

Por qué, cuándo y cómo debemos plantear retirar la insulina en el paciente obeso, insulinoresistente, con diabetes tipo 2

Andreu Nubiola¹, Margarita Ferrer¹, Imma Remolins²

¹ Unitat d'Endocrinologia. Servei de Medicina Interna. Hospital de L'Esperit Sant. Santa Coloma de Gramenet (Barcelona). ² Unitat de Nutrició. PAMEM (IMAS). Barcelona

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es un proceso crónico y progresivo, constituido por un grupo de enfermedades que se caracterizan por presentar incremento de la concentración de glucosa plasmática como resultado tanto de alteraciones en la función de las células beta y alfa de los islotes pancreáticos como por diferentes grados de insulinoresistencia (IR), que habitualmente comportarán una respuesta compensadora de hiperinsulinemia (HI) en relación directa al grado de IR¹.

En la práctica clínica diaria, es imprescindible fenotipar al paciente para elegir el tratamiento más adecuado en relación con la alteración fisiopatológica subyacente. Así, si predomina un defecto de secreción de insulina, principal hormona anabólica, el paciente se hallará habitualmente en normopeso o presentará una reducción ponderal progresiva. En estos casos, el empleo de insulinosecretores o insulina será lo más indicado, con el fin de normalizar las cifras de glucemia. Sin embargo, aproximadamente el 80-90 % de los pacientes con DM2 tienen sobrepeso o son obesos. En estos casos, el mecanismo fisiopatológico subyacente predominante será la IR, que será tanto más importante si el paciente presenta un incremento ponderal progresivo en el contexto de un estilo de vida inadecuado. En estos casos, la HI compensadora facilitaría a su vez el incremento de peso, cerrando el círculo. En estas ocasiones, mejor emplear insulinosensibilizadores, fundamentalmente metformina y pioglitazona, así como fármacos que faciliten la reducción de peso y con ello la IR, como el péptido similar al glucagón tipo 1 o los glucoréticos².

El fracaso en la reducción ponderal y sobre todo su aumento progresivo son dos de los principales obstáculos para alcanzar y mantener un control glucémico aceptable, contribuyendo a que una proporción importante de los pacientes con DM2 no alcancen los objetivos de control propuestos. Además, la HI del paciente con IR facilitará la aparición y progresión de las diferentes comorbilidades asociadas a ella, como hipertensión arterial, dislipemia aterogénica, microalbuminuria, factores proinflamatorios y protrombóticos³⁻⁶, que, conjuntamente con la hiperglucemia crónica, contribuyen al desarrollo y

progresión de las complicaciones micro y macrovasculares de la DM2. Ello justifica que el control de la hiperglucemia debe realizarse dentro de un enfoque integral, con el fin de reducir el riesgo cardiovascular. En este contexto, es importante asegurar que los medicamentos hipoglucemiantes prescritos, además de eficaces y seguros, no promuevan aumento de peso y que, idealmente, puedan incluso facilitar una cierta reducción ponderal. Del mismo modo, en el terreno no farmacológico es fundamental aconsejar un estilo de vida adecuado, mediante dieta mediterránea con baja carga glucémica o dieta hipoglucídica, así como ejercicio físico de forma regular, preferentemente aeróbico, un mínimo de 150 minutos a la semana⁷.

A pesar de todo lo expuesto, en la práctica clínica diaria no es infrecuente y, de hecho, la mayoría de guías terapéuticas así lo aconsejan: se sigue insulinizando al paciente IR, obeso y con DM2 si no se consiguen los objetivos de control tras la asociación de diferentes fármacos orales, con la intención de mejorar el control glucémico para evitar de ese modo la aparición o progresión de posibles lesiones microangiopáticas. Sin embargo, con dicha elección terapéutica, se incrementa su HI y, con ello, la posibilidad de desarrollar lesiones macroangiopáticas y riesgo cardiovascular.

La insulinización en estos pacientes suele ser frecuente en el «incumplidor» con el estilo de vida propuesto o bien si coincide con ingresos hospitalarios por otro motivo, como son tratamientos concomitantes (glucocorticoides, etc.), visitas en urgencias, intervenciones quirúrgicas, situación de estrés de cualquier causa, etc. Lo cierto es que es relativamente frecuente encontrar este tipo de pacientes en régimen insulínico desde hace meses o incluso años sin que el facultativo que lo controla se plantee realmente la necesidad de este tipo de terapia. Este sería otro ejemplo de inercia terapéutica.

POR QUÉ PLANTEAR LA RETIRADA DE INSULINA EN EL PACIENTE OBESO, IR, CON DM2

Existen numerosos estudios que relacionan HI con riesgo cardiovascular y cáncer^{2,8-11}. Es cierto que existe cierta con-

troveria sobre si el riesgo lo induce de forma independiente la HI o si lo hace facilitando el desarrollo de las diferentes comorbilidades asociadas a ella, como la obesidad, la hipertensión arterial, la dislipemia aterogénica (patrón B), la inflamación arterial o los fenómenos protrombóticos, entre otros.

