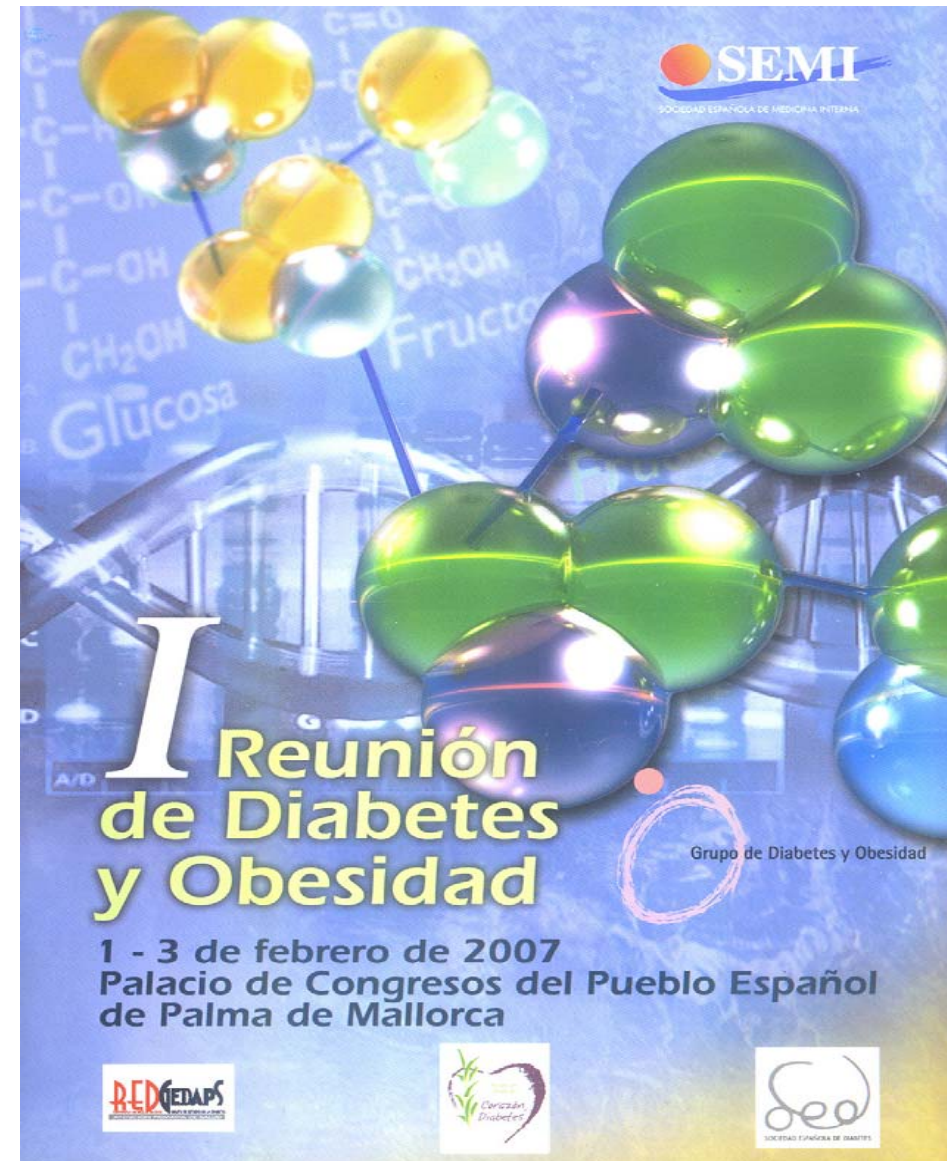


ANÁLOGOS DE INSULINA

Arturo Lisbona Gil
Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital Central de la Defensa
Madrid



SEMI
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA

I Reunión de Diabetes y Obesidad

1 - 3 de febrero de 2007
Palacio de Congresos del Pueblo Español de Palma de Mallorca

Grupo de Diabetes y Obesidad

RED EDAPS
Asociación Española de Endocrinología y Nutrición

Asociación Española de Diabetes

Seo
SOCIETAT ESPANYOLA DE DIABETES



www.traveljournals.net



Banting



Best



Collip



McLeod



Leonard Thompson

1922

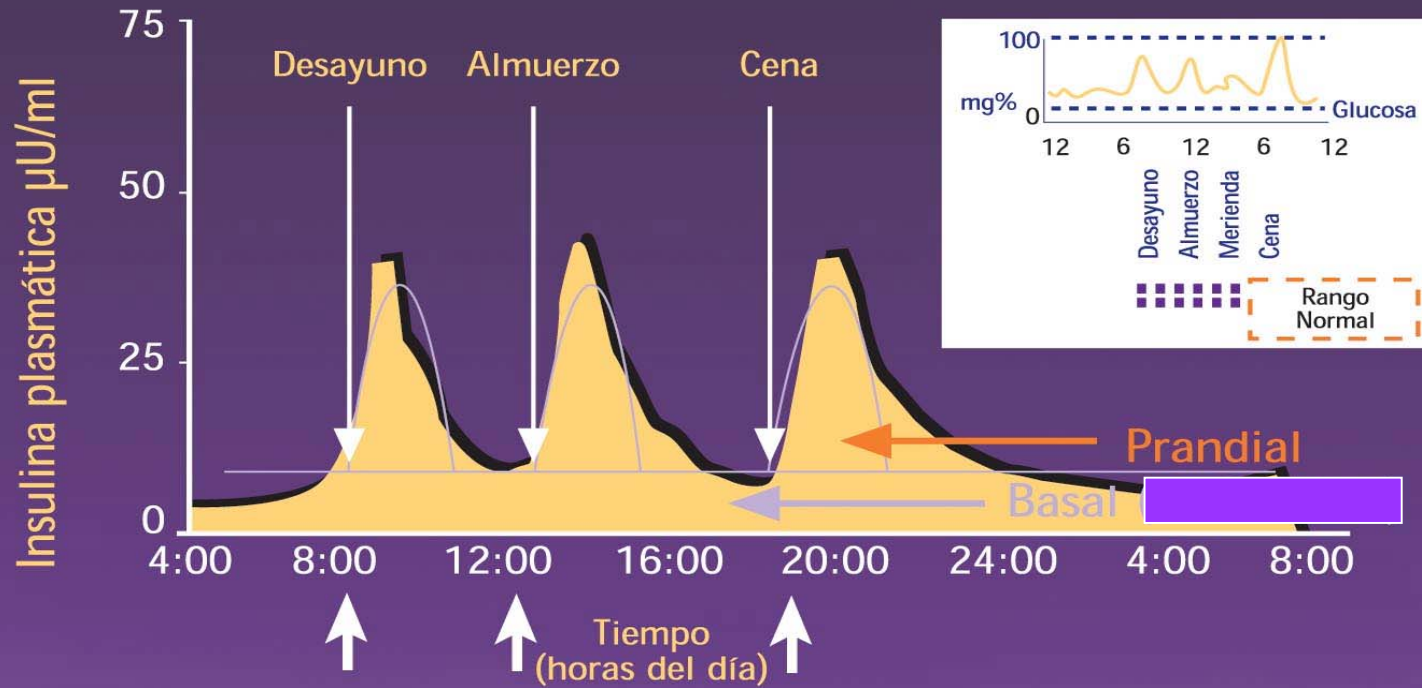
Primeros análogos de insulina 1922- años 80



