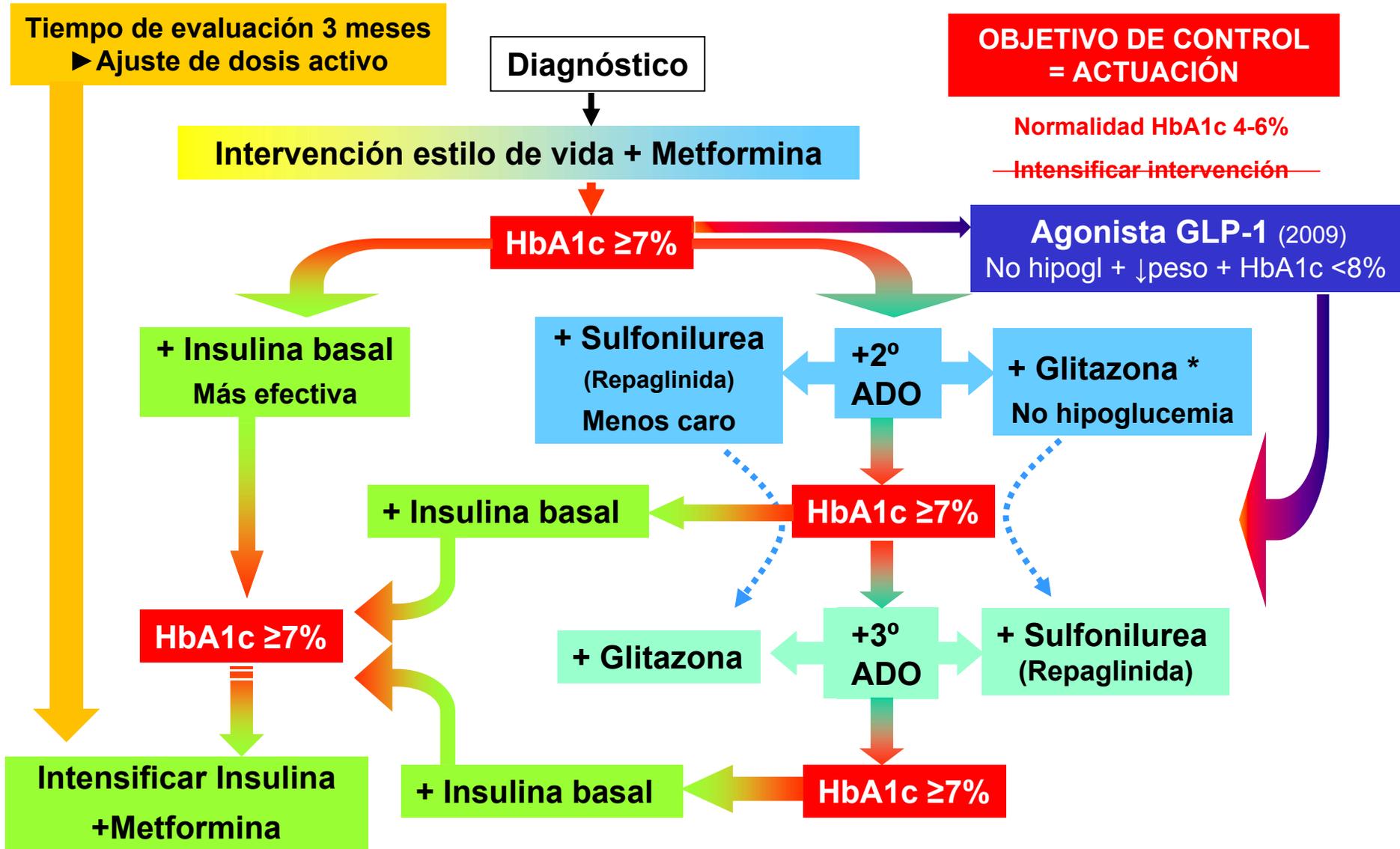


Taller de insulinoterapia DM 2

Análogos de insulina

Estrategia Terapeutica DM2

Documento de Consenso 2006-ADA/AESD. Diabetes Care 2006;29(8):1963-1972 ► 2008



Pico máximo= Máximo riesgo de hipoglucemia ► Suplemento

Duración efectiva= Duración hipoglucemiante

Absorción más rápida = Administración preprandial

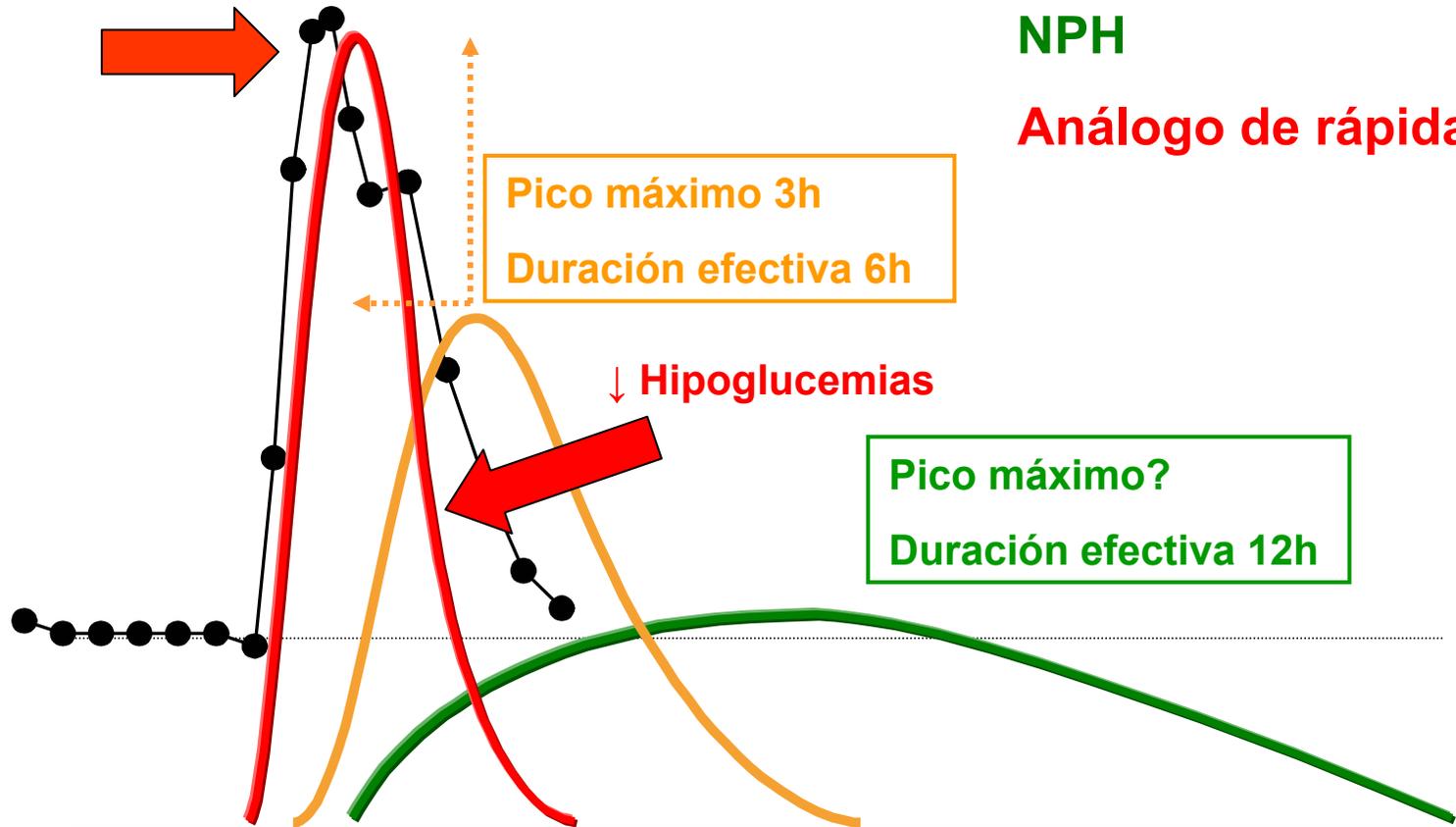
Mejor control de glucemia posprandial

“Pico” normal

Rápida humana

NPH

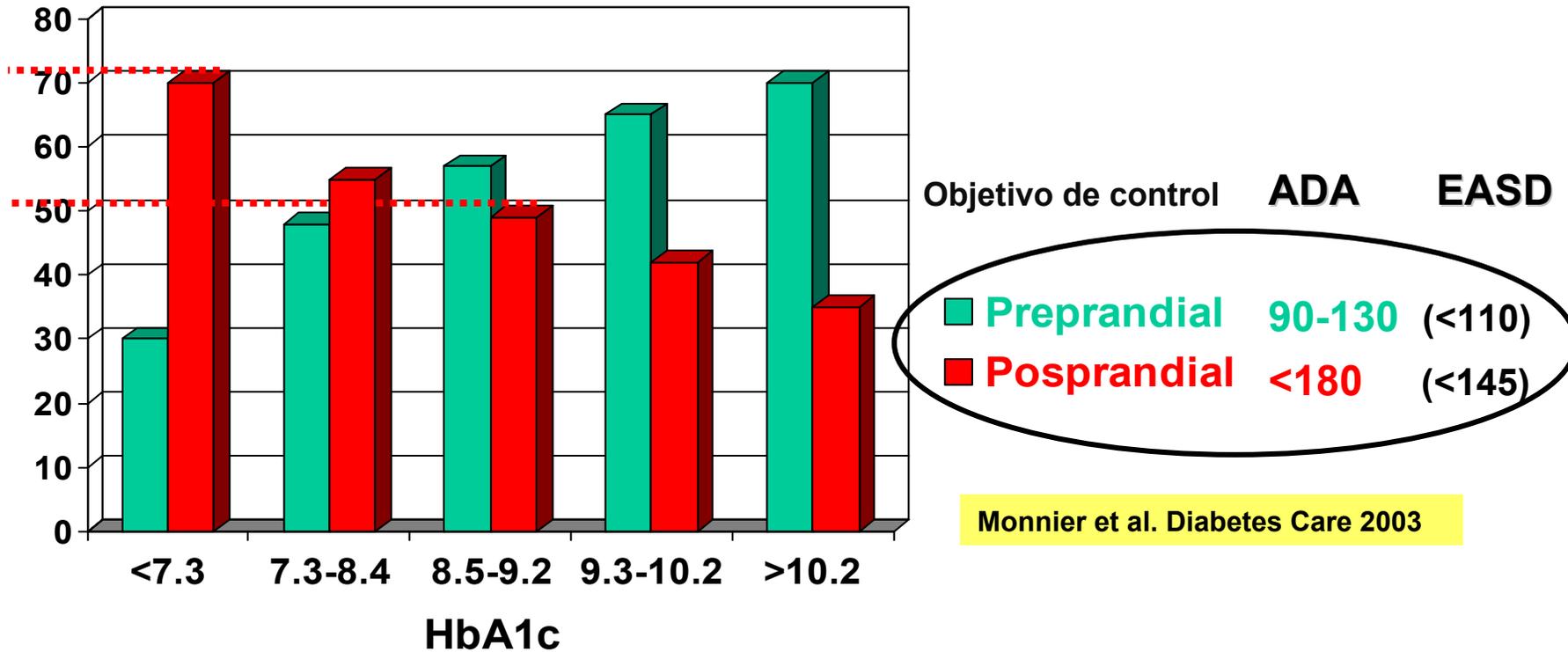
Análogo de rápida



Mixtas o Bifásicas

10, 20, 30, 40 i 50% (rápida)

Contribución de glucemias pre y posprandiales a niveles de HbA1c



Control glucemia posprandial es necesario para optimizar control glucémico

Bastyr EJ et al. Diabetes Care 2000;23:1236-41.

