

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 604 359**

51 Int. Cl.:

**A61K 38/28** (2006.01)

**A61P 3/08** (2006.01)

**A61P 3/10** (2006.01)

**A61P 9/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.01.2004 E 13155801 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.08.2016 EP 2596800**

54 Título: **Uso de insulina glargina para reducir o prevenir la morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes pre-diabéticos**

30 Prioridad:

**14.01.2003 US 439941 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**06.03.2017**

73 Titular/es:

**AVENTISUB LLC (100.0%)  
3711 Kennett Pike Suite 200  
Greenville, DE 19807, US**

72 Inventor/es:

**ROSSKAMP, RALF y  
GERSTEIN, HERTZEL**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 604 359 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Uso de insulina glargina para reducir o prevenir la morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes pre-diabéticos

## CAMPO DE LA INVENCION

5 Esta invención se refiere a un método de reducir la morbilidad y la mortalidad cardiovascular en una población de pacientes prediabéticos o con diabetes Tipo 2.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

## Diabetes Mellitus y Enfermedades Cardiovasculares

10 Los pacientes con diabetes mellitus (DM) tipo 2 tienen un riesgo incrementado de enfermedad aterosclerótica, incluyendo la enfermedad coronaria del corazón, enfermedad cardiovascular y enfermedad vascular periférica. La propia diabetes<sup>1</sup> y no sólo los factores de riesgo asociados de dislipidemia, hipertensión y obesidad contribuyen una parte importante de este riesgo. En particular, el nivel de la hiperglucemia puede jugar un papel clave. Si bien se reconoce ampliamente la relación del aumento de glucosa en sangre a las complicaciones microvasculares<sup>7-9</sup> su relación con la aterogénesis fue, hasta hace poco, menos documentada. Un estudio prospectivo, basado en la población en pacientes de mediana edad y ancianos en Finlandia con DM tipo 2 ha demostrado una correlación lineal entre la línea base de glucosa en sangre en ayunas (FBG), o HbA<sub>1c</sub>, y la mortalidad por cardiopatía coronaria<sup>10</sup>. En la base de datos WESDR, los sujetos diagnosticados con diabetes a la edad de 30 años o más tenían un aumento estadísticamente significativo de la mortalidad por causas vasculares por cada aumento de 1% en la hemoglobina glicosilada, con una relación de riesgo de 1,10 a 1,28 para diversos tipos de eventos<sup>11</sup>. El Islington Diabetes Survey encontró una asociación lineal entre la glucosa postprandial a las 2 horas o HbA<sub>1c</sub> y la enfermedad cardíaca coronaria, con la asociación más fuerte con la prueba de la glucosa de 2 horas<sup>12</sup>. En el Estudio Cardíaco de San Antonio, el nivel de la hiperglucemia era un fuerte vaticinador independiente de la mortalidad de cualquier causa y cardiovascular<sup>13</sup>.

25 Un creciente cuerpo de evidencia indica que el riesgo de incrementado de complicaciones macrovasculares asociadas con la DM tipo 2 se extiende a pacientes con alteraciones de la glucosa que no cumplen los criterios para la diabetes franca. El estudio Hoom encontró un riesgo incrementado de la mortalidad de cualquier causa y cardiovascular con los valores más altos de glucosa post-carga de 2 horas y el aumento de HbA<sub>1c</sub> en una población general no diabética de hombres y mujeres<sup>15</sup>. En el estudio EPIC, un aumento del 1% en la HbA<sub>1c</sub> se asoció con un aumento del 28% en el riesgo de muerte y un aumento de aproximadamente el 40% de la mortalidad por enfermedad cardiovascular o cardíaca coronaria en una cohorte de 4.662 hombres<sup>4</sup>. Aunque en este ensayo se incluyeron sujetos diabéticos, y se encontró que la diabetes era un vaticinador independiente de riesgo cardiovascular cuando se evaluó por separado de la HbA<sub>1c</sub> (otro vaticinador independiente), solamente HbA<sub>1c</sub> y no la diabetes predijo la mortalidad CV (cardiovascular) cuando ambos fueron incluidos en el mismo análisis, fortaleciendo aún más el vínculo entre las elevaciones de glucosa y el riesgo CV, en comparación con la presencia o ausencia de diabetes. De manera similar, un estudio realizado en mujeres de edad avanzada no diabéticas encontró que la mortalidad por cualquier causa y las enfermedades coronarias se relacionaban significativamente con la glucemia en ayunas<sup>16</sup>.

40 En un estudio de Oslo<sup>17</sup>, hombres no diabéticos de 40-59 años de edad tenían una tasa de mortalidad cardiovascular significativamente más alta si su FPG (glucosa plasmática en ayunas) era > 85 mg/dL. El seguimiento a largo plazo de varios estudios prospectivos de cohortes europeas ha confirmado un mayor riesgo de mortalidad por causa cardiovascular en hombres no diabéticos con el más alto 2,5% de los valores de glucosa plasmática en ayunas y glucosa postprandial a las 2 horas<sup>18</sup>. Un análisis de meta-regresión de los datos de 20 estudios de cohortes encontró una relación progresiva entre los niveles de glucosa y el riesgo cardiovascular incluso por debajo de los puntos de corte para el diagnóstico de DM<sup>3</sup>. De manera similar, en el Estudio Prospectivo de París de 23 años<sup>19</sup> de 7.018 hombres no diabéticos de mediana edad, la glucosa en sangre de ayuno prolongado o postprandial a las 2 horas se asoció con una mortalidad total y coronaria incrementada en una relación graduada, sin umbral.

45 La Asociación Americana de Diabetes (ADA) ha reconocido una categoría intermedia de IFG, que se define como una glucosa en plasma en ayunas de 6,1 - 6,9 mmol/L (110-125 mg/dL)<sup>6</sup>, así como la categoría más antigua de IGT (intolerancia a la glucosa), que se define como un nivel de glucosa de 2-horas de 7,8 - 11,1 mmol/L (140 - 199

mg/dL) después de una carga oral de glucosa 75 gramos, con niveles de FPG por debajo de 7,0 mmol/L. El Grupo de Epidemiología de la Diabetes Europeo, basado en un meta-análisis de 10 estudios de cohorte prospectivos europeos, encontró que IGT se asoció con curvas de supervivencia intermedias entre las de los sujetos no diabéticos y diabéticos, mientras que las curvas de IFG eran similares a los de los sujetos normoglucémicos. Una comparación directa reveló que IFG tenía una especificidad más alta (79%) para predecir la enfermedad cardiovascular que IGT (57%), pero IGT era un vaticinador más sensible (54%) que IFG (28%) en la predicción de la enfermedad cardiovascular incidente<sup>20</sup>.

En resumen, los datos citados anteriormente demuestran que las personas con IFG e IGT (a las que se alude colectivamente como "prediabetes") tienen un exceso de riesgo de desarrollar diabetes manifiesta tipo 2, enfermedad coronaria, enfermedad cerebro-vascular y enfermedad vascular periférica en comparación con una población con niveles de glucosa en ayuno y postprandial a las 2 horas normales. Además, parece existir una continuidad del aumento de riesgo, en lugar de un nivel de umbral de la hiperglucemia por debajo del cual no prevalece un riesgo incrementado<sup>2-4</sup>. Es poco probable que actualmente sujetos IGT e IFG reciban un tratamiento hipoglucemiante con farmacoterapias existentes. Su disglucemia en virtud de tratados representa una gran necesidad médica no cubierta, y un gran problema de salud pública.

Un cierto número de estudios de intervención grandes se han realizado a lo largo de las últimas dos décadas, tanto en pacientes diabéticos de tipo 1 como de tipo 2. El objetivo principal de estos ensayos era evaluar el impacto de un control metabólico mejorado en los puntos finales microvasculares y los estudios fueron diseñados y dimensionado en consecuencia.

Resultados macrovasculares fueron incluidos en estos ensayos como puntos finales secundarios y aunque las diferencias de tratamiento observadas no fueron estadísticamente significativas, las tendencias fueron evidentes en cada uno de los ensayos de una asociación entre el control glucémico intensificado y la mortalidad y morbilidad cardiovascular reducida.

Los dos principales ensayos de intervención en los últimos años fueron el Diabetes Control and Complications Trial (DCCT - Ensayo de Control y Complicaciones de la Diabetes) en pacientes diabéticos de tipo 1<sup>7</sup> y el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS – Estudio Prospectivo de la Diabetes en el Reino Unido) en la DM tipo 2<sup>14</sup>. En el DCCT, eventos cardiovasculares disminuyeron en un 41% en el grupo tratado intensivamente, pero esta diferencia no era estadísticamente significativa. En el UKPDS, que comparó los efectos de una gestión intensiva de los efectos del cuidado estándar sobre complicaciones micro y macro-vasculares en 3.642 sujetos diabéticos de tipo 2 seguidos durante una media de 10,4 años, se observó una disminución significativa de las complicaciones microvasculares en el grupo de tratamiento intensivo, que alcanzaron una HbA<sub>1c</sub> mediana significativamente menor de 7,0% en comparación con el grupo estándar (HbA<sub>1c</sub> mediana 7,9%). Aunque altamente sugestivos, los datos de intervención de este estudio fracasaron en mostrar una disminución estadísticamente significativa en la variable de infarto de miocardio, que disminuyó en un 16% con la disminución de 0,9% en HbA<sub>1c</sub> ( $p = 0,052$ ). Sin embargo, el análisis epidemiológico de la base de datos del UKPDS<sup>2</sup> reveló que una disminución de un punto por ciento en la HbA<sub>1c</sub> se asoció con una reducción del 25% en la mortalidad relacionada con la diabetes, una reducción del 7% en la mortalidad por cualquier causa, y una reducción del 18% en la MI fatal y no fatal. Reducciones similares en el riesgo de ictus, amputación e insuficiencia cardíaca congestiva se observaron con la disminución de HbA<sub>1c</sub>. Estas asociaciones de HbA<sub>1c</sub> con el riesgo cardiovascular eran sin umbral, es decir, que se produjeron en toda la población de estudio.