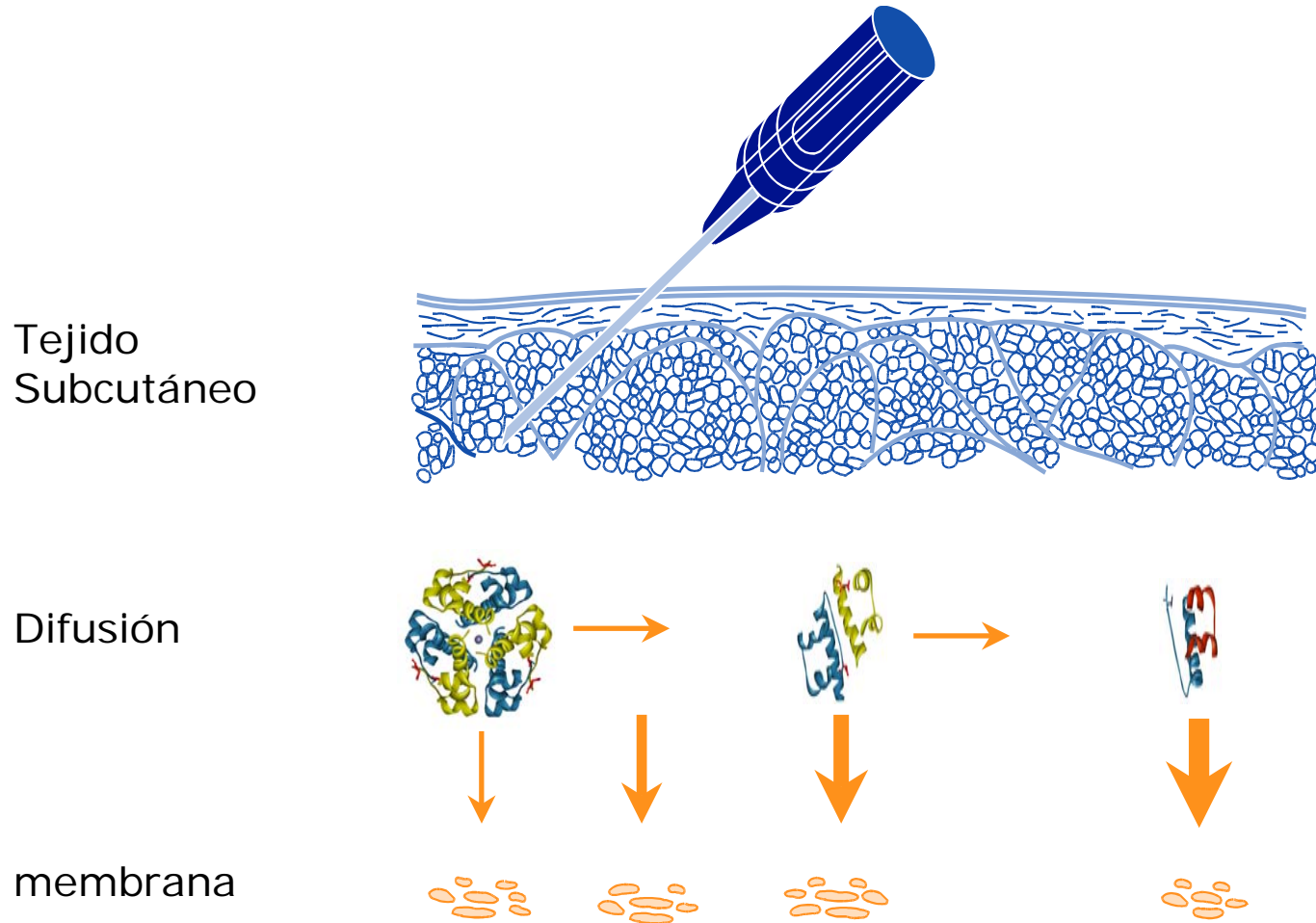
INSULINA HUMANA

- Resolvió el problema del abastecimiento mundial de insulina
- Resolvió en gran medida el problema de la lipoatrofia y de la inmunogenicidad
- No mejoró el control metabólico

Componentes de la pauta de insulina

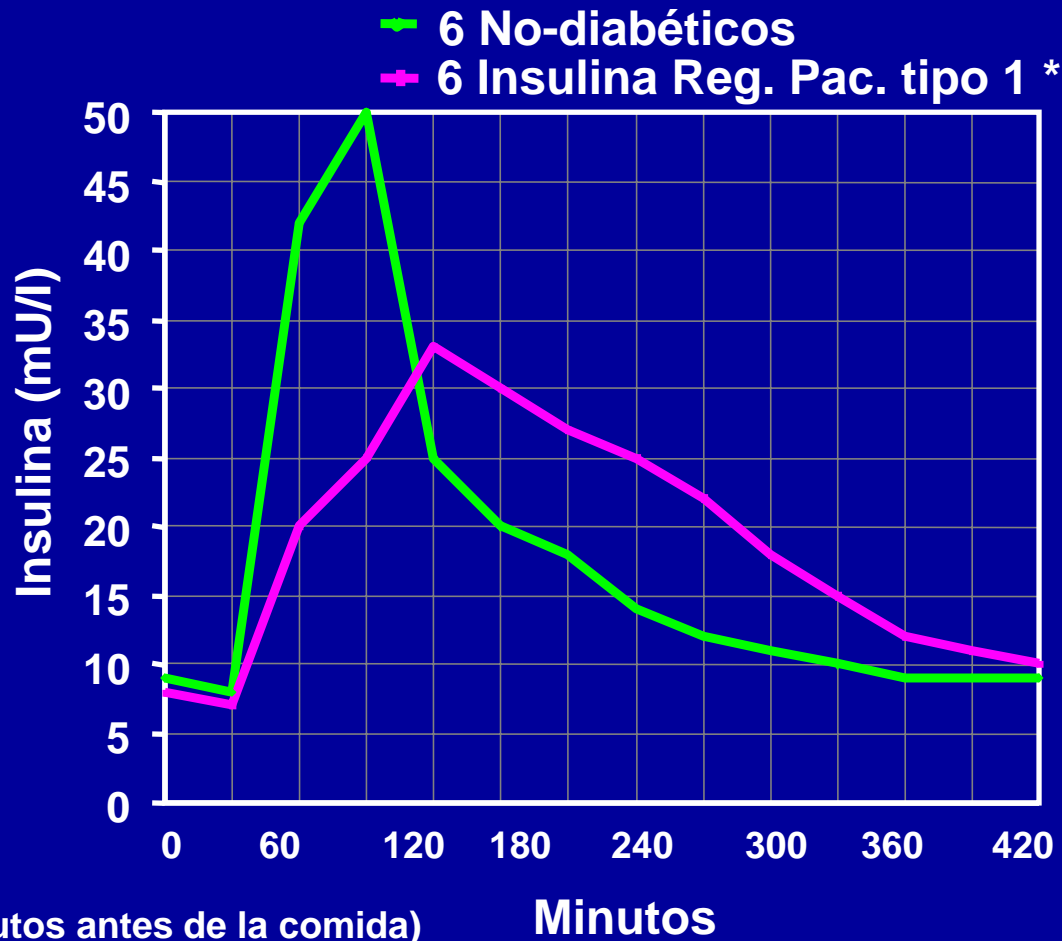


Agregación de la insulina y absorción subcutánea



Limitaciones de insulina humana regular

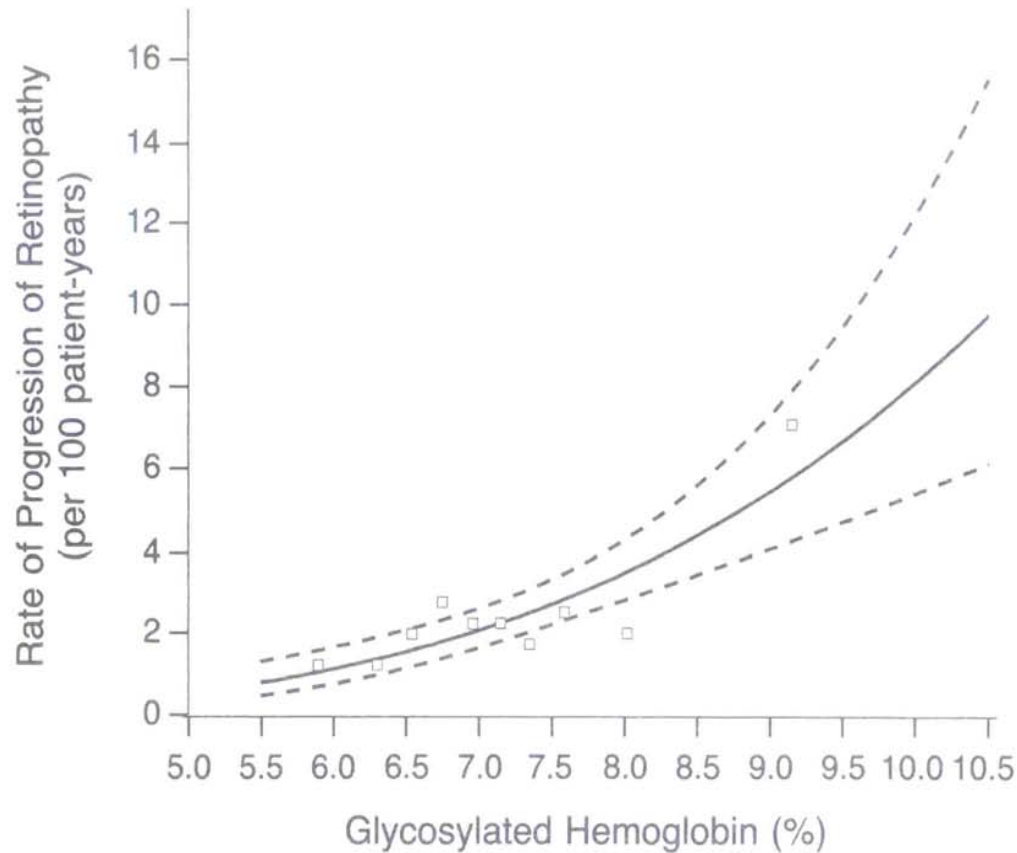
- Lento comienzo de acción
 - Inconveniente para el paciente (administración 30-60 minutos antes de las comidas)¹
- Acción prolongada
 - Potencial riesgo de hipoglucemia postprandial tardía (4-6 horas)¹
 - Duración hasta 12 h.



