
TRABAJO ORIGINAL

El estudio A₁chieve: un estudio observacional, de no intervención en pacientes con diabetes tipo 2 que inician o cambian a un tratamiento con análogos de insulina: datos de la población argentina

The A₁chieve study - An observational non-interventional study of patients with type 2 diabetes initiating or changing to insulin analogue therapy: data from the Argentinean population

Dieuzeide G^a, Marcucci G^b, Grossman C^c, Zambón F^d, Issa C^e, Katz S^f, Pugnaroni N^g, Berghella AM^g, Marín M^h, Litwak Lⁱ

^aCentro de atención integral en diabetes, endocrinología y metabolismo. Chacabuco, Bs As, ^bCentro de Investigación del Hospital Lagomaggiore. Mendoza, ^cCentro Integral de Nutrición y Diabetes. Monte Grande, Bs As, ^dConsultorios MEDEOS. CABA, ^eFundación Sanatorio Güemes. CABA, ^fNovo Nordisk Pharma. Argentina, ^gCentro Diabetológico y Nutricional Dr. Alejandro Chertkoff. CABA, ^hCentro Municipal de Diabetes Dr. Alberto Maggio. Los Polvorines, Bs As, ⁱHospital Italiano, CABA

RESUMEN

Objetivos: el objetivo de este artículo es informar acerca de la seguridad y la efectividad de iniciar o cambiar a un tratamiento con insulinas análogas en la subpoblación argentina del estudio A1chieve.

Materiales y métodos: estudio observacional, de no intervención. En la cohorte argentina participaron 607 pacientes con diabetes tipo 2 (DM2), con o sin tratamiento previo con insulina, quienes iniciaron un tratamiento con insulina aspártica bifásica 30, insulina detemir o insulina aspártica con o sin antidiabéticos orales (ADOs).

Resultados: el grado de control metabólico al inicio del estudio, medido por HbA_{1c} basal (\pm DE) fue pobre: $9,4 \pm 2,1$ %. A los 6 meses, se observó una reducción de HbA_{1c} de $-1,8 \pm 2,1$ % en la cohorte completa, y $-2,3 \pm 2,1$ % y $-1,1 \pm 1,8$ % para los pacientes sin tratamiento previo con insulina y con tratamiento previo con insulina, respectivamente. En general, la tasa de hipoglucemia se incrementó en aquellos pacientes que recibieron insulina por primera vez, mientras que se observó una disminución en los pacientes que, previamente, recibían otras insulinas. Se observó un incremento del peso corporal (\pm DE) en los pacientes sin tratamiento previo con insulina ($0,8 \pm 4,3$ kg).

Conclusiones: en la población argentina del estudio A1chieve, se observó un control metabólico deficiente. Se logró una mejoría de la HbA_{1c} al iniciar un tratamiento con análogos de insulina, ya sea en pacientes naïve usuarios previos de insulina, siendo una gran oportunidad para lograr amplias mejorías en el autocuidado y en el control metabólico, independientemente del tipo de régimen insulínico utilizado, con buena tolerabilidad y seguridad. Estos hallazgos coinciden con los resultados obtenidos en la cohorte completa del estudio. **Rev Argent Endocrinol Metab 50:219-232, 2013**

Conflicto de interés: Silvia Katz y Natalia Pugnaroni son empleadas de Novo Nordisk.

Palabras clave: estudio observacional, diabetes tipo 2, análogos de insulina, Argentina, A₁chieve

Recibido: 10-12-2012 Aceptado: 03-05-2013

Correspondencia: Dieuzeide G. San Lorenzo 251 (6740) Chacabuco, Bs. As.
Tel. 2352426658 - dieuzeideg@gmail.com

ABSTRACT

Objectives: The aim of this paper is to report the safety and effectiveness of initiating or switching to insulin analogue therapy in the Argentinean subpopulation of the A₁chieve study.

Materials and methods: Observational, non-interventional study. The Argentinean cohort included 607 patients with type 2 diabetes (T2D), both insulin-naïve and prior insulin users, who initiated treatment with biphasic insulin aspart 30, insulin detemir or insulin aspart ± oral antidiabetic agents.

Results: Baseline HbA_{1c} (±SD) was poor: 9.4 ± 2.1 %. At 6 months, a reduction in the HbA_{1c} of -1.8 ± 2.1 % was observed in the entire cohort, and of -2.3 ± 2.1 % and -1.1 ± 1.8 % in insulin-naïve patients and prior insulin users, respectively. Overall, the rate of hypoglycaemia increased in insulin-naïve patients, whereas a reduction was observed in those switching from other insulins. An increase in the body weight (±SD) was noted in insulin-naïve patients (0.8 ± 4.3 kg).

Conclusions: Poor glycemic control was observed in the Argentinean population of the A1chieve study. The initiation of insulin analogue therapy showed an improvement in HbA_{1c}, in both insulin-naïve patients and previous insulin users, which was a good opportunity for improvements in self-care and metabolic control, regardless of the type of insulin regimen used, with a good tolerability and safety profile. These findings are consistent with those obtained from the entire A1chieve study cohort. **Rev Argent Endocrinol Metab 50:219-232, 2013**

Silvia Katz & Natalia Pugnali are employées from Novartis.

Key words: observational study, type 2 diabetes, insulin analogs, Argentina, A₁chieve

1. INTRODUCCIÓN

Se estima que la incidencia de diabetes en todo el mundo se incrementará drásticamente de 366 millones de pacientes con diabetes en 2011 a 552 millones para 2030⁽¹⁾. La diabetes tipo 2 (DM2) representa más del 90 % de todos los casos de diabetes en todo el mundo⁽²⁾. En 2011, la diabetes provocó 4,6 millones de muertes a nivel mundial⁽³⁾. La diabetes es más frecuente en determinados grupos étnicos como los hispanos⁽⁴⁾ y la población negra⁽⁵⁾. En Argentina, los datos actuales publicados sobre población adulta revelan una prevalencia de diabetes de 8,4 % en 2005, que se incrementó a 9,6 % en 2009⁽⁶⁾.

Debido a su naturaleza progresiva, la DM2, conduce, con el tiempo, a la imposibilidad de mantener el nivel objetivo de hemoglobina glicosilada A_{1c} (HbA_{1c}) en la mayoría de los pacientes manejados con cambios en el estilo de vida y antidiabéticos orales (ADOs)^(7,8). En el *International Diabetes Management Practice Study* se observó que la mayoría de los pacientes con diabetes tienen un control glucémico deficiente y presentan factores de riesgo cardiovascular asociados⁽⁹⁾, con el consecuente incremento de la morbimortalidad^(10,11).

La Federación Internacional de Diabetes y la Asociación Americana de Diabetes recomiendan un objetivo terapéutico de HbA_{1c} < 7 %, haciendo énfasis en la importancia de modificar en forma continua los regímenes de tratamiento cuando el objetivo de HbA_{1c} ya no se mantiene^(3,12). Lograr un

descenso de HbA_{1c} en pacientes con DM2 se asocia con una mayor reducción del riesgo de presentar complicaciones microvasculares como se observó en el UKPDS (Estudio Prospectivo sobre la Diabetes en el Reino Unido) y otros estudios^(13,14). La medición del valor de HbA_{1c}, criterio de valoración estándar para la evaluación del control de la glucemia⁽¹⁰⁾, y componente obligatorio del manejo de la diabetes, también sigue siendo el objetivo actual del tratamiento con insulina⁽¹²⁾.

La terapia con insulina es el único tratamiento efectivo para la mayoría de los pacientes con DM2 cuando el deterioro de las células beta ha progresado hasta el punto en que la dieta, la actividad física y los ADOs no logran alcanzar un control metabólico adecuado. La insulina, con o sin ADOs, constituye un avance terapéutico formidable para lograr el control de la glucemia⁽¹⁵⁾ en pacientes con DM2 además de prevenir las complicaciones serias a largo plazo asociadas a esta enfermedad⁽¹⁶⁾.

Debido a las modificaciones de su perfil de acción, los análogos de insulina (insulina basal, en bolo y premezcla) presentan numerosas ventajas comparados con las insulinas humanas y, al mismo tiempo, abordan la problemática en relación a la tolerabilidad, la hipoglucemia y el aumento del peso corporal^(17,18). Asimismo, estudios previos han demostrado que los análogos de insulina están asociados a una disminución de los episodios de hipoglucemia y son más aceptados por los pacientes que la insulina humana⁽¹⁹⁻²¹⁾. Los beneficios clínicos de los análogos de insulina han sido evaluados en

ensayos controlados y aleatorizados (ECA) y en estudios observacionales⁽²²⁻²⁹⁾. Se ha logrado una mayor mejoría en el control de la glucemia con el tratamiento basal-bolo con análogos de insulina, en comparación con un régimen totalmente basado en insulina humana^(30,31).

