

Título

Basal Insulin and Cardiovascular Other Outcomes in Dysglycemia

Cita bibliográfica

The ORIGIN Trial Investigators. "Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia". N Eng J Med, 2012; 367:319-328

Autor del comentario :

José Ignacio Fernández Navarro
Unidad de Endocrinología
Hospital Arnau de Vilanova.
Email: igna.fdeznarvaro@gmail.com

Basal Insulin and Cardiovascular Other Outcomes in Dysglycemia The ORIGIN Trial Investigators¹

Hipótesis de trabajo:

1. El aumento de la glucemia en ayunas es un factor de riesgo independiente para la aparición de eventos cardiovasculares. La reducción de la glucemia en ayunas con la administración precoz de insulina puede reducir los eventos adversos cardiovasculares.
2. La administración precoz de insulina puede ralentizar el deterioro de la función beta pancreática con el tiempo. Esta intervención puede reducir la incidencia de diabetes en poblaciones de riesgo, como los sujetos con intolerancia a la glucosa o con glucemia anormal en ayunas.
3. La administración de ácidos grasos ω -3 puede reducir la incidencia de enfermedad coronaria y la mortalidad cardiovascular.

Otros objetivos:

Evaluar la seguridad de la utilización precoz de la insulina en el tratamiento de sujetos con diabetes tipo 2 y con prediabetes. Relación de la insulina glargina con la aparición de eventos adversos cardiovasculares o cáncer.

Diseño del estudio:

Estudio multicéntrico internacional controlado y aleatorizado.

Población del estudio:

Sujetos mayores de 50 años, con alto riesgo de eventos cardiovasculares y con glucemia anormal en ayunas (IFG), intolerancia a la glucosa (IGT), diabetes tipo 2 de

reciente diagnóstico o diabetes tipo 2 establecida y tratada con menos de 2 fármacos antidiabéticos orales. Los sujetos debían tener a la entrada en el estudio una HbA1c menor de 9%. Se consideró que los pacientes tenían un alto riesgo cardiovascular si tenían antecedentes de infarto de miocardio, ictus o algún procedimiento de revascularización, o si habían padecido algún episodio de angina con isquemia documentada, o tenían microalbuminuria mayor de 30 mg/g creatinina o tenían hipertrofia ventricular izquierda o una estenosis mayor del 50% en las arterias carótidas, coronarias o en las extremidades inferiores, o un índice tobillo/brazo menor de 0,9.

Diseño del estudio factorial 2x2:

| | Glargina | Placebo |
|---------|--------------------|-------------------|
| Omega-3 | Glargina + Omega-3 | Placebo + Omega-3 |
| Placebo | Glargina + Placebo | Placebo + Placebo |

Primeramente, el estudio compara 2 diferentes intervenciones terapéuticas. En un brazo se añade insulina glargina al tratamiento hipoglucemiante habitual, con el objetivo de mantener la glucemia en ayunas por debajo de 95 mg/dl. En el otro brazo se añade placebo al tratamiento hipoglucemiante habitual.

A los sujetos tratados con glargina se les permitía reducir los hipoglucemiantes orales que llevaran de entrada sólo si tenían hipoglucemias, y se les permitía añadir metformina en caso de no conseguir glucemias en ayunas menores de 95 mg/dl sin hipoglucemias.

Al grupo que seguía con el tratamiento hipoglucemiante habitual se le permitía aumentar la dosis de fármaco hipoglucemiante o añadir un segundo hipoglucemiante cuando el control no era correcto. Se podía añadir cualquier insulina, excepto glargina, si no se conseguía un buen control con dosis máximas de 2 fármacos orales.

Por otra parte, el estudio compara un grupo de sujetos a los que se les administra 1g vía oral de ácidos grasos ω -3, con otro grupo de sujetos a los que se les administra placebo. De esta parte del estudio ORIGIN no hablaré en este documento, ya que está publicada en un artículo diferente del que ahora estoy comentando²

Los participantes en el estudio que no tenían diagnóstico de diabetes al inicio del estudio ni habían recibido ese diagnóstico durante el seguimiento, redujeron la insulina glargina 10 unidades cada día a partir de la penúltima visita, hasta suspenderla totalmente, siempre que fuera factible, y suspendieron la metformina en la última visita.