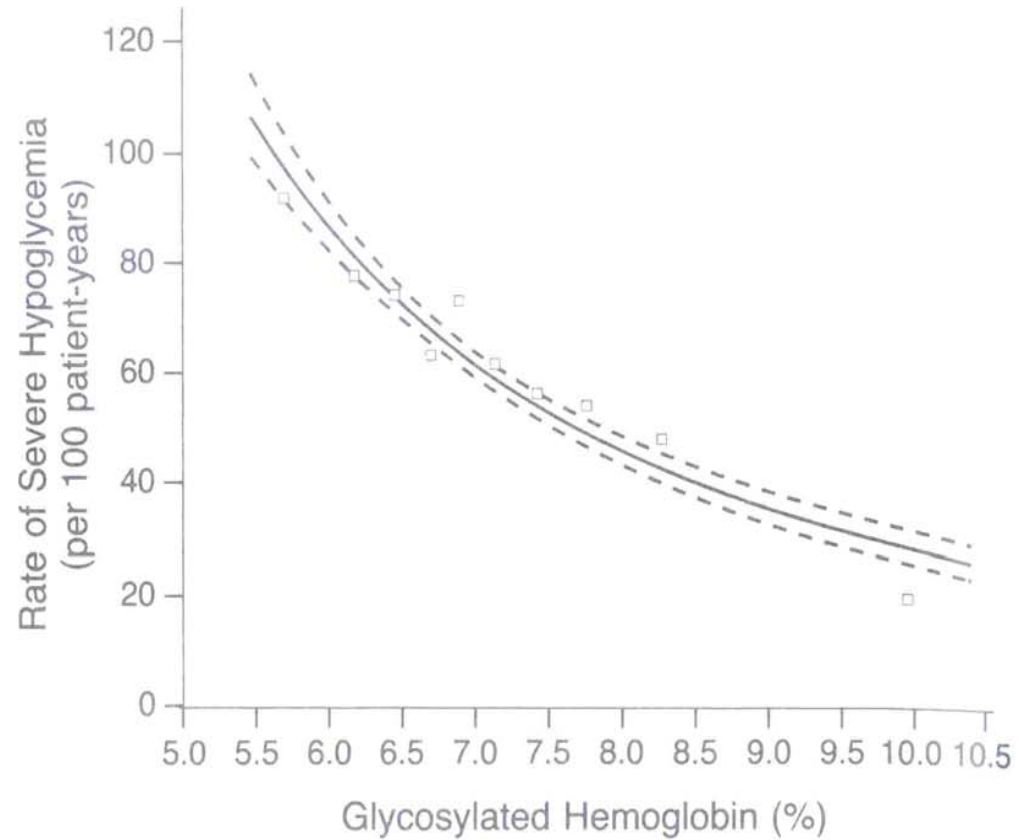
*(5 Minutos antes de la comida)

INSULINIZACIÓN CON INSULINA HUMANA

- Pico máximo con insulina regular a las 2 horas
- Duración de acción de la i. regular de varias horas:
 - hiperinsulinemia postprandial
 - hipoglucemias tardías
 - necesidad de comer algo a media mañana
- Concentraciones de insulina periférica más alta que la segregada a la vena porta
- Insulinas de acción intermedia o larga no proporcionan concentraciones basales apropiadas



A



B

Figure 5. Risk of Sustained Progression of Retinopathy (Panel A) and Rate of Severe Hypoglycemia (Panel B) in the Patients Receiving Intensive Therapy, According to Their Mean Glycosylated Hemoglobin Values during the Trial.

Progression of retinopathy was defined as in the legend to Figure 2. In Panel A, the glycosylated hemoglobin values used were the mean of the values obtained every six months. In Panel B, the mean of the monthly values was used. Squares indicate the crude rates within deciles of the mean glycosylated hemoglobin values during the trial; each square corresponds to more than 400 patient-years. The solid lines are regression lines estimated as a function of the log of the mean glycosylated hemoglobin value in Panel A and the log of the glycosylated hemoglobin value in Panel B; the dashed lines are 95 percent confidence intervals.

¿ Porqué los análogos ?

Imitar mejor la secreción fisiológica de insulina y así conseguir:

a) Mejor control metabólico

- ↓ riesgo micro y probablemente macrovascular

b) Menor incidencia de hipoglucemias

c) Mejor calidad de vida (flexibilidad)

- no obligatoriedad de hacer comidas

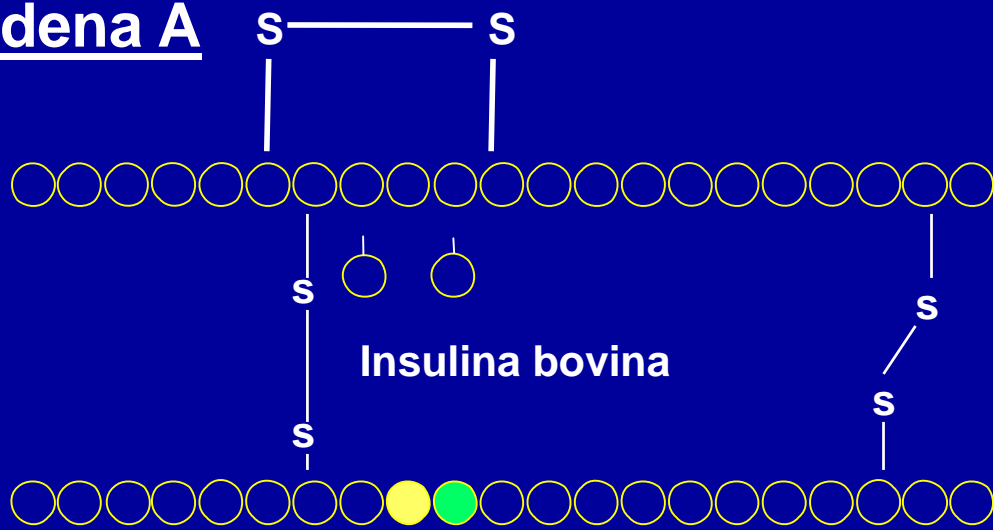
- no horarios estrictos de comidas

Propiedades deseadas para insulinas modificadas

- Análogos de insulina prandial:
 - Rápida absorción
 - Pico de acción coincidente con el pico de absorción de carbohidratos
 - Más rápida desaparición
- Análogos de insulina basal:
 - Absorción lenta y constante
 - Perfil farmacodinámico relativamente plano
 - Mayor duración de acción que NPH
 - Menor variabilidad intraindividual