En el pasado, otros estudios observacionales de gran envergadura han evaluado la seguridad y la efectividad de los análogos de insulina⁽³²⁻³⁴⁾. A₁chieve, el estudio observacional más importante sobre el tratamiento con insulina, en el que participaron 66.726 pacientes de 28 países, en cuatro continentes, evaluó tanto el inicio del uso de insulina en pacientes sin tratamiento previo con esta hormona, como el cambio desde una terapia con otras insulinas a un tratamiento con los análogos de insulina mencionados. Este estudio mundial tiene la intención de reunir datos sobre la seguridad y la efectividad clínica de los análogos de insulina en poblaciones numerosas y diversas. También se obtuvieron datos específicos de cada país para estudiar el comportamiento de los distintos regímenes terapéuticos con insulinas en lugares donde se puede esperar (o no) que los recursos, la práctica médica y las diferencias genéticas afecten los resultados de las distintas poblaciones⁽¹⁵⁾. Este artículo se enfocará sobre los datos de la población argentina que forman parte del estudio A₁chieve.

2. MÉTODOS

2.1. Diseño del estudio

El estudio A₁chieve, es un estudio observacional, internacional, prospectivo, multicéntrico, de no intervención, con una duración de 24 semanas, en pacientes con DM2 que habían comenzado a utilizar insulina basal detemir (Levemir®, Novo Nordisk A/S, Dinamarca), insulina aspártica en bolo (NovoRapid®, Novo Nordisk A/S) e insulina aspártica bifásica 30 (NovoMix®30, Novo Nordisk A/S), solas o en forma combinada dentro de las 4 semanas previas a la inclusión en el estudio, evaluó la seguridad y la efectividad clínica de los tres regímenes con insulina en la práctica clínica de rutina, en 28 países de 4 continentes⁽³⁵⁾. Este artículo se centra en el estudio de la población argentina (N = 607), llevado a cabo en 28 centros (33 centros planificados) con pacientes que fueron reclutados entre agosto de 2009 y diciembre de 2010.

Las insulinas del estudio fueron empleadas conforme a la aprobación comercial correspondiente que se obtuvo de la autoridad regulatoria local de Argentina. Los médicos prescribieron los tratamientos con insulina como parte de la práctica clínica habitual. Las insulinas del estudio se encontraban comercialmente disponibles y fueron financiadas según la práctica local para los servicios de salud. El paciente y el médico tratante determinaron el tipo de análogo de insulina, la dosis inicial, la frecuencia de administración y todos los cambios que se realizaron en adelante tanto en la frecuencia como en la dosis. Al momento de iniciar la terapia con análogos de insulina, o después de iniciada la misma, cualquier cambio en los ADOs se realizó exclusivamente por decisión del paciente y del médico tratante.

No se introdujeron procedimientos especiales preestablecidos relacionados con el estudio, tampoco se introdujeron modificaciones en relación a información o educación de los pacientes o los investigadores en el manejo de la enfermedad. Por ello, el equipo del médico tratante realizó las mediciones de seguridad y eficacia de acuerdo únicamente a la práctica clínica de rutina. Se definió una visita inicial, una intermedia (alrededor de 12 semanas desde el inicio del estudio) y una visita final (alrededor de 24 semanas desde el inicio del estudio). Los datos se recolectaron de las notas clínicas del médico y de lo que recuerda y registra el paciente en su diario/medidor en cada visita, según disponibilidad. Esta información se transfirió a un formulario estándar de registro clínico individual (CRF, por sus siglas en inglés).

2.2. Pacientes

Del total de 66.726 pacientes incluidos en el estudio A₁chieve (15), 607 pacientes eran de Argentina. Cualquier paciente con DM2 que no había sido tratado previamente con las insulinas del estudio o que había comenzado a recibir estas insulinas durante las 4 semanas anteriores a la inclusión al estudio, era elegible para participar. Las mujeres embarazadas, en período de lactancia o que tenían la intención de quedar embarazadas fueron excluidas. Se obtuvo la aprobación del Comité de ética por parte de las autoridades argentinas, y todos los pacientes prestaron su consentimiento informado por escrito para participar en este estudio. Los pacientes tenían total libertad para abandonar el estudio en cualquier momento. Si lo abandonaban,

los datos recolectados serían analizados hasta el punto en que lo permitiera el consentimiento del paciente. Los eventos relacionados con la seguridad fueron informados según el protocolo. Todos los investigadores recibieron capacitación específica sobre el protocolo del estudio, cómo completar el formulario de registro clínico individual (CRF), el consentimiento informado y los procedimientos para informar cuestiones relacionadas a la seguridad.

2.3. Evaluaciones y mediciones de los resultados

El objetivo principal de este estudio fue evaluar la seguridad clínica de los análogos de insulina según la incidencia de reacciones adversas serias a las drogas (RASD), incluyendo eventos hipoglucémicos mayores, relacionados con las insulinas del estudio entre la visita inicial y la final. Las evaluaciones secundarias de seguridad fueron el cambio en el número de eventos hipoglucémicos a la semana 24, el cambio en el número de eventos hipoglucémicos nocturnos durante estos períodos y la cantidad de reacciones adversas a las drogas (RAD) desde la visita inicial hasta la final. Se definieron los eventos hipoglucémicos mayores como eventos con síntomas severos del sistema nervioso central, consistentes con hipoglucemia, en los cuales el paciente no haya podido tratarse a sí mismo, y que estén acompañados de un nivel plasmático de glucosa de 56 mg/dl , o de la reversión de los síntomas después de la ingesta de alimentos o la administración de glucagón o glucosa por vía intravenosa. Se consideró evento hipoglucémico menor a cualquier evento, con síntomas de hipoglucemia o sin ellos, con un nivel plasmático de glucosa por debajo de 56 mg/dl que el paciente pudo tratar en forma autónoma. Se definieron los eventos hipoglucémicos nocturnos como un evento sintomático, característico de la hipoglucemia, que tuvo lugar por la noche, entre el horario en que el paciente se acostó después de recibir la inyección de insulina por la tarde y antes de despertarse a la mañana siguiente.

Las evaluaciones de eficacia fueron el cambio en el valor de HbA_{1c} , el nivel plasmático de glucosa en ayunas (GPA), el nivel plasmático de glucosa posprandial (GPP) y el peso corporal entre el inicio del estudio y la semana 24. Se registraron los cambios en la presión arterial sistólica (PAS) y el perfil lipídico entre el inicio del estudio y la semana 24. Todas las mediciones de laboratorio

se realizaron en laboratorios locales y, por ello, estuvieron sujetas a procedimientos locales de estandarización y control de calidad. Se llevaron a cabo valoraciones de la calidad de vida (CDV) en la visita inicial y final, que se comunican en este documento. Se registró el criterio para elegir cada regimen de insulina del estudio, con el objetivo de determinar qué factores afectan los criterios de selección de un regimen específico.

2.4. Métodos estadísticos

Los análisis se realizaron sobre la cohorte completa, estratificada para el análisis, en pacientes sin tratamiento previo con insulina o con tratamiento previo con insulina, y según el regimen de análogo de insulina iniciado. Como no se trataba de un ensayo aleatorizado, la comparación entre los regímenes y la utilización previa o no de insulina se registra a modo de observación únicamente. Los regímenes de insulina iniciados fueron definidos como insulina aspártica bifásica (premezcla), insulina detemir, insulina aspártica o insulina aspártica con una insulina basal (este regimen podía incluir insulina detemir) u otros, solas o en combinación con ADOs.

Para los datos globales, el tamaño de la muestra de 20.000 se basó en la cantidad de pacientes, expuestos durante 6 meses, necesaria para confirmar, con un intervalo de confianza del 95 %, una frecuencia de una RAD ≥ 15 eventos/100.000 pacientes-año. Este índice, por ejemplo, detectaría tasa de eventos hipoglucémicos mayores como se informa en cualquier ensayo clínico publicado. No se realizó ningún cálculo específico de tamaño para la muestra de Argentina en forma individual. Se analizaron todas las variables, incluso las variables de seguridad y eficacia, incluyendo a todos los pacientes del estudio que contaran con los datos relevantes para dicho análisis. Se resumieron las variables continuas utilizando estadística descriptiva y las variables discretas utilizando tablas de frecuencia (n, %). Todos los análisis estadísticos fueron bilaterales, y se utilizó un nivel de significación del 5 %, especificado en forma previa, a menos que se indique lo contrario. Para el cambio en hipoglucemia desde el valor inicial, se analizó el porcentaje de pacientes que informó al menos un evento de hipoglucemia, utilizando la prueba exacta de Fisher. Se evaluaron, datos de la prevalencia más que la tasa de incidencia, ya que por la baja tasa de eventos, en circunstancias en que algunos

pacientes experimentaron eventos recurrentes, no se podía aplicar un modelo estadísticamente sensible.