Los datos del estudio Origin¹², diseñado para demostrar lo contrario, no resuelven totalmente nuestras dudas. Los investigadores concluyen que el tratamiento con insulina glargina para obtener la normoglucemia en pacientes con DM2 no empeora el riesgo cardiovascular ni la incidencia de cáncer, pero tampoco los reduce en relación al grupo control. No obstante, este estudio presenta sesgos importantes. En el grupo tratado con glargina, el 50 % de pacientes recibían también metformina, fármaco relacionado con beneficios importantes, tanto en la prevención como en el tratamiento del riesgo cardiovascular y diferentes tipos de cáncer, lo que dificulta la interpretación de los resultados. Además, las dosis de insulina que se emplearon en este estudio fueron notablemente bajas (0,2-0,3 UI/kg), en comparación con las que requieren habitualmente en clínica real los pacientes con DM2 e IR (1,5-2,0 UI/kg). Incluso empleando dosis tan bajas, lo que se observó fue un aumento de peso significativo en el grupo tratado con insulina y mayor frecuencia de hipoglucemias.

Otros motivos que justifican la posible retirada de insulina quedan patentes en la tabla 1.

Tabla 1. Motivos para la posible retirada de insulina

- Evitar o reducir hipoglucemias
- Facilitar un tratamiento más sencillo
- Motivos psicológicos / calidad de vida
- Evitar o reducir el riesgo de algunos tipos de cáncer?
- Ahorro
 - Educación diabetológica
 - Material de inyección
 - Material de autocontrol

CUÁNDO PLANTEAR LA RETIRADA DE INSULINA EN EL PACIENTE OBESO, IR, CON DM2

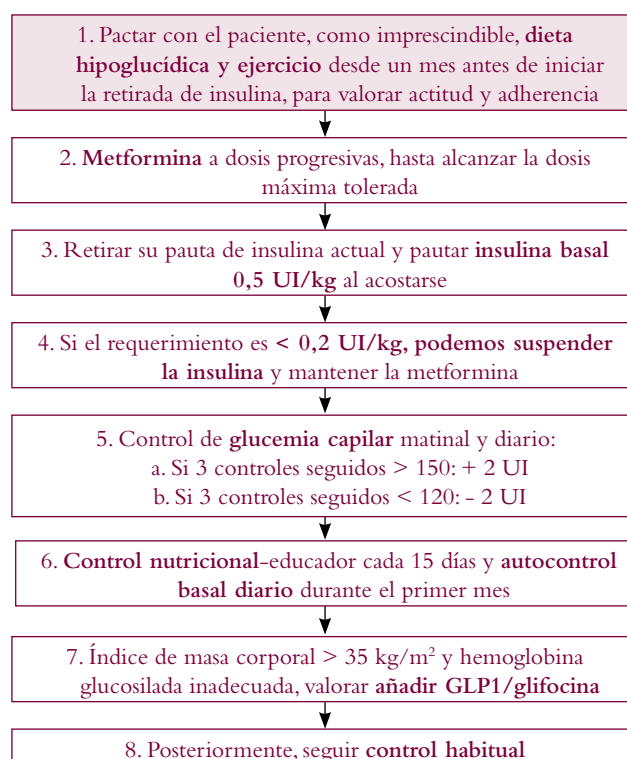
- Paciente, en su momento incumplidor en estilo de vida, insulínizado con una o más dosis, que en el momento de su insulinización no había presentado criterios clínicos de insulinopenia, fundamentalmente reducción ponderal, o metabólicos (C-peptido bajo).
- Paciente insulínizado coincidiendo con ingreso hospitalario por otros motivos, tratamientos concomitantes (glucocorticoides, etc.), visitas en urgencias, intervenciones quirúrgicas, situaciones de estrés de cualquier causa, etc.

Ante la duda razonable, la determinación de C-peptido por la mañana, tras reducir a la mitad la dosis de insulina nocturna, puede ayudar¹³.

CÓMO PLANTEAR LA RETIRADA DE INSULINA EN EL PACIENTE OBESO, IR, CON DM2

Los datos bibliográficos que hacen referencia a este tema son sorprendentemente escasos, por no decir inexistentes, en los últimos 10 años, teniendo en cuenta la relativa frecuencia con que se puede encontrar este dilema el médico en la práctica clínica diaria. Las referencias que hemos podido encontrar se remontan a hace más de 20 años¹⁴⁻¹⁸. En algunos estudios sobre cirugía bariátrica y DM2, se hace una vaga referencia al hecho de que en algunos casos se suprime el tratamiento con insulina tras la cirugía, pero en ningún caso se especifica un protocolo de cómo hacerlo. Asimismo, tampoco se encuentran datos en este sentido en posicionamientos, consensos o recomendaciones de las diferentes sociedades científicas de diabetes. Por este motivo, es difícil optar por criterios de medicina basada en la evidencia y nos atrevemos a proponer un protocolo elaborado con base en la lógica y la experiencia asistencial, a menudo poco tenidas en cuenta, para poder aportar algo de luz en este tema. Algunos estudios más recientes apoyan nuestro planteamiento¹⁹⁻²² (figura 1).