Análogos de insulina rápida

Cadena A



Insulina bovina

Insulina lispro
B28Lys B29Pro

Cadena B

Asp
B9Asp B27Glu

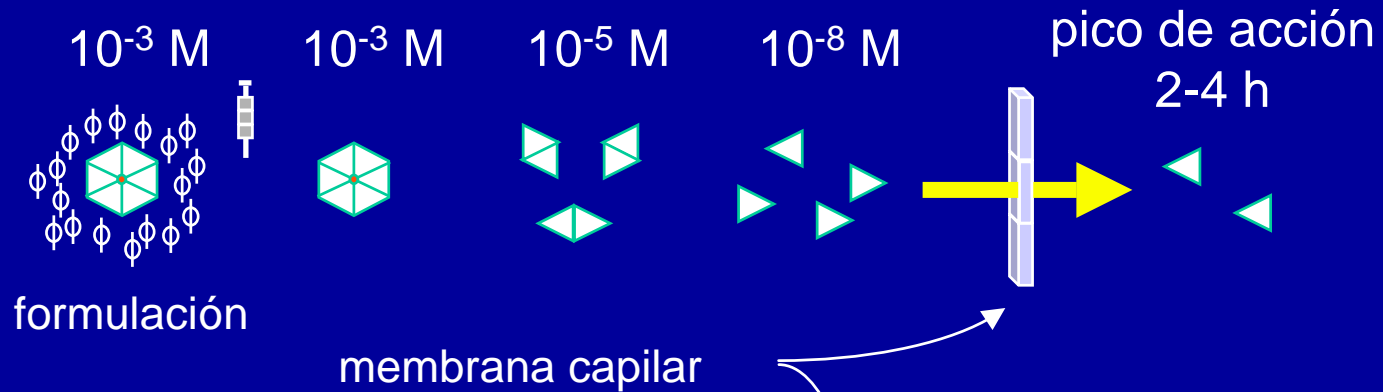
Asp
B10Asp

Glu Asp
B9Asp B27Glu B28Asp
X14

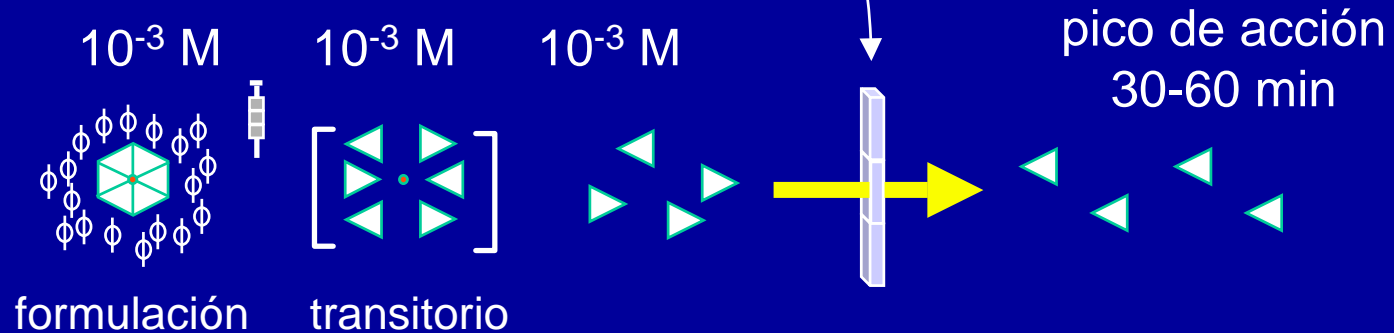
Insulina porcina
y bovina

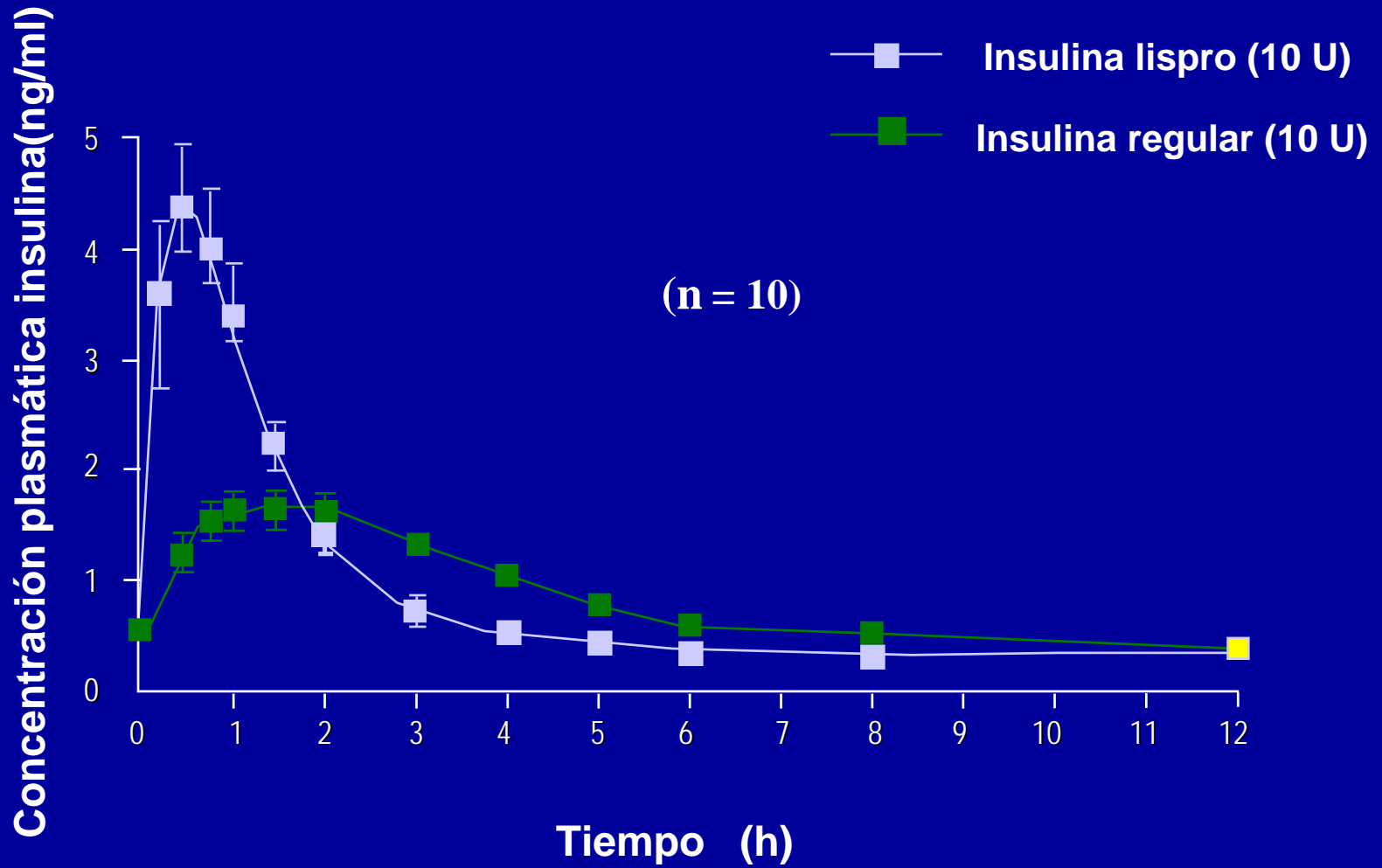
Disociación de las insulinas

Insulina humana regular



Insulinas lispro y aspart





Howey DC et al. Diabetes 1994; 43: 396-402.