Se analizó el cambio desde el valor basal de HbA_{1c}, GPA, GPP, CDV, peso corporal, PAS y lípidos, utilizando una prueba t pareada.

Novo Nordisk analizó todos los datos utilizando SAS (Versión 9.1.3).

3. RESULTADOS

3.1 Pacientes del estudio

En la Tabla I, se enumeran las características basales de los pacientes y el uso de ADOs antes de comenzar la administración de análogos de insulina para la cohorte completa y según el tratamiento previo al estudio (pacientes sin tratamiento con insulina o pacientes con tratamiento previo con insulina) para la población argentina.

En total, 607 pacientes de Argentina participaron en el estudio. Los 607 (el 100 %) pacientes fueron expuestos al fármaco y representaron el grupo completo de análisis, 526 (el 87 %) representaron el grupo de análisis de eficacia; 46 (el 8 %

abandonaron el estudio. Antes de participar en el estudio, el 45,0 % recibía solo ADOs, el 29,2 % ADOs + tratamiento con insulina, el 21,9 % solo insulina y el 4,0 % ningún medicamento para el tratamiento de la diabetes.

Participaron más pacientes de sexo femenino (57,2 %) que de sexo masculino (42,8 %). La edad promedio fue 63,1 años, el IMC de 30,1 kg/m² con una duración de la diabetes de 12,6 años. La HbA_{1c} inicial fue 9,5 % en el grupo de pacientes que contaban con el valor de de HbA_{1c} tanto al inicio del estudio como a la semana 24 (es decir, todos los pacientes sin datos faltantes), sin embargo, la HbA_{1c} inicial fue 9,4 % cuando se consideró a la totalidad de los sujetos, independientemente que contaran con valor medido a la semana 24 o no. Según el tratamiento previo con insulina, la edad (63,2 años vs. 63,0 años) y el IMC (29,9 kg/m² vs. 30,3 kg/m²) fueron similares para los pacientes con y sin tratamiento previo con insulina. Para los pacientes sin tratamiento previo con insulina en comparación con los pacientes con tratamiento previo, la duración de la diabetes fue de 10,0 años vs. 15,1 años y la HbA_{1c} basal (\pm DE) fue 9,8 \pm 2,2 % vs. 9,0 \pm 2,0 %.

TABLA I. Características de los pacientes para la cohorte completa y según el tratamiento previo al inicio del estudio

	Cohorte completa	Sin tratamiento previo con insulina	Con tratamiento previo con insulina
n (%)	607 (100)	297 (49)	310 (51)
Sexo, M/F (%)	42,8/57,2	43,4/56,6	42,3/57,7
Edad (años)	63,1 (11,6)	63,2 (11,7)	63,0 (11,6)
Peso corporal (kg)	80,6 (17,2)	79,6 (17,6)	81,5 (16,8)
IMC (kg/m ²)	30,1 (5,9)	29,9 (5,8)	30,3 (6,0)
Duración de la diabetes (años)	12,6 (8,8)	10,0 (7,2)	15,1 (9,5)
HbA _{1c} (%)	9,5 (2,1)*	9,8 (2,2)	9,0 (2,0)
<i>ADOs previos, n (%)</i>			
Metformina	393 (87,3)	235 (86,1)	158 (89,3)
Sulfonilureas	251 (55,8)	200 (73,3)	51 (28,8)
Tiazolidinedionas	38 (8,4)	26 (9,5)	12 (6,8)
Uno/dos/>dos	222 (49,3)/ 196 (43,6)/ 32 (7,1)	89 (32,6)/ 163 (59,7)/ 21 (7,7)	133 (75,1)/ 33 (18,6)/ 11 (6,2)

Los datos están expresados como n (%), o promedio (DE)

*El nivel inicial de HbA_{1c} era 9,5 % en los pacientes incluidos, tanto al inicio del estudio como a la semana 24 (es decir, todos los pacientes sin datos faltantes), sin embargo, el nivel de HbA_{1c} al inicio del estudio era 9,4 %, cuando se incluyó a todos los pacientes independientemente si faltaba o no el valor de la semana 24.

Las razones más frecuentes que motivaron el cambio de terapia, expresadas por los médicos tratantes fueron: mejorar el control de la glucemia (90 %), disminuir la variabilidad de la glucosa en plasma (28 %) y mejorar el control del peso (25 %).

En total, 46 pacientes abandonaron el estudio, y la razón más frecuente fue la pérdida de contacto.

3.2. Cohorte completa y según el uso previo de insulina

3.2.1. Disminución del nivel de glucosa en sangre y dosis de insulina

En la cohorte completa, se tituló la dosis diaria total de insulina a las 24 semanas, hasta $45,6 \pm 27,1$ U/día. En los pacientes sin tratamiento previo con insulina, se tituló la dosis diaria total de insulina a las 24 semanas, hasta $34,6 \pm 19,3$ U/día. En los pacientes con tratamiento previo con insulina, la dosis de insulina antes del inicio del estudio era de $45,6 \pm 25,9$ U/día, la dosis inicial total fue de $45,6 \pm 24,8$ U/día y, a las 24 semanas, de $56,2 \pm 29,3$ U/día.

El control de la glucemia mejoró en forma considerable y estadísticamente significativa entre el inicio del estudio y los 6 meses subsiguientes en la cohorte completa (Tabla II: HbA_{1c} -1,8 %, $p < 0,001$; GPA $-55,8 \pm 77,1$ mg/dl, $p < 0,001$; GPP $-51,5 \pm 76,2$ mg/dl, $p < 0,005$), siendo de mayor magnitud, en los pacientes sin tratamiento previo con insulina (Tabla II). En la Figura 1, se enumeran los datos sobre el valor de HbA_{1c} para la cohorte completa y según tratamiento previo, desde el inicio del estudio hasta la semana 24.

En total, el porcentaje de pacientes que alcanzaron una $HbA_{1c} < 7,0$ % se incrementó de 9,5 %, al inicio del estudio, a 28,1 %, en la semana 24.

Con respecto al uso de ADOs en la cohorte completa al momento en que los pacientes inician la terapia con insulinas análogas, se observó que se continuó con la administración de metformina en el 89,3 % de los pacientes para todos los regímenes de insulina. Los ADOs que se siguieron administrando con mayor frecuencia después de iniciar el tratamiento con análogos de insulina, para los pacientes sin tratamiento previo con insulina y los pacientes con tratamiento previo con insulina, fueron metformina (90,1 % y 88,5 %), sulfonilureas (42,0 % y 24,4 %) y tiazolidinedionas (5,5 % y 6,4 %). La mayoría de los pacientes, tanto aquellos con o sin tratamiento previo con insulina siguieron recibiendo 1 ADO después del inicio de la terapia con análogos de insulina (61,9 % y 79,5 % respectivamente).

3.2.2. Hipoglucemia

La tasa de episodios hipoglucémicos totales reportada durante las 4 semanas previas a las visitas del estudio fue diferente para los pacientes sin tratamiento previo con insulina y los pacientes con tratamiento previo con insulina en la población argentina (Tabla II). En la figura 2, se enumeran los eventos hipoglucémicos en la cohorte completa desde el inicio del estudio hasta la semana 24.