Figura 1. Protocolo de retirada de una pauta de insulina



CONCLUSIONES

Del mismo modo que se preconiza la insulinización precoz y estricta en el paciente con DM2 con criterios clínicos y metabólicos de insulinoopenia, con el fin de evitar o retrasar las denominadas lesiones microangiopáticas, relacionadas con la hiperglucemia, también se debe plantear en algunos casos la posible retirada de insulina en pacientes con DM2 y criterios

clínicos o metabólicos de IR, con el fin de evitar o retrasar lesiones macroangiopáticas relacionadas con la hiperinsulinemia.

El protocolo que presentamos, basado en nuestra clínica asistencial diaria, solo pretende llamar la atención sobre un dilema frecuente en nuestras consultas para que las diferentes sociedades científicas en diabetes se posicionen y propongan un protocolo de consenso en este tema.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
2. Nubiola A, Ferrer M, Remolins I. La asociación de hiperinsulinemia con riesgo cardiovascular y cáncer plantea nuevos retos en el abordaje del paciente con diabetes tipo 2, insulinoresistente. *Hipertensión y riesgo vascular* 2014; in press.
3. Lakka HM, Lakka TA, Tuomilehto J, Sivenius J, Salonen JT. Hiperinsulinemia and the risk of cardiovascular death and acute coronary and cerebrovascular events in men. The Kuopio ischaemic heart disease risk factor study. *Arch Intern Med* 2000;160(8):1160-68.
4. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Nelson D, Elam MB, Shaeffer EJ, et al. Diabetes, plasma insulin and cardiovascular disease subgroup analysis from the department of veterans affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT). *Arch Intern Med* 2002;162(22):2597-604.
5. Chaoyang Li, Ford ES, McGuire LC, Mokdad AH, Little RR, Reaven GM. Trends in Lakka HM, Lakka TA, Tuomilehto J, Sivenius J, Salonen JT. Hiperinsulinemia and the risk of cardiovascular death and acute coronary and cerebrovascular events in men. The Kuopio ischaemic heart disease risk factor study. *Arch Intern Med* 2000;160(8):1160-68.
6. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Nelson D, Elam MB, Shaeffer EJ, et al. Diabetes, plasma insulin and cardiovascular disease subgroup analysis from the department of veterans affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT). *Arch Intern Med* 2002;162(22):2597-604.
7. Nubiola A, Remolins I. Dieta hipoglucídica en el tratamiento de la diabetes tipo 2. *Av Diabetol* 2012;28(6):131-5.
8. Arcidiacono B, Liritiano S, Nocera A, Posidente K, Nevolo M, Ventura V, et al. Insulin resistance and cancer risk: An overview of the pathogenetic mechanisms. *Exp Diabetes Res* 2012;2012:789174. Epub 2012 Jun 4.
9. Braun S, Bitton-Worms K, LeRoith D. The link between the metabolic syndrome and cancer. *Int J Biol Sci* 2011;7(7):1003-15.
10. Jagger JR, Sui X, Hooker SP, LaMonte MJ, Mathews CE, Hand GA, et al. Metabolic syndrome and risk of cancer mortality in men. *Eur J Cancer* 2009;45:1831-43.
11. Belfiore A, Malaguarnera R. Insulin receptor and cancer. *Endocr Relat Cancer* 2011;18:125-47.
12. The Origin Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319-28.
13. Kumar D, Luna-Lollie T, Mahda S. One-hour meal tolerance test to assess withdrawal of insulin therapy in overweight patients with type 2 diabetes. *Endocr Pract* 2001;7(4):256-61.
14. Kromann H, Borch E, Gale EAM. Unnecessary insulin treatment for diabetes. *Brit Med J* 1981;283:1386-88.
15. Bulger K, McKenna TJ. Improvement in diabetic control on complete withdrawal of inappropriately prescribed insulin. *Ir J Med Sci* 1986;155(11):392-3.
16. Cohen M, Crosbie C, Cusworth L, Zimmet P. Insulin--not always a life sentence: withdrawal of insulin therapy in non-insulin dependent diabetes. *Diabetes Res* 1984;1(1):31-4.
17. Armitage M, Frier BM, Duncan LJ. A misplaced medal? 50 years of unnecessary insulin treatment. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;286(6368):844.
18. Bennett S, Stewart M. Withdrawal of insulin therapy after adjunctive treatment with acarbose in a patient with Type 2 diabetes mellitus. *Pract Diab Int* 1998;15:123-4.
19. Ahrén B. Insulin plus incretin: A glucose-lowering strategy for type 2-diabetes. *World J Diabetes* 2014;5(1):40-51.
20. Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Glucagon-like peptide-1 Receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014 Sep 11. [Epub ahead of print]
21. Home P, Riddle M, Cefalu WT, Bailey CJ, Bretzel RG, Del Prato S, et al. Insulin therapy in people with type 2 diabetes: opportunities and challenges? *Diabetes Care* 2014;37:1499-508.
22. 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(3):281-8.