

ARTÍCULOS COMENTADOS

Efficacy and Safety of IdegLira versus Basal-Bolus Insulin Therapy in Patients with type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin and Basal Insulin; DUAL VII Randomized Clinical Trial

Billings LK, Doshi A, Gouet D, Oviedo A, Rodbard HW, Tentolouris N, et al.
Diabetes Care. 2018 Feb 26. pii: dc171114.
doi: 10.2337/dc17-1114.

INTRODUCCIÓN: La progresión de la DM2 con adecuado control glicémico puede deteriorarse con el transcurso del tiempo. Después de 3 años de iniciar insulina basal, sólo un tercio de los pacientes mantiene HbA1c menor a 7%. Las guías recomiendan intensificar la terapia si las metas no han sido alcanzadas a los 3-6 meses. Los agonistas del receptor del glucagón-like peptide (GLP-1RAs) son fármacos incretinamiméticos que disminuyen la glicemia ayuno y postprandial vía estimulación de la insulina endógena e inhibición de la secreción de glucagón. La comparación de insulina basal y GLP1-RA administrados por separado versus insulina basal sola, mostró una disminución significativa de HbA1c y peso en relación a administración combinada. La comparación con insulina basal-bolo mostró no inferioridad en la reducción de HbA1c con la combinación de insulina basal y GLP-1RA. IDegLira, una combinación fija de insulina degludec y liraglutide, mostró seguridad y eficacia en estudio DUAL I al VI en comparación a hipoglicemiantes orales e insulina basal. E

OBJETIVO: Evaluar la eficacia y seguridad de IDegLira versus insulina basal-bolo.

MÉTODOS: Estudio multicéntrico fase 3b, realizado en 12 países, abierto, randomizado, 506 pacientes con DM2, seguimiento de 32 semanas, con tratamiento en base a metas y randomizados en relación 1:1. Los pacientes incluidos fueron mayores de 18 años, HbA1c 7-10%, IMC menor a 40 y dosis estables de insulina Glargina (20-50 UI) y metformina más de 1500 mg por más de 90 días. Los criterios de exclusión fueron uso de cualquier otro tratamiento para DM, obesidad en los 90 días previos, inicio o cambio anticipado de medicación que afecte el peso o control glicémico e insuficiencia renal (Cl creat menor a 60 ml/min. Los pacientes fueron randomizados a IDegLira (degludec 100U/ml-liraglutide 3,6 mg/ml) o IGLar U100 (100U/ml). IDegLira fue administrado inicialmente 16U y titulado 2 veces por semana, con objetivo de HGT 72-90 mg/dl). La dosis máxima fue de 50U degludec / 1,8 mg Liraglutide. El otro grupo IGLar U100 recibió Glargina 1 vez al día con dosis equivalente a la del preensayo más Aspártica 4UI por comida principal que se tituló 2 veces por semana con objetivo de HGT 72-108 mg/dl. El outcome primario fue el cambio en la HbA1c a la semana 26 de tratamiento. Los outcomes secundarios fueron: número de hipoglicemias sintomáticas severas tratadas, cambios en el peso. Las hipoglicemias las definieron según ADA como HGT menor a 56 mg/dl con síntomas. También incluyeron outcomes secundarios: dosis diaria de insulina basal y bolos, respuesta con Hba1c menor a 7,0% y 6,5% y la proporción de pacientes que alcanzaron la meta sin hacer hipoglicemias ni ganar peso.

RESULTADOS: Se randomizaron 506 pacientes, 252 para el grupo IDegLira y 254 para el grupo IGLar U100. Después de 26 semanas, la HbA1c disminuyó de 8,2% a 6,7% en ambos grupos ($p < 0,0001$), demostrando no inferioridad. En relación a los outcomes secundarios se observó que el 19,8% de los pacientes del grupo IDegLira tuvo al menos 1 episodios de hipoglicemia versus el 52,6% en el grupo IGLar U100 (RR 0,39, IC 95% 0,29-0,51). Los pacientes con IDegLira tuvieron 129 episodios en total versus 975

episodios en grupo basal-bolo, tasa de 1,07 por paciente/año versus 8,17 (RR 0,11, IC 95% 0,08-0,17), confirmando superioridad de IDegLira. Los episodios de hipoglicemias severas ocurrieron en el 1,2% de los pacientes IDegLira y en el 1,6% de pacientes en basal-bolo (RR 0,76 IC 95% 0,17-3,35). Después de las 26 semanas, el cambio de peso fue disminución de 0,9 kg en grupo IDegLira y aumento de 2,6 kg en grupo IGlar. La dosis diaria total fue de 40U en grupo IDegLira y 84U en grupo basal-bolo (52U de basal y 32U en bolo). Después de 26 semanas de tratamiento, 86 pacientes del grupo IDegLira alcanzaron la dosis máxima de 50U, con un promedio de HbA1c de 7,0%. De los que no alcanzaron HbA1c < 7,0% con 50 U de IDegLira, ellos tuvieron una HbA1c promedio de 7,8%. A la semana 26, cerca del 90% de los pacientes del grupo basal-bolo reportó al menos 3 inyecciones de insulina al día versus 1 inyección diaria del grupo IDegLira. Las hipoglicemias nocturnas tuvieron una menor tasa en grupo IDegLira que en grupo basal.bolo (4,8% de pacientes -16 episodios - 0,13 episodios por persona por año versus 19,4% - 198 episodios – 1,66 episodios por persona por año). Similares proporciones de pacientes en ambos grupos alcanzaron la meta HbA1c < 7,0% (66% IDegLira y 67% en basal bolo). El odds ratio para HbA1c sin episodios de hipoglicemias y sin ganancia de peso en grupo de IDegLira es 12,56 (IC 95% 6,46-24,45).

CONCLUSIONES: IDegLira provee una opción de intensificación eficaz con control glicémico no inferior respecto a insulina basal-bolo en pacientes con DM2 con dosis de 20-50 U de insulina basal, sin daño renal y HbA1c entre 7-10%. Comparado con basal-bolo, IDegLira ofrece una alternativa terapéutica bien tolerada, con pocas inyecciones, dosis independientes de las comidas, dosis total menores de insulina, pérdida de peso y tasas menores de hipoglicemias. Esta alternativa podría ayudar a superar la inercia que actualmente deja a muchos pacientes con un control glicémico pobre.

DISCUSIÓN: El presente estudio es el único que compara insulina basal + GLP1RA combinada en dosis fija con insulina basal bolo, mostrando no inferioridad respecto a disminución de HbA1c, y siendo estadísticamente superior en cuanto a tasa de hipoglicemias y pérdida de peso. Otros estudios han investigado la combinación de insulina con GLP-1RA dadas por separado. La principal limitación de este estudio es que es un ensayo abierto, no ciego, el cual puede afectar el reporte de efectos adversos y otros resultados. Además llama la atención lo exigente de las metas glicémicas utilizadas en ambos grupos, mayores que las recomendadas por las guías internacionales. El diseño de este estudio compara distintas insulinas basales (Degludec versus Glargina), esto pudiera ser una limitación ya que tienen distintas propiedades farmacocinéticas. Se hacen necesarios estudios en mundo real para garantizar si los resultados de este estudio pueden ser aplicados en la práctica clínica.

Comentado por:

Dr. Rodrigo Ibaceta Watson
Residente Nutrición y Diabetes Adultos
Pontificia Universidad Católica de Chile.