En los pacientes sin tratamiento previo con insulina, las tasas reportadas de eventos hipoglucémicos totales se incrementaron de 0,66 a 1,46 eventos/paciente-año, asociados a un incremento

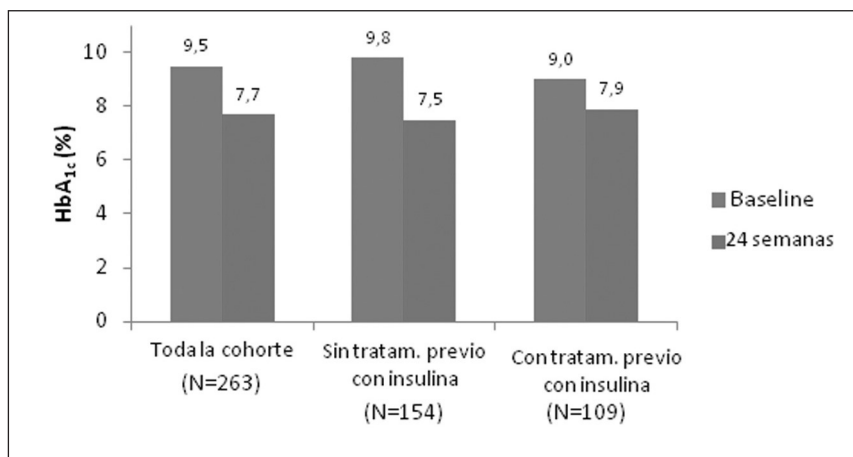


Figura 1. Nivel de hemoglobina glicosilada A_{1c} (HbA_{1c} %) para la cohorte completa y según el tratamiento previo al inicio del estudio

TABLA II. Control del nivel de glucosa y del peso corporal para la cohorte completa y según el tratamiento previo al inicio del estudio y después de las 24 semanas de recibir tratamiento con análogos de insulina

		Cohorte completa		Sin tratamiento previo con insulina		Con tratamiento previo con insulina	
		Inicio del estudio	24 semanas	Inicio del estudio	24 semanas	Inicio del estudio	24 semanas
HbA1c, %	n	263		154		109	
	Inicial/24 semanas	9,5 (2,1)	7,7 (1,3)	9,8 (2,2)	7,5 (1,1)	9,0 (2,0)	7,9 (1,5)
	Cambio, p	-1,8 (2,1), <0,001		-2,3 (2,1), <0,001		-1,1 (1,8), <0,001	
GPA, mg/dl	n	379		195		184	
	Inicial/24 semanas	186,4 (73,8)	130,7 (39,8)	210,2 (78,3)	131,0 (38,7)	161,2 (59,4)	130,3 (41,0)
	Cambio, p	-55,8 (77,1), <0,001		-79,2 (83,2), <0,001		-30,9 (61,1), <0,001	
GPP, mg/dl	n	23		11		12	
	Inicial/24 semanas	194,2 (67,9)	142,7 (38,4)	209,4 (72,4)	136,6 (27,4)	180,3 (63,4)	148,3 (46,8)
	Cambio, p	-51,5 (76,2), 0,004		-72,7 (88,6), 0,021		-32,0 (60,1), 0,092	
Peso, kg	n	519		256		263	
	Inicial/24 semanas	80,6 (17,5)	81,0 (17,1)	79,5 (17,8)	80,3 (17,3)	81,6 (17,2)	81,7 (17,0)
	Cambio, p	0,4 (4,0), 0,014		0,8 (4,3), 0,003		0,1 (3,7), 0,724	
PAS, mmHg	n	509		250		259	
	Inicial/24 semanas	129,8 (13,9)	128,8 (13,2)	130,2 (14,1)	128,5 (13,3)	129,4 (13,8)	129,0 (13,1)
	Cambio, p	-1,1 (15,5), 0,126		-1,7 (16,4), 0,105		-0,4 (14,5), 0,63	
Colesterol total, mg/dl	n	231		129		102	
	Inicial/24 semanas	204,6 (50,2)	199,3 (39,0)	205,7 (42,7)	201,2 (34,4)	203,3 (58,5)	197,0 (44,1)
	Cambio, p	-5,3 (52,1), 0,123		-4,5 (46,3), 0,272		-6,3 (58,9), 0,28	
Triglicéridos, mg/dl	n	170		94		76	
	Inicial/24 semanas	189,9 (109,7)	159,7 (91,9)	207,1 (124,1)	157,9 (87,1)	168,6 (84,9)	162,0 (98,1)
	Cambio, p	-30,2 (116,2), <0,001		-49,2 (116,1), <0,001		-6,6 (112,8), 0,609	
Colesterol HDL, mg/dl	n	150		79		71	
	Inicial/24 semanas	43,0 (11,7)	45,4 (11,1)	43,2 (10,1)	46,1 (10,5)	42,8 (13,4)	44,5 (11,8)
	Cambio, p	2,3 (10,6), 0,008		3,0 (12,0), 0,031		1,7 (9,0), 0,125	
Colesterol LDL, mg/dl	n	135		74		61	
	Inicial/24 semanas	117,3 (34,7)	111,2 (30,3)	123,4 (32,5)	111,7 (29,2)	109,9 (36,1)	110,6 (31,7)
	Cambio, p	-6,1 (37,5), 0,059		-11,7 (39,4), 0,012		0,7 (34,2), 0,881	
Hipoglucemia (evento por paciente-año/porcentaje con evento)							
Total	Inicial/24 semanas	6,49/14,2	1,69/6,8	0,66/2,0	1,46/5,8	12,08/25,8	1,92/7,7
	^a p	<0,0001		0,0276		<0,0001	
Menor	Inicial/24 semanas	5,57/13,3	1,69/6,8	0,48/1,7	1,46/5,8	10,44/24,5	1,92/7,7
	^a p	0,0002		0,0127		<0,0001	
Nocturna	Inicial/24 semanas	1,69/5,3	0,25/1,2	0,13/0,7	0,24/1,1	3,19/9,7	0,27/1,4
	^a p	0,0001		0,6757		<0,0001	
Mayor	Inicial/24 semanas	0,92/2,6	0,00/0,00	0,18/0,7	0,00/0,00	1,64/4,5	0,00/0,00
	^a p	<0,0001		0,4998		0,0001	

Los datos están expresados como promedio (DE), n o incidencia.

^avalor de p que corresponde a la diferencia en el porcentaje de pacientes que experimentaron al menos un evento.

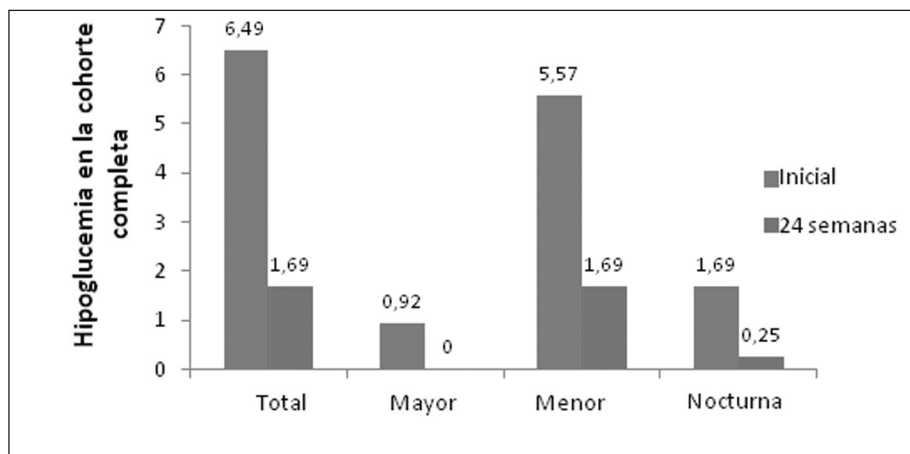


Figura 2. Eventos hipoglucémicos por paciente-año en la cohorte completa

estadísticamente significativo ($p < 0,05$) en el número de pacientes afectados. En los pacientes con tratamiento previo con insulina, la tasa reportada disminuyó de 12,08 a 1,92 eventos/paciente-año, antes del final del estudio, asociados a una disminución estadísticamente significativa ($p < 0,0001$) del número de pacientes afectados.

En los pacientes sin tratamiento previo con insulina, la tasa de eventos de hipoglucemia menor se incrementó de 0,48 a 1,46 eventos/paciente-año (pacientes afectados $p < 0,05$) y la tasa de eventos de hipoglucemia nocturna se incrementó de 0,13 a 0,24 eventos/paciente-año (pacientes afectados $p = \text{NS}$ [no significativo]). En los pacientes con tratamiento previo con insulina, la incidencia de eventos de hipoglucemia menor y nocturna disminuyó de 10,44 a 1,92 eventos/paciente-año y de 3,19 a 0,27 eventos/paciente-año (pacientes afectados en ambos casos $p < 0,0001$), respectivamente, durante el período del estudio.

De acuerdo al tratamiento previo al inicio del estudio, los episodios hipoglucémicos mayores se presentaban con mayor frecuencia en los pacientes con tratamiento previo con insulina (1,64 eventos/paciente-año al inicio del estudio) que en los pacientes sin tratamiento previo con insulina (0,18 eventos/paciente-año al inicio del estudio), y no se registró ningún episodio en ninguno de los dos grupos durante las 24 semanas que duró el estudio (Tabla II).