En el estudio durante 8 años de Kumamoto<sup>3</sup> del tratamiento con insulina de dosis múltiples intensivo de pacientes diabéticos de tipo 2, la mitad de los graves episodios macrovasculares (MI, angina, ictus, claudicación, gangrena o amputación) ocurrieron en el brazo de tratamiento intensivo como en el brazo de tratamiento convencional. Esta reducción no era estadísticamente significativa, con toda probabilidad, debido al pequeño tamaño del ensayo ( $n = 110$ ). Varios grandes ensayos prospectivos, incluyendo el ensayo ACCORD (NHLBI) y el ensayo de la diabetes VA, están ahora en curso o están planificados para evaluar específica y principalmente la hipótesis de que el tratamiento de la diabetes en pacientes con factores de riesgo cardiovascular reducirán la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Recientes estudios de intervención en IGT se han centrado en la reducción de las tasas de progresión a diabetes tipo 2. Intervenciones de estilo de vida (principalmente institución de planes de dieta y ejercicio) han dado lugar a reducciones notables en la progresión de IGT a diabetes, tanto en el recientemente concluido DPP patrocinado por el NIH en América del Norte como en el estudio del estilo de vida finlandés DPS. Cada uno de los ensayos se terminó antes de tiempo después de demostrar de forma independiente una reducción del 58% frente a los controles

en el desarrollo de nuevos casos de diabetes mellitus tipo 2 de IGT en el brazo de intervención del estilo de vida<sup>21,33</sup>. Cambios en el estilo de vida fueron perseguidos agresivamente en ambos estudios, y si este tipo de intervenciones se pueden mantener indefinidamente es una pregunta en el aire.

Las farmacoterapias también se han ensayado para retrasar el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2:

- 5
  - El tratamiento con metformina de IGT en el estudio DPP se asoció con una reducción estadísticamente significativa del 31% en la tasa de progresión a DM tipo 2.<sup>21</sup>
  - La acarbosa en el ensayo STOP-NIDDM redujo la progresión de IGT a DM tipo 2 del 41,8% en el brazo de placebo a 32,8% durante una duración media del tratamiento de 3,6 años ( $p < 0,05$ ), así como redujo el riesgo de eventos CV en un 49%.<sup>40</sup>
- 10
  - La troglitazona en el estudio TRÍPOD detenido; 12,3% de los sujetos tratados con placebo frente a 5,4% de los sujetos tratados con troglitazona con diabetes anterior a la gestación desarrolló DM tipo 2 durante una media de 30 meses de tratamiento ( $p < 0,05$ ).<sup>45</sup>

15 Con la excepción del estudio STOP-NIDDM, los datos de reducción del riesgo cardiovascular de estos estudios recientes de prevención de la diabetes están pendientes de publicar. En la actualidad, los únicos otros datos disponibles sobre la reducción del riesgo CV en la población IGT/IFG del tratamiento con agentes hipoglucémicos farmacológicos provienen de un pequeño estudio sueco realizado en la década de 1960, que demostró una reducción en los episodios cardiovasculares en sujetos IGT con el uso de tolbutamida<sup>22, 23</sup>. Claramente, las nuevas terapias para la reducción de la glucosa deben ser testadas en cuanto a sus efectos sobre los resultados cardiovasculares graves en esta población.

20 Una evidencia reciente ha prestado apoyo a un efecto beneficioso del tratamiento con insulina para mejorar los resultados cardiovasculares en pacientes con diabetes. El estudio DIGAMI<sup>24</sup>, en el que pacientes diabéticos hospitalizados con MI agudo fueron asignados para recibir una infusión IV de insulina-glucosa en el hospital, seguido de tratamiento ambulatorio crónico intensivo con insulina, frente al tratamiento estándar, mostró una reducción significativa del 28% de mortalidad por cualquier causa en los pacientes que recibieron un tratamiento intensivo con insulina. La mayoría de estas muertes se produjeron en la etiología cardiovascular. Las reducciones más notables en la mortalidad se observaron en el subgrupo de pacientes sin tratamiento previo a la insulina, con un bajo riesgo cardiovascular pre-MI. En aquellos sujetos diferencias significativas de supervivencia fueron incluso vistas antes de la descarga, cuando aún estaba en el hospital post-MI, y una supervivencia mejorada en la misma cohorte también se observó en el seguimiento a largo plazo.

30 Parte de los beneficios del tratamiento con insulina era probablemente debida a la mejora a largo plazo de la glucemia post-MI, pero los resultados intrahospitalarios sugieren que otros, más agudos, efectos de la insulina, además de un control glucémico a largo plazo pueden haber desempeñado un papel, tal como una función plaquetaria mejorada, una disminución de los niveles de PAI-I, y las reducciones mediadas por insulina en los niveles circulantes de ácidos grasos libres con la consiguiente dislipidemia mejorada y el requisito disminuido de oxígeno del miocardio. La terapia de insulina crónica puede, por lo tanto, proporcionar un nivel de protección contra el efecto nocivo acumulativo de incluso episodios subagudos de isquemia, y en la progresión de la aterosclerosis.

40 Un estudio reciente de Bélgica<sup>25</sup> refuerza el papel beneficioso del tratamiento con insulina de los sujetos en estado crítico. En este ensayo, pacientes de cuidados críticos post-quirúrgicos con índices de glucemia al azar superiores a 110 mg/dL, mientras que fueron tratados en la UCI, ya sea con una infusión de insulina para disminuir la glucosa en sangre al intervalo de 80-110 mg/dL (intervención); o para recibir infusiones de insulina sólo si la glucosa en sangre superaba 215 mg/dL, con el objetivo de la infusión de reducir la glucosa en sangre a entre 180 y 200 mg/dL (control). Un seguimiento durante doce meses mostró reducciones significativamente diferentes de 8,0% y 4,6% en la mortalidad global en los grupos de intervención y control, respectivamente, y la mayor parte del beneficio se podía atribuir a la cohorte de sujetos que estaban en la UCI durante 5 días o más. La mortalidad intra-hospitalaria, septicemia, insuficiencia renal aguda y la incidencia de hemodiálisis, y los requisitos de transfusión también se redujeron significativamente en el grupo de intervención en comparación con el grupo control.

El uso de insulina exógena en una población IGT, IFG o diabética debe conferir varios beneficios metabólicos y cardiovasculares potenciales asociados con el tratamiento con insulina:

1. Un poderoso efecto de retrasar la exposición de los tejidos diana a niveles tóxicos de glucemia que es finamente titulable y duradera, en comparación con los agentes antidiabéticos orales.
2. Supresión de ácidos grasos libres (FFA) circulantes con:
  - 5 - síntesis reducida de VLDL y patrones de lipoproteínas mejorados (menores triglicéridos, HDL-C incrementada)
  - lipotoxicidad reducida en el nivel de células beta y en los tejidos diana de la insulina
  - metabolismo oxidativo obligatorio reducido en el miocardio isquémico
- 10 3. Prevención de la descompensación metabólica (incluyendo tanto glucosa como FFA) debido al estrés, tanto leves y frecuentes (tensiones diarias y enfermedades o lesiones leves) como graves y menos comunes (lesión grave, enfermedad, cirugía, eventos vasculares). Estas situaciones de estrés suprimirán las respuestas de la insulina endógena, incluso cuando está presente un secretagogo o sensibilizador farmacológico, pero la insulina inyectada exógena, no puede ser suprimida de esta forma.
- 15 4. Además, trabajos recientes han demostrado asociaciones directas entre el tratamiento con insulina y una vasodilatación potenciada mediada por óxido nítrico, que se encuentra alterada en los estados resistentes a la insulina tales como IGT, IFG y diabetes<sup>26,27</sup>. Además de ello, después del tratamiento con insulina se ha demostrado una reducción de la disfunción endotelial<sup>28</sup> y la inflamación<sup>29</sup>, que son características tanto de la diabetes como de la aterosclerosis.

20 Mientras que la terapia con insulina es, sin duda, eficaz para reducir las concentraciones de glucosa en sangre y, como se señaló anteriormente, puede mejorar hipotéticamente la supervivencia en individuos con disglucemia, no se han hecho hasta la fecha estudios de resultados utilizando insulina en esta población. Varias razones pueden explicar esto, incluyendo a) la necesidad de insulina a ser inyectada en lugar de ser tomada por vía oral; b) una preocupación por el efecto secundario de hipoglucemia (bajo nivel de glucosa en sangre); c) evidencia epidemiológica que relaciona los niveles de insulina sérica elevados con la enfermedad macrovascular; d) el muy reciente reconocimiento de que la glucosa es un factor de riesgo para los resultados cardiovasculares en todo el intervalo de normal a través de todas las etapas de la diabetes; e) la falta de previsibilidad en la acción de insulinas de acción prolongada; y f) la falta de experiencia en la consecución de niveles casi normales de glucosa con las preparaciones de insulina disponibles hasta la fecha.