Los participantes de ambos grupos de tratamiento que no habían recibido el diagnóstico de diabetes durante el estudio ni estaban tomando fármacos hipoglucemiantes en la última visita, fueron sometidos a una prueba de sobrecarga oral con 75g de glucosa a las 4 semanas de la última visita. La prueba se repitió 12 semanas después, si la primera prueba no había establecido el diagnóstico de diabetes.

Objetivos primarios y secundarios del estudio (Outcomes):

Había 2 objetivos primarios del estudio:

1. La combinación de mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o ictus no fatal.

2. La combinación de cualquiera de los 3 anteriores con la revascularización cardiaca, carotídea o de miembros inferiores o con la hospitalización por insuficiencia cardiaca.

Había otros objetivos secundarios:

1. Aparición de complicaciones microvasculares
2. Incidencia de diabetes en aquellos pacientes que, al principio del estudio, no tenían diabetes.
3. Mortalidad de cualquier causa
4. Aparición de nuevos cánceres o recurrencia de cánceres preexistentes.
5. Episodios de hipoglucemia
6. Evolución del peso.

Duración del estudio:

Prevista inicialmente para 4 años. Finalmente se extendió 2 años más. En total, 6 años.

Análisis estadístico:

Se hizo el análisis estadístico de los datos según la “intención de tratar”. Las razones de riesgo se calcularon siguiendo el Modelo de Regresión de Cox. La incidencia de diabetes desde la aleatorización fue calculada utilizando el test de Cochran-Mantel-Haenszel.

Resultados del estudio: introducción

Población del estudio:

Se reclutó a un total de 12537 individuos. El seguimiento medio fue de 6,2 años. Al final del estudio se conoció el resultado del objetivo primario en un 99% de los participantes. Las características de los grupos al inicio están en la tabla 1.

| Table 1. Baseline Characteristics of the Study Participants.* | | |
|--|---------------------------------------|------------------------------------|
| Characteristic | Insulin Glargine (N= 6264) | Standard Care (N= 6273) |
| Demographic and clinical characteristics | | |
| Age — yr | 63.6±7.8 | 63.5±7.9 |
| Female sex — no. (%) | 2082 (33.2) | 2304 (36.7) |
| Prior cardiovascular event — no. (%)† | 3712 (59.3) | 3666 (58.4) |
| Prior myocardial infarction — no. (%) | 2221 (35.5) | 2208 (35.2) |
| Prior stroke — no. (%) | 805 (12.9) | 851 (13.6) |
| Hypertension — no. (%) | 4974 (79.4) | 4989 (79.5) |
| Current smoker — no. (%) | 781 (12.5) | 771 (12.3) |
| Any albuminuria — no. (%) | 939 (15.0) | 985 (15.7) |
| Ankle-brachial index ≤0.9 — no. (%) | 470 (7.5) | 501 (8.0) |
| Glycemic characteristics | | |
| Prior diabetes | | |
| Use of oral glucose-lowering agent — no. (%) | 3748 (59.8) | 3692 (58.9) |
| No use of diabetes drugs — no. (%) | 1414 (22.6) | 1467 (23.4) |
| New diabetes — no. (%) | 365 (5.8) | 395 (6.3) |
| Impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose — no. (%) | 735 (11.7) | 717 (11.4) |
| Duration of diabetes — yr | 5.5±6.1 | 5.3±5.9 |
| Fasting plasma glucose — mg/dl | | |
| Median | 125 | 124 |
| Interquartile range | 109–148 | 108–148 |
| Glycated hemoglobin — % | | |
| Median | 6.4 | 6.4 |
| Interquartile range | 5.8–7.2 | 5.8–7.2 |
| Glycemic drugs | | |
| Metformin — no. (%) | 1694 (27.0) | 1741 (27.8) |
| Sulfonylurea — no. (%) | 1901 (30.3) | 1810 (28.9) |
| Other — no. (%) | 173 (2.8) | 178 (2.8) |

Consecución del objetivo de glucemia en los grupos de tratamiento:

Después de 1 año, el 50% de los sujetos del grupo de insulina glargina había conseguido una glucemia en ayunas inferior a 95 mg/dl. La dosis media de insulina osciló entre 0.3 y 0.4 UI/Kg/día.