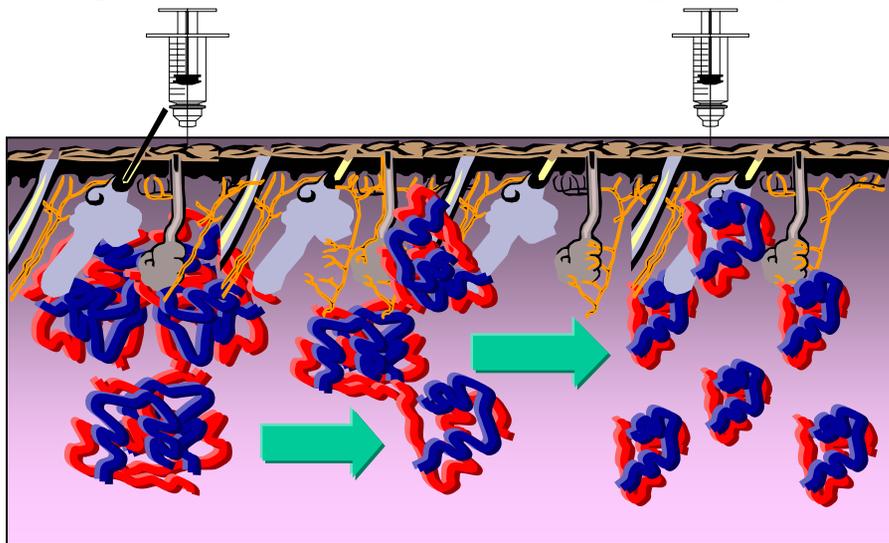
Leiter LA et al. Clin Ther 2005;27:S42-56.

Ceriello A et al. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2006;16:453-6

Woerle HJ et al. Diabetes Res Clin Prac 2007;77:280-5.

Glucemia posprandial como FRCV

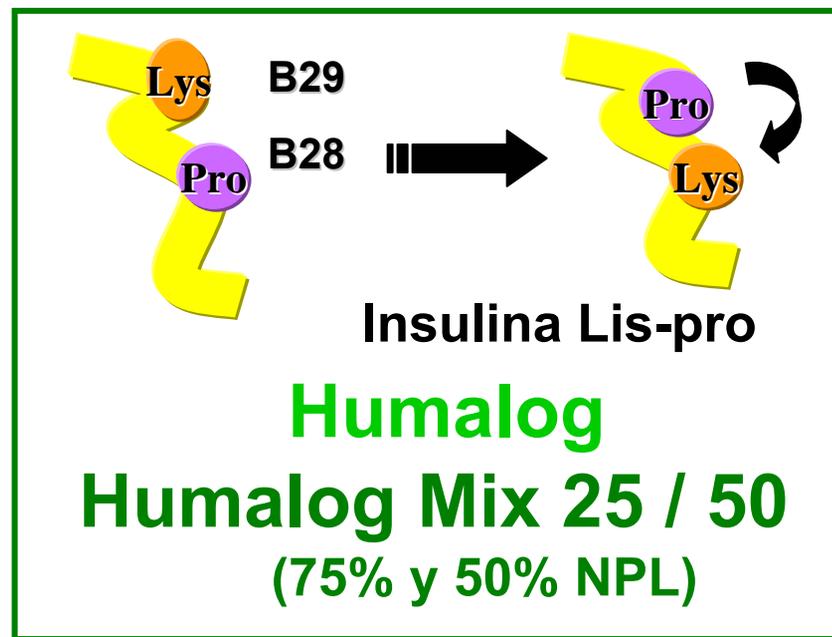
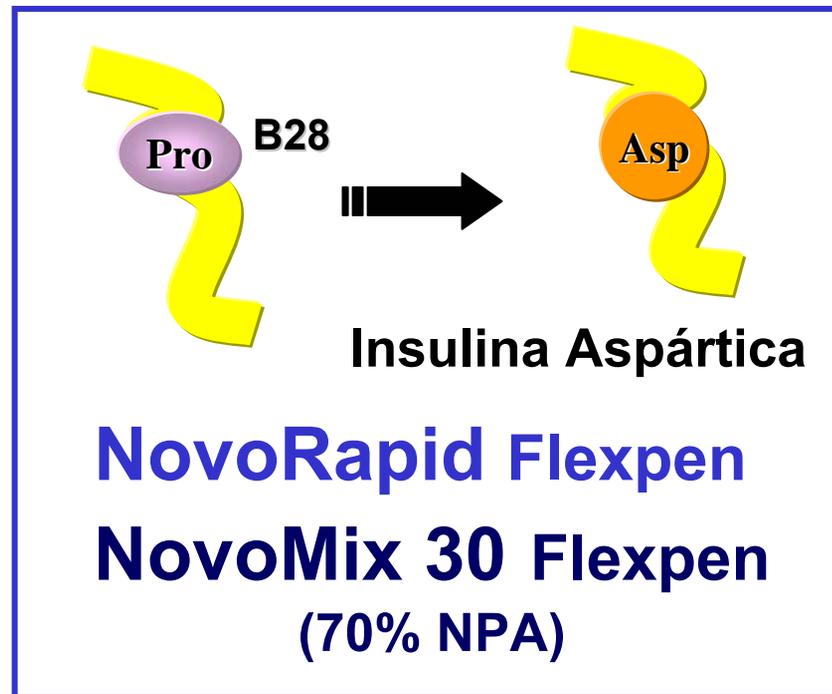
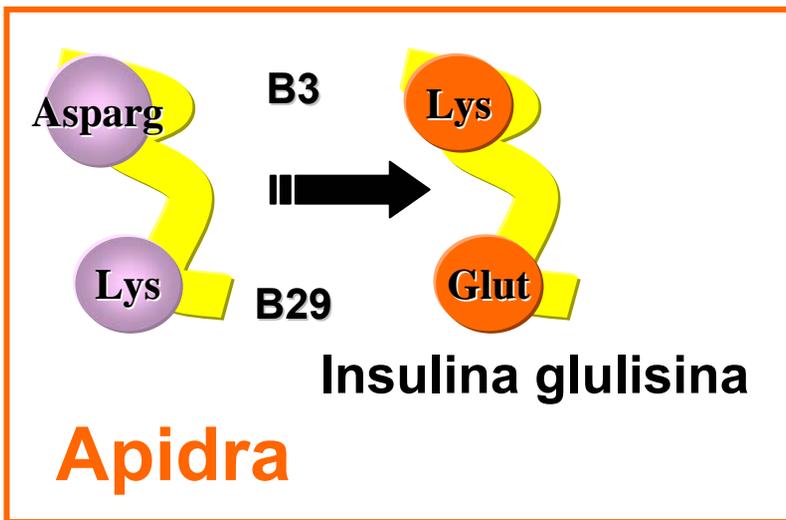
Rápida humana **Análogo rápida**



Hexámeros Dímeros Monómeros



30 minutos



Análogo de rápida (único o bifásica)

- 1. Administrar justo antes de comidas (o después)**
- 2. Pico máximo:
Análogo de rápida 1-1.30h (Rápida humana 2-4h ≈3h)**
 - ▶ Revisar suplementos
 - ▶ Glucemia capilar posprandial 60-90 minutos
- 3. Duración de acción hipoglucemiante <5h**
 - ▶ Horario ingestas

1- Mixtard 30 20 (6/14) – 0 – 10 (3/7) U (HbA1c= 7,2%)

Ayunas	+2h	Comida	+2h	Cena	+2h
120	199	150	225	145	210

↑ dosis Mixtard 30

↑ % rápida (Mixtard 40)

NovoMix 30 20-0-10 U

Ayunas	+1.5h	Comida	Posp	Cena	+1.5h
115	150	110	155	120	170

Ayunas	+1.5h	Comida	Posp	Cena	1.5h
115	150	140	190	135	180

Suplemento Horarios



ANÁLOGOS INSULINA DE ACCIÓN RETARDADA

GLARGINA (Lantus®)

Cambio de punto isoeléctrico (+2 Argininas en B30 + sustitución de Asparagina por Glicina en la posición A21) ► Soluble a pH= 5.4 (vial) pero microprecipita a pH=7.4 (s.c) disolviéndose lentamente

Vial, Optiset (precargado, 2-40U), Opticlik (recargable, 1-60U), SoloSTAR (precargado, 1-80U)

DETEMIR (Levemir®)

Eliminación de Treonina en B30 + Ácido Mirístico B29 ► Unión a albúmina reversible, circulando 2% libre que es la que se une al receptor de insulina

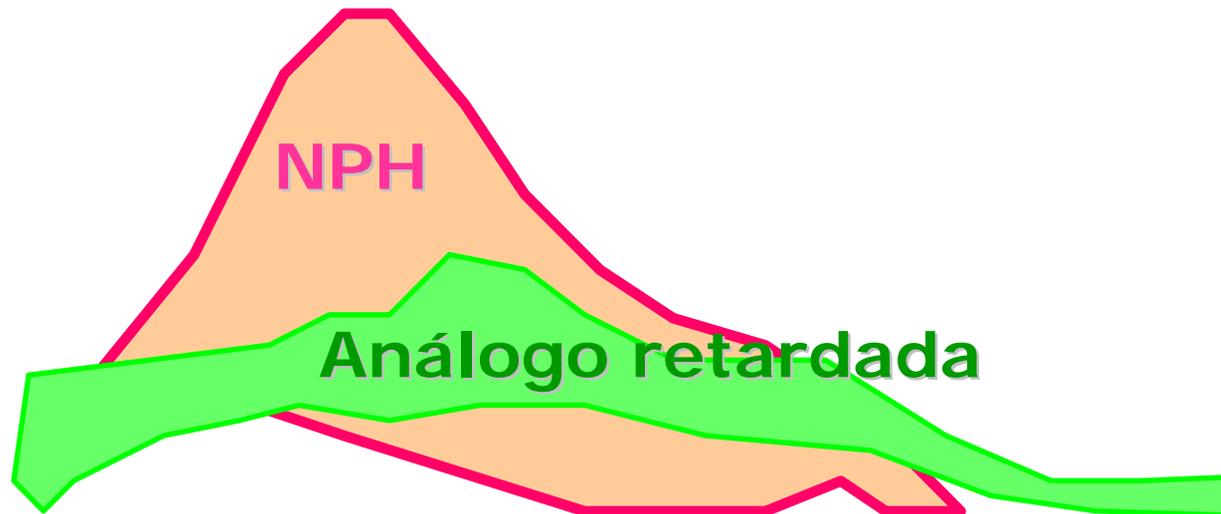
No interferencia con fármacos con alta unión a albúmina, ni influencia hipoalbuminemia ni albuminuria