30 Muchos de estos problemas no son, sin embargo, relevantes hoy en día. En primer lugar, ahora se reconoce ampliamente que es extremadamente poco probable que la relación epidemiológica entre la hiperinsulinemia y la enfermedad macrovascular implique una relación de causa-efecto. Esto se basa en la evidencia de ensayos controlados aleatorios, tanto ensayos de DCCT como de UKPDS de que individuos que recibieron insulina exógena en un esfuerzo por reducir el riesgo de enfermedad microvascular tenían una tendencia hacia menos, no más, resultados cardiovasculares adversos. Esta conclusión es apoyada por otros estudios antes comentados, incluyendo el estudio DIGAMI, el estudio de Kumamoto, un meta-análisis de estudios de terapia intensificada con insulina en la diabetes tipo 1, y varios otros análisis. Por tanto, parece que la hiperinsulinemia, como resultado de la administración exógena de insulina no es un factor de riesgo cardiovascular. En segundo lugar, el potencial de la terapia intensificada con insulina ha alcanzado una nueva atención a la vista del UKPDS y los potenciales beneficios del control estricto de la glucemia en personas con diabetes tipo 2. En tercer lugar, la simplicidad de los dispositivos de monitorización de glucosa y los costos decrecientes de control de la glucosa en casa, así como la incomodidad despreciable asociada con dispositivos de inyección hoy en día disponibles en la actualidad, han hecho que las inyecciones y la monitorización de la glucosa en la sangre sean más accesibles y más fáciles de conseguir para los pacientes. En cuarto lugar, existe un creciente reconocimiento de la importancia de las alteraciones metabólicas como causa de la enfermedad cardiovascular. Por último, existen nuevas insulinas análogas de acción prolongada que tienen propiedades tales como una mayor duración de acción (hasta 24 horas) y un perfil más suave, con un pico menos definido de acción que las hacen agentes de tratamiento viables en poblaciones de diabetes de tipo 2 temprana IGT, IFG.

45 Lantus<sup>®</sup> (insulina glargina) es un análogo de insulina humana recombinante que es un agente reductor de glucosa en sangre parenteral de acción prolongada (duración de la acción de hasta 24 horas).<sup>39</sup> La experiencia de la base de

datos de seguridad de vigilancia posterior a la comercialización no revela una incidencia incrementada de hipoglucemia o reacciones adversas inesperadas en comparación con otras preparaciones de insulina comercializadas. En un estudio farmacocinético de dosis múltiple, se demostró que los niveles de Lantus® alcanzan el estado de equilibrio después de 2 dosis (2 días) de tratamiento (Estudio 1020). El tratamiento con insulina Lantus® ofrece la posibilidad de un perfil de insulina en sangre suave y de un día de duración, sin un pico definido que puede ser finamente titulado para reducir la FPG en sujetos de manera duradera, al tiempo que minimizar el riesgo de hipoglucemia en otros momentos del día.

Sin embargo, una cuestión central se refiere a la administración de insulina a pacientes no diabéticos o diabéticos tempranos y la propensión a la hipoglucemia que ésta pueda conferir. La insulina ha sido tradicionalmente reservada para el tratamiento de la hiperglucemia más grave, en diabetes tipo 1 establecida o tipo 2 avanzada. En estos pacientes, el riesgo de hipoglucemia es mayor cuanto más cerca de la normalidad está la glucosa en sangre alcanzada.<sup>42</sup>

Para pacientes diabéticos de tipo 2, así como individuos con prediabetes, la gestión médica comienza con restricción de la dieta y el ejercicio según se tolere<sup>30, 31</sup>. Incluso si es necesaria posteriormente la farmacoterapia en forma de fármacos antidiabéticos orales o insulina, la dieta y el ejercicio son siempre la piedra angular de la gestión de la enfermedad. No existen actualmente fármacos aprobados para el tratamiento de la prediabetes, pero la mayoría de estos individuos tienen sobrepeso o son obesos, y la intervención del estilo de vida con éxito ha demostrado que mejora los niveles de glucosa en sangre e incluso retrasa la progresión a la diabetes<sup>32,33</sup>. El ejercicio aumenta la captación de glucosa en sangre en el músculo, y conduce a una reducción de la producción de insulina endógena, ya que se necesita poca insulina para proporcionar combustible a estos tejidos durante el ejercicio.<sup>34</sup> Insulina exógena, proporcionada farmacológicamente presente en la circulación no puede ser modulada de esta forma, y su presencia puede predisponer a la hipoglucemia.

La hipoglucemia inducida por el ejercicio en pacientes con diabetes tratados con insulina está bien descrita<sup>35,41</sup>, y con frecuencia se trata en la práctica mediante la reducción de la dosis de insulina en las comidas, o dando calorías por vía oral, antes de una sesión de ejercicio.<sup>36,37</sup> Estos métodos son engorrosos y la hipoglucemia sigue siendo un riesgo después del ejercicio. La dosis de insulina que se modula con mayor frecuencia en respuesta al próximo ejercicio es la insulina de acción corta dada antes de la comida precedente, debido a que estas insulinas tienen picos prominentes en sus acciones, que se utilizan para fijar como objetivo el aumento de glucosa en sangre que se produce después de una comida, pero ponen a los pacientes en mayor riesgo de hipoglucemia si hay un desajuste entre la disponibilidad de la insulina y las calorías absorbidas. Por lo tanto, la hipoglucemia es un riesgo para todos los individuos tratados con insulina, y este riesgo es mayor cuando estos individuos realizan un ejercicio, y cuanto más cerca de la normoglucemia sean tratados.

Se podría esperar que la insulina basal ideal fuese menos preocupante desde este punto de vista, porque la insulina circulante produciría fijaría como objetivo elevaciones de glucosa en sangre a lo largo del día en vez de las fluctuaciones de las horas de comer. No mostraría picos notables en el nivel de plasma y, en consecuencia, la tendencia a producir hipoglucemia sería menor que con insulinas de pico. El estudio "Tratar-a-Diana"<sup>38</sup> en pacientes diabéticos de tipo 2 de EE.UU./Canadá investigó si una dosis única de Lantus® a la hora de acostarse frente a la insulina NPH (una insulina de acción moderada a prolongada con un pico pronunciado en la actividad plasmática de 4 a 8 horas después de la inyección)<sup>39</sup> lograría el control metabólico diana sin aumentar la hipoglucemia nocturna. El ensayo tuvo éxito en demostrar tanto su objetivo primario (más pacientes tratados con Lantus® que pacientes tratados con NPH alcanzan HbA1c diana [ $\leq 7\%$ ], sin hipoglucemia nocturna), pero también mostró reducciones significativas en la hipoglucemia nocturna frente a NPH en todos los pacientes.

Si insulinas de pico representan un peligro para la hipoglucemia en la diabetes tipo 2 avanzada, que sin duda lo representan en las formas más leves de diabetes y en la prediabetes, en donde las concentraciones de glucosa en sangre se elevan sólo modestamente, sobre todo en relación con el ejercicio. El tratamiento con una insulina con notables efectos pico corre un gran riesgo de producir niveles bajos de glucosa en sangre que serán molestos y peligrosos para las personas con estas condiciones. Existe una necesidad médica no satisfecha para proporcionar un tratamiento de insulina a individuos con intolerancia a la glucosa más suave que están en alto riesgo de una enfermedad CV. La enfermedad cardiovascular en sujetos con IGT, IFG y diabetes temprana es frecuente y potencialmente mortal. Se han logrado avances en los últimos años en el tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular asociados de la hipertensión y la hiperlipidemia. Dependiendo de los resultados, la asociación de estudio de morbilidad/mortalidad entre las elevaciones de glucosa en sangre y el riesgo cardiovascular en esos sujetos es igualmente continua y progresiva, el tratamiento de esta disglucemia se hace urgente.

5 El tratamiento con insulina ha demostrado reducir la morbilidad y mortalidad CV en una población con diabetes más avanzada, y ofrece a esta población prediabética la posibilidad de reducir el riesgo cardiovascular a través de reducciones efectivas de glucosa en sangre y los niveles de ácidos grasos libres, y el daño tisular asociado resultante de sus elevaciones crónicas. La disponibilidad de insulina Lantus® crea la posibilidad de tratar sujetos con

10 La dislipidemia diabética (DDL) en la diabetes tipo 2 es otra afección en la que existe una necesidad médica insatisfecha. La DDL se caracteriza por una hipertrigliceridemia en ayunas, y partículas de colesterol HDL bajo (HDL-C), LDL pequeñas y densas (aterogénicas) y concentraciones elevadas de ácidos grasos libres (FFA). Mientras que los trastornos lipídicos asociados con la diabetes tipo 1 (hipertrigliceridemia con LDL bajo) son más simples en la etiología, y se refieren a la deficiencia de insulina que, cuando se sustituye, normaliza el perfil de lípidos en plasma, la fisiopatología de los trastornos de lípidos en la diabetes tipo 2 es más compleja, estando parcialmente relacionada con la obesidad concomitante y la resistencia a la insulina. Los factores clave en el

15 desarrollo de anomalías en los lípidos en la diabetes tipo 2 incluyen:

- El fallo de la supresión de lipasa sensible a hormonas en el tejido adiposo, lo que conduce a una lipólisis incrementada y al suministro incrementado de FFA del adipocito para, entre otras cosas, la síntesis de triglicéridos (TG) VLDL por el hígado
- 20 • Catabolismo reducido de partículas ricas en TG (tales como VLDL), y transferencia reducida de los componentes de la superficie de esas partículas a HDL, en parte, explicar los bajos niveles de HDL-C observados en DDL.
- Transferencia acelerada de colesterol de HDL a otras lipoproteínas, que contribuye a niveles bajos de HDL-C
- 25 • Aclaramiento reducido de remanentes de quilomicrones y quilomicrones más aterogénicos, así como un aclaramiento reducido de otras partículas remanentes (lipoproteínas de densidad intermedia o IDL)
- Actividad disminuida de la lipoproteína lipasa (LPL) y la lipasa hepática TG (HTGL) que disgregan los TG en FFA para combustible en las células musculares y grasas.
- Sobreproducción de VLDL por parte del hígado, exacerbado por elevaciones en glucosa y FFA.