La glucemia media al final del estudio fue de 123 mg/dl en el grupo de tratamiento estándar y de 94 mg/dl en el grupo de tratamiento con glargina. La hemoglobina glicada fue de 6.2% (estándar) y 6.5% (glargina) (diferencia 0.3%).

Uso de insulina y metformina en los grupos de tratamiento:

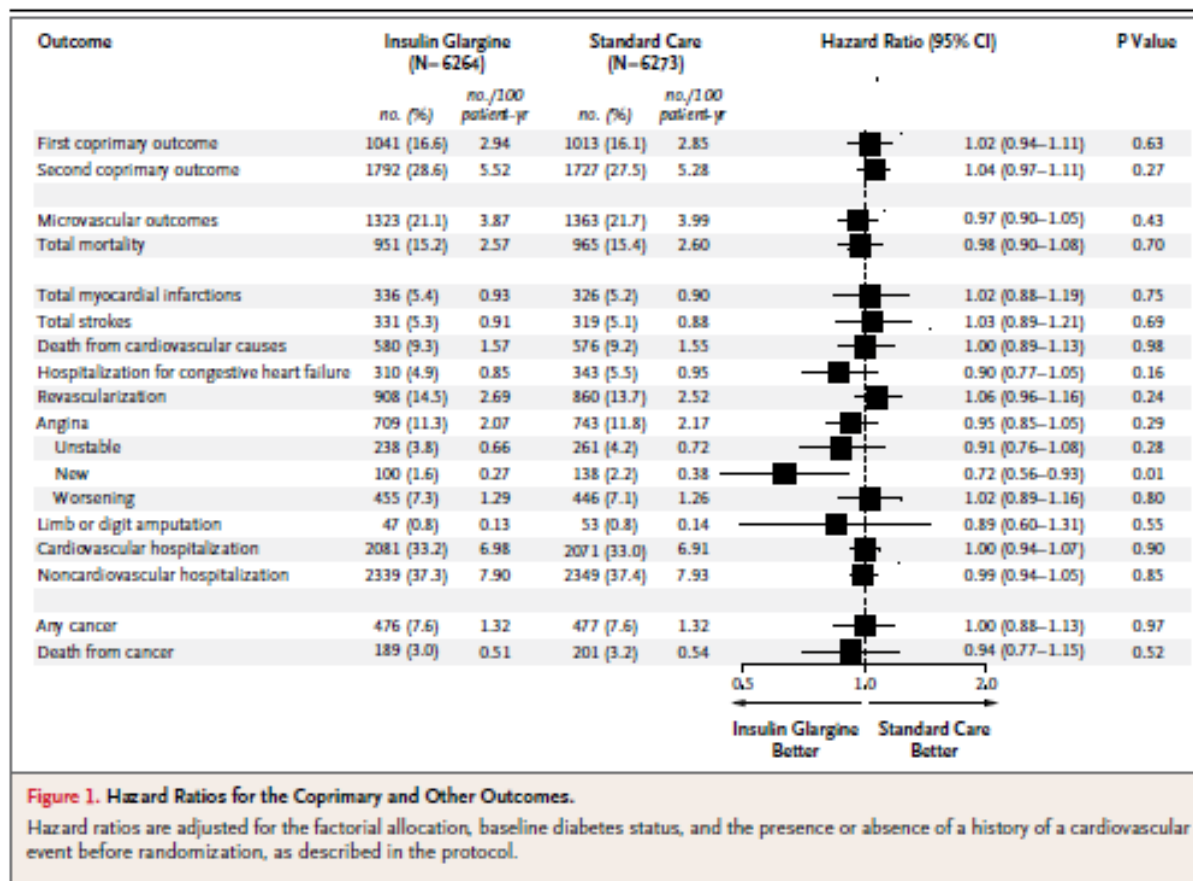
En la penúltima visita, el 83% de los sujetos del grupo de insulina glargina mantenía el tratamiento con esta insulina y el 47% estaba utilizando metformina.