3.2.3. Control del peso corporal, lípidos en sangre y presión arterial

En los pacientes sin tratamiento previo con insulina, se produjo un cambio estadísticamente sig-

nificativo en la media de peso tras las 24 semanas (Tabla II, media + 0,8 kg, $p < 0,005$), mientras que no hubo ningún cambio significativo en el peso, en los pacientes con tratamiento previo con insulina (Tabla 2, media + 0,1 kg, $p = \text{NS}$).

En la cohorte completa, los niveles totales de colesterol disminuyeron ligeramente (Tabla II, -5,3 mg/dl, $p = \text{NS}$) después de las 24 semanas. Se registraron los niveles de colesterol-LDL (colesterol asociado a las lipoproteínas de baja densidad) con una disminución media de 117 mg/dl a 111 mg/dl ($p = \text{NS}$). Se observó una disminución significativa de los niveles de triglicéridos (-30,2 mg/dl, $p < 0,001$). Durante el estudio, hubo un incremento leve de los niveles de colesterol-HDL (colesterol asociado a las lipoproteínas de alta densidad) (+2,3 mg/dl, $p < 0,01$). En general, los resultados fueron similares para los pacientes con y sin tratamiento previo con insulina, con la excepción de una disminución significativamente mayor de los niveles de triglicéridos (-49,2 mg/dl, $p < 0,001$) y de colesterol-LDL (-11,7 mg/dl, $p < 0,05$) en los pacientes sin tratamiento previo con insulina (Tabla II).

En la cohorte completa, se produjo una disminución marginal de la PAS (-1,1 mmHg, $p = \text{NS}$). Los niveles absolutos al inicio del estudio y a las 24 semanas, y el cambio entre estos momentos, fueron similares para los pacientes sin tratamiento previo con insulina y los pacientes con tratamiento previo con insulina.

3.2.4. RAD serias y eventos adversos serios

No se registraron RAD serias. Durante el estudio, 18 pacientes experimentaron 23 eventos adversos

TABLA III. Datos iniciales y a las 24 semanas sobre efectividad y seguridad según el regimen con análogos de insulina iniciado

		Sin tratamiento previo con insulina				Con tratamiento previo con insulina			
		Aspártica bifásica	Insulina detemir	Insulina aspártica aspártica	Insulina aspártica + basal	Aspártica bifásica	Insulina detemir	Insulina aspártica sola	Insulina aspártica + basal
Dosis de insulina, U/día	n	101	187	3	3	91	177	4	29
	Antes del estudio	-	-	-	-	46,7 (26,3)	42,2 (23,7)	28,5 (15,9)	59,3 (28,4)
	Inicial	27,7 (11,5)	18,8 (10,5)	32,7	36,7 (23,4)	48,8 (24,4)	41,2 (22,7)	16,8 (6,5)	60,5 (26,9)
	Sem. 24	36,7 (16,4)	33,1 (20,6)	-	50,0 (22,7)	56,6 (26,0)	52,3 (28,5)	61,0 (7,0)	68,9 (32,6)
HbA1c, %	n	61	92	0	0	41	50	3	15
	Inicial	10,3 (2,1)	9,5 (2,2)	0	0	9,3 (1,8)	8,8 (2,3)	9,5 (0,4)	8,7 (1,6)
	Sem. 24	7,5 (0,9)	7,5 (1,2)	0	0	7,9 (1,3)	8,0 (1,6)	7,0 (0,8)	7,8 (1,6)
	Cambio,	-2,8 (2,1)	-2,0 (2,1)	0	0	-1,4 (1,3)	-0,8 (2,2),	-2,6 (0,7),	-0,8 (1,2),
	p	< 0,001	< 0,001	-	-	<0,001	0,009	0,021	0,014
GPA, mg/dl	n	66	125	0	2	57	99	3	23
	Inicial	227,0 (89,8)	199,7 (68,9)	0	175,5 (36,1)	170,3 (57,9)	151,5 (60,0)	144,3 (37,8)	174,7 (51,0)
	Sem. 24	130,5 (30,8)	130,3 (41,3)	0	185,5 (106,8)	133,2 (36,4)	127,3 (44,7)	141,0 (23,3)	134,1 (39,7)
	Cambio,	-96,5 (94,8)	-69,4 (73,3)	0	10,0 (70,7)	-37,1 (64,6)	-24,2 (56,8)	-3,3 (58,1)	-40,6 (64,2)
	p	< 0,001	< 0,001	-	0,874	<0,001	<0,001	0,93	0,006
Peso corporal, kg	n	89	161	0	3	79	148	3	27
	Inicial	78,7 (19,0)	80,0 (17,2)	0	82,7 (29,0)	84,7 (17,8)	79,8 (16,5)	94,6 (34,2)	79,0 (15,9)
	Sem. 24	80,0 (18,4)	80,4 (16,6)	0	88,6 (31,0)	85,8 (17,8)	79,4 (16,1)	94,2 (31,1)	79,3 (15,8)
	Cambio,	1,4 (4,3)	0,4 (4,1)	0	5,9 (8,8)	1,1 (4,3)	-0,5 (3,4)	0,105	-0,4 (3,1)
	p	0,003	0,236	-	0,362	0,025	0,105	0,832	0,652
PAS, mmHg	n	92	156	0	0	84	144	3	23
	Inicial	132,1 (15,1)	129,0 (13,4)	0	0	130,8 (15,6)	129,3 (12,8)	126,7 (11,5)	126,9 (13,3)
	Sem. 24	128,5 (14,2)	128,6 (12,9)	0	0	130,7 (14,2)	128,6 (12,8)	130,0 (10,0)	125,4 (12,0)
	Cambio,	-3,7 (17,1)	-0,4 (15,9)	0	0	-0,1 (16,0)	-0,8 (13,7)	3,3 (5,8)	-1,4 (15,1)
	p	0,042	0,743	-	-	0,935	0,513	0,423	0,654
Colesterol total, mg/dl	n	53	74	0	0	41	45	3	12
	Inicial	199,3 (47,8)	210,2 (38,9)	0	0	208,2 (47,5)	206,5 (71,8)	203,0 (27,9)	180,3 (36,2)
	Sem. 24	199,5 (30,8)	203,0 (37,2)	0	0	191,1 (36,9)	204,6 (50,0)	207,0 (16,1)	186,7 (48,0)
	Cambio,	0,2 (45,2)	-7,3 (47,5)	0	0	-17,0 (48,0),	-1,9 (72,2),	4,0 (12,2),	6,4 (39,2),
	p	0,976	0,193	-	-	0,029	0,859	0,626	0,582
Triglicéridos, mg/dl	n	29	63	0	0	32	31	1	11
	Inicial	203,8 (111,7)	210,0 (131,9)	0	0	174,8 (87,7)	163,0 (88,7)	135,0 (,)	174,2 (77,2)
	Sem. 24	142,4 (51,9)	166,0 (99,4)	0	0	149,9 (60,2)	179,9 (137,5)	121,0 (,)	148,9 (49,3)
	Cambio,	-61,4 (88,5),	-44,0 (128,6),	0	0	-24,9 (85,8),	16,8 (146,0)	-14,0 (,),,	-25,3 (70,9),
	p	< 0,001	0,009	-	-	0,111	0,526	<0,001	0,264
Colesterol-HDL, mg/dl	n	27	51	0	0	33	27	1	9
	Inicial	39,4 (7,6)	45,4 (10,7)	0	0	42,7 (10,8)	44,8 (15,5)	42,0(,)	39,1 (16,7)
	Sem. 24	44,6 (9,2)	47,1 (11,1)	0	0	47,1 (8,3)	42,2 (13,5)	42,0(,)	42,7 (17,3)
	Cambio,	5,2 (8,5),	1,7 (13,5),	0	0	4,4 (9,2),	-2,6 (8,6),	0,0 (,)	3,6 (4,6),
	p	0,004	0,364	-	-	0,009	0,134	<0,001	0,044
Coolest rol- LDL, mg/dl	n	26	48	0	0	26	24	1	9
	Inicial	119,2 (24,5)	125,7 (36,1)	0	0	112,3 (30,9)	113,4 (35,2)	187,0 (,)	88,3 (42,5)
	Sem. 24	104,9 (26,3)	115,4 (30,3)	0	0	106,4 (31,1)	116,6 (34,1)	109,0 (,)	102,3 (27,1)
	Cambio,	-14,3 (31,8),	-10,3 (43,2)	0	0	-5,8 (30,6),	3,2 (32,2),	-78,0 (,)	14,0 (34,3)
	p	0,03	0,104	-	-	0,339	0,629	<0,001	0,255
Hipoglucemia (evento por paciente-año/porcentaje con evento)									
General	Inicial	0,00/0,00	0,90/2,7	0,00/0,00	0,00/0,00	4,52/6,5	15,57/36,2	0,00/0,00	17,77/26,7
	Sem. 24	2,19/7,4	1,11/5,1	0,00/0,00	0,00/0,00	1,86/6,0	1,52/7,4	0,00/0,00	4,93/17,2
	ap	0,0056	0,2797	-	-	1	<0,0001	-	0,5321
Menor	Inicial	0,00/0,00	0,76/2,7	0,00/0,00	0,00/0,00	3,25/6,5	13,88/33,9	0,00/0,00	14,73/26,7
	Sem. 24	2,19/7,4	1,11/5,1	0,00/0,00	0,00/0,00	1,86/6,0	1,52/7,4	0,00/0,00	4,93/17,2
	ap	0,0056	0,2797	-	-	1	<0,0001	-	0,5321
Nocturno	Inicial	0,00/0,00	0,07/0,5	0,00/0,00	0,00/0,00	1,41/1,1	4,11/14,1	0,00/0,00	4,33/13,3
	Sem. 24	0,41/2,1	0,15/0,6	0,00/0,00	0,00/0,00	0,62/2,4	0,08/0,6	0,00/0,00	0,45/3,4
	ap	0,2336	1	-	-	0,6063	<0,0001	-	0,3533
Mayor	Inicial	0,00/0,00	0,14/0,5	0,00/0,00	0,00/0,00	1,27/1,1	1,69/5,6	0,00/0,00	3,03/10,0
	Sem. 24	0,00/0,00	0,00/0,00	0,00/0,00	0,00/0,00	0,00/0,00	0,00/0,00	0,00/0,00	0,00/0,00
	ap	-	1	-	-	1	0,0019	-	0,2373