30 Aunque las anomalías en los lípidos de la diabetes tipo 2 son más resistentes a la normalización con un tratamiento antidiabético, incluso cuando que el tratamiento tiene éxito, una insulinización incrementada ha demostrado mejorar la mayor parte de los defectos anteriores, a saber, una actividad de lipasa mejorada con lipólisis reducida; un aclaramiento incrementado de quilomicrones; una producción reducida de VLDL a partir del hígado, tanto a través de la reducción de sustrato FFA como por mecanismos independientes; y aumentos de HDL, vistos generalmente en asociación con una actividad incrementada de LPL.

35 El tratamiento inicialmente recomendado para la diabetes tipo 2, y reforzado como la piedra angular de la gestión, incluso después de iniciar el tratamiento farmacológico, es el control de la dieta y el ejercicio regular. Cuando estas medidas de estilo de vida ya no tienen éxito por sí solas en el control de los niveles de glucosa en sangre, se inicia el tratamiento farmacológico, tradicionalmente utilizando fármacos antidiabéticos orales solos y en combinación. Considerando que no existe a priori razón por lo que la insulina no se pueda utilizar para tratar a pacientes

40 diabéticos de grado leve, habitualmente se reserva para el tratamiento de la diabetes en etapa tardía, debido a que:

- La insulina se debe administrar por inyección y muchos pacientes encuentran objetables a las inyecciones
  - La insulina y las inyecciones han adquirido el estigma del tratamiento en fase tardía - "si estoy tomando insulina, mi diabetes deben ser muy grave" - y para evitar la insulina es una manera de decir "mi diabetes no es tan mala todavía"
- 45

De hecho inyecciones de insulina se han convertido en casi indolora en los últimos años debido a los sistemas de suministro mejorados. El estigma de la "fase tardía" se basa en la tradición y en la práctica anterior más que cualquier verdadera razón de por qué la insulina debe ser reservada para el juego final de la diabetes.

5 La única razón válida para no utilizar insulina en pacientes como primera farmacoterapia es una preocupación por el efecto secundario principal de la insulina - bajo contenido de glucosa en sangre, o hipoglucemia. Esta es una preocupación importante en el uso de la insulina para tratar la diabetes tipo 2 temprana, principalmente porque la mayoría de las insulinas disponibles tienen un pico en su actividad plasmática en un determinado momento después de la inyección. Es en estos momentos de actividad pico en los que el paciente con diabetes tratado con insulina es más vulnerable a la hipoglucemia, y las dietas y los patrones de ejercicio a menudo se deben adaptar en torno al régimen de insulina prescrita para evitar la hipoglucemia. Este riesgo es mayor niveles cuanto más cerca estén los niveles de glucosa en sangre de los pacientes de la normalidad - y, sin embargo, la normoglucemia es el objetivo del tratamiento de la diabetes.

15 Hay evidencia de que la comunidad científica está tomando las anomalías de DDL más en serio que lo ha hecho en el pasado en términos del riesgo que suponen para la aterogénesis. El Panel de Tratamiento de Adultos del NCEP en la "detección, evaluación y tratamiento de los trastornos del colesterol en adultos", creó una actualización del sumario ATP II en otoño de 2002. El ATP III tomó la hipertrigliceridemia más en serio que el predecesor Comité de ATP II como un marcador para un riesgo incrementado de CV. El ATP III reconoció que estudios más recientes y los análisis adicionales de estudios más antiguos, han demostrado que TGs elevados son un factor de riesgo independiente para las CHD (enfermedades del corazón), mientras que en el pasado la asociación entre TG y CHD no era independiente de otros factores de riesgo de confusión tales como anomalías de LDL y HDL. ATP III reducía el umbral de la concentración de TG para cada grado de anomalía (normal, en el límite, alto y muy alto) de sus niveles de ATP-II, y ofreció el colesterol VLDL y el suero TG, como marcadores de lipoproteínas remanentes aterogénicas, que el Comité identificó como un objetivo para la intervención, así como LDL-C. El comité formalizó el concepto de "colesterol no HDL" (no-HDL-C) como una diana para la terapia de personas con hipertrigliceridemia, tal vez más relevante que el LDL-C solo en estos individuos. Sin-HDL-C fue visto como un sustituto aceptable para la apo-B en la práctica clínica rutinaria.

20 ATP III señaló que durante el ayuno los TG son menos que 200 mg/dL, VLDL-C no es acusadamente elevada, y sin-HDL-C se correlaciona muy bien con LDL-C. A medida que aumentan los TG por encima de 200 mg/dL, la relación entre LDL-C y sin HDL-C es más suelta, y el LDL-C solo "describe inadecuadamente el riesgo CV asociado a lipoproteínas aterogénicas". Cuando los TG en ayunas exceden de 500 mg/dL, la mayor parte del colesterol reside en formas no aterogénicas de lipoproteínas ricas en TG, y sin-HDL-C se convierte en "menos fiables como un vaticinador de riesgo de CHD". Por otro lado, el riesgo de TG acusadamente elevados (> 500 mg/dL) para la pancreatitis ha sido reconocido, incluso por la FDA, y también en este caso la capacidad de la insulina de reducir estas elevaciones puede exceder a lo que otros OADs puede ofrecer. Así, existen dos categorías de elevaciones de los TG en ayunas que pueden ser susceptibles de tratamiento con insulina, y para las que la insulina puede ser superior a los OADs. Una de ellas son elevaciones en el intervalo de 500 - 1000 mg/dL, para el que la hipertrigliceridemia es el único objetivo, siendo un sustituto para la reducción del riesgo de pancreatitis. El otro son elevaciones en el intervalo de 200 - 500 mg/dL, para el que la hipertrigliceridemia es una de una serie de biomarcadores asociados con el riesgo de CHD; sin-HDL-C, HDL-C, y lipoproteínas remanentes siendo otros criterios de valoración, tal vez más importantes en este sentido.

## SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención, definida en las reivindicaciones 1-4, proporciona un método de tratamiento de pre-diabetes e IFG en un paciente, que comprende administrar una dosificación eficaz de una insulina de acción prolongada, en donde la insulina de acción prolongada es insulina glargina administrada por vía subcutánea.

45 La presente descripción también proporciona un método de tratamiento de la diabetes Tipo 2, en particular diabetes Tipo 2 temprana, en un paciente, que comprende administrar una dosificación eficaz de una insulina de acción prolongada.

La presente descripción también proporciona un método de tratamiento de dislipidemia diabética en un paciente con diabetes Tipo 2, que comprende administrar una dosificación eficaz de una insulina de acción prolongada.

La presente descripción también proporciona un método de tratamiento de la aterosclerosis en un paciente con una enfermedad o afección seleccionada del grupo de IFG, IGT o diabetes Tipo 2, en particular diabetes Tipo 2 temprana, que comprende administrar una dosificación eficaz de una insulina de acción prolongada.

5 La presente descripción también proporciona un método para mejorar la función endotelial en un paciente diagnosticado con una enfermedad o afección seleccionada del grupo de IFG, IGT o diabetes Tipo 2, en particular diabetes Tipo 2 temprana, que comprende administrar una dosificación eficaz de una insulina de acción prolongada.

10 La presente descripción también proporciona un método para prevenir un aumento de la masa del ventrículo izquierdo en un paciente diagnosticado con una enfermedad o afección seleccionada entre el grupo de IFG, IGT o diabetes Tipo 2, en particular diabetes Tipo 2 temprana, que comprende administrar una dosificación eficaz de una la insulina de acción prolongada.

La presente descripción también proporciona un método para mejorar la función diastólica y sistólica ventricular izquierda en un paciente diagnosticado con una enfermedad o afección seleccionada del grupo de IFG, IGT o diabetes Tipo 2, en particular diabetes Tipo 2 temprana, que comprende administrar una dosificación eficaz de una la insulina de acción prolongada.

15 La presente descripción también proporciona un método para prevenir un aumento en el grosor de la íntima de la carótida en un paciente diagnosticado con una enfermedad o afección seleccionada del grupo de IFG, IGT o diabetes Tipo 2, en particular diabetes Tipo 2 temprana, que comprende administrar una dosificación eficaz de una la insulina de acción prolongada.

20 La presente descripción también proporciona un método de reducir los niveles de glucosa en sangre en un paciente diagnosticado con una enfermedad o afección seleccionada del grupo de IFG, IGT o diabetes Tipo 2, en particular diabetes Tipo 2 temprana, que comprende administrar una dosificación eficaz de una insulina de acción prolongada .

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

25 Se llevó a cabo un estudio HOE901-1021 para testar la seguridad, eficacia y tolerabilidad de Lantus® (también conocido como HOE901 e insulina glargina) en el tratamiento de individuos con IGT, IFG y diabetes leve. Como se dijo anteriormente, esta población de pacientes está en alto riesgo de una enfermedad CV.

30 El estudio HOE901/1021 era un estudio de un paciente hospitalizado, aleatorizado, simple ciego (farmacéutico no ciego) de titulación de dosis, diseñado para examinar la seguridad y eficacia de HOE901 administrado una vez al día por vía subcutánea antes de acostarse en una nueva población: personas con intolerancia a la glucosa (ITG) o alteración de la glucosa en ayunas (IFG). Fue concebido como un estudio piloto para un gran ensayo internacional de HOE901 en una población disglucémica de IGT, IFG y diabetes tipo 2 temprana con el fin de investigar la dosificación en la población prediabética (IFG/IGT) por primera vez. De especial interés era la incidencia de hipoglucemia durante el estudio.