Al final del estudio, en el grupo de tratamiento estándar había un 11% que estaba recibiendo tratamiento con insulina y un 60% que estaba utilizando metformina.

Utilización de fármacos que modifican el riesgo cardiovascular:

El uso de estatinas, diuréticos, betabloqueantes, inhibidores ECA o antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-2), antiagregantes plaquetarios, etc., fue similar en ambos grupos de tratamiento. Los niveles de presión arterial, colesterol y triglicéridos fueron similares en ambos grupos de tratamiento a lo largo del estudio.

Resultados del estudio: objetivos primarios



La tasa de eventos del primer objetivo primario (mortalidad cardiovascular + infarto de miocardio no fatal + ictus no fatal) fue similar en ambos grupos de tratamiento: 16.6% (glargina) frente a 16.1% (estándar), razón de riesgo 1.02, $p=0.63$, no significativa.

La tasa de eventos del segundo objetivo primario (primer objetivo + revascularización + hospitalización por insuficiencia cardiaca) fue similar en ambos grupos de tratamiento: 28.6% (glargina) frente a 27.5% (estándar), razón de riesgo 1.04, $p=0.27$, no significativa.

Los efectos de la intervención fueron similares en el análisis de subgrupos.

Resultados del estudio: objetivos secundarios

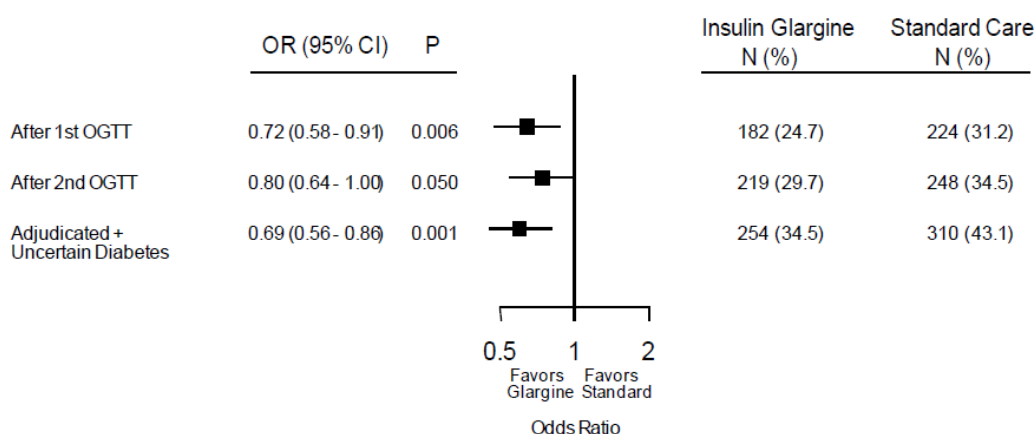
1. La aparición de complicaciones microvasculares fue similar en ambos grupos
2. La mortalidad de cualquier causa fue similar en ambos grupos

3. La aparición de nuevos casos de diabetes fue inferior en el grupo de insulina glargina que en el grupo de tratamiento estándar. Este apartado se explica con más detalle posteriormente.
4. La aparición de nuevos casos de cáncer fue similar en ambos grupos. Este apartado se explica con más detalle posteriormente.
5. La incidencia de hipoglucemias graves fue 3.4 veces más frecuente en el grupo de insulina glargina que en el grupo de tratamiento estándar. La incidencia de hipoglucemias leves y moderadas confirmadas (glucemia menor de 55 mg/dl) fue casi el doble en el grupo de glargina. Este apartado se explica con más detalle posteriormente.
6. Los individuos del grupo de insulina glargina ganaron un promedio de 1.6 Kg, mientras que los del grupo de tratamiento estándar perdieron 0.5 Kg en los 6 años de seguimiento, siendo la diferencia significativa.