Flexpen (precargado 1-60U), Innolet (1-50U)

1. ↑Reproductibilidad (Variabilidad intrínseca insulina)

↓Variabilidad intra-individual

Límite superior del área= máxima acción



Límite inferior del área= mínima acción

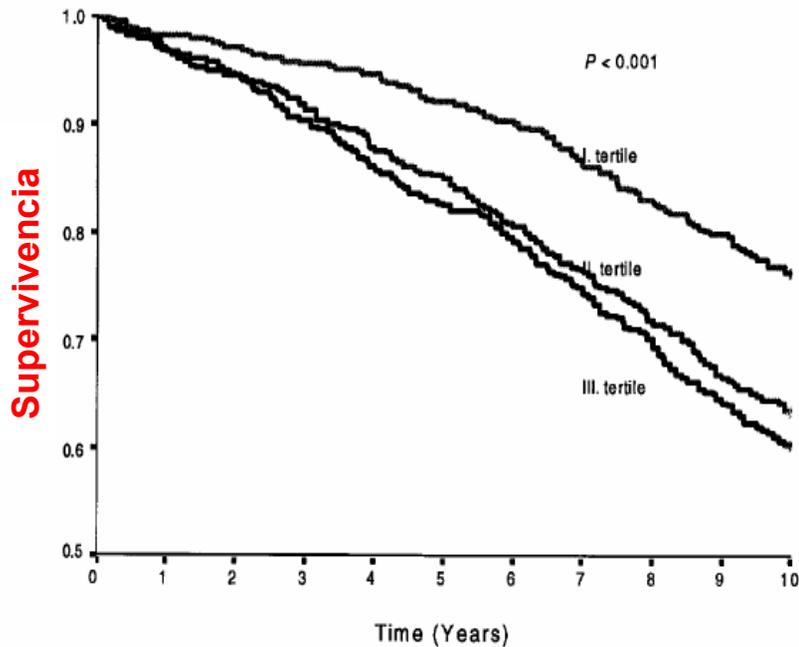
Heise T et al. Diabetes 2004; 53:1614-1620 (4 clamps euglucémicos al mismo paciente)►

Coeficiente de variación intraindividual

NPH 68% > Glargina 48% > Detemir 27%

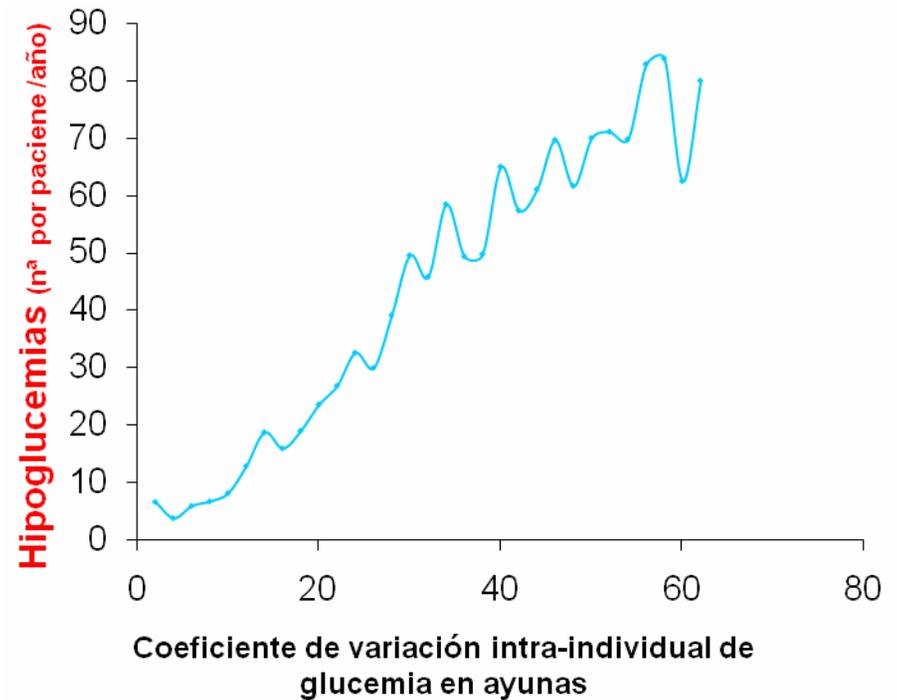
Variabilidad glucémica y

supervivencia en DM2



Muggeo M et al. Diabetes Care 2000;23:45–50

incidencia de hipoglucemias



Heller S et al. Diabetologia 2004;53:1614

2- HbA1c= 8%

Metformina 850 1-0-1 + Repaglinida 1mg 1-1-1 + NPH 0-0-22 U (cena)

IMC= 29 Kg/m² (Peso= 88 Kg)

9h	11h	14h	16h	21h	23h
145	189	143	211	173	200
206	193	158	226	181	197
186	207	170	233	169	234



↑dosis nocturna NPH

Glucemias basales

135 206 86 99 176 67 183 215 75 92 101 166 ► ¿↑↓?

¿Hipoglucemias nocturnas,

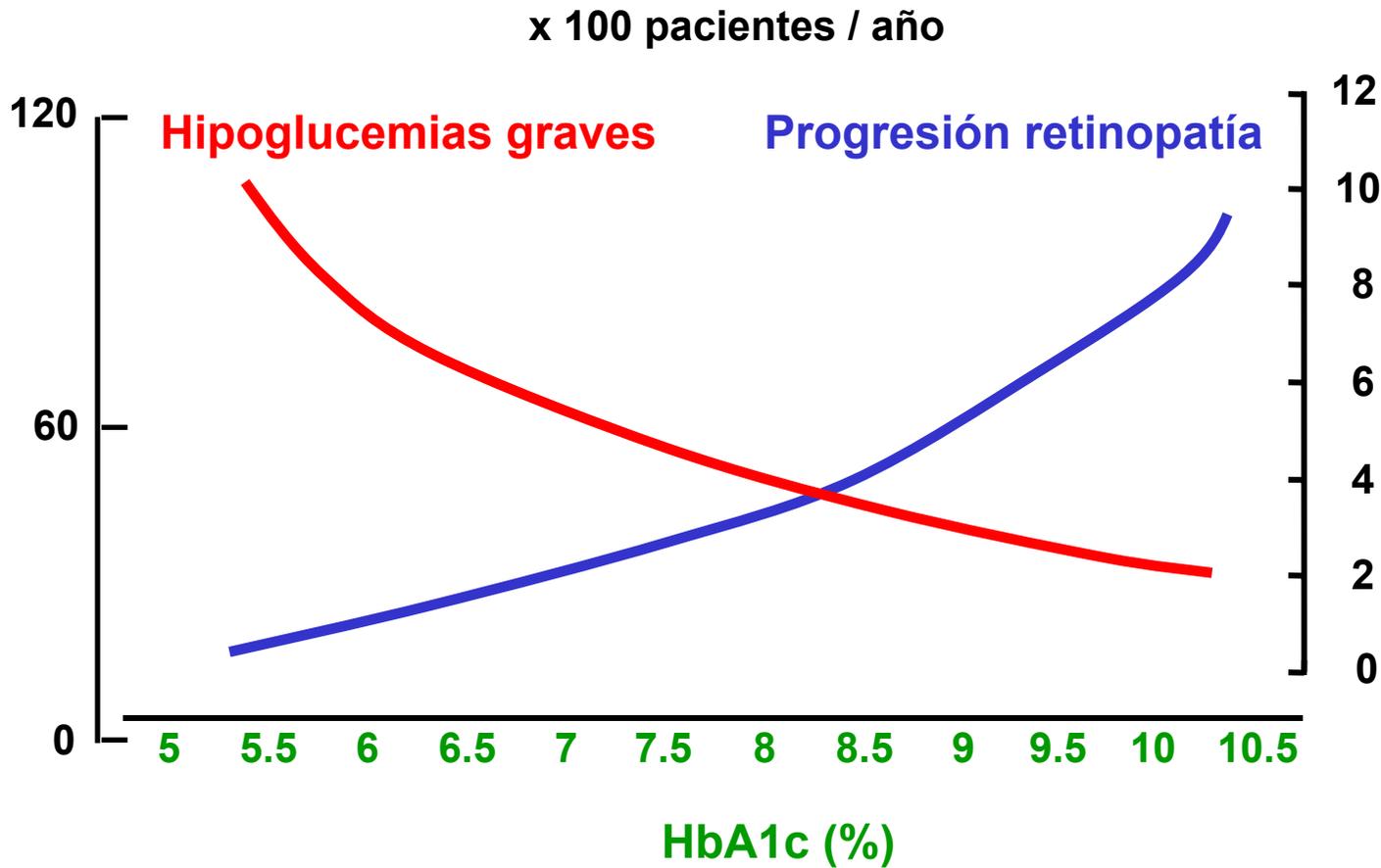
Dieta, Ejercicio, Horarios

Técnica inyección (rotación, cambio longitud aguja)

Almacenaje insulina?