35 El estudio se realizó en tres centros en los EE.UU. Después de las pruebas de detección, incluyendo la glucosa en plasma en ayunas (FPG) y la glucosa en plasma postprandial (PPG, dos horas después de una carga oral de glucosa de 75 g) para su clasificación como IGT, IFG, diabética, o la tolerancia normal a la glucosa (NGT), y tras haber superado otros criterios de inclusión que incluyen la capacidad de realizar un ejercicio moderado en una bicicleta estática, los sujetos fueron admitidos en un centro de estudios de pacientes hospitalizados. Fueron confinados allí durante los siguientes 15 días, durante los cuales fueron asignados al azar para recibir HOE901 por vía subcutánea una vez al día por la tarde, o inyecciones de placebo (solución salina) en una aleatorización 3:1 (HOE901:placebo). Evaluaciones de referencia incluían un perfil de glucosa en sangre de 5 puntos (antes de cada comida, a la hora de acostarse, y a las 3 AM) y de 8 puntos (5 puntos más lecturas de 2 horas después de cada comida) en días separados, y 15 minutos de ejercicio en una bicicleta estática a un nivel de esfuerzo "algo duro" en la escala de Borg con valores de glucosa en sangre monitorizados durante y 3 horas después del ejercicio. Cada uno de los sujetos recibió una dieta de 25 kCal/kg mientras estaba confinado en el centro de estudios. Los valores de glucosa en sangre capilar total se registraron en dispositivos HemoCue. Se registraron los episodios de hipoglucemia (glucosa en sangre  $\leq$  50 mg/dL [2,8 mM] o síntomas de glucosa en sangre  $\leq$  65 mg/dL [3,6 mM]).

5 Una vez asignados al azar, las dosis antes de dormir del fármaco del estudio a los sujetos se valoraron para lograr una glucemia en ayunas (FBG) de 80 - 95 mg/dL [4,4 mM - 5,3 mM]. Aumentos de dosis se basaron en los valores de FBG y se llevaron a cabo cada 2 días. Los sujetos permanecieron en el lugar hasta el final del período de confinamiento, independientemente de cuándo alcanzaron niveles de FBG objetivo. Perfiles de glucosa en sangre de cinco puntos se realizaron cada dos días, realizándose los perfiles de glucosa en sangre de 8 puntos en días alternos. Al final del estudio se repitieron todos los procedimientos de referencia, incluyendo un perfil de glucosa en sangre de 8 puntos, y una evaluación del ejercicio.

Los sujetos fueron tratados del 18 de febrero 2002 al 17 de abril de 2002. Los datos del estudio aún están siendo analizados, pero los principales resultados del estudio se resumen a continuación.

10 Veintiún sujetos fueron incluidos en el estudio. Dos suspendieron el tratamiento antes de la finalización: 1 sujeto HOE901 debido a la hipoglucemia, quien, sin embargo, nunca recibió el fármaco en estudio, y 1 sujeto se retiró antes de la aleatorización. Diecinueve sujetos completaron el estudio, 15 en el grupo de HOE901 y 4 en el grupo de placebo. La siguiente tabla resume las características demográficas y basales de estos sujetos.

#### Demografía y características basales

15

Característica	Placebo	HOE901	Todas
Hembra	4 (80,0%)	6 (37,5%)	10 (47,6%)
Varón	1 (20,0%)	10 (62,5%)	11 (52,4%)
Media de edad (años)	54,6	54,8	54,7
Mediana de edad (años)	53,0	52,0	53,0
Media del IMC (kg/m <sup>2</sup> )	31,2	30,7	30,8
Número (%) de sujetos con:			
IGT/IFG	2 (40,0%)	7 (43,8%)	9 (42,9%)
Diabetes tipo 2	3 (60,0%)	7 (43,8%)	10 (47,6%)
NGT	0 (0,0%)	2 (12,4%)	2 (9,5%)
Media de los valores de detección para:			
FPG (mg/dL)	114	110	111
PPG (mg/dL)	212	192	197

A pesar de que pretendía reclutar únicamente a sujetos IGT/IFG, dificultades para encontrar información suficiente de estos sujetos en el plazo asignado para la inscripción hicieron necesario la inclusión de sujetos que resultaron ser diabéticos en el rastreo (no se sabía que alguno fuera diabético antes del estudio). Dos sujetos fueron inscritos con NGT (FPG y PPG de 100 y 133, y de 95 y 135 mg/dL, respectivamente).

20 La dosis inicial después de la aleatorización para todos los sujetos se estableció inicialmente en 6 UI. Debido a la aparición de hipoglucemia en 2 sujetos a esta dosis, la dosis inicial se redujo a 4 UI. La dosis media al final del estudio (día 12) era de 8,4 UI para HOE901 (0,096 UI/kg) y de 17,0 UI (0,195 UI/kg) para placebo.

Todos menos 2 sujetos en el grupo HOE901 habían alcanzado una FPG de 100 mg/dL el día 12, y todos menos 4 habían alcanzado la FBG objetivo de 95 mg/dL o menos.

25 La siguiente figura muestra los valores medios de glucosa en sangre en los perfiles de 8 puntos el Día -1 (referencia) y el día 12 (punto final). Como se ve, hubo pequeñas reducciones desde la referencia hasta el final en las concentraciones medias de glucosa en sangre en el grupo HOE901, que oscilaban entre 2,0 y 13,3 mg/dL en diferentes instantes. La media de FBG se redujo desde 98,1 a 85,6 mg/dL, y la media de un día de glucosa en sangre se redujo en 8,8 mg/dL, en el grupo HOE901. En el grupo HOE901 la disminución de glucosa en la sangre desde el día -1 al día 12 no se limitaba al instante de ayuno, sino que se produjo durante un día, en cada instante.

30

Por el contrario, en el grupo de placebo los valores medios de glucosa en sangre aumentaron en la mayoría de los instantes, con un incremento medio de FPG de 103,8 a 111,3 mg/dL y un incremento medio de glucosa en sangre durante un día de 8,2 mg/dL. La respuesta del grupo de placebo estaba fuertemente influenciada por 1 de los 4 sujetos que tenía grandes aumentos de 8 puntos de glucosa en sangre durante el curso del estudio, por razones poco claras.

35

Está claro a partir de estos datos y los valores de rastreo medios en la tabla anterior que había una caída en la glucosa en ayunas media en el grupo HOE901 entre el rastreo y el día -1 (referencia). Las diferencias en las mediciones de la glucosa en sangre (plasma en el rastreo, la sangre entera el día -1) contribuyeron a la caída observada en la glucosa en sangre entre estos dos instantes, sin embargo, la razón probable para la mayor parte de estas diferencias fue la institución de una política de la dieta en los dos grupos (en este estudio se utilizó una dieta similar a lo que se prescribe en estos sujetos en la práctica (25 Kcal/kg)). El cumplimiento de la dieta en pacientes con disglucemia es clásicamente deficiente, pero debido a que los sujetos fueron confinados en este estudio, fueron forzosamente obligados al régimen de la dieta, y fue eficaz en la reducción de sus niveles de glucosa en sangre. No se produjo una disminución de este tipo en la FBG media entre el rastreo y el día -1 en los 5 sujetos que tomaron placebo. La media de peso corporal se redujo tanto en el grupo placebo como en HOE 901 en el transcurso del estudio, en 0,25 y 0,44 kg, respectivamente.

La figura más adelante ilustra las respuestas medias de glucosa en sangre antes (-0,25 h) y durante las 3 horas siguientes al período de ejercicio en bicicleta estática de 15 minutos. Como puede verse, la media de glucosa en sangre era similar antes y después del tratamiento con HOE901, y no se aproximó al intervalo hipoglucémico. En el grupo de placebo la media de glucosa en sangre mostró un notable incremento desde el día -1 al día 12, debido a que 2 de los 4 sujetos en ese grupo, que demostraron grandes aumentos frente a la referencia el día 12, por razones que no están claras, pero posiblemente relacionadas con una inactividad física relativa durante las 2 semanas de confinamiento, con la consiguiente disminución de la sensibilidad a la insulina en el momento de la evaluación el día 12. Es de destacar que no se registraron episodios de hipoglucemia durante el ejercicio para sujeto alguno.

Episodios adversos emergentes del tratamiento (TEAEs) se produjeron en 10 sujetos en el grupo HOE901 (16 episodios) frente a 2 en el grupo de placebo (5 episodios). Cada uno de los episodios se produjo en sólo 1 individuo, salvo por dolor de cabeza, que se produjo en 3 sujetos de HOE901. Sólo 2 sujetos de HOE901 y 1 sujeto de placebo tuvieron episodios que fueron considerados por los investigadores como posiblemente relacionados con el fármaco en estudio. Los episodios de HOE901 eran 2 episodios de dolor de cabeza, y uno de hipoglucemia. Los dos dolores de cabeza se produjeron en sujetos que tenían episodios de hipoglucemia en los mismos días y aproximadamente al mismo tiempo que los dolores de cabeza. No hubo episodios adversos graves durante el estudio. El sujeto 3011 (quien informó de mareos como un episodio adverso durante el rastreo) fue retirado del estudio por parte del patrocinador antes de recibir cualquier dosis del fármaco de estudio a causa de la hipoglucemia que se produjo durante el rastreo.

El tratamiento con HOE901 más una restricción calórica modesta fue eficaz en la reducción de los valores de glucosa en sangre en estos individuos disglucémicos para fijar como objetivo niveles de FBG. Perfiles de glucosa en sangre de un día de duración (8 puntos) se redujeron en paralelo a la FPG en el grupo HOE901. Fue necesaria una dosis relativamente baja de HOE901 (media de sólo el 8,4 UI) para lograr los objetivos de glucosa bajo estas condiciones de ensayo. Perfiles de glucosa en sangre en respuesta al ejercicio cayeron sólo modestamente en el transcurso del estudio en el grupo HOE901. Las respuestas de glucosa en sangre en el grupo placebo aumentaron durante el curso del estudio, tanto en 8 puntos como en las evaluaciones de ejercicio, pero el pequeño tamaño de este grupo y las respuestas atípicas de 1 o 2 sujetos dificultan sacar conclusiones de las respuestas al placebo.

