

ARTÍCULOS COMENTADOS

Fast-Acting Insulin Aspart Improves Glycemic Control in Basal-Bolus Treatment for Type 1 Diabetes: Results of a 26-Week Multicenter, Active-Controlled, Treat-to-Target, Randomized, Parallel-Group Trial (Onset 1)

Mathieu, Athena Philis-Tsimikas, Ludger Rose, Vincent C. Woo, Anne Birk Østerskov, Tina Graungaard and Richard M. Bergenstal. *Diabetes Care* 2017 Mar; dc161771.

Introducción y objetivo del estudio: Es conocido que el control glicémico post prandial es esencial para lograr una meta adecuada de HbA1c, con el fin de disminuir complicaciones micro y macro vasculares. En DM1, el esquema basal bolo reemplaza la secreción fisiológica de insulina, y los análogos rápidos han superado a la usual insulina cristalina, ya que tienen un inicio de acción más rápido y un menor tiempo de duración. La insulina faster-aspart (F-asp) tiene una absorción más rápida que la aspártica (I-asp) con un peak precoz (4 vs 9 min), ejerciendo el 74% de su acción los primeros 30 min. El objetivo del estudio es evaluar el cambio en HbA1c, en pacientes DM 1, mayores de 18 años, tratados con F-asp, comparados con I-asp, luego de 26 semanas.

Métodos: Estudio clínico randomizado, multicéntrico, controlado, doble ciego, con seguimiento de 26 semanas. Los criterios de inclusión fueron: DM1 > 12 meses de diagnóstico, > 18 años, uso de esquema basal- bolo > 12 meses, detemir o glargina > 4 meses, HbA1c 7.0-9.5%, IMC < 35. Criterios de exclusión: uso antidiabéticos orales 3 meses previos a la randomización, medicamentos que interfieran con el metabolismo de la glucosa, enfermedad CV 6 meses previo, hipoglicemia severa recurrente (> 1 evento durante 12 meses previos), hipoglicemia inadvertida, hospitalización por CAD 6 meses previos.

Se incluyeron 1143 pacientes, que entraron a un periodo de run-in de 8 semanas, en el que se realizó ajuste de basal, para glicemia de ayunas 71-90 y cambio a detemir como basal si correspondía. Luego se randomizaron 1:1:1 en 3 ramas: 381 pacientes a F-asp 2 min precomidas, 380 a I-asp 2 min precomidas y 382 a F-asp 2 min post comidas (rama abierta). Se realizaron ajustes semanales de insulina basal, sensibilidad y ratio. El bolo se calculó usando conteo de CHO o algoritmo. El target ayuno fue 71-90 y preprandial: 71-108 mg/dl. Además se realizó un test de comida estandarizada de 80 gr de H de C, con bolo previo de I-asp 0.1 U/kg, al inicio del estudio que se repitió a la

semana 26, según randomización, para evaluar cambio de glicemia post prandial (PPG). Los outcomes evaluados fueron: cambio HbA1c, cambio PPG (test comida), hipoglicemia, efectos adversos, HbA1c <7%. Para análisis estadístico se utilizó evaluación de no inferioridad con 95% IC limite superior < 0.4%.

Resultados: Los 3 grupos presentaron características al comienzo del estudio similares. Al final del estudio se observó disminución de HbA1c en los pacientes tratados con F-asp vs I-asp precomidas de -0.15% con $p < 0.0001$ para no inferioridad (-0.23;-0.07) y entre F-asp post comida vs I-asp precomida de 0.04% (-0.04;0.12, N.S). Los pacientes con F-asp precomida, tenían OR de 1,47 (1.02;2.13) de lograr HbA1c< 7%. Al analizar el cambio del aumento de glicemia post prandial (PPG) al inicio del estudio y a la semana 26, los pacientes con F-asp vs I-asp precomida, tuvieron -21.2 mg/dl a 1 hr (-29.7-12.8 $p < 0.0001$) y -12.01 (-23.3;-0.7, $p < 0.03$) a las 2 hr, sin diferencias significativas a las 3 y 4 hrs . Al comparar F-asp post comida con I-asp precomida, el cambio PPG fue de 16.75 mg/dl (8.26;25.24, $p < 0.0001$) y de 5.32 mg/dl (-6.05; 16.68, N.S) a 1 y 2 hrs. Sin diferencias en hipoglicemia ni eventos adversos.

Conclusiones: En pacientes con DM1, en régimen basan bolo, F-asp pre y post comida no es inferior a IAsp, respecto a cambio de HbA1c a las 26 semanas. La reducción de HbA1c con F-asp pre comida fue moderada, pero estadísticamente significativa, comparada con IAsp

Luego de 26 semanas de tratamiento, los pacientes con F-Asp pre comida, tienen 1.5 veces más probabilidad de alcanzar HbA1c< 7%, que aquellos recibiendo IAsp. F-asp pre comida fue efectiva en controlar excursiones post prandiales y fue superior a IAsp a 1 y 2 horas. Sin diferencia estadística en hipoglicemia.

Discusión: En este estudio se observó una mejoría discreta de HbA1c con F-asp precomidas, pero su uso post comida permitiría mayor flexibilidad (bajo apetito, náuseas, niños), ya que no fue inferior a IAsp. Entre las fortalezas del estudio se encuentran su diseño randomizados y el número de pacientes analizados, en cambio entre la debilidades están que las dosis insulina en test de comida fue standard, no ajustado por ratio, estudio de no inferioridad y que haya sido financiado por la industria.

Comentario realizado por Dra Karina Elgueta, residente Diabetes del Adulto, HCUCH.