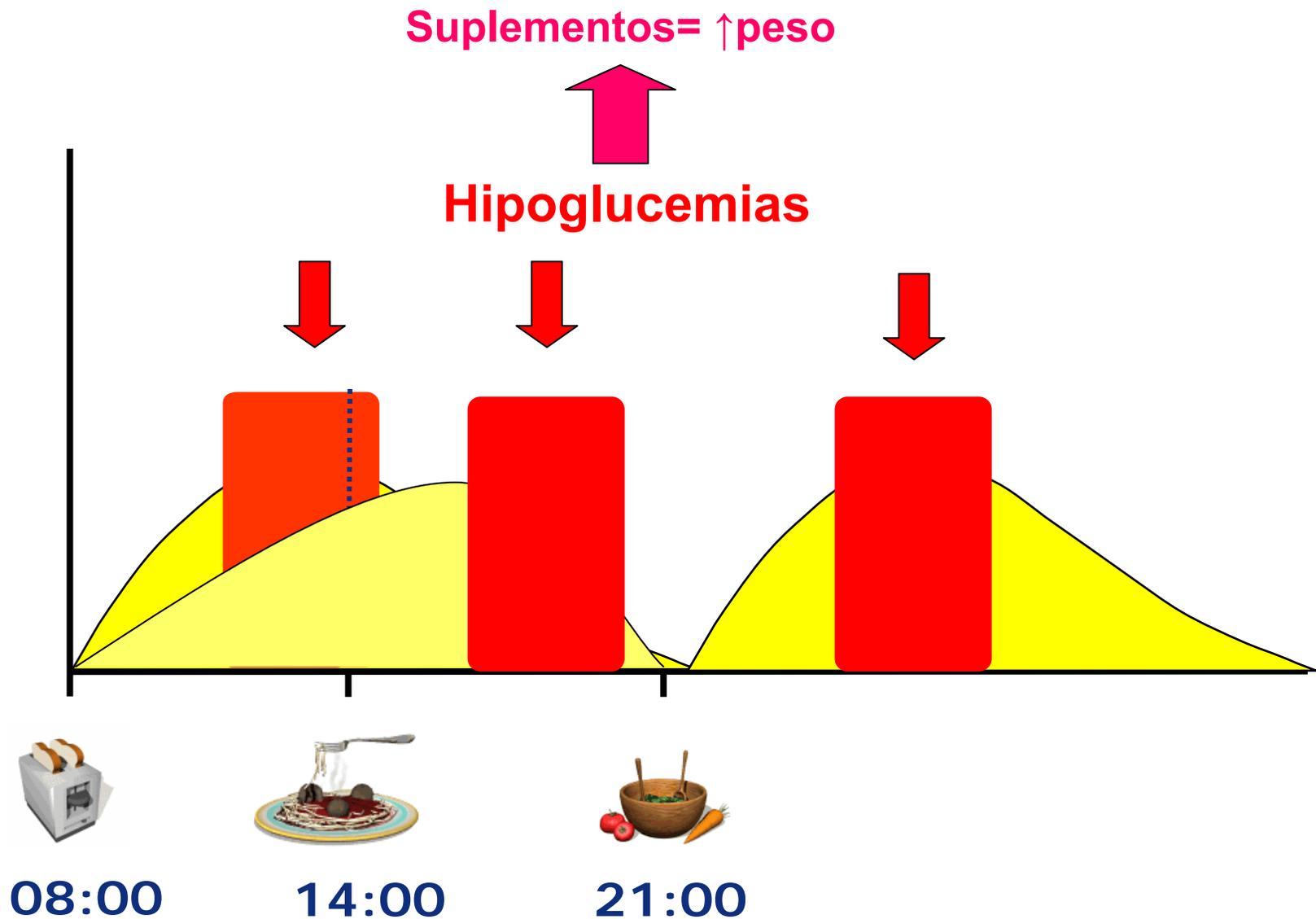
DCCT

El precio de un mejor control = Hipoglucemia



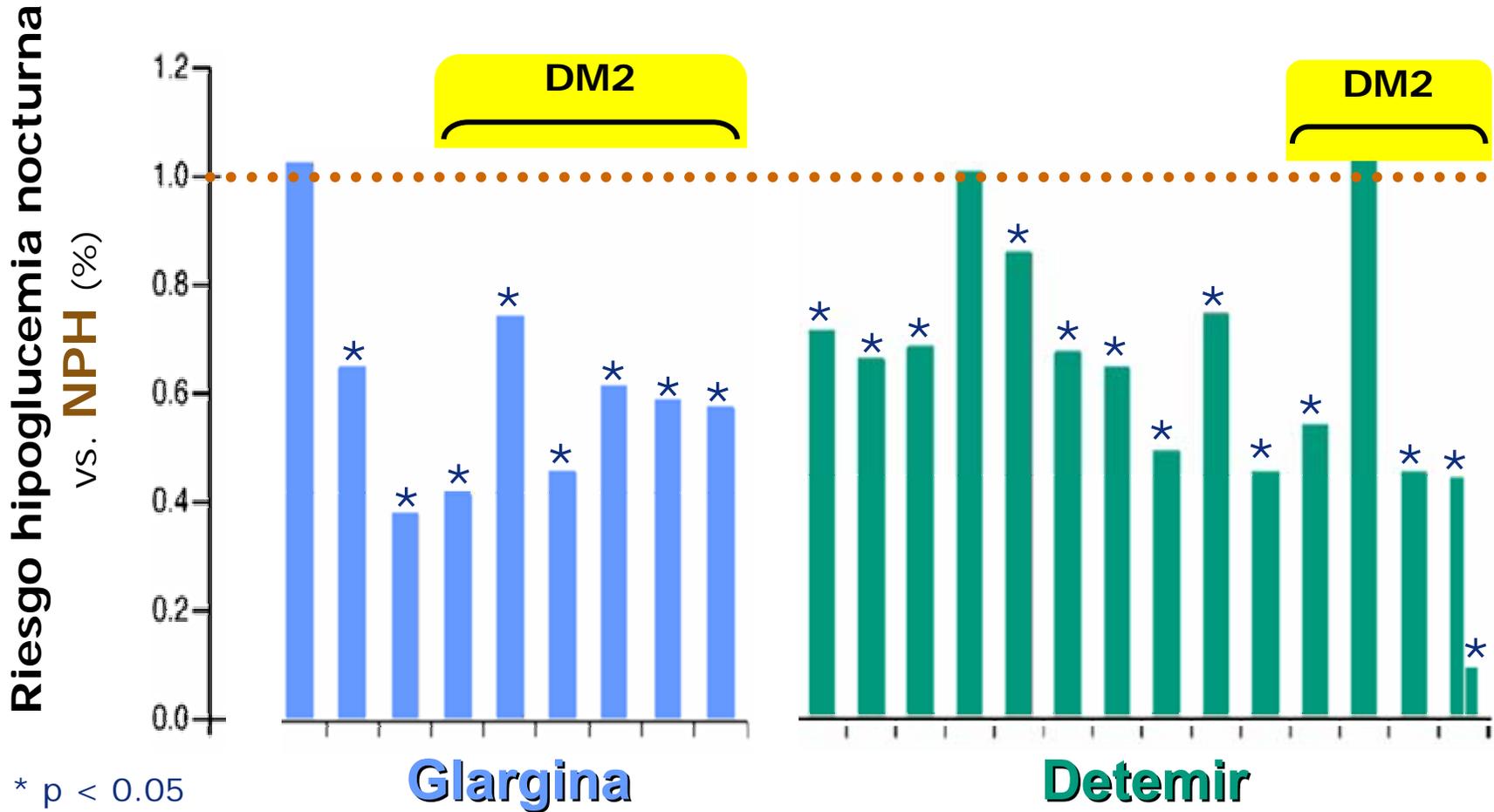
DCCT group. N Engl J Med 1993;329:977

Insulina NPH: Neutral Protamine Hagedorn



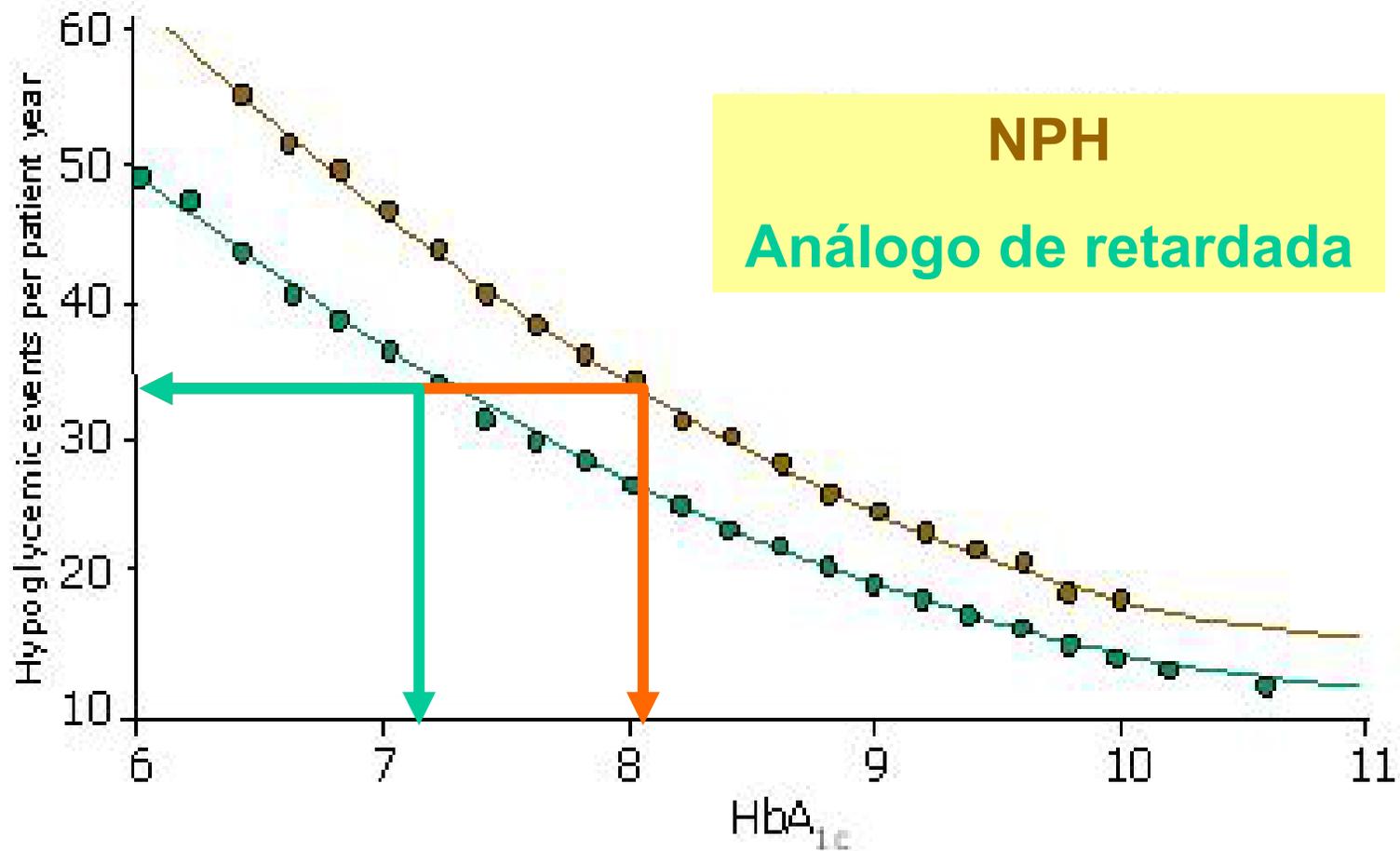
2. Hipoglucemias

NPH vs Lantus® vs Levemir®



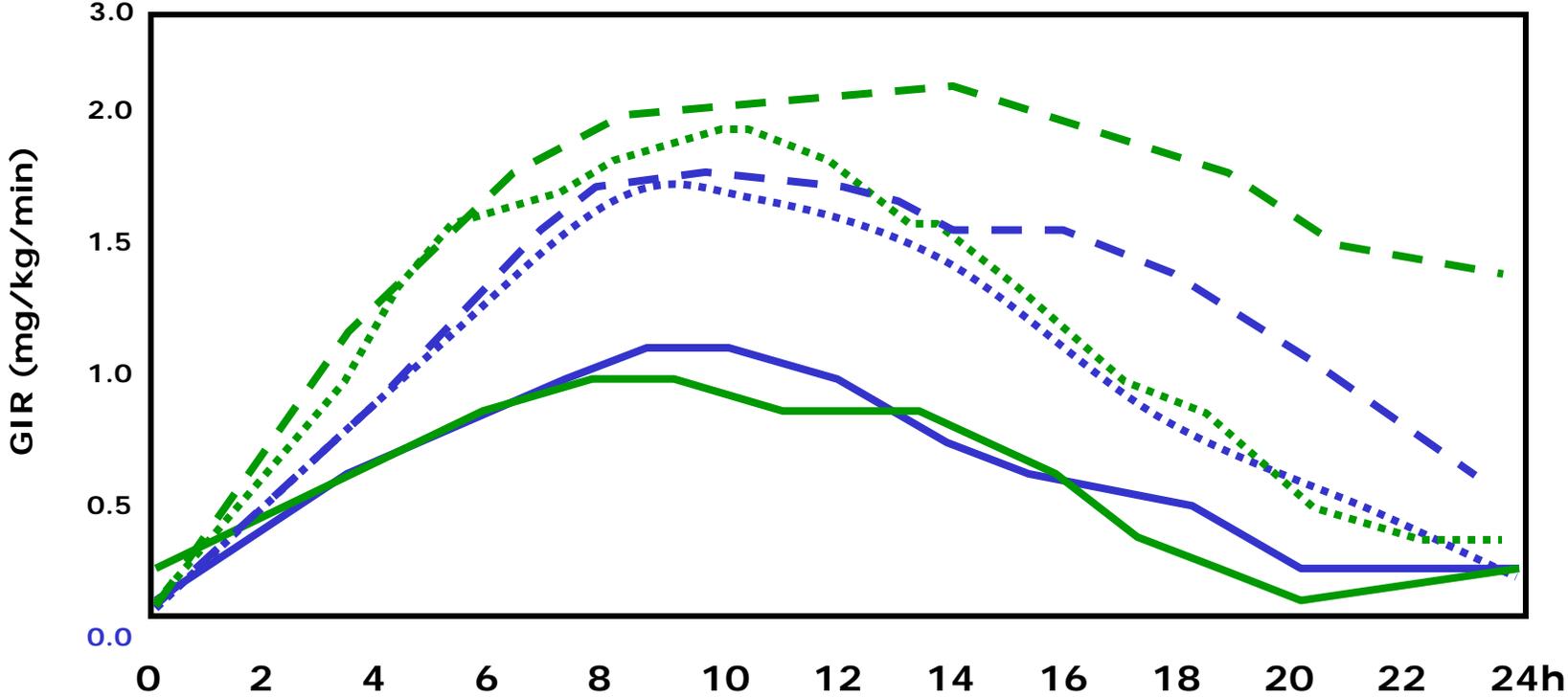
Stephen C.L. Gough. A review of human and analogue insulin trials.
Diabetes Research and Clinical Practice 2006.

2. ↓Riesgo de hipoglucemias (nocturnas, totales i graves) + ↓HbA1c