Resultados del estudio: aparición de nuevos casos de diabetes³

La aparición de nuevos casos de diabetes fue menos probable en los sujetos del grupo de insulina glargina que en los del grupo de tratamiento estándar.

Figure S3: Forest Plot of Effect on New Diabetes



La tasa de aparición de nuevos casos de diabetes desde la aleatorización hasta la realización de la primera sobrecarga oral de glucosa fue de 25% en el grupo de glargina y de 31% en el grupo de tratamiento estándar (Odds ratio 0.72, $p=0.006$).

La tasa de aparición de nuevos casos de diabetes desde la aleatorización hasta la realización de la segunda sobrecarga oral de glucosa fue de 30% en el grupo de glargina y de 35% en el grupo de tratamiento estándar (Odds ratio 0.80, $p=0.05$).

Si se añaden al cómputo los nuevos casos de diabetes que no pudieron ser confirmados, al no cumplirse los criterios preestablecidos para la adjudicación del diagnóstico (diabetes incierta), la incidencia de nueva diabetes sería de 35% en el grupo de glargina y de 43% en el grupo de tratamiento estándar (Odds ratio 0.69, $p=0.001$), es decir, la incidencia de diabetes se reduciría un 31% en el grupo de glargina.

Resultados del estudio: aparición de nuevos casos de cáncer³

La incidencia de cualquier tipo de cáncer no fue diferente entre los dos grupos de tratamiento: razón de riesgo 1.0, IC95% 0.88-1.13, p=0,97.

La mortalidad por cáncer no fue diferente entre los dos grupos de tratamiento: razón de riesgo 0.94, IC95% 0,77-1.15, p=0.52.

La incidencia de cáncer en localizaciones específicas tampoco fue diferente entre ambos grupos de tratamiento.

Table S4: Effect of Insulin Glargine vs. Standard Care on Cancer by Site

| | HR (95%CI) | P | Insulin Glargine | | Standard Care | |
|----------|-------------------|------|------------------|----------|---------------|----------|
| | | | N (%) | /100 p-y | N (%) | /100 p-y |
| Breast | 1.01 (0.60, 1.71) | 0.95 | 28 (0.4) | 0.08 | 28 (0.4) | 0.08 |
| Lung | 1.21 (0.87, 1.67) | 0.27 | 80 (1.3) | 0.22 | 66 (1.1) | 0.18 |
| Colon | 1.09 (0.79, 1.51) | 0.61 | 76 (1.2) | 0.21 | 70 (1.1) | 0.19 |
| Prostate | 0.94 (0.70, 1.26) | 0.70 | 88 (2.1) | 0.36 | 89 (2.2) | 0.38 |
| Melanoma | 0.88 (0.44, 1.75) | 0.71 | 15 (0.2) | 0.04 | 17 (0.3) | 0.05 |
| Other | 0.95 (0.80, 1.14) | 0.59 | 233 (3.7) | 0.64 | 245 (3.9) | 0.67 |

Resultados del estudio: hipoglucemias

La incidencia de un primer episodio de hipoglucemia grave fue de 1.0 por cada 100 personas-años en el grupo de glargina y de 0.3 por cada 100 personas-años en el grupo de tratamiento estándar. Es decir, 3 veces menor en este último grupo.

La incidencia de un primer episodio de hipoglucemia no grave y confirmada mediante la detección de una glucemia inferior a 55 mg/dl, fue de 9.8 por cada 100 personas-años en el grupo de glargina y de 2.7 por cada 100 personas-años en el grupo de tratamiento estándar.

La incidencia de cualquier hipoglucemia no grave fue de 16.7 por cada 100 personas-años en el grupo de glargina y de 5.2 por cada 100 personas-años en el grupo de tratamiento estándar.

Un 43% de sujetos del grupo de glargina y un 75% del grupo de tratamiento estándar no tuvieron ninguna hipoglucemia a lo largo del estudio.

Aunque el tratamiento con insulina glargina aumentó el riesgo de hipoglucemia, este incremento fue bajo, aproximadamente 0.7 episodios más de hipoglucemia grave por cada 100 personas-años y 11 episodios más de hipoglucemia no grave por cada 100 personas-años. En comparación, el grupo tratado con insulina del estudio UKPDS tuvo 1.1 episodios más de hipoglucemia grave por cada 100 personas-años.