ANÁLOGOS DE ACCIÓN RÁPIDA

ventajas

- Mejor control glucémico postprandial
- Se inyectan justo antes de las comidas
- ¿Valores más bajos de hemoglobina glicada ?
- Menor riesgo de hipoglucemias
- Menor riesgo de hipoglucemia nocturna grave
- Dosificación flexible
- Compatibilidad con las bombas de infusión
- Se pueden utilizar en el embarazo

INSULINAS LISPRO y ASPART

guía de uso

- Dosis inicial idéntica a la dosis previa de insulina regular
- Se inyectan justo antes de las comidas
- Tomar algo a media mañana o tarde suele ser innecesario
- Hipoglucemias más cercanas a las comidas que con regular
- **Régimen de administración:**
 - antes de cada comida + análogo de insulina basal
 - utilización de mezclas fijas (25, 30 ó 50%)

ANÁLOGOS DE INSULINA

ACCIÓN RÁPIDA

- Insulina Lispro
- Insulina Aspart
- Insulina Glulisina

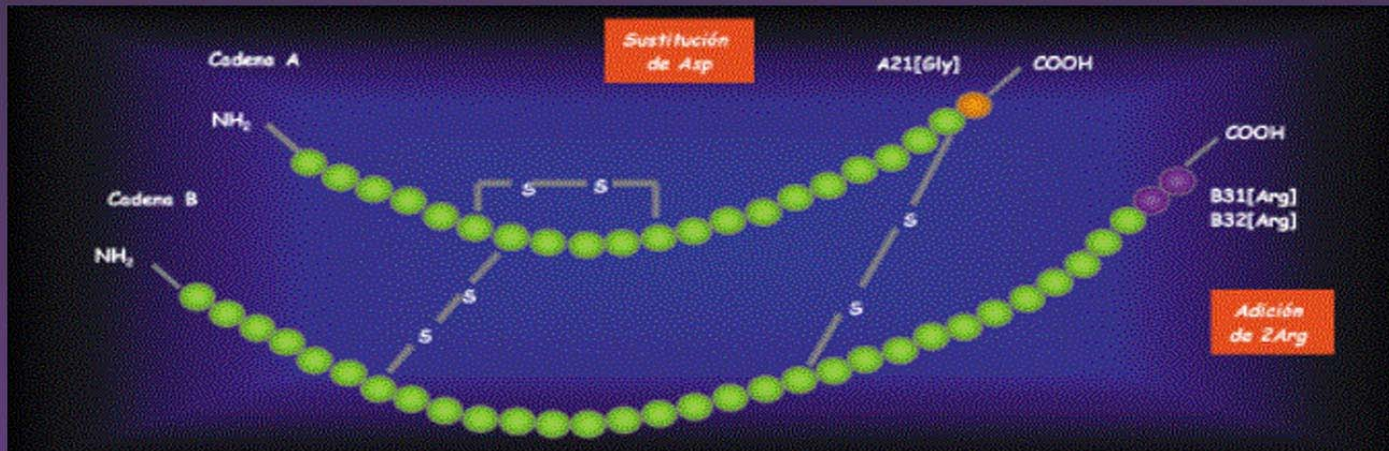
ACCIÓN LENTA

- Insulina Glargina
- Insulina Detemir

Propiedades deseadas para insulinas modificadas

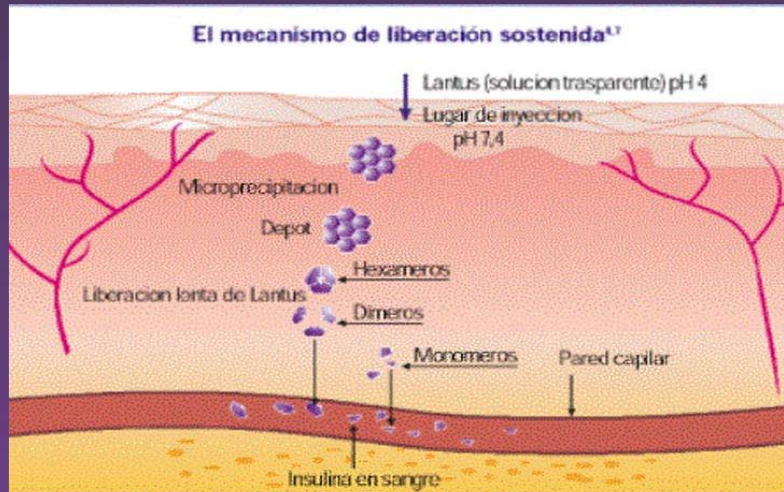
- **Análogos de insulina prandial:**
 - Rápida absorción
 - Pico de acción coincidente con el pico de absorción de carbohidratos
 - Más rápida desaparición
- **Análogos de insulina basal:**
 - Absorción lenta y constante
 - Perfil farmacodinámico relativamente plano
 - Mayor duración de acción que NPH
 - Menor variabilidad intraindividual

Insulina glargina: estructura



- La asparragina en posición A21 de las cadena α es sustituida por la glicina.
- Adición de 2 argininas en el extremo C-terminal de la cadena β .
- Cambio en el pH isoelectrico de 7,0 (insulina nativa) a 5,4 (glargina)
- Adición de pequeñas cantidades de zinc (30 mg/l).

Insulina glargina: mecanismos de acción



Inyección de solución ácida
(pH 4,0)



Microprecipitación de la insulina
glargina en el tejido subcutáneo
(pH 7,4)



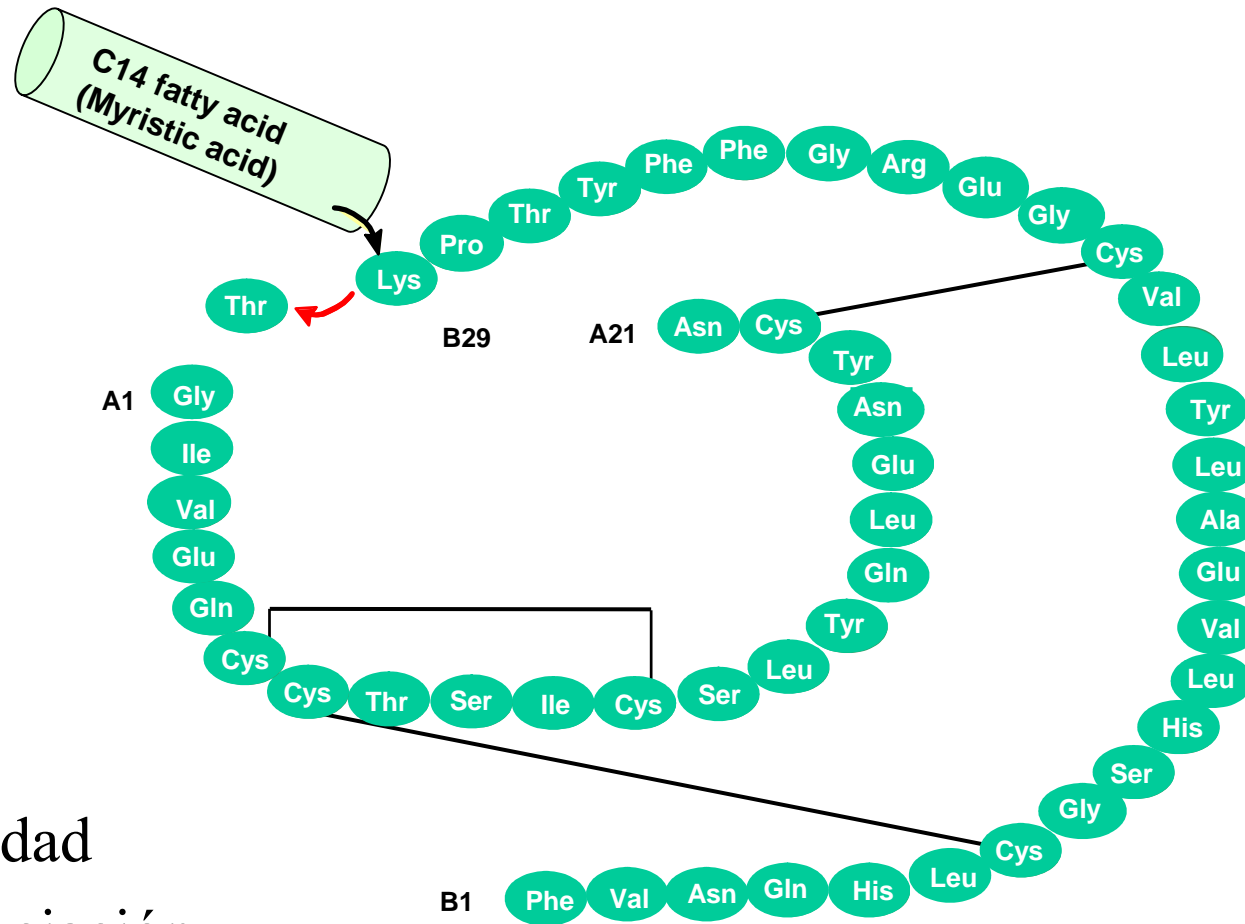
Liberación lenta de hexámeros
de insulina **glargina** a partir
de los microprecipitados
(agregados estables)