Sólo se produjo una hipoglucemia leve en 4 de cada 16 sujetos tratados con HOE901 en este estudio. Estos episodios de hipoglucemia generalmente se produjeron antes de la comida o de la cena, y se resolvieron rápidamente con la ingesta calórica oral. No se produjeron episodios de hipoglucemia en relación con el ejercicio. Aunque los sujetos con una dieta baja en calorías consumidas durante este estudio jugaron, sin duda, un papel en la aparición de estos episodios, la dieta era de un tamaño típico para la que se recomienda con frecuencia a estos individuos con sobrepeso. Sobre la base de este estudio en individuos con IGT, IFG o diabetes tipo 2 leve no tratada, la administración de HOE 901 parece segura y bien tolerada. Puede producirse una hipoglucemia, pero es manejable no relacionada con el ejercicio, y es detectable con la ayuda de control de la glucosa en casa.

Así, en este estudio fue posible utilizar Lantus® para tratar a sujetos ligeramente hiperglucémicos a niveles normoglucémicos sin hipoglucemia en relación con el ejercicio. Estos datos han conducido a la realización de un gran ensayo de intervención, el estudio ORIGIN, en el que se espera que Lantus® demuestre ser eficaz en la reducción de la enfermedad CV, con bajo riesgo de producir efectos secundarios hipoglucémicos en relación con el ejercicio que forma una piedra angular de la terapia de la glucosa de estos individuos. El estudio ORIGIN asignará aleatoriamente aproximadamente 10.000 sujetos con IGT, IFG o diabetes temprana tipo 2 en riesgo de morbilidad cardiovascular (debido a un historial de episodios cardiovasculares graves anteriores, o debido a factores significativos de riesgo cardiovascular) a tratamiento con una sola inyección de Lantus® por día, titulado para producir una FPG de 95 mg/dL o menos sin hipoglucemia, o al tratamiento estándar de cada afección. Ejemplos de

eventos cardiovasculares graves incluyen, pero no se limitan a infarto de miocardio previo, apoplejía, angina con cambios isquémicos documentados, revascularización arterial coronaria previa, carótida o periférica, o la hipertrofia ventricular izquierda por electrocardiograma o ecocardiograma. Ejemplos de factores significativos de riesgo cardiovascular incluyen, pero no se limitan a infarto de miocardio previo, apoplejía, angina con cambios isquémicos documentados isquémicos, revascularización arterial coronaria previa, carótida o periférica, o la hipertrofia ventricular izquierda por electrocardiograma o ecocardiograma. Este plan de tratamiento estándar incluye un algoritmo de atención escalonada para la institución de la terapia en pacientes que ya sean diabéticos al inicio del estudio, o que se convierten durante el ensayo. La vigilancia y el tratamiento de intervención en estos sujetos de control se producirá de una manera que sea al menos tan agresiva como la recomendada por los patrones actualmente aceptados de atención (p. ej., directrices ADA). El estudio de morbilidad/mortalidad será multicéntrico, internacional, aleatorizado y abierto, con una duración media del tratamiento de 5 años. La variable de resultado primaria es un objetivo cardiovascular compuesto de muertes cardiovasculares, MI no fatal y apoplejía, revascularización, hospitalización por insuficiencia cardíaca CHF y angina inestable. Las variables secundarias incluyen cualquier causa de mortalidad y tasas de desarrollo o progresión de la enfermedad microvascular. Una investigación independiente examinará la progresión a diabetes tipo 2 en sujetos IGT e IFG tratados con Lantus® frente a la atención habitual.

A pesar de la novedad del paradigma de tratamiento propuesto para el estudio ORIGIN, se cree que la hipoglucemia será mínima en función de varios factores:

1. El perfil de la insulina en plasma de 24 horas sin un pico definido resultante de la administración de Lantus®, disminuyendo la vulnerabilidad de los pacientes a concentraciones de insulina excesivas que históricamente han ocurrido en momentos impredecibles durante el día, y para grados impredecibles, con otras preparaciones de insulina.

2. El esquema de titulación de dosis gradual propuesto para el estudio. Dosis de Lantus® comenzarán bajas, de 2-6 UI por día y la insulina administrada será distribuido a lo largo de un período de 24 horas. Los incrementos de las dosis serán pequeños, y sólo se harán después de que los niveles de FPG con las dosis anteriores hayan alcanzado el estado estacionario.

3. El objetivo de la titulación con Lantus® es una FPG objetivo de 95 mg/dL. Esto está en el extremo superior del intervalo normal para sujetos sin diabetes. Muchos sujetos IGT en este ensayo tendrán una FPG en el intervalo objetivo desde el inicio del estudio, y si se ha asignado para recibir Lantus® recibirán, en consecuencia, la dosis inicial solamente. En cualquier caso, el riesgo de hipoglucemia nocturna resultante de la administración de Lantus® que ha reducido FPG a la vecindad de 95 mg/dL debería ser mínima, especialmente porque la mayoría de estos sujetos exhibirá un grado disminuido de sensibilidad a la insulina.

4. Se pedirá a los sujetos que controlen su glucosa en sangre en casa, especialmente durante la titulación, para detectar cualquier tendencia a la hipoglucemia en ese entorno (peri-ejercicio, después de las comidas perdidas, durante la noche).

Los resultados del estudio 1021, que confirmaban la seguridad y la tolerabilidad de Lantus® en pacientes diabéticos tipo 2 no tratados con el fármaco, así como en individuos prediabéticos, también apoyan la utilidad especial de Lantus' en pacientes con DDL de moderada a grave.

La insulina tiene características que la hacen especialmente útil en el paciente con dislipidemia diabética pronunciada, en comparación con los agentes antidiabéticos orales habitualmente utilizados como farmacoterapia inicial. El estudio "Tratar-a-Diana" (HOE901/4002) de Lantus en una población diabética tipo 2 inadecuadamente tratada con fármacos orales fue notable al demostrar el éxito de Lantus y su comparador, la insulina NPH, en la reducción de los niveles de glucosa en sangre a niveles diana en la mayoría de los pacientes aleatorizados. Insulina NPH, a pesar de tener una duración prolongada de la acción, tiene un efecto pico pronunciado a partir de 3 - 6 horas después de la inyección, haciéndola menos adecuada en el tratamiento del paciente con diabetes más suave, debido al riesgo de hipoglucemia. De hecho, incluso en esta población más gravemente diabética Lantus demostró ventajas significativas sobre NPH en hipoglucemia, especialmente hipoglucemia nocturna.

Como consecuencia del excelente control de la glucemia alcanzado, que fijó el patrón para el control glucémico en ensayos futuros, los resultados del estudio 4002 son especialmente útiles como una evaluación de los efectos de Lantus sobre los lípidos. Los efectos de Lantus en la población del estudio 4002 "tratar a diana" en los niveles de TG

5 en ayunas aumentó con la magnitud de los aumentos de TG de referencia: reducciones de 24%, 34% y 38% se observaron en los niveles de TG en ayunas con, respectivamente, todos los pacientes; aquellos con TG en ayunas en el intervalo de 300 - 499 mg/dL (13% de la población 4002); y aquellos con aumentos de 500 mg/dL o más (otro 8% de la población 4002). También es notable que las reducciones estadísticamente muy significativas en el colesterol no-HDL (véase más adelante) se observaron en los dos tratamientos se agrupan en el estudio 4002, mayor en magnitud cuanto mayor es el nivel básico de TG.

10 Hay evidencia en la bibliografía de que el uso de sulfonilurea (SU) como tratamiento farmacológico inicial de pacientes de tipo 2 con DDL ejerce un efecto más débil sobre la reducción de la hipertrigliceridemia, o sobre el aumento de HDL-C, que el que se observa con la insulina, y/o que los efectos son menos duraderos. Con el fin de  
15 comparar los efectos de Lantus en los niveles de TG en ayunas y no-HDL-C con agentes orales de la clase de sulfonilurea, se examinó la base de datos de glimepirida (Amaryl®) en Aventis. Ambos estudios controlados con placebo y multicéntricos en la base de datos de registro Amaryl® demostraron un efecto más modesto de Amaryl® tanto en las concentraciones de TG como no-HDL-C que Lantus demostró en el estudio 4002, a pesar de un efecto prominente de Amaryl ® para reducir la gluquemia. Estos resultados se muestran en la Tabla 1 que figura a continuación para los pacientes con diversos niveles de hipertrigliceridemia en ayunas.