Table 3. Incidence of a First Episode of Severe Hypoglycemia.

| Variable | Insulin Glargine (N=6264) | Standard Care (N=6273) | P Value |
|--|------------------------------|---------------------------|---------|
| Severe hypoglycemia* | | | |
| Participants with ≥1 episode — no. (no./100 person-yr) | 359 (1.00) | 113 (0.31) | <0.001 |
| Total episodes during follow-up — no. | 457 | 134 | |
| Confirmed nonsevere symptomatic hypoglycemia† | | | |
| Participants with ≥1 episode — no. (no./100 person-yr) | 2614 (9.83) | 904 (2.68) | <0.001 |
| Episodes/yr in participants with ≥1 episode — median (interquartile range) | 0.5 (0.2–1.4) | 0.3 (0.2–0.8) | <0.001 |
| Participants with no confirmed episodes during follow-up — no. (%) | 3650 (58.3) | 5369 (85.6) | <0.001 |
| Any nonsevere symptomatic hypoglycemia | | | |
| Participants with ≥1 episode — no. (no./100 person-yr) | 3575 (16.72) | 1580 (5.16) | <0.001 |
| Episodes/yr in participants with ≥1 episode — median (interquartile range) | 1.1 (0.4–3.1) | 0.5 (0.2–1.3) | <0.001 |
| Participants with no episodes during follow-up — no. (%) | 2689 (42.9) | 4693 (74.8) | <0.001 |

* This category included any episode of hypoglycemia for which the patient required assistance and that was confirmed by a self-measured or laboratory plasma glucose level of 2 mmol per liter (36 mg per deciliter) or less or from which the patient recovered promptly after oral carbohydrate, intravenous glucose, or glucagon administration.

† This category included any symptomatic nonsevere hypoglycemic episode that was confirmed by a self-measured glucose level of 3 mmol per liter (54 mg per deciliter) or less.

En el grupo de tratamiento estándar el riesgo de hipoglucemia fue 3 veces menor que en el grupo tratado con glargina, Sin embargo, esta diferencia en el riesgo de hipoglucemia no se tradujo en tasas diferentes de eventos cardiovasculares entre ambos grupos, como indican los autores.

Comentarios de los autores

El estudio muestra que la insulización precoz con insulina glargina con el objetivo de conseguir una glucemia normal en ayunas no aumenta ni reduce la aparición de eventos cardiovasculares en comparación con el tratamiento estándar.

La insulización precoz con glargina redujo la incidencia de diabetes en los participantes con glucemia anormal en ayunas (IFG) o con intolerancia a la glucosa (IGT).

El tratamiento con glargina se asoció a más episodios de hipoglucemia y a un modesto aumento del peso.

El tratamiento con glargina no produjo un aumento de la incidencia de cáncer. El presente estudio va en contra de otros estudios epidemiológicos que han relacionado la utilización de insulina glargina con un aumento de la incidencia de cáncer tras varios años de exposición.

El estudio muestra que el tratamiento con glargina con o sin otros antidiabéticos orales puede conseguir y mantener niveles de glucemia en ayunas casi normales a lo largo de 6 años en pacientes de alto riesgo cardiovascular. Aunque el riesgo de hipoglucemia fue 3 veces mayor que en el grupo de tratamiento estándar, este problema no condujo a una mayor incidencia de eventos cardiovasculares.

Algunas limitaciones del estudio, según los autores:

En el grupo de tratamiento con glargina un 47% de los sujetos fueron tratados también con metformina y esto podría haber limitado la aparición de nuevos eventos cardiovasculares. Sin embargo, cualquier beneficio producido por la metformina debería aplicarse al 60% de pacientes del grupo de tratamiento estándar que también fueron tratados con metformina.

El estudio incluía gente a la que habitualmente no se le prescribe insulina (sujetos con IFG y IGT). Sin embargo, el efecto de glargina en los participantes con y sin diabetes fue similar.