Los datos están expresados como promedio (DE) a menos que se indique lo contrario. En las clasificaciones anteriores, no se pudo incluir un pequeño número de pacientes que recibían otros regímenes de insulina (n=10).

^avalor p que corresponde a la diferencia en el porcentaje de pacientes que experimentaron al menos un evento.

serios (EAS) (EAS; 0,06 eventos/paciente-año); y ninguno de ellos estuvo relacionado con las insulinas del estudio. El tipo de evento más frecuente fue: trastornos cardíacos (10 eventos en 8 pacientes), entre los cuales el infarto agudo de miocardio representó 3 de los eventos informados por 3 pacientes. De los 23 EAS totales, 10 eventos fueron mortales.

3.3. Regímenes de insulina

3.3.1. Dosis de insulina

En los pacientes sin tratamiento previo con insulina, la dosis inicial de insulina (0 semanas) fue más baja cuando se inició con un régimen con insulina detemir (18,8 U/día) y se incrementó a 33,1 U/día a las 24 semanas (Tabla III). Sin embargo, se observaron incrementos menores de la dosis de insulina con el resto de los análogos de insulina, aunque comenzando desde dosis iniciales más altas. Las dosis de insulina fueron entre un 10 % y un 20 % más altas a las 24 semanas que las dosis previas o iniciales. La dosis de insulina antes del inicio del estudio fue más alta en los pacientes que cambiaron a un análogo de insulina aspártica + insulina basal (59,3 U/día). Después de completar 24 semanas de tratamiento con un análogo de insulina, la dosis fue de 68,9 U/día.

3.3.2. Control de glucosa en sangre, incluyendo hipoglucemia

En la Tabla III, se enumeran los datos sobre la efectividad y la seguridad de los análogos de insulina al inicio del estudio y a las 24 semanas para la población argentina.

Tanto en los pacientes sin, como en aquellos con tratamiento previo con insulina, se observaron mejorías clínicamente relevantes en el control glucémico global con la mayoría de los análogos de insulina, y con una magnitud superior para el régimen de insulina aspártica bifásica 30 (Tabla III).

Sin embargo, debido a las limitaciones, tales como el bajo número de pacientes en los grupos de insulina aspártica (sola o en combinación) y a los pocos pacientes que cuentan con datos de GPP para todos los análogos de insulina (solo 23 pacientes), estos datos se consideran inapropiados para establecer cualquier conclusión.

En los pacientes sin tratamiento previo con insulina, los casos totales reportados de hipoglucemia

variaron en forma errática según el análogo de insulina, aunque el mayor incremento se registró con el régimen de insulina aspártica bifásica (pacientes afectados $p < 0,01$) (Tabla III).

En los pacientes con tratamiento previo con insulina, los casos totales reportados de hipoglucemia disminuyeron en forma notable desde el período de las 4 semanas previas al inicio del estudio hasta el mismo período previo a las 24 semanas, con un efecto mayor para aquellos pacientes que recibían insulina detemir (total pacientes afectados $p < 0,0001$). En general, los cambios observados en los eventos de hipoglucemia nocturna tendían a imitar los cambios en los eventos de hipoglucemia global (Tabla III).

No se registró ningún evento hipoglucémico mayor durante el estudio en la cohorte argentina.

3.3.3. Peso corporal, perfil lipídico y presión arterial

En la población argentina, se observó un incremento del peso corporal en el régimen de insulina aspártica bifásica, tanto en los pacientes sin tratamiento previo con insulina como en los pacientes con tratamiento previo con insulina (pacientes afectados en ambos casos, $p < 0,05$) mientras que los cambios del peso corporal no fueron significativos en el régimen de insulina detemir.

Con la excepción del régimen de insulina aspártica bifásica en pacientes sin tratamiento previo con insulina ($p < 0,05$), ningún otro régimen de insulina mostró una **mejoría significativa en la PAS**, independientemente de que fueran pacientes con o sin tratamiento previo con insulina. La disminución de los niveles de colesterol total no fue significativa, ni en los pacientes sin tratamiento previo con insulina, ni en aquellos con tratamiento previo, excepto con el régimen con insulina aspártica bifásica en pacientes con tratamiento previo con insulina ($p < 0,05$). Los niveles de triglicéridos disminuyeron en forma significativa solo en los regímenes con insulina aspártica bifásica e insulina detemir en los pacientes sin tratamiento previo con insulina ($p < 0,01$) mientras que los cambios que se observaron en los pacientes con tratamiento previo con insulina no fueron significativos. Los niveles de HDL mejoraron en el régimen de insulina aspártica bifásica tanto en los pacientes sin tratamiento previo con insulina como en los pacientes con tratamiento previo con insulina (pacientes afectados en ambos casos, $p < 0,01$), mientras que los cambios en los niveles

de HDL no fueron significativos en el régimen de insulina detemir. Los cambios en los niveles de LDL no fueron significativos, excepto para el régimen de insulina aspártica bifásica en los pacientes sin tratamiento previo con insulina ($p < 0,05$).

Por el bajo número de pacientes con insulina aspártica (sola o en combinación) estos datos fueron considerados inapropiados para establecer conclusiones.

3.3.4. Valoraciones de la calidad de vida

Se realizaron valoraciones de la CDV en función de los siguientes parámetros: ansiedad/depresión, morbilidad, dolor/malestar, autocuidado, actividad cotidiana, estado actual de salud (índice ponderado). En la cohorte completa, se registraron mejorías significativas en la CDV después de las 24 semanas (incremento medio desde el inicio del estudio $+10,5 \pm 15,2$, $p < 0,001$).

4. Discusión

El análisis global de los datos correspondientes a los 607 pacientes argentinos, de los 66.726 pacientes con DM2 que participaron en el estudio global A₁chieve⁽¹⁵⁾, demuestra con claridad que iniciar un tratamiento con análogos de insulina detemir, insulina aspártica e insulina aspártica bifásica 30, según la práctica de rutina, estuvo asociado a un mejor equilibrio entre el control de la glucemia (según la medición del valor de HbA_{1c}) y la tolerabilidad, en este estudio de 24 semanas de duración.

Este análisis de la subpoblación argentina fue similar al análisis de otras regiones geográficas de la población global⁽¹⁵⁾. Estos resultados fueron, en su mayoría, similares para todos los análogos de insulina iniciados e independientes de que fueran o no pacientes naïve de insulina al inicio del estudio. A pesar del gran descenso en el valor de HbA_{1c}, la proporción de pacientes en la población argentina (28,1 %) que alcanzó el objetivo de HbA_{1c} $< 7,0$ %, fue escasa, lo cual refleja el control deficiente de la glucemia al inicio del estudio, la corta duración del seguimiento de dicha población y una limitada titulación de las dosis de insulina a lo largo de los 6 meses del estudio, de manera similar a lo observado en los datos globales de A₁chieve⁽¹⁵⁾.