Yki-Järvinen et al. Eur J Clin Invest 2004;34:410

3. ↑ Cobertura



Detemir

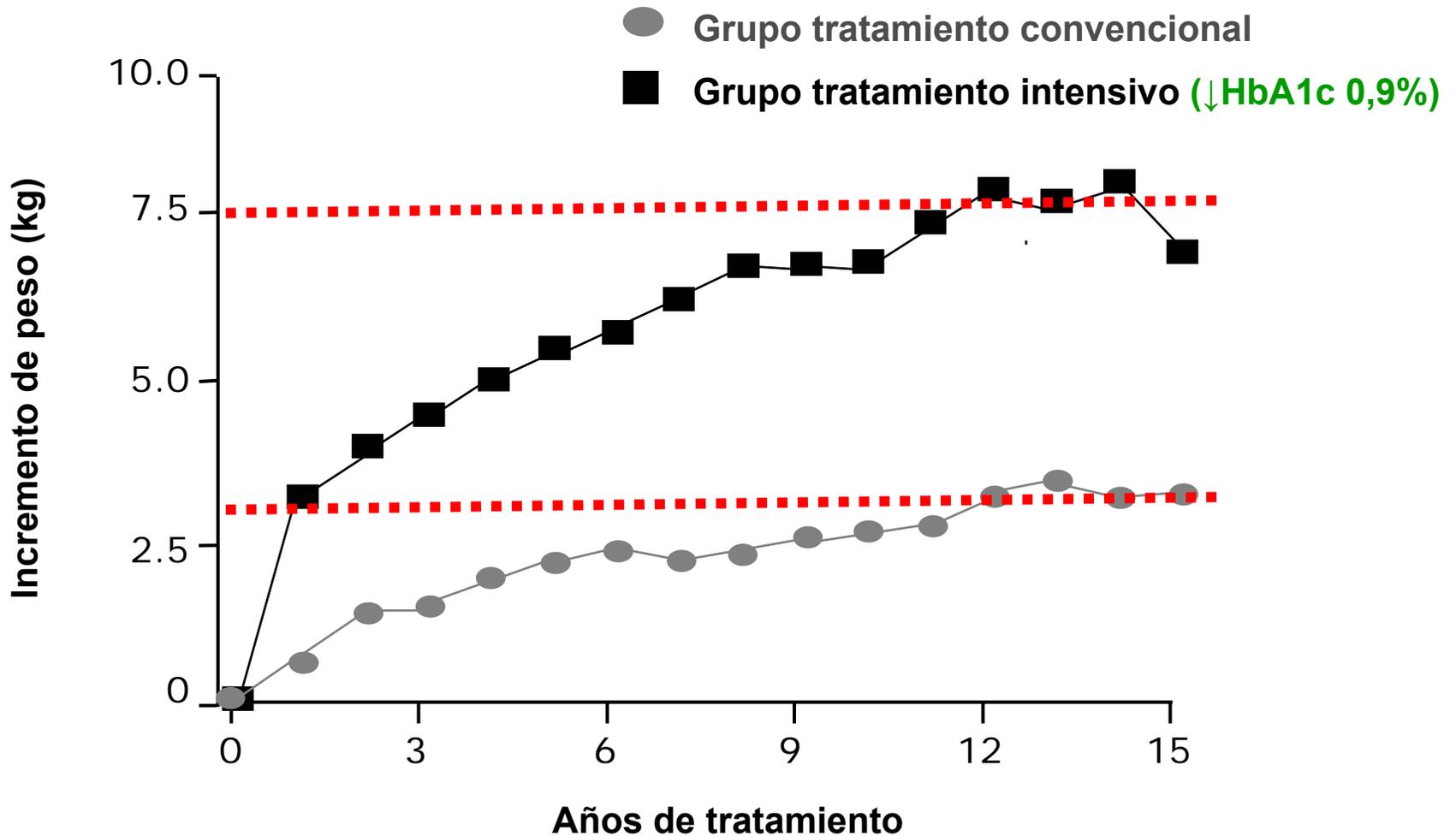
n=27 DM2

Glargina

- 0,4 u/kg
- 0,8 u/kg
- - - 1,4 u/kg

- 0,4 u/kg
- 0,8 u/kg
- - - 1,4 u/kg

Insulinización= Ganancia ponderal en DM2 (UKPDS)



UKPDS Group (33). Lancet 1998;352:837-53

Impacto de la pérdida de peso sobre FRCV

Rentabilidad metabólica = ↓ 5-10% peso inicial

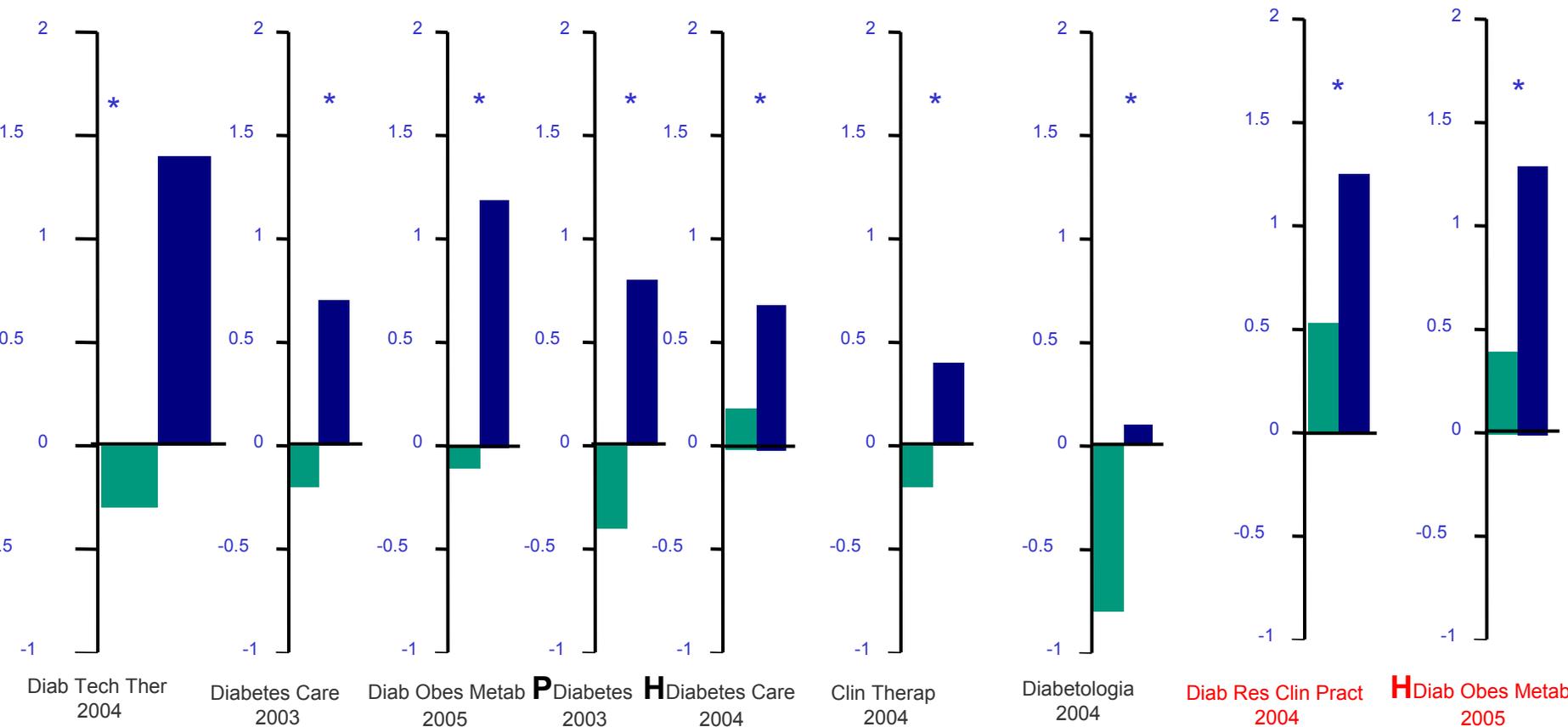
Riesgo de diabetes ↓ >50%
Glucemia en ayunas ↓ 30-50%
HbA1c ↓ 15%