Tabla 1. Resumen de los datos de lípidos para Lantus (del Estudio 4002) y Amaryl (de dos estudios de Amaryl con control de placebo)

Variable	Subgrupo por intervalo referencia TG	Tamaño muestra	Tratamiento	Referencia	Punto final	Cambio en el Punto final (Medial/ET)	% reducción de la referencia	Lantus- Amaryl	
Triglicéridos	300-500	44	Lantus	362	240	-122.5/102	34%	16%	
		50	Amaryl	390	321	-70.0/111	18%	52.5	
	500-1000	25	Lantus	661	409	-252.0/208	38%	5%	
		16	Amaryl	662	445	-217.6/188	33%	34.4	
	300-1000	69	Lantus	470	301	-169.4/160	36%	13%	
		66	Amaryl	459	350	-105.8/147	23%	63.6	
	200-500	124	Lantus	288	232	-56.3/117	25%	13%	
		129	Amaryl	299	265	-34.6/107	12%	21.7	
	300-500	44	Lantus	180	152	-27.6/36	15%	12%	
		50	Amaryl	203	198	-5.7/32	3%	21.9	
Colesterol no-HDL Total	500-1000	25	Lantus	186	171	-14.1/35	8%	-2%	
		16	Amaryl	224	200	-23.1/35	10%	-9.0	
	300-1000	69	Lantus	181	163	-18.5/40	10%	5%	
		66	Amaryl	209	198	-9.9/33	5%	8.6	
	200-500	124	Lantus	167	155	-12.5/33	7%	4%	
		129	Amaryl	197	191	-6.7/30	3%	5.8	
	300-500	44	Lantus	40	40	0.1/6			
		50	Amaryl	36	37	1.2/6			
	500-1000	25	Lantus	33	36	3.1/7			
		16	Amaryl	37	39	1.6/6			
HDL	300-1000	69	Lantus	37	38	1.2/7			
		66	Amaryl	36	37	1.3/6			
	200-500	124	Lantus	42	41	-0.6/8			
		129	Amaryl	38	39	1.2/5			
	Todos	306	Lantus	113	110	-3.3/27			
		272	Amaryl	142	140	-1.5/23			
	LDL								

5 Los efectos reductores de los lípidos de metformina son variables dependiendo del estudio y la práctica clínica, pero mientras que los efectos reductores de TG y crecientes de HDL de metformina son generalmente superiores a la SU, que no superen los efectos de la insulina antes citados. Las tiazolidindionas (TZDs) difieren en sus efectos - pioglitazona se asocia con efectos beneficiosos notables en las anomalías de DDL, mientras que la rosiglitazona no parece tener casi efecto alguno sobre estos parámetros (confirmado significativamente inferior a Lantus en el Estudio 4014, que comparaba Lantus® y rosiglitazona en pacientes diabéticos de tipo 2 ya tratados con otros fármacos antidiabéticos orales - véase la Tabla 2 que figura a continuación).

Tabla 2. Resumen de los datos de lípidos para Lantus y Avandia de Estudio 4014

Variable	Subgrupo por intervalo referencia TG	Tamaño muestra	Tratamiento	Referencia	Punto final	Cambio en el Punto final (Medial/ET)	% reducción de la referencia	Lantus- Avandia
Triglicéridos	300-500	11	Lantus	380	277	-102.8/130	27%	18%
		18	Avandia	376	341	-34.3/159	9%	68.5
	500-1000	4	Lantus	817	494	-323.3/268		
		3	Avandia	572	649	77.0/548		
	200-500	37	Lantus	285	234	-50.2/101	18%	18%
		51	Avandia	294	291	-2.5/133	0.1%	47.7
Colesterol no-HDL Total	300-500	11	Lantus	156	150	-5.9/22	4%	
		18	Avandia	177	207	29.8/47	-17%	
	500-1000	4	Lantus	178	153	-25.3/25		
		3	Avandia	231	261	30.0/48		
	200-500	37	Lantus	168	152	-15.5/32		
		51	Avandia	41	59	29.2/48		
HDL	300-500	11	Lantus	32	34	2.2/4		
		18	Avandia	38	41	3.8/6		
	500-1000	4	Lantus	28	29	1.0/3		
		3	Avandia	39	38	-1.0/8		
	200-500	37	Lantus	38	40	1.2/5		
		51	Avandia	38	40	2.6/6		
LDL	200-500	34	Lantus	115	111	-4.3/34		
		46	Avandia	99	129	29.7/36		

Las ventajas especiales de la insulina en el tratamiento de la dislipidemia diabética, junto con la eficacia establecida de la insulina en el control de la glucosa en sangre, sugieren que se trata de un tratamiento preferente en comparación con los medicamentos antidiabéticos orales disponibles. Hasta hace poco, el tratamiento farmacológico de elevaciones de glucosa en sangre en pacientes diabéticos no pre-tratados ha consistido en agentes antidiabéticos orales a causa de un temor a la hipoglucemia por la utilización de insulina en esta población. El nuevo desarrollo es la disponibilidad de Lantus®, la primera insulina verdaderamente basal, que en virtud de su perfil farmacocinético plano y de la duración de acción de 24 horas, puede suministrar un efecto de la insulina constante con bajo riesgo de hipoglucemia debido a la falta de un pronunciado efecto pico. Debido a esto, es posible, el tratamiento con insulina del paciente diabético previamente tratado con sólo medidas de estilo de vida y, por lo tanto, es posible, el tratamiento con insulina de pacientes en esta categoría con dislipidemia diabética pronunciada para reducir sus valores de lípidos en sangre elevada, así como sus valores de los niveles de glucosa en sangre elevados.

A la vista de los datos descritos anteriormente, se espera que el tratamiento con insulina de acción prolongada, en particular insulina glargina, retarde de forma segura y eficaz la progresión de la aterosclerosis en pacientes con IGF, IFG o diabetes Tipo 2, particularmente diabetes Tipo 2 temprana mediante la mejora del control glucémico y mediante mecanismos adicionales que incluyen una producción disminuida de ácidos grasos libres, un control mejorado de la dislipidemia, un estrés oxidativo disminuido y una disponibilidad incrementada de óxido nítrico endotelial.

También se espera que el tratamiento con insulina de acción prolongada, particularmente insulina glargina, mejore de forma segura y eficaz la función vascular en pacientes con IGT, IFG o diabetes Tipo 2, particularmente diabetes Tipo 2 temprana. Se espera que la insulina de acción prolongada, en particular insulina glargina, mejore la función endotelial en función de sus efectos sobre las células musculares lisas, células endoteliales, la supresión de citoquinas, coagulantes y la óxido nítrico sintasa endotelial incrementada. La disfunción endotelial coronaria se define como un deterioro de la respuesta vasodilatadora a la infusión intracoronaria de acetilcolina (ACh) y es predictiva de episodios vasculares. Estudios agudos han demostrado que un aumento fisiológico de la concentración de insulina circulante potencia la vasodilatación inducida por ACh.<sup>43</sup> En otro estudio, después de dos meses de terapia con insulina, los pacientes con diabetes tipo 2 vieron un aumento en la respuesta del flujo sanguíneo a ACh y restablecieron la capacidad de insulina de potenciar de forma aguda la vasodilatación inducida por ACh.<sup>44</sup>

Finalmente, se ha demostrado que pacientes con diabetes que tienen una masa del ventrículo izquierdo incrementada y anomalías en la función diastólica y sistólica del ventrículo izquierdo (LV), a la que se alude a menudo como miocardiopatía diabética. Estas anomalías pueden extenderse también a los pacientes con trastornos hiperglucémicos prediabéticos "leves". Se espera que el tratamiento con insulina de acción prolongada, en particular insulina glargina, evite un aumento de la masa del LV y mejore o prevenga un aumento de la función tanto diastólica como sistólica del ventrículo izquierdo en pacientes con IGT, IFG o diabetes Tipo 2, particularmente la diabetes tipo 2 temprana.

Se espera que el tratamiento con insulina de acción prolongada, particularmente glargina, evite un aumento del grosor de la intima carotídea de la arteria carótida extracraneal. La medición del espesor de la intima carotídea es una técnica altamente reproducible, que se correlaciona con factores de riesgo para la progresión de la aterosclerosis en la enfermedad coronaria y la apoplejía (N Engl J Med 1999; 340:14-22). Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y las tiazolidindionas sensibilizadores a la insulina son todos agentes que han demostrado reducir el espesor de la intima carotídea en ensayos controlados con placebo (Circulation 2001; 103:919-925; J Clin Endocrinol Metab 1998; 83:1818-1820; J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 34552-3456).

La cantidad de insulina de acción prolongada, necesaria para lograr el efecto biológico deseado, depende de un cierto número de factores, por ejemplo de la insulina de acción prolongada específica elegida, del uso previsto, del modo de administración y del estado clínico del paciente. La dosis diaria de insulina glargina está generalmente en el intervalo de 2 a aproximadamente 150 UI por día. Más preferida es una dosis diaria en el intervalo de 2 a aproximadamente 80 UI por día. Incluso más preferida es una dosis diaria en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 40 UI por día.

Tal como se utiliza en esta memoria, el término "paciente" significa un animal de sangre caliente tal como, por ejemplo, rata, ratones, perros, gatos, cobayas y primates tales como seres humanos.

Tal como se utiliza en esta memoria, el término "tratar" o "tratamiento" significa aliviar los síntomas, eliminar la causa de los síntomas ya sea de forma temporal o permanente, o para prevenir o retardar la aparición de los síntomas del trastorno o afección nombrado.

5 Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "dosis eficaz" significa una cantidad del compuesto que es eficaz en el tratamiento del trastorno o afección nombrado.

Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "insulina de acción prolongada" es un análogo de insulina que es un agente de disminución de glucosa en sangre (duración de la acción de hasta 24 horas) de acción prolongada. Tales insulinas de acción prolongada incluyen, pero no se limitan a Lantus®, NPH, Lente®, Ultralente® y Semilente®.

- 10 Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "diabetes temprana Tipo 2" se define como una FPG  $\geq$  126 mg/dL (7,0 mM) o una PPG  $\geq$  200 mg/dL (11,1 mM), o un diagnóstico previo de diabetes, y:
- 1) en ausencia de tratamiento farmacológico (mientras fase ambulatoria) durante al menos 10 semanas antes de la selección con el rastreo de hemoglobina glucosilada  $<150\%$  del límite superior normal para el laboratorio (p. ej.,  $<9\%$  si el límite superior es del 6%) o
- 15 2) tomando una OAD (entre las sulfonilureas, biguanidas, tiazolidindionas, inhibidores de alfa-glucosidasa, y meglitinidas) a una dosis estable durante al menos 10 semanas en el momento del rastreo (o durante las 10 semanas anteriores a la hospitalización si se identifican durante la hospitalización por un episodio CV), con rastreo de hemoglobina glucosilada  $<133\%$  del límite superior del intervalo normal para el laboratorio (p. ej.,  $<8\%$  si el límite superior es del 6%) en caso de tomar esta medicación en la dosis semi-máxima o mayor, y la hemoglobina
- 20 glucosilada  $<142\%$  del límite superior del intervalo normal para el laboratorio (p. ej.,  $<8,5\%$  si el límite superior es del 6%) en caso de tomar esta medicación a menos que la dosis semi-máxima.

