in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3839–46.
 7. Vinagre I, Mata-Cases M, Hermosilla E, Morros R, Fina F, Rosell M, et al. Control of glycemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care in Catalonia (Spain). *Diabetes Care*. 2012;35:774–9.
 8. Alvarez Guisasola F, Tofé Povedano S, Krishnarajah G, Lyu R, Mavros P, Yin D. Hypoglycaemic symptoms, treatment satisfaction, adherence and their associations with glycaemic goal in patients with type 2 diabetes mellitus: Findings from the Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management (RECAP-DM) Study. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10 Suppl 1:25–32.
 9. Fonseca V, Gill J, Zhou R, Leahy J. An analysis of early insulin glargine added to metformin with or without sulphonylurea: impact on glycaemic control and hypoglycaemia. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13:814–22.
 10. Rosenstock J, Schwartz SL, Clark Jr CM, Park GD, Donley DW, Edwards MB. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care*. 2001;24:631–6.
 11. HOE901/2004 Study Investigators Group. Safety and efficacy of insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in combination with oral treatment in type 2 diabetic patients. *Diabet Med*. 2003;20:545–51.
 12. Massi Benedetti M, Humburg E, Dressler A, Ziemer M. A one-year, randomised, multicentre trial comparing insulin glargine with NPH insulin in combination with oral agents in patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res*. 2003;35:189–96.
 13. Yki-Jarvinen H, Kauppinen-Makelin R, Tiikkainen M, Vahatalo M, Virtamo H, Nikkila K, et al. 2006 Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: The LANMET study. *Diabetologia*. 2006;49:442–51.
 14. Delgado E, LAUREL Spain study investigators. Outcomes with insulin glargine in patients with type 2 diabetes previously on NPH insulin: Evidence from clinical practice in Spain. *Int J Clin Pract*. 2012;66:281–8.
 15. Lee P, Chang A, Blaum C, Vlajnic A, Gao L, Halter J. Comparison of safety and efficacy of insulin glargine and neutral protamine hagedorn insulin in older adults with type 2 diabetes mellitus: Results from a pooled analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60:51–9.
 16. Barnett AH, Craddock S, Fisher M, Hall G, Hughes E, Middleton A. Key considerations around the risks and consequences of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract*. 2010;64:1121–9.
 17. Williams SA, Pollack MF, Dibonaventura M. Effects of hypoglycaemia on health-related quality of life, treatment satisfaction and healthcare resource utilization in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;91:363–70.
 18. Cryer PE. Hypoglycaemia: The limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. *Diabetologia*. 2002;45:937–48.
 19. Cefalu WT. Evaluation of alternative strategies for optimizing glycemia: Progress to date. *Am J Med*. 2002;113 Suppl 6A:235–35S.
 20. Polonsky WH, Fisher L, Guzman S, Villa-Caballero L, Edelman SV. Psychological insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:2543–5.
 21. Karter AJ, Subramanian U, Saha C, Crosson JC, Parker MM, Swain BE, et al. Barriers to insulin initiation: The translating research into action for diabetes insulin starts project. *Diabetes Care*. 2010;33:733–5.
 22. Gómez-Peralta F, Carramiñana-Barrera F, Félix-Redondo FJ, Fraile-Gómez J, on behalf of the extreme Rescue Study Group. Glycaemic control in patients with type 2 diabetes switching from premixed insulin to long-acting basal insulin analogue plus oral antidiabetic drugs: An observational study. *Int J Clin Pract*. 2012;66:959–68.
 23. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff Jr DC, Bigger JT, Buse JB, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2545–59.
 24. Berlie HD, Garwood CL. Diabetes medications related to an increased risk of falls and fall-related morbidity in the elderly. *Ann Pharmacother*. 2010;44:712–7.
 25. Menéndez E, Torre. El nuevo «Position statement of the ADA/EASD on the management of hyperglycemia in type 2 diabetes». *Perspectiva desde el Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas de la Sociedad Española de Diabetes*. *Av Diabetol*. 2012;28:79–80.
 26. Avilés-Santa L, Sinding J, Raskin P. Effects of metformin in patients with poorly controlled, insulin-treated type 2 diabetes mellitus. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1999;131:182–8.
 27. Bretzel RG, Nuber U, Landgraf W, Owens DR, Bradley C, Linn T. Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): An open randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371:1073–84.
 28. Riddle M, Umpierrez G, DiGenio A, Zhou R, Rosenstock J. Contributions of basal and postprandial hyperglycemia over a wide range of A_{1c} levels before and after treatment intensification in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34:2508–14.