Los hallazgos del estudio ORIGIN no parecen apoyar por el momento un cambio en el tratamiento estándar de la disglucemia precoz.

Comentarios personales

El estudio ORIGIN no logró confirmar la hipótesis inicial de trabajo: que el control de la glucemia basal mediante la utilización temprana de insulina glargina podía reducir la aparición de eventos cardiovasculares. Sin embargo, tampoco se observó un aumento de la incidencia de eventos y, por tanto, es otro ensayo más (también el UKPDS lo hizo en su momento) que sirve para despejar cualquier duda al respecto del posible aumento del riesgo de eventos cardiovasculares con la utilización de insulina.

El estudio tuvo una duración razonable (6 años), pero que podría ser insuficiente para demostrar los efectos del control de la glucemia sobre la enfermedad cardiovascular. En otros ensayos, como el DCCT y el UKPDS, fue necesario esperar a los resultados de los estudios de prolongación^{4,5} para poder observar una reducción significativa en la incidencia de enfermedad cardiovascular en los grupos que habían tenido un mejor control glucémico durante los primeros años de ambos ensayos.

El estudio ORIGIN sirve también para despejar las dudas que pudiera haber con respecto a la utilización de insulina glargina y el riesgo de cáncer. En el año 2009, se publicaron algunos artículos en los que se asociaba la utilización de insulina glargina con un aumento del riesgo de cáncer^{7,8}. Esta asociación fue descubierta tras el análisis de registros de pacientes de varios países europeos. En todos los casos se trataba de estudios observacionales y que, por tanto, podían tener sesgos importantes. El estudio ORIGIN muestra, en un ensayo aleatorizado y controlado, que la insulina glargina no aumenta la incidencia de cáncer cuando se compara con otros tratamientos habituales en la diabetes mellitus tipo 2. Por poner alguna objeción a esta conclusión, podemos indicar que las dosis promedio de glargina en el estudio oscilaron entre 0.3 y 0.4 UI/Kg/día, que son dosis relativamente bajas de insulina. Por tanto, este resultado no se debería extrapolar a sujetos tratados con dosis más altas de insulina glargina.

El miedo a las hipoglucemias y al aumento de peso es una barrera importante para el inicio del tratamiento con insulina. La incidencia de hipoglucemia grave en el estudio ORIGIN fue de 1 episodio por cada 100 personas-años, que puede considerarse bajo, aunque en el grupo de tratamiento estándar fue 3 veces menor. La ganancia de peso en el grupo de tratamiento con glargina fue modesta, de 1.6 Kg, en promedio. Aunque, como bien señalan los autores, el estudio ORIGIN no apoya un cambio en la estrategia de tratamiento en etapas tempranas de la diabetes, sí que ayuda a disminuir los temores que acompañan a la insulinización, cuando ésta se considere necesaria.

El estudio ORIGIN muestra que la utilización temprana de insulina puede disminuir la incidencia de diabetes en sujetos con prediabetes. Es probable que el mejor control glucémico obtenido con la insulina reduzca la glucotoxicidad sobre las células beta y mejore el funcionamiento de las mismas. De todos modos, habría que valorar si este efecto se mantiene en el tiempo o si, por el contrario, es de corta duración.

Referencias:

1. The ORIGIN Trial Investigators. "Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia". *N Eng J Med*, 2012; 367:319-328.
2. The ORIGIN Trial Investigators. "n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia". *N Eng J Med*, 2012; 367:309-318.
3. The ORIGIN Trial Investigators. "Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia". Supplementary Appendix. *N Eng J Med*, 2012; 367:319-328.
4. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. "Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy". *N Eng J Med*, 2000; 342:381-389.
5. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. "10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes". *N Eng J Med*, 2008; 359:1577-1589.
6. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group (ACCORD). "Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes". *N Eng J Med*, 2008; 358: 2545-2559.
7. Hemkens LG, Grouven U, Bender R, et al. "Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study". *Diabetologia*, 2009; 52:1732-1744.
8. Jonasson JM, Ljung R, Talbäck M, et al. "Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies-a population-based follow-up study in Sweden". *Diabetologia*, 2009; 52:1745-1754.