Jung RT. Br Med Bull 1997;53:307-321

	-5%		-10%
HbA1c	↓	1	↓
TA	↓	2	↓
Coletesterol	↓	3	↓
HDL	↑	3	↑
Triglicéridos		4	↓

1. Wing RR. Arch Intern Med 1987; 147: 1749-1753
2. Mertens IL. Obes Res 2000; 8: 270-273
3. Blackburn G. Obes Res 1995;3 (Supp 2): 211S-216S
4. Ditschuneit HH. Eur J Clin Nutr 2002; 56: 264-270

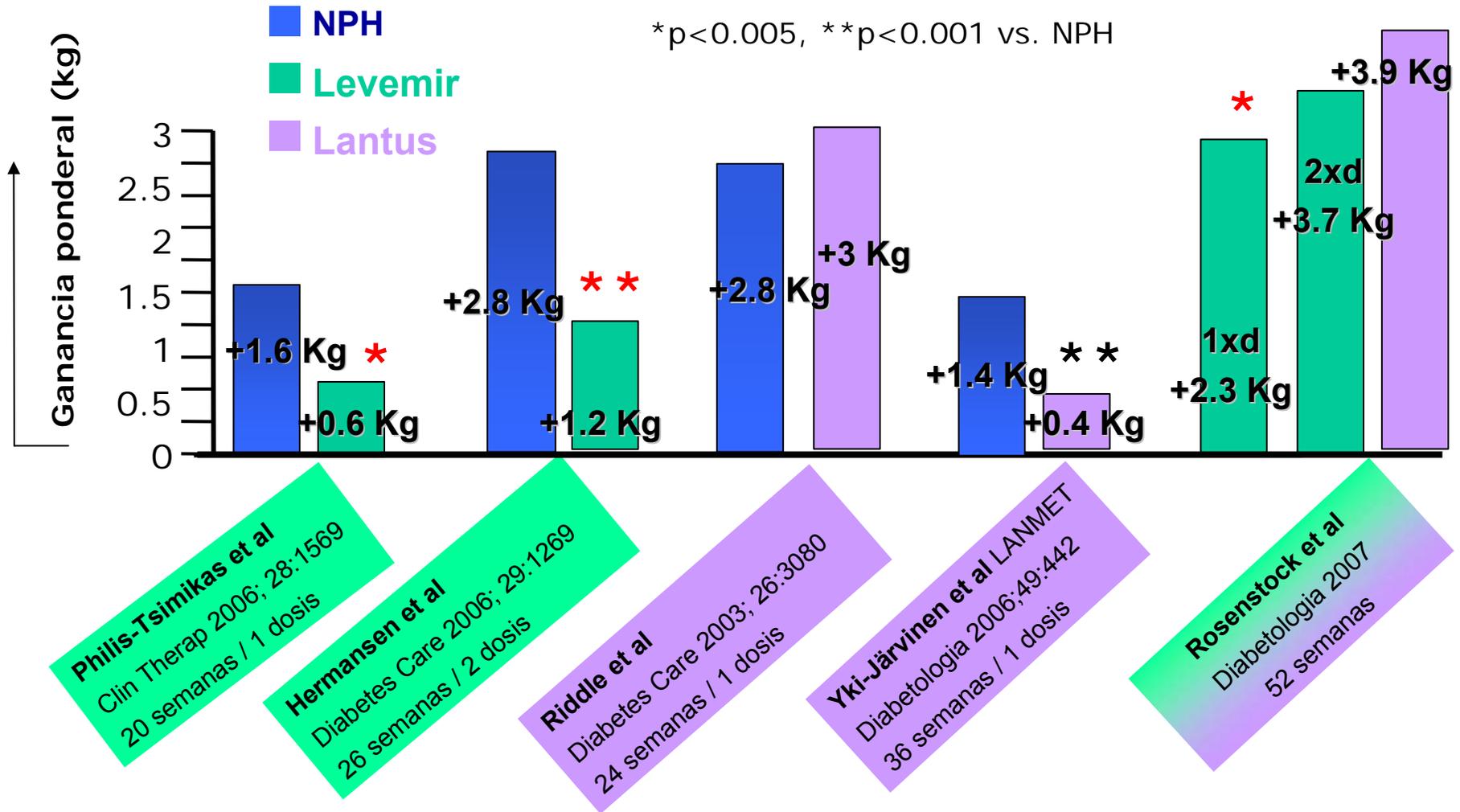
4. ↓ Ganancia ponderal



 **Levemir**
 **NPH**

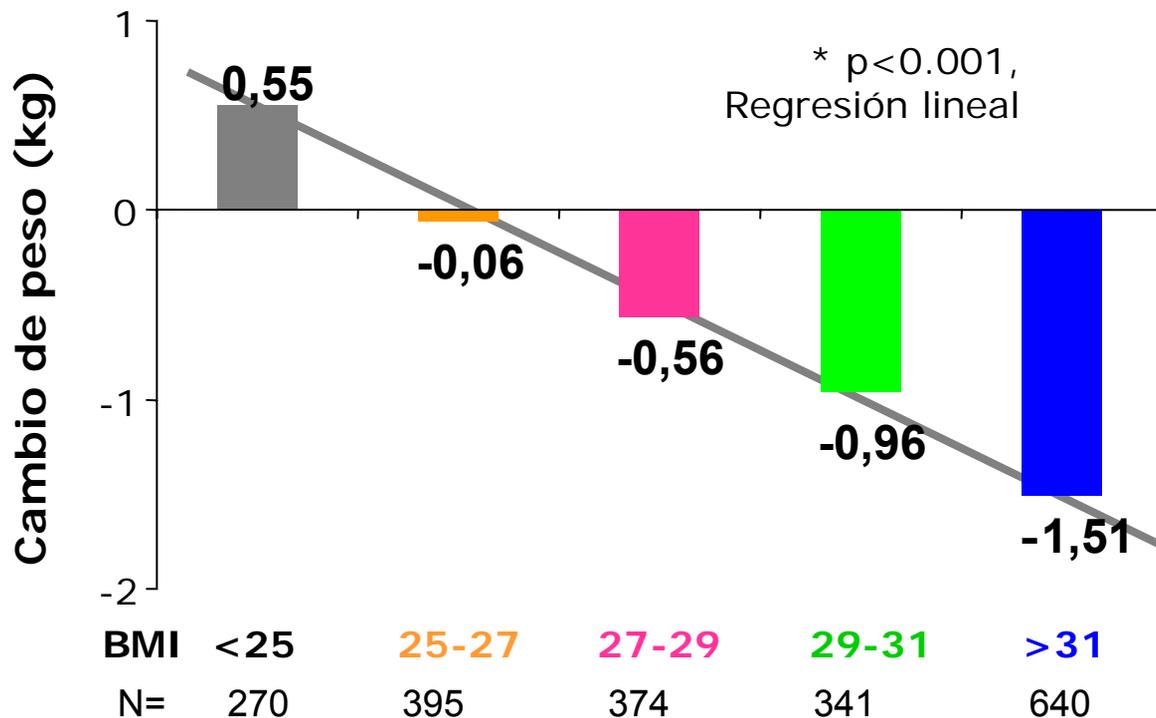
Raskin et al. Diabetes Care 2000 ▶ DM1: NPH +0.55 Kg vs Glargina + 0.1 Kg
Rosenstock et al. Diabetes Care 2001 ▶ DM2: NPH +1,4 Kg vs Glargina +0.4 Kg

4. ↓ Ganancia ponderal



Estudios DM2 (treat to target) con insulina basal + ADOs

Análogo de retardada: **Evolución ponderal**



PREDICTIVE (Levemir)

Meneghini LF et al. Diab Obes Metab 2007; 9:418-27

Hermansen et al. Diabetes Care 2006; 29:1269

(Lantus) Shreiber and Haak. Diab Obes Metab 2007; 9:31-38

Análogo de retardada= Mayor margen terapéutico

↓ Variabilidad (↑ Reproductibilidad)

↓ HbA1c

↓ Hipoglucemias totales, nocturnas y graves

↑ Cobertura >16-18h

↑ Flexibilidad

No dependencia de horarios de comidas

A cualquier hora del día, pero siempre a la misma hora

Levemir en ficha técnica: ↓ Ganancia ponderal

Solubles (No mezclar con otras insulinas en la misma jeringa)

1 dosis de NPH
= dosis de análogo de retardada
(Levemir o Lantus)

2 dosis de NPH
1 dosis de análogo de retardada (Levemir o Lantus)
dosis total diaria NPH – 20%
2 dosis de Levemir = dosis que NPH

2- Varón de 62 años, DM2 diagnosticada hace 8 años.

Desde hace 1 año:

Metformina 850 1-0-1 + Repaglinida 1mg 1-1-1 + NPH 0-0-22 U (cena)

HbA1c= 8%

IMC= 29 Kg/m² (Pes= 88 Kg). Ha aumentado 3 Kg desde insulinización

Glucemias basales

135 206 86 99 176 67 183 215 75 92 101 166 ► ¿↑↓?

Descartar causas externas de variabilidad:

Hipoglucemias nocturnas ► ↓dosis de NPH nocturna + revisión de dieta

**Cambio a análogo de retardada nocturno = dosis de NPH
¿Levemir o Lantus?**

¿Cambio a análogo de retardada asegura buen control?

Ajuste de dosis: ↑ dosis / 2-3 días

LEVEMIR	
Glucemia basal	↑ dosis
>180 mg/dl	+8 U
160-180 mg/dl	+6 U
145-160 mg/dl	+4 U
110-145 mg/dl	+2 U

Philis-Tsimikas A et al. Clin Therap 2006;28:1569

LANTUS	
Glucemia basal	↑ dosis
>180 mg/dl	+8 U
140-180 mg/dl	+6 U
120-140 mg/dl	+4 U
100-120 mg/dl	+2 U

Riddle MC et al. Diabetes 2002;43(supl):457

Dosis final estimada:

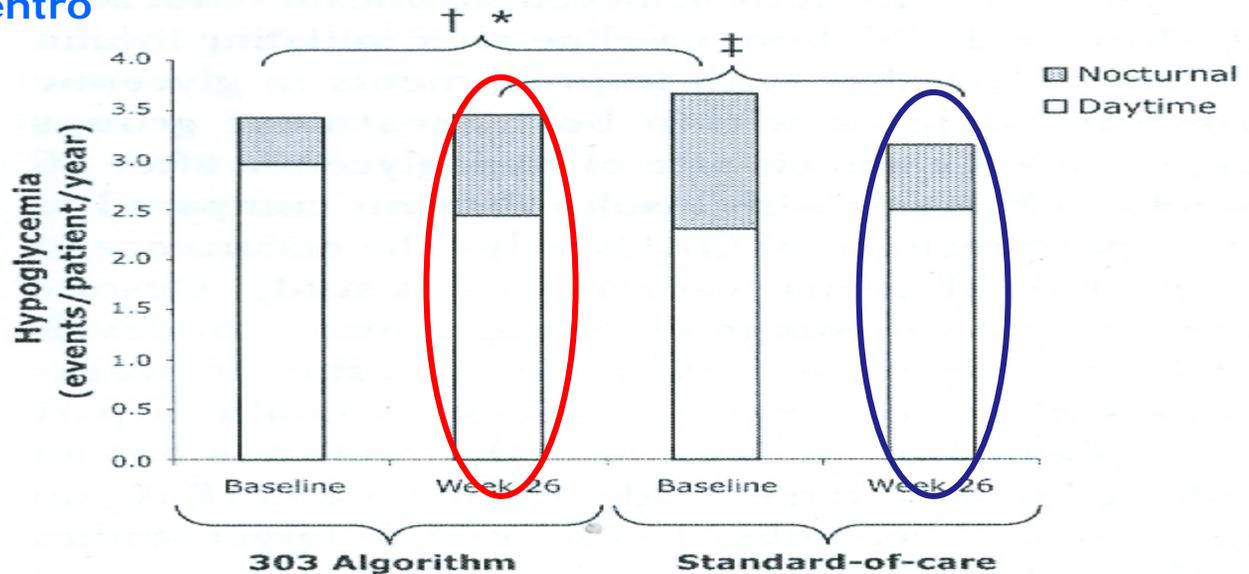
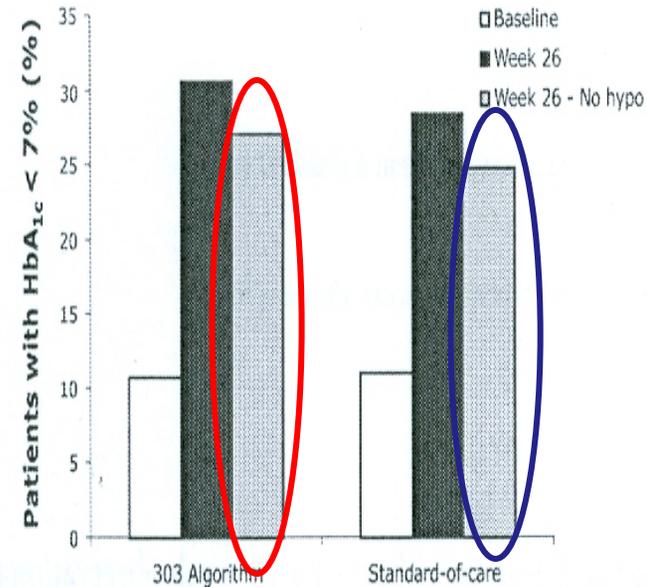
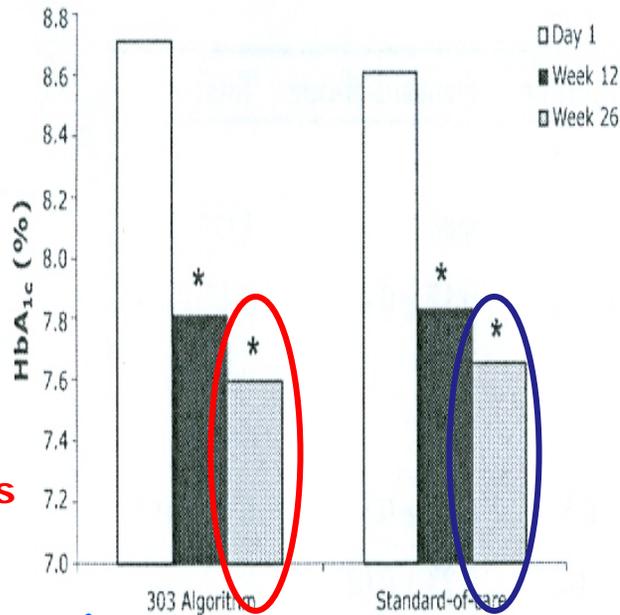
“Las necesidades de insulina pueden ser eventualmente de 50-100 U/día”

(IDF 2005, Global Guideline for Type 2 Diabetes)

Estudio PREDICTIVE 303

Algoritmo 303 (n=899)
<80 mg/dl ↓ 3 U
80-110 mg/dl no cambios
>110 mg/dl ↑ 3 U

Tratamiento estándar (n=907)
Cambios según pauta del centro



3- Mujer de 59 años, DM2 de 6 años de evolución. Oficinista (jornada partida).
 Derivada per mal control metabólico y hipoglucemias.
 Insulinizada hace 10 meses, actualmente NPH 24 – 0 – 16 U.
 Con una dieta de 1400 Kcal no ha perdido peso. IMC= 31 Kg/m² (Peso= 72Kg).
 HbA1c= 7,9%

Basal	+2h	Comida	+2h	Cena	+2h
143	210	65	191	162	198
164	159	100	234	120	175
211	297	83	301	82	209

Flexibilidad horaria
 Cambio turno laboral, camionero...

1. Suplemento media mañana + Mejorar glucemia basal (↑NPH nocturna)
2. ↓NPH mañana ± Rápida al mediodía
3. **+ Metformina?**
4. **Cambio a análogo de retardada (↓variabilidad + ↓riesgo hipogl. + ↓peso)**
 - ▶ Dosis única: 20+10= 40 U/d -20% (8U)= 32 U nocturna ¿Levemir o Lantus?
 - ▶ 2 dosis de Levemir (= dosis que NPH)
 - + ajuste de dosis

3-

Desayuno		Comida		Cena	
antes	después	antes	después	antes	después
108				127	
79				143	
115				96	
141				102	
93				118	

Peso= 67,5Kg.

Metformina 1-0-1 + Levemir® 28 – 0 – 20 U

HbA1c= 7,1% (3-5%)

HbA1c	Glucemia	
5%	90 mg	100 mg
↑1%	↑30 mg	↑35 mg

HbA1c (%)	Glucemia media (mg/dl)	Glucemia media (mg/dl)
5	100	90
6	135	120
7	170	150
8	205	180
9	240	210
10	275	240
	DCCT Diabetes Care 2002;25:275	Nathan DM et al. Diabetologia 2007;50:2239-44

Glucemia < HbA1c
Muestra insuficiente / Tiras caducadas
Invención de controles
Controles insuficientes / Posprandiales

Glucemia > HbA1c
Anemia
Uremia
Hemoglobinopatías

4- Mujer de 85 años, que vive en una residencia geriátrica.
 Tratamiento desde hace 2 años con Mixtard 30 24 - 0 - 26 U.
 HbA1c= 7,5 %. Peso= 67 Kg (IMC= 29 Kg/m²). **TA 155 / 95**
 En el último año ha ganado 6 kg.

9h		13h		19.30h	
Ayunas	D. Desayuno	Comida	D. Comida	Cena	D. Cena
197	239	145	194	114	161
210	246	153	189	131	167
250	291	160	201	146	189

>12h nocturnas entre inyecciones ► **Cambio a análogo de retardada**

► **Única dosis diaria: 24+26=50 U/d - 20%(10U)= 40 U ¿Levemir o Lantus?**

► **2 dosis de Levemir =dosis y nº de inyecciones**

+ **Metformina? ± ADO prandial?**

Ramadán

5- Hombre de 64 años, DM2 diagnosticada hace 12 años.

Tratamiento desde hace 1 año, por fracaso con asociación de ADOs, con NovoMix 30 32 - 0 - 22 U

Jornada laboral intensiva por la tarde. No merienda.

HbA1c: 7,7%. IMC= 29 Kg/m² (85 Kg)

Construir perfil glucemico

9h	10.30h	13h		23h	24.30h
Ayunas	D. Desayunar	Comida	D. Comida	Cena	D. Cena
123	167	127	197	203	247
148	171	110	188	217	258
139	150	107	181	198	239
≈135	161	115	190	205	248

3ª dosis antes de comida (NPH vs NovoMix 30)

>12h entre inyecciones ► Cambio a análogo de retardada

► 1 dosis/d: 32+22= 54 U/d - 20% (11U)= 43 U/d ¿Levemir o Lantus?

► 2 dosis de Levemir = dosis y nº de inyecciones

+ Metformina ± ADO prandial

6- Paciente de 66 años, suboficial del ejército jubilado, DM2 diagnosticada hace 8 años. Insulinizado hace 6 años, actualmente:

Humalog Mix[®] 50 34U antes de desayunar

Humalog Mix[®] 25 24U antes de cenar

HbA1c=6,9%, IMC= 28Kg/m² (Peso= 80Kg). Ha ganado 6 Kg desde jubilación.

Basal	+1.5h	Comida	+1.5h	Cena	+1.5h
97	149	215	127	114	176
142	156	223	173	151	180
103	167	195	168	146	189



¿Qué debe hacerse?

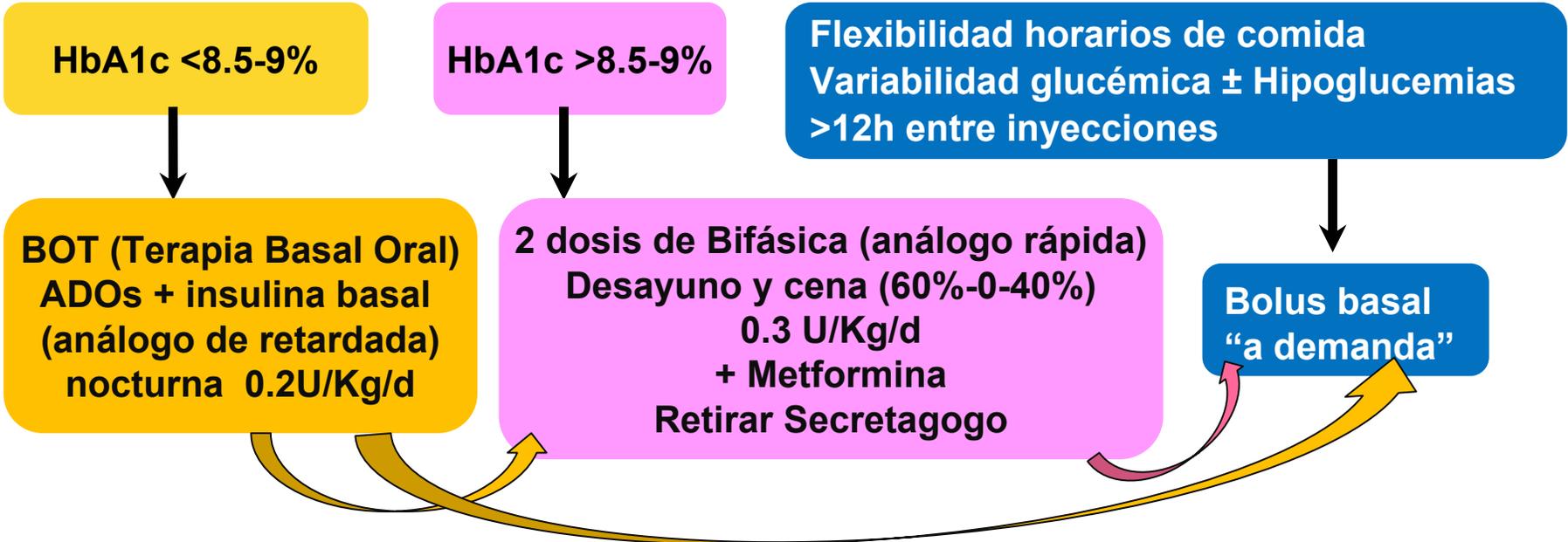
Nada, está controlado

Horarios?