Acción prolongada

Insulina detemir

LysB29(N-tetradecanoyl)des(B30)human insulin

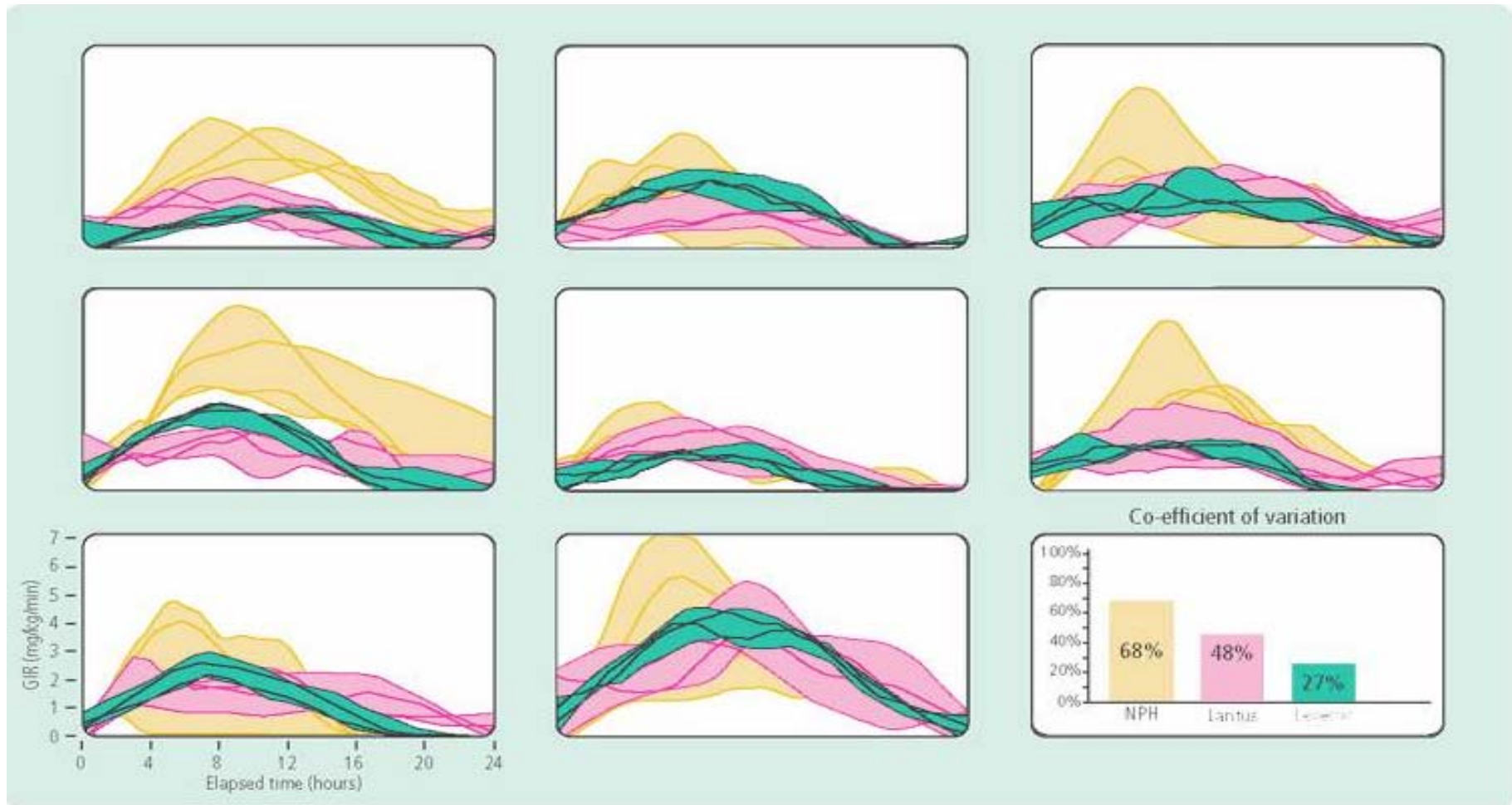


- Solubilidad
- Autoasociación
- Unión a albúmina

Análogos de acción basal (glargina y detemir)

- Con 1 ó 2 pinchazos se cubren las 24 horas
- Ausencia de picos pronunciados
- Seguras.....No tóxicas
No mitogénicas
No inmunogénicas
- Menor variabilidad intra e intersujeto que la NPH
- Fácil utilización: Inyectable en cualquier lugar y a cualquier hora
- Menor incidencia de hipoglucemias que con NPH pero niveles similares de HbA1c

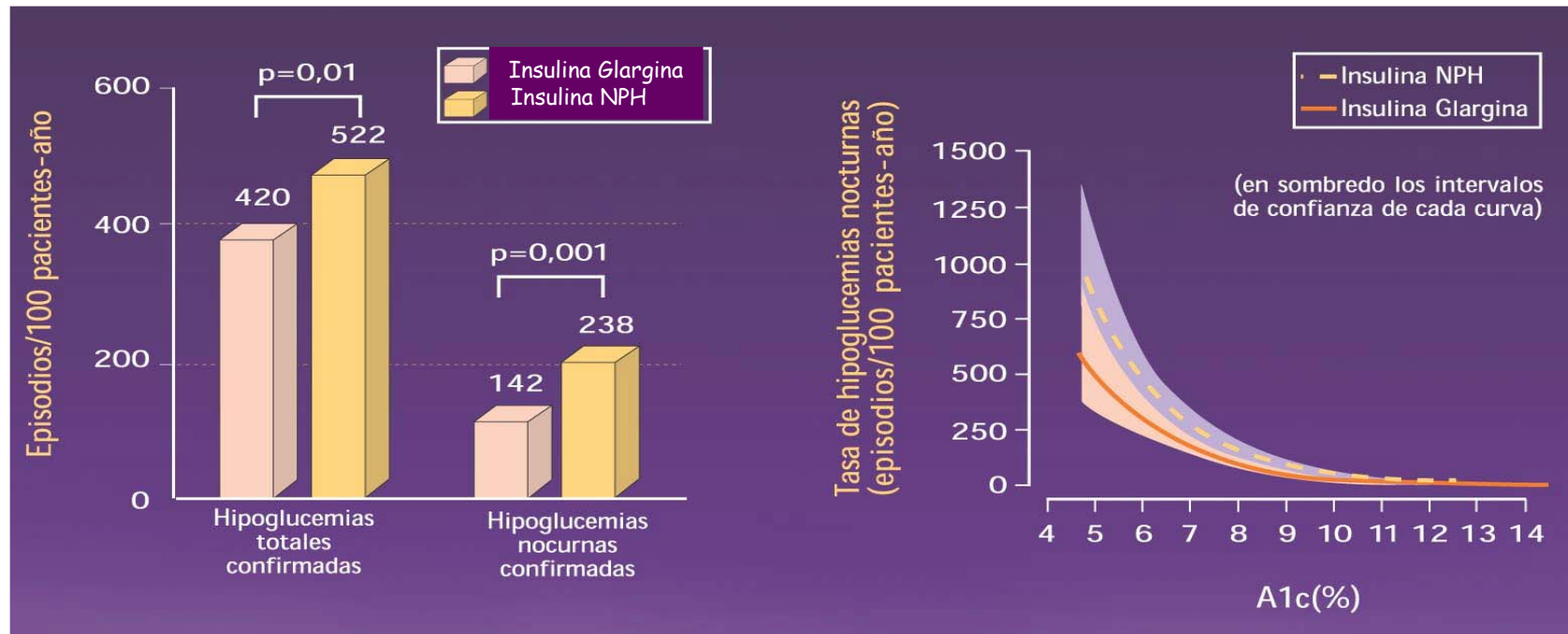
Perfiles (Clamp-euglucémico) con insulina NPH, glargina y detemir



Adapted from T. Heise, *et al. Diabetes* 2004.

Glargina vs NPH

(incidencia de hipoglucemias)



Estudios comparativos análogos vs. insulina humana

- **Los estudios:**
 - **análogos rápidos vs. insulina humana regular o**
 - **análogos basales vs. NPH**

y su diferencia en HbA1c..... no pueden ser valorados correctamente porque se trata de mejorar la glucemia durante las 24 horas.