Los datos globales muestran disminuciones consistentemente significativas de HbA_{1c}, GPA y GPP⁽¹⁵⁾; esto también se vio reflejado en la población argentina, donde la disminución significativa

del valor de HbA_{1c} fue acompañada por la disminución de los valores de GPA y GPP. Asimismo, una disminución mayor de los niveles de HbA_{1c}, GPA y GPP tuvo lugar en los pacientes sin tratamiento previo con insulina en comparación con los niveles de los pacientes con tratamiento previo con insulina replicando los resultados observados en los datos globales.

En la población argentina, además de los hallazgos relativos a la disminución del nivel de glucosa, se observaron disminuciones marginales del nivel de colesterol total y de colesterol-LDL, y una disminución significativa de los niveles de triglicéridos. Sin embargo, se observó una disminución marginal de la PAS, que, junto con la ausencia de aumento del peso corporal, indica que, además del tratamiento con insulina, otros factores, como los cambios en el estilo de vida, también contribuyen con el estado metabólico.

Se esperaría que el aumento del peso corporal en 6 meses, asociado con una mejoría de HbA_{1c} de alrededor del 1,8 %, sería de unos 3,6 kg⁽³⁶⁾, debido a la reducción de la glucosuria y del metabolismo de la glucosa dependiente de su concentración⁽³⁷⁾; pero esto no se observó en la población argentina. Esto sugiere que los pacientes y los equipos responsables de prestar los servicios de salud intentaron mejorar las conductas en relación al autocuidado y, al mismo tiempo, introducir análogos de insulina, lo cual fue evidente en el control de la presión arterial, el perfil lipídico y el control del peso. Aunque se observaron resultados marginales en este estudio a corto plazo, se espera una mejor respuesta a largo plazo en relación con el tratamiento general de la diabetes. Esto también sugiere que los cambios específicos del tratamiento pueden haber afectado los cambios mencionados anteriormente porque, en la región de África del Norte, que forma parte del mismo estudio global⁽¹⁵⁾ se registró la menor disminución de los niveles de HbA_{1c} acompañada de un aumento cuantitativamente mayor en el peso, lo que indica que los autocuidados realizados fueron menos efectivos que en otras de las regiones que formaban parte del mismo estudio.

Las grandes disminuciones de los niveles de HbA_{1c} luego de 24 semanas de la administración de análogos de insulina se asociaron con ausencia de reportes de reacciones adversas serias asociadas a las drogas (RASD) y con baja incidencia de hipoglucemia. Por lo general, la mejoría del control glucémico está asociada a un incremento del riesgo de hipoglucemia.

En la población argentina, la tasa de eventos hipoglucémicos total disminuyó de 6,5 eventos/paciente-año al inicio del estudio a 1,7 eventos/paciente-año al término de 24 semanas, similar a la disminución que se observó en los datos globales de A_1 chieve (15). El porcentaje de disminución de la tasa de eventos fue alta, sin embargo, la tasa de eventos fue baja, en concordancia con otros reportes de hipoglucemia en pacientes con DM2^(22,24,38). Esto sugiere buenos comportamientos respecto del autocuidado y no se puede descartar la posibilidad de que el investigador registre eventos hipoglucémicos a las 24 semanas de una manera distinta a la que empleó al inicio del estudio⁽¹⁵⁾.

Los pacientes sin tratamiento previo con insulina, en general, experimentaron un incremento leve en la tasa total de hipoglucemia tanto en la población global como en la población argentina. Estos resultados fueron similares a los de un estudio global previo⁽³²⁾. Los valores iniciales de hipoglucemia variaron considerablemente en las regiones incluidas en la población global, pero todos estos valores registraron disminuciones en la tasa total de hipoglucemia⁽¹⁵⁾.

Tal como se esperaba, las diferencias en la tasa de hipoglucemia para los análogos de insulina se vieron afectadas por el tipo de tratamiento antes del inicio del estudio tanto en la población global⁽¹⁵⁾ como en la población argentina. Los pacientes con tratamiento previo con insulina registraron la disminución estadísticamente más significativa de la tasa de eventos hipoglucémicos en pacientes cuyo tratamiento fue cambiado a insulina detemir.

De manera similar a lo observado en la cohorte global, en el grupo de pacientes argentinos sin tratamiento previo con insulina se observó un incremento de la tasa de hipoglucemias totales, así como del peso corporal.

En relación a las dosis de insulina utilizadas, en la cohorte completa, el ajuste general de la dosis de insulina que se aplicó después del período inicial del estudio fue pequeño tanto en la población global como en la población argentina.

Las valoraciones de la CDV se realizaron durante la visita inicial y la final en función de diversos parámetros, y se registraron mejorías significativas en la población argentina. Estos resultados fueron similares a los del estudio global⁽¹⁵⁾.

Limitaciones del estudio

Hubo limitaciones respecto del diseño del estudio para explorar otros resultados importantes rela-

cionados con la enfermedad y con el tratamiento. Se pudieron registrar algunos factores, como los medicamentos concomitantes y la ingesta en la dieta, sin embargo, esta última aún no se puede medir adecuadamente. Este estudio tuvo algunas limitaciones por ser un estudio no aleatorizado y por falta de un plan de tratamiento estandarizado y una rama control, y porque la mayoría de los parámetros de seguridad y eficacia se basaron sobre lo que recordaban los pacientes, sobre distintos registros o información suministrados por ellos. Se desconocen las circunstancias bajo las cuales la atención de los pacientes quedó a cargo de los investigadores, y es posible que estas circunstancias hayan sido un desencadenante para iniciar un tratamiento con insulinas modernas y, al mismo tiempo, mejorar otros aspectos del cuidado de la diabetes. Asimismo, no podemos descartar que los resultados se hayan visto afectados por la participación en sí misma de los pacientes en el estudio, ya que se conoce que aquellos sujetos que participan en distintos protocolos de investigación intensifican su conducta de control. Debemos aclarar sin embargo, que no hubo una directiva específica en relación a cambios en el patrón alimentario, nivel de actividad física o intensificación del automonitoreo, ya que en este sentido, los pacientes continuaron con el tratamiento instituido previamente por su médico tratante, según su práctica habitual.

El estudio A_1 chieve fue llevado a cabo con el objetivo de estudiar la heterogeneidad de los sistemas de salud en el mundo e identificar de qué manera los aspectos culturales, los recursos y, quizás, la influencia genética, pueden tener distintos efectos sobre el perfil de seguridad y eficacia de los diversos análogos de insulina⁽¹⁵⁾. Los resultados para la población argentina fueron, en gran parte, similares a los del resto de las regiones incluidas en este estudio, y no se observaron diferencias notorias.

CONCLUSIÓN

En resumen, en los pacientes cuyo nivel de HbA_{1c} reflejaba un manejo deficiente de la diabetes, iniciar un tratamiento con un análogo de insulina, ya sea en un paciente con tratamiento previo con insulina o sin dicho tratamiento, es una gran oportunidad para lograr amplias mejorías en el autocuidado y en el control metabólico, independientemente del tipo de insulina que se utilice. Asimismo se podría reducir el riesgo cardiovascular, considerando que se puede esperar una mejoría del perfil lipídico a

largo plazo con control de la presión arterial, a pesar de que esta mejoría haya sido marginal en este estudio a corto plazo. Además, el hecho de iniciar un tratamiento con análogos de insulina en la población argentina no estuvo asociado a ningún problema relacionado a la tolerabilidad ni a la seguridad, especialmente, problemas de hipoglucemia o de peso corporal. El análisis de estos resultados del estudio A₁chieve permitirá definir los factores predictores de cambios en el perfil metabólico y diagramar guías para el manejo de la diabetes. Las decisiones o los cambios que podrían modificar las guías para el manejo de la diabetes, como el resultado del estudio A₁chieve, también podrían aplicarse directamente a la población argentina, ya que los resultados obtenidos en esta población son similares a los resultados globales.