Suplemento media mañana?

Pautas Insulinoterapia DM2

HbA1c >7% con dieta, ejercicio y ADOs (¿dosis máxima?)



Ayunas	Posp	Comida	Posp	Cena	Posp
240	270	138	174	125	160
220	290	240	280	250	310

Nocturna

Matinal

IDF 2005

7- Taxista de 57 años, DM2 de 7 años de evolución.

Tratamiento= Repaglinida 1mg 1-1-1 + Metformina 850 ½ - 0 - ½

No síntomas de insulinopenia.

Retinopatía fotocoagulada (Complicaciones y Sde. Plurimetabólico)

HbA1c= 7,9%. IMC= 35 Kg/m² (Peso= 100 Kg)

9h	11h	14h	16h	20-22h	22-24h
201	229	163	203	156	196

▲ Dosis máximas ADOs



=ADOs + 0.2 U/Kg/d (20 U) de análogo de retardada nocturno

↑ Duración efectiva= No horarios

¿Levemir o Lantus?

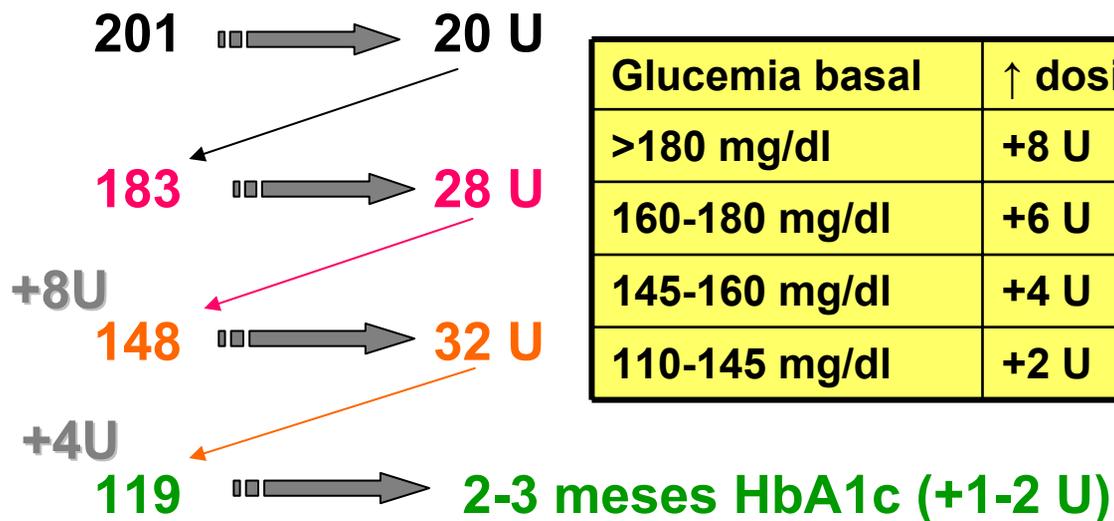
↓ Hipoglucemia (nocturna!) ▶ ↓ Variabilidad + ↓ HbA1c

Flexibilidad horario inyección

↓ Ganancia ponderal

¿IMC ≥50 Kg/m²? ▶ Cirugía metabólica

7- AJUSTE DOSIS INSULINA SEGÚN GLUCEMIA BASAL ¿Frecuencia?



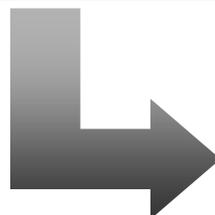
Glucemia basal	↑ dosis
>180 mg/dl	+8 U
160-180 mg/dl	+6 U
145-160 mg/dl	+4 U
110-145 mg/dl	+2 U

Algoritmo 303	
<80 mg/dl	↓ 3 U
80-110 mg/dl	no cambios
>110 mg/dl	↑ 3 U

Ajustada glucemia basal, si es necesario ajustar ADOs

9h	11h	14h	16h	21h	23h
218	259	195	253	176	246

↓ Repaglinida +
Metformina =



9h	11h	14h	16h	21h	23h
119	164	104	172	91	148

8- Taxista de 57 años, DM2 de 7 años de evolución.

Tratamiento= Repaglinida 1mg 1-1-1 + Metformina 850 ½ - 0 - ½

No síntomas de insulinopenia. Retinopatía fotocoagulada

HbA1c= 10%. IMC= 35 Kg/m² (Peso= 100 Kg)

9h	11h	14h	16h	20-22h	22-24h
301	329	263	297	256	296

¿↑ dosis máximas ADOs + Levemir 20 U nocturna + Dieta y ejercicio?

Retirar Repaglinida y mantener Metformina (↑ dosis)

Bifásica con análogo de rápida (NovoMix 30) 0.3 U/Kg/d= 30 U/d ▶ 20-0-10 U

Variabilidad o flexibilidad horaria

>12h entre inyecciones

Hipoglucemia o Variabilidad con NPH

Terapia bolus-basal

50% análogo de retardada

+

50% análogo de rápida / 3

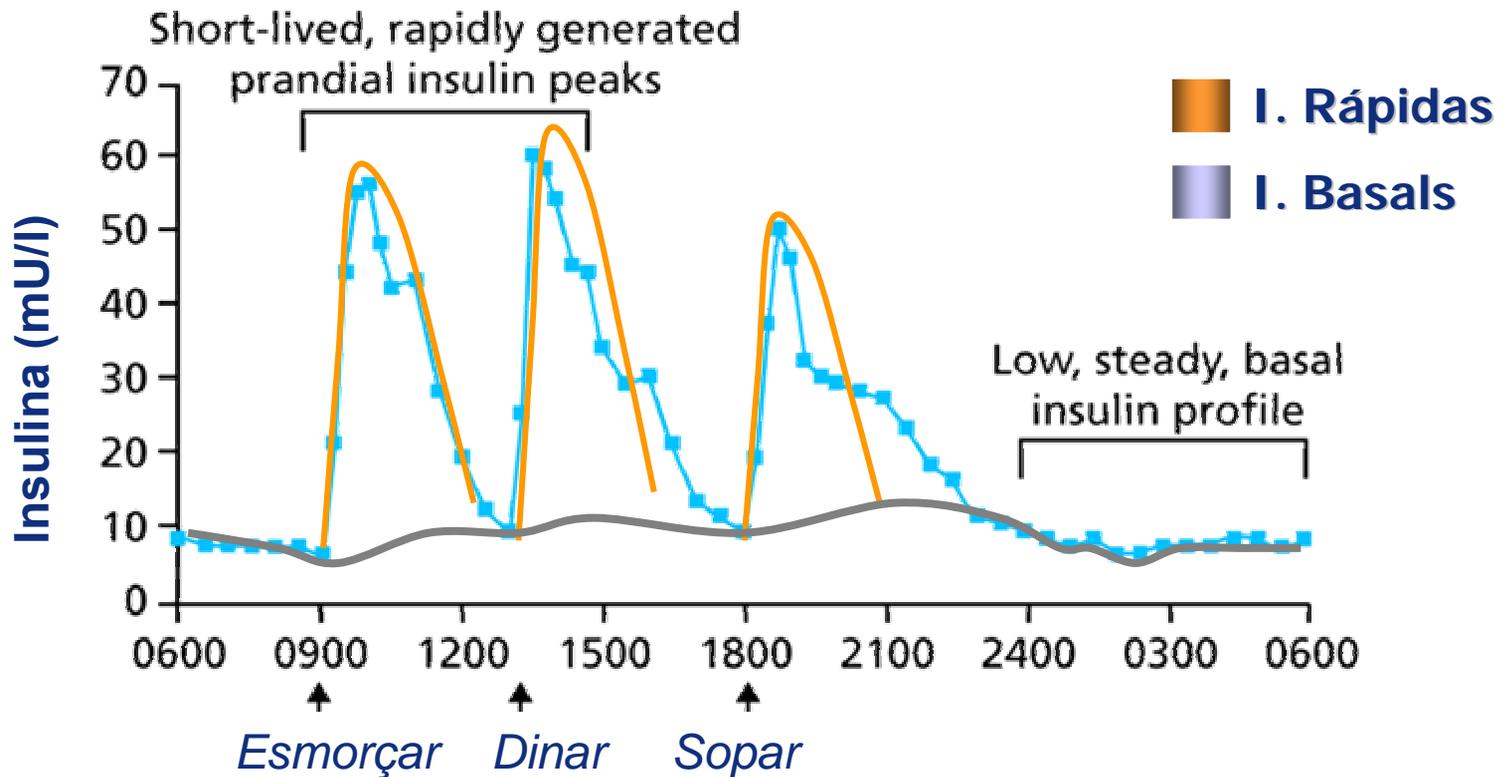
antes de cada comida principal

Estudio PREFER. Liebl et al. Diabetologia 2006

Objetivo: imitar a pâncreas sano

50% de dosis diaria (dividida entre 3 comidas)

50% de dosis diaria en única dosis



9- Jubilado de 67 años, diagnosticado de DM2 hace 9 años.

Insulinizado hace 1 año por mal control con ADOs (HbA1c: 8,8%).

Actualmente Levemir® 31 U antes de la cena + Dianben 850 1-0-1.

HbA1c= 7,3%. Microalbuminuria= 98mg/24h. Retinopatía proliferativa fotocoagulada

Perfiles glucémicos:

91	206	171	213	176	225
118	201	169	198	166	226
113	211	147	189	170	243

Factores limitantes para alcanzar objetivo de control ≈

Evitar riesgo de hipoglucemias:

Edad

Enfermedad cardio-cerebrovascular

Retinopatía proliferativa

NRP autonómica como

hipoglucemias asintomáticas

Análisis de perfil glucémico:

Hipoglucemias, Variabilidad glucemias capilares de la misma hora, Horarios,

Tendencia del perfil y Pospandriales

- 1. Mejorar posprandial (+Repaglinida o Rápida antes de comidas)**
- 2. Pasar Levemir a la mañana vs 2 dosis de Levemir (No hipoglucemias)**
- 3. 2 dosis de Bifásica (= dosis \pm 20% ► NovoMix 30 19-0-12 U)**
y mantener Metformina

10- Hombre de 91 años. DM2 desde hace 20 años tratado con Glicacida 80 mg 1-1-1.

HbA1c= 9.5%. IMC= 24 kg/m² (obesidad grado I)
BMN intratorácico normal, función renal normal, facilidad

FIN

¿Añadir Metformina o Glitazona?

¿Insulinización:

BOT vs Monoterapia con análogo de retardada vs 2 dosis de bifásica?

¿No hacer nada hasta tratar hipertiroidismo?

GRACIAS