- **Es decir, habría que comparar la estrategia análogos rápidos + análogo basal vs. insulina regular + NPH**

Insulina glargina + lispro vs NPH + regular en diabetes tipo 1

Control glucémico

288 Improved glycaemic control with insulin glargine + lispro • S. G. Ashwell et al.

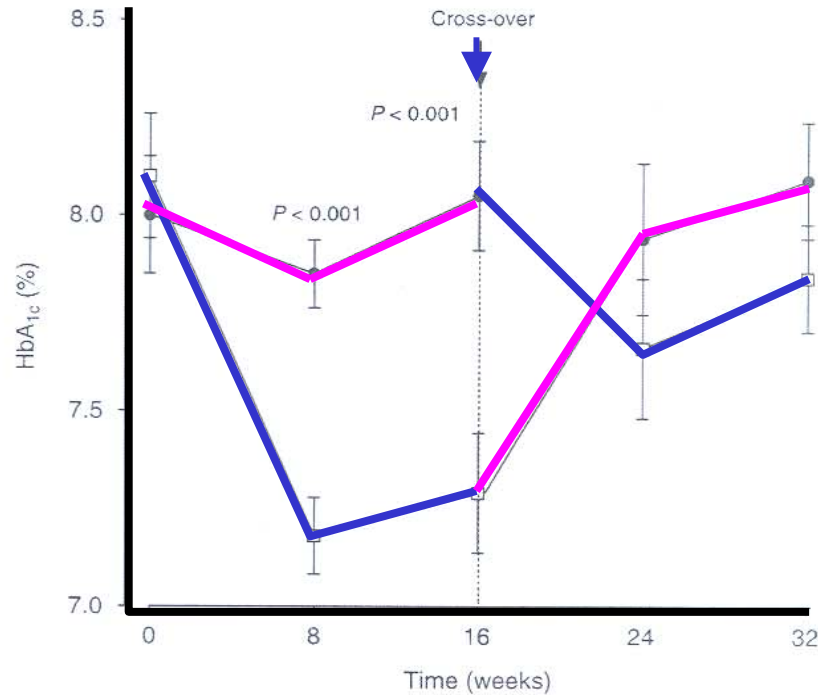


Figure 1 HbA_{1c} [mean ± SE (%)] during this cross-over study in people with Type 1 diabetes (*n* = 54) randomized to insulin glargine + insulin lispro (□), or to NPH insulin + unmodified human insulin (●) with cross-over to the alternative regimen after 16 weeks.

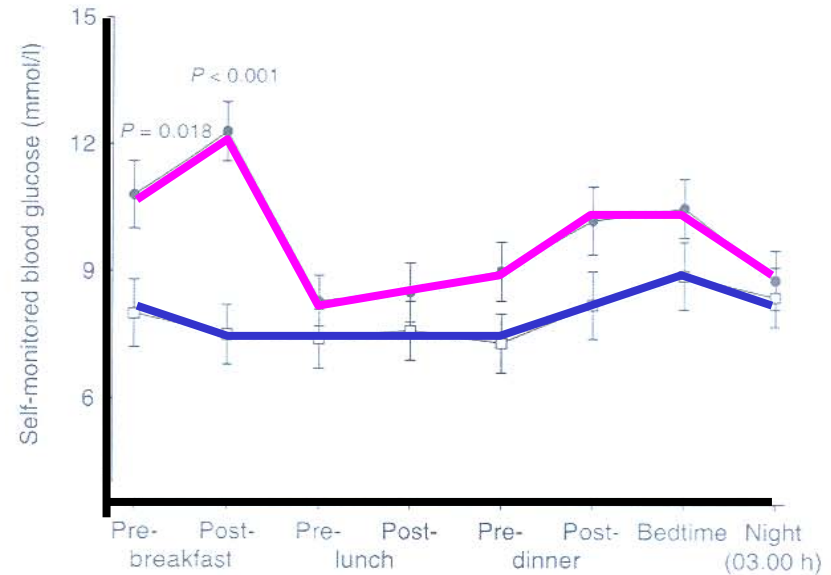


Figure 2 Self-monitored eight-point blood glucose profiles at study endpoint [mean ± SE (mmol/l)] in people with Type 1 diabetes (*n* = 54) treated with insulin glargine + insulin lispro (□) or NPH insulin + unmodified human insulin (NPH + HI) (●).

Insulina detemir + aspart vs. NPH + regular

control glucémico e incidencia de hipoglucemias

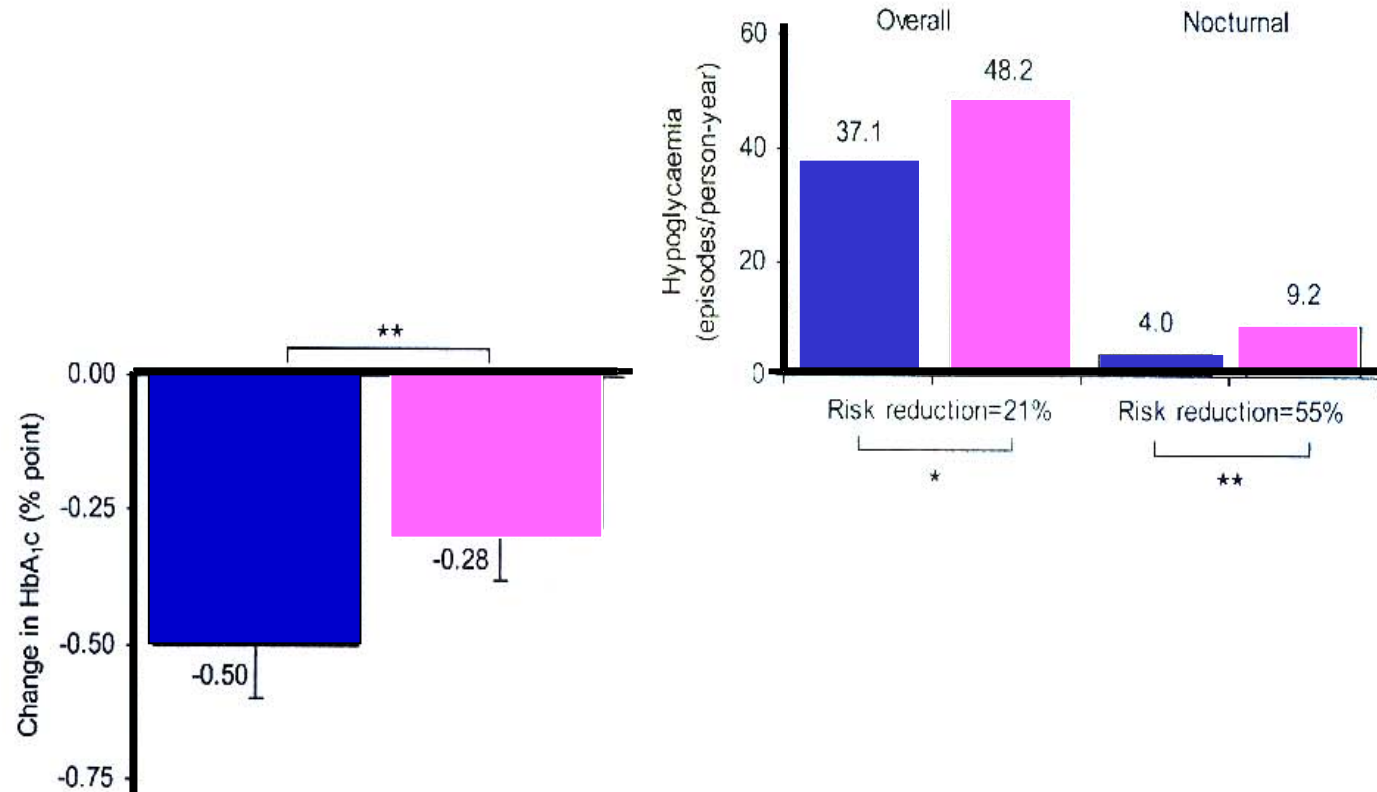


Fig. 1. Change in HbA_{1c} and hypoglycaemic episodes with insulin detemir/insulin aspart (■) and NPH/regular human insulin (■). Data are means, or means \pm SE. * $p=0.036$, ** $p<0.001$