Agradecimientos: Los autores desean agradecer a todos los investigadores y a los pacientes por su participación en el estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/the-global-burden>. Último acceso 25/04/2013
2. Nota descriptiva N° 312, Diabetes, Organización Mundial de la Salud. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>. OMS 2011.
3. Diabetes Atlas, quinta edición, Federación Internacional de Diabetes, 2011.
4. **Carulli L, Rondinella S, Lombardini S, Canedi I, Loria P, Carulli N.** Review article: diabetes, genetics and ethnicity. *Aliment Pharmacol Ther*: 22(Suppl 2):16-19; 2005
5. **Hennis A, Wu SY, Nemesure B, Li X, Leske MC.** Barbados Eye Study Group. Diabetes in a Caribbean population: epidemiological profile and implications. *Int J Epidemiol*: 31(1):234-9; 2002
6. **Ferrante D, Linetzky B, Konfino J, King A, Virgolini M, Laspiur N.** Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2009: evolución de la epidemia de enfermedades crónicas no transmisibles en Argentina. Estudio de corte transversal. *Rev. Argentina Salud Pública*:2(6):34-41; 2011
7. **Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR.** UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Glycaemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *JAMA*:281(21):2005-12; 1999
8. **Wright A, Burden AC, Paisey RB, Cull CA, Holman RR.** For the UK Prospective Diabetes Study Group. Sulfonylurea inadequacy: efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS 57). *Diabetes Care*: 25(2):330-6; 2002
9. **Chan JC, Gagliardino JJ, Baik SH, Chantelot JM, Ferreira SR, Hancu N, Ilkova H, Ramachandran A, Aschner P.** IDMPs Investigators. Multifaceted determinants for achieving glycaemic control: the International Diabetes Management Practice Study (IDMPS). *Diabetes Care*: 32(2):227-33; 2009
10. **Davidson JA, Blonde L and Jellinger PS.** The ACE/AACE Diabetes Recommendations Implementation Task Force. Implementation conference for ACE outpatient diabetes mellitus consensus conference recommendations: position statement. Jacksonville, Fla: American Association of Clinical Endocrinologists; 2005
11. **Saydah SH, Fradkin J and Cowie CC.** Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA*: 291(3):335-42; 2004
12. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2013. *Diabetes Care*:36(Suppl 1):S11-S66; 2013
13. **Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR.** UKPDS Group. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Br Med J*:321(7258):405-12; 2000
14. **Malmberg K** for the DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. Prospective randomized study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *British Medical Journal*:314(7093):1512-5; 1997
15. **Home P, Naggar NE, Khamseh M, Gonzalez-Galvez G, Shen C, Chakkarwar P, Wenying Y.** An observational non-interventional study of patients with diabetes initiating or changed to insulin analogue therapy in non-Western countries: The A₁chieve study. *Diabetes Research and Clinical Practice*: 94(3):352-63; 2011
16. **Spellman CW.** Insulin therapy for maximal glycaemic control in type 2 diabetes mellitus. *JAOA*:107(7):260-9;2007
17. **Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T, Skovlund SE, Snoek FJ, Matthews DR, Landgraf R, Kleinebreil L;** International DAWN Advisory Panel. Resistance to insulin therapy among patients and providers: results of the cross-national Diabetes Attitudes, Wishes, and Needs (DAWN) study. *Diabetes Care*: 28(11):2673-9; 2005
18. **Korytkowski M.** When oral agents fail: practical barriers to starting insulin. *Int J Obes Relat Metab Disord*: 26(3):S18-24; 2002
19. **Levemir® Penfill® 100/ml, Levemir® FlexPen® 100 U/ml** Summary of Product Characteristics. Novo Nordisk A/S; Revisión 12 – Publicado el 6 de agosto de 2009
20. **NovoRapid® 100 IU/ml vial, Penfill®, FlexPen®, InnoLet® y NovoLet®** Summary of Product Characteristics December 2009. Publicado en la página de inicio

- de la *European Medicines Agency*, 17 de diciembre de 2009.
21. NovoMix® 30 Summary of Product Characteristics; Versión 19-2.1; Fecha de aprobación 13 de octubre de 2009
 22. **Valensi P, Benroubi M, Borzi V, Gumprecht J, Kawamori R, Shaban J, Shah S, Shestakova M, Wenying Y.** IMPROVE Study Group Expert Panel. The IMPROVE study - a multi-national, observational study in type 2 diabetes: baseline characteristics from eight national cohorts. *Int J Clin Pract*: 62(11):1809-19; 2008
 23. **Fajardo MC, Hernández HC and Rivas FM.** Less weight gain and hypoglycaemia with once-daily insulin detemir than NPH insulin in intensification of insulin therapy in overweight Type 2 diabetes patients: the PREDICTIVE BMI clinical trial. *Diabetic Med*: 25(8):916-23; 2008
 24. **Philis-Tsimikas A, Charpentier G, Clauson P, Ravn GM, Roberts VL, Thorsteinsson B.** Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. *Clin Ther*: 28(10):1569-81; 2006 [Fe de erratasen: *Clin Ther*: 28(11):1967;2006]
 25. **Hermansen K, Davies M, Derezinski T, Martinez Ravn G, Clauson P, Home P.** A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*: 29(6):1269-74; 2006 [Fe de erratasen: *Diabetes Care*: 30(4):1035;2007]
 26. **Liebl A, Prager R, Binz K, Kaiser M, Bergental R, Gallwitz B;** PREFER Study Group. Comparison of insulin analogue regimens in patients with type 2 diabetes mellitus in the PREFER Study: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*:11(1):45-52; 2009
 27. **Meneghini L, Mersebach H, Kumar S, Svendsen AL, Hermansen K.** A comparison of two intensification regimens with rapid-acting insulin aspart in type 2 diabetes inadequately controlled by once-daily insulin detemir and oral antidiabetes drugs: the STEP-Wise™ randomized study. *Endocr Pract*:17(5):727-36; 2011
 28. **Sharma SK, Al-Mustafa M, Oh SJ, Azar ST, Shestakova M, Guler S, Vaz JA.** Biphasic insulin aspart 30 treatment in patients with type 2 diabetes poorly controlled on prior diabetes treatment: results from the PRESENT study. *Curr Med Res Opin*: 24(3):645-52; 2008
 29. **Dornhorst A, Luddeke HJ, Koenen C, Meriläinen M, King A, Robinson A, Sreenan S;** PREDICTIVE Study Group. Transferring to insulin detemir from NPH insulin or insulin glargine in type 2 diabetes patients on basal-only therapy with oral antidiabetic drugs improves glycaemic control and reduces weight gain and risk of hypoglycaemia: 14-week follow-up data from PREDICTIVE. *Diabetes Obes Metab*: 10(1):75-81; 2008
 30. **Hermansen K, Fontaine P, Kukulja KK, Peterkova V, Leth G, Gall MAI.** 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. *Diabetología*: 47(4):622-9; 2004
 31. **Ashwell SG, Amiel SA, Bilous RW, Dashora U, Heller SR, Hepburn DA, Shutler SD, Stephens JW, Home PD.** Improved glycaemic control with insulin glargine plus insulin lispro: a multicentre, randomized, cross-over trial in patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med*: 23(3):285-92; 2006
 32. **Vergès B, Brun JM, Tawil C, Alexandre B, Kerlan VI.** Strategies for insulin initiation: insights from the French LIGHT observational study. *Diabetes Metab Res Rev*: 28(1):97-105; 2012
 33. **Ligthelm RJ.** Insulin analogues: how observational studies provide key insights into management of patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin*: 27(12):2343-55; 2011
 34. **Valensi P, Benroubi M, Borzi V, Gumprecht J, Kawamori R, Shaban J, Shah S, Shestakova M, Wenying Y.** IMPROVE™ Study Group Expert Panel. Initiating insulin therapy with, or switching existing insulin therapy to, biphasic insulin aspart 30/70 (NovoMix30) in routine care: safety and effectiveness in patients with type 2 diabetes in the IMPROVE™ observational study. *Int J Clin Pract*: 63(3):522-31; 2009
 35. **Shah SN, Litwak L, Haddad J, Chakkarwar PN, Hajjaji I.** The A₁chieve study: a 60,000-person, global, prospective, observational study of basal, meal-time, and biphasic insulin analogues in daily clinical practice. *Diabetes Res Clin Pract*: 88(Suppl. 1):S11-6; 2010
 36. **Yki-Jarvinen H.** Combination therapies with insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*: 24(4):758-67; 2001
 37. **Ravikumar B, Carey PE, Snaar JE, Deelchand DK, Cook DB, Neely RD, English PT, Firbank MJ, Morris PG, Taylor R.** Real-time assessment of postprandial fat storage in liver and skeletal muscle in health and type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*: 288(4):E789-97; 2005
 38. **Martorella AJ.** Iatrogenic hypoglycemia in patients with type 2 diabetes: comparison of insulin analog premixes and human insulin premixes. *Postgrad Med*:123(4):7-16;2011