La cita de cualquier referencia en esta memoria no debe interpretarse como una admisión de que tal referencia está disponible como "Técnica Anterior" para la presente solicitud.

#### REFERENCIAS

- 25 1. Stamler J, Vaccaro O, Norton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434-44.
2. Stratton IM, Adler AI, Nell A W , Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-412.
- 30 3. Coutinho M, Wang Y, Gerstein HC, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. *Diabetes Care* 1999; 22(2): 233-240.
4. Khaw K-T, Wareham N, Luben R, Bingham S, Oakes S, Welch A, et al. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in the Norfolk cohort of European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ* 2001; 322: 15-18.
- 35 5. Gerstein HC, Yusuf S. Dysglycaemia and risk of cardiovascular disease. *Lancet* 1996; 347: 949-50.
6. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20(7):1183-97.
7. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: the effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
- 40 8. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000 Apr; 23(Supp2): B21-9.
9. Reichard P, Nilsson B- Y, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 304-9.

10. Laakso M. Glycemic control and the risk for coronary heart disease in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Annals Int Med* 1996; 124(1 pt 2): 127-130.
11. Moss SE, Klein R, Klein BEK, Meuer SM. The association of glycemia and cause-specific mortality in a diabetic population. *Arch Int Med* 1994; 154: 2473-9.
- 5 12. Jackson CA, Yudkin JS, Forrest RD. A comparison of the relationships of the glucose tolerance test and the glycated haemoglobin assay with diabetic vascular disease in the community. The Islington Diabetes Survey. *Diabetes Res Clin Pract* 1992; 17: 111-123.
13. Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, Stern MP. Effects of diabetes and level of glycemia on all- cause and cardiovascular mortality. The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 1998; 21 (7):1167-72.
- 10 14. UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.
15. deVeegt F, Dekker JM, Ruhe HG, Stehouwer CDA, Nijpels G, Bouter LM, et al. Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1999; 42: 926-931.
- 15 16. Simmons LA, McCallum J, Friedlander Y, Simmons J. Fasting plasma glucose in non-diabetic elderly women predicts increased all-cause mortality and coronary heart disease risk. *Aust NZ Med* 2000; 30: 41-7.
17. Bjornholt JV, Nitter-Hauge S, Erikssen G, Jervell J, AaserE, Erikssen J, et al. Fasting blood glucose: an underestimated risk factor for cardiovascular death. *Diabetes Care* 1999; 22: 45-9.
- 20 18. Balkau B, Shipley M, Jarret RJ, Pyorala K, Pyorala M, Forhan A. et al. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 360-367.
19. Balkau B, Bertrais S, Dugimetiere P, Eschwege E. Is there a glycemic threshold for mortality risk? *Diabetes Care* 1999; 22(5): 696-9.
- 25 20. Barzilay JI, Spiekennan CF, Wahl PW, Kuller LH, Cushman M, Furberg CD, et al. Cardiovascular disease in older adults with glucose disorders: comparison of American Diabetes Association criteria for diabetes mellitus with WHO criteria. *Lancet* 1999; 354: 622-5.
21. Diabetes Prevention Research Group:Reduction in the evidence of Type 2 Diabetes with life-style intervention or metformin. *N Engl J Med* 346:393-403,2002.
- 30 22. Passikivi J, Walberg F. Preventive tolbutamide treatment and arterial disease in mild hyperglycaemia. *Diabetologia* 1971; 7: 323-27.
23. Sartor G, Schersten B, Carlstrom S, Melander A, Norden A, Persson G. Ten-year follow-up of subjects with impaired glucose tolerance. Prevention of diabetes by tolbutamide and diet regulation. *Diabetes* 1980; 29: 41-49.
24. Malmberg K, Ryden L, Hamsten A, Herlitz I, Waldenstrom A, Wedel H. Mortality prediction in diabetic patients with myocardial infarction: experiences from the DIGAMI study. *Cardiovascular Research* 1997; 34: 248-253.
- 35 25. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359-67.
26. Baron AD. Vascular reactivity. *Am J Cardiol* 1999; 84(1A): 25J-27J.
27. Aljada A, Dandona P. Effect of insulin on human aortic endothelial nitric oxide synthase. *Metabolism* 2000; 49: 147-50.
- 40 28. Taylor PD, Oon BB, Thomas CR, Poston T, Poston L. Prevention by insulin treatment of endothelial dysfunction

- but not enhanced noradrenaline-induced contractility in mesenteric resistance arteries from streptozotocin-induced diabetic rats. *Br J Pharmacol* 1994; 111(1): 35-41.
- 5 29. Dandona P, Aljada A, Mohanty P, Ghanim H, Hamouda W, Assian E, Ahmad S. Insulin inhibits intranuclear nuclear factor kB and stimulates IκB in mononuclear cells in obese subjects: evidence for an anti-inflammatory effect? *J Clin Endocrin*; July 2001; 3257-3265.
30. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations. Position Statement, Diabetes Mellitus and Exercise. *Diabetes Care* 2001 24(Suppl 1): 551-5
31. Diabetes Prevention Research Group:Reduction in the evidence of Type 2 Diabetes with life-style intervention or metformin. *N Engl J Med* 346:393-403,2002.
- 10 32. Diabetes Prevention Research Group:Reduction in the evidence of Type 2 Diabetes with life-style intervention or metformin. *N Engl J Med* 346:393-403,2002.
- 15 33. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukkaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M; Finnish Diabetes Prevention Study Group.(Department of Epidemiology and Health Promotion, National Public Health Institute, Helsinki, Finland. jaakko.tuomilehto@ktl)Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001 May 3;344(18):1343-50.
34. Murray FT, Zinman B, McLean PA, DeNoga A, Albisser AM, Leibel BS, et. al. The metabolic response to moderate exercise in diabetic man receiving intravenous and subcutaneous insulin. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1977 4: 708-720
- 20 35. Herz M, Profozic V, Arora V, Smircik-Duvnjac L, Kovacevic I, Boras J et al. Effects of a fixed mixture of 25% insulin lispro and 75% NPL on plasma glucose during and after moderate physical exercise in patients with type 2 diabetes. *Current medical research and opinions* 2002 18: 188-93
- 25 36. Rabasa-Lhoret R, Bourque J, Ducros F, Chiasson, J-L. Guidelines for premeal insulin dose reduction for postprandial exercise of different intensities and durations in type 1 diabetic subjects treated intensively with a basalbolus insulin regimen (ultralente-lispro). *Diabetes Care* 2001 24: 625-30
37. Hernandez JM, Moccia T, Fluckey JD, Ulbrecht JS, Farrell PA. Fluid snacks to help persons with type 1 diabetes avoid late postexercise hypoglycemia. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2000 32: 904-10.
38. Riddle M, Rosenstock J, Gerich J. The Treat-to-Target trial. *Diabetes Care* 2003 26:
- 30 39. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Bartocci L, DiVincenzo A et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and human ultralente insulin, and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes* 2000 49: 2142-8.
40. Chiasson J-L, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with Impaired Glucose Tolerance. *JAMA* 2003 290: 486-94
41. Cryer P, Davis s, Shamoan H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2003 26: 1902-12
- 35 42. The UKPDS Research Group. A 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly-diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. *Ann Int Med* 1998 128: 165-75
43. Taddei S, Virdis A, Mattei P, Natali A, Ferrannini E, Salvetti A. Effect of insulin on acetylcholine-induced vasodilation in normotensive subjects and patients with essential hypertension. *Circulation* 1995; 92:2911-2918.
- 40 44. Rask-Madsen C, Ihlemann N, Krarup T, Christiansen E, Kober L, Nervi KC, Torp-Pedersen C. Insulin therapy improves insulin-stimulated endothelial function in patients with Type II diabetes and ischemic heart disease. *Diabetes*. 2001; 50:2611-2618.

45. Azen SP, Peters RK, Berkowitz K, Kjos S, Xiang A, Buchanan TA. (Department of Medicine, University of Southern California (USC) School of Medicine 90033, USA.) TRIPOD (TRoglitazone In the Prevention Of Diabetes): a randomized, placebo-controlled trial of troglitazone in women with prior gestational diabetes mellitus; Control Clin Trials. 1998 Apr;19(2):217-31.

5

**REIVINDICACIONES**

1. Insulina glargina para uso en un método de tratar una enfermedad o afección pre-diabetes, seleccionada del grupo de alteración de la glucosa en ayunas (IFG) e intolerancia a la glucosa (IGT), que comprende administrar a dicho paciente una dosificación terapéuticamente eficaz de insulina glargina por vía subcutánea.
- 5 2. Insulina glargina para uso en un método de tratar una enfermedad o afección de la reivindicación 1, en donde la dosificación eficaz está en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 150 UI por día.
3. Insulina glargina para uso en un método de tratar una enfermedad o afección de la reivindicación 2, en donde la dosificación eficaz está en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 80 UI por día.
- 10 4. Insulina glargina para uso en un método de tratar una enfermedad o afección de la reivindicación 3, en donde la dosificación eficaz está en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 40 UI por día.