INSULINAS HUMANAS Y ANÁLOGOS

duración de acción

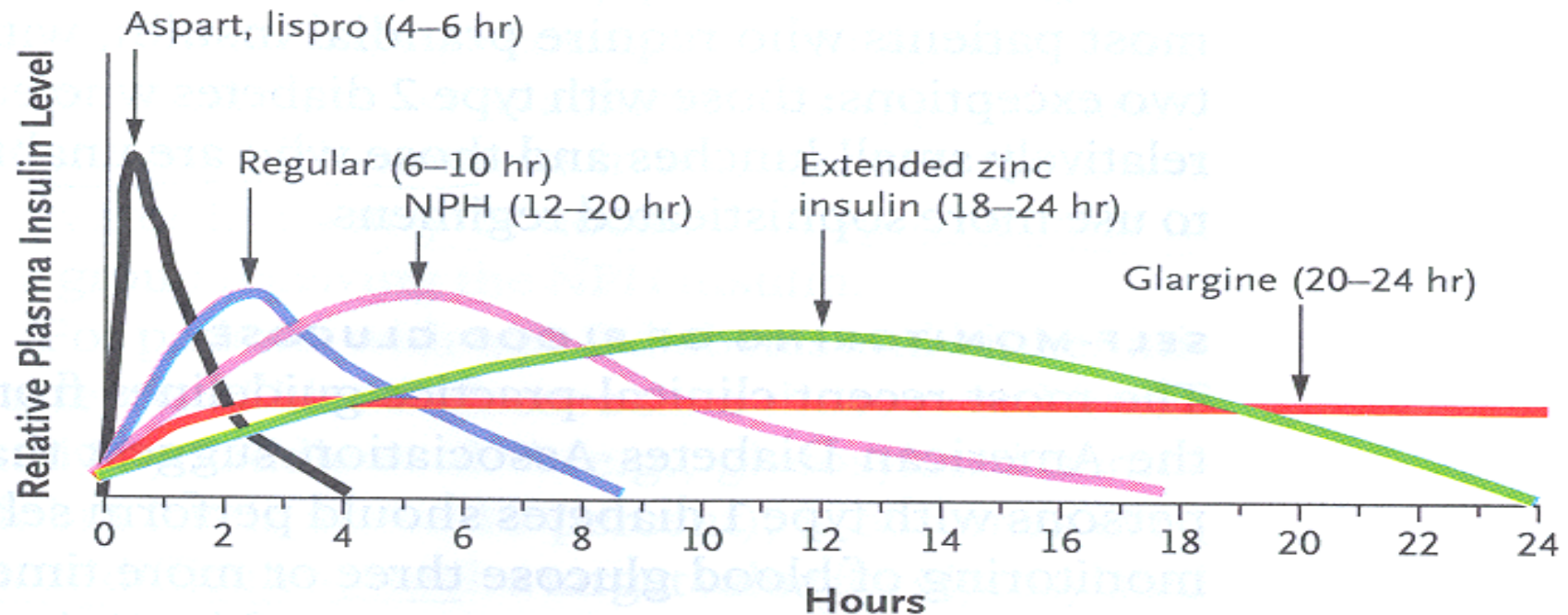


Figure 2. Approximate Pharmacokinetic Profiles of Human Insulin and Insulin Analogues.

The relative duration of action of the various forms of insulin is shown. The duration will vary widely both between and within persons.

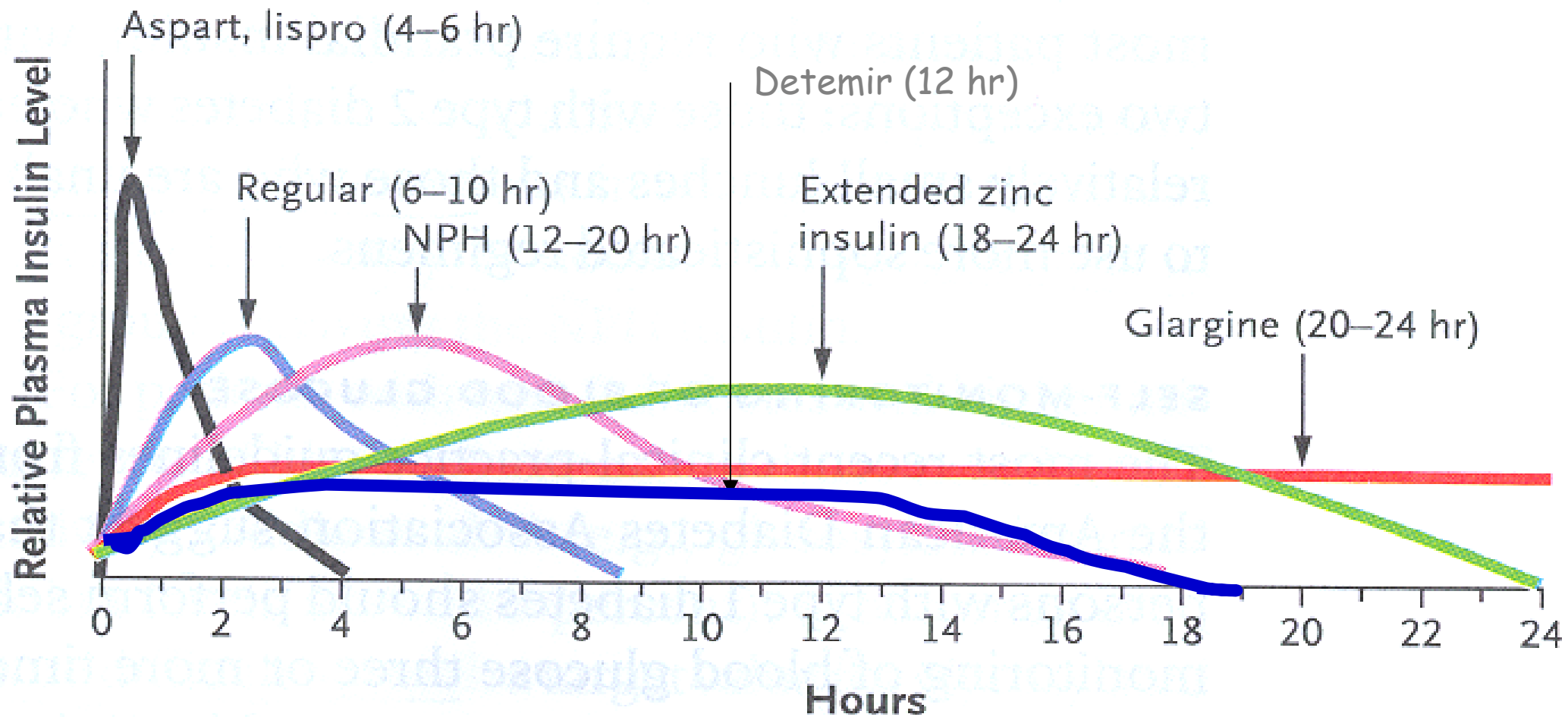


Figure 2. Approximate Pharmacokinetic Profiles of Human Insulin and Insulin Analogues.

The relative duration of action of the various forms of insulin is shown. The duration will vary widely both between and within persons.

Inicio de tratamiento con insulina en diabetes tipo 2

- Insulina basal (glargina o detemir) en 1 ó 2 dosis + sulfonilurea de larga acción (glimepirida o gliclazida) + metformina
- Insulina basal (glargina o detemir) en 1 ó 2 dosis + repaglinida o nateglinida + metformina
- Insulina basal (glargina o detemir) en 1 ó 2 dosis + metformina + TZD
- Análogos premezclados al 25/75, 30/70 ó 50/50 en dos dosis y añadir análogo rápido en comida y metformina
- Insulina basal (glargina o detemir) en 1 ó 2 dosis + lispro o aspart antes de cada comida + metformina

Utilización de las insulinas basales

- **Protocolo para inyecciones múltiples:**
 - **Dosis total de insulina:** (insulina rápida y lenta)
 - **40% de insulina basal (máximo 0.4 U/Kg)**
 - 50% de insulina prandial
 - 10% de insulina para corrección
- **Protocolo para un día de ayuno:**
 - Insulina basal en 1 ó 2 dosis

CONCLUSIONES

- La utilización conjunta de análogos prandiales y basales consigue un mejor control metabólico con un menor nº de hipoglucemias totales, nocturnas y severas.
- Permiten una mayor flexibilidad de horario de las comidas.
- Eliminan la obligatoriedad de hacer comidas.
- Tomar algo a media mañana o a media tarde resulta innecesario.
- Pueden inyectarse en cualquier lugar sin que afecte a su absorción.