

ESTRATEGIAS TERAPEUTICAS PARA EL USO DE LA INSULINA EN LA DM 2 Y SUS POSIBLES PROBLEMAS

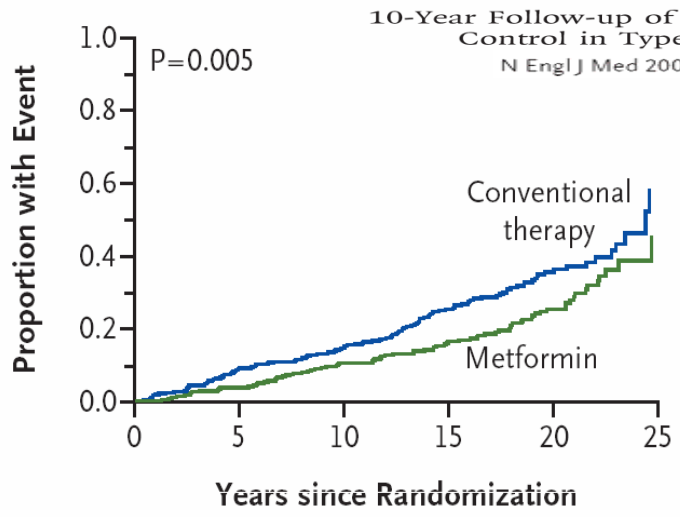


POSE REINO A
UNIDAD DE PLURIPATOLOXÍA E IDADE AVANZADA
COMPLEXO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO
SANTIAGO DE COMPOSTELA

- DESDE LA INSULINA HUMANA A LOS ANÁLOGOS
- ANÁLOGOS FRENTE A INSULINA HUMANA
- COMO INICIAR Y CONTROLAR EL TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS
- SEGURIDAD CON ANÁLOGOS
- CONCLUSIONES

- DESDE LA INSULINA HUMANA A LOS ANÁLOGOS
- ANÁLOGOS FRENTE A INSULINA HUMANA
- COMO INICIAR Y CONTROLAR EL TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS
- SEGURIDAD CON ANÁLOGOS
- CONCLUSIONES

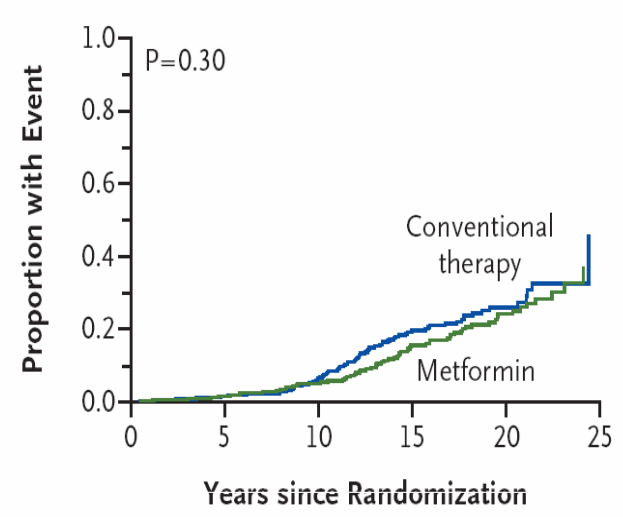
D Myocardial Infarction



No. at Risk

	0	5	10	15	20	25
Conventional therapy	411	360	311	213	95	4
Metformin	342	317	274	214	106	16

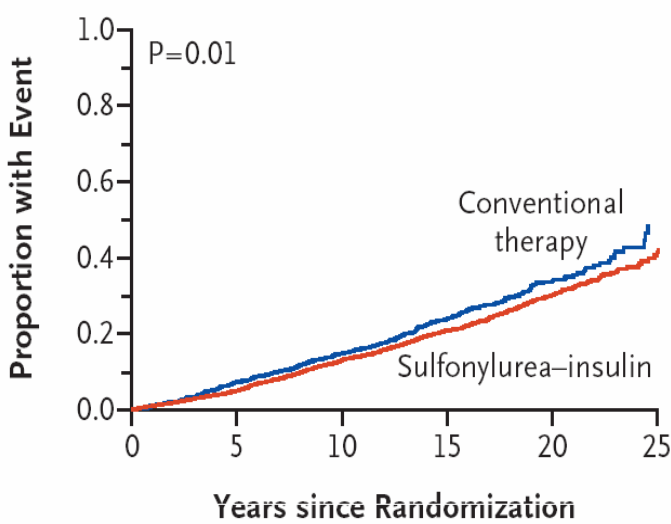
F Microvascular Disease



No. at Risk

	0	5	10	15	20	25
Conventional therapy	411	377	316	186	72	2
Metformin	342	319	278	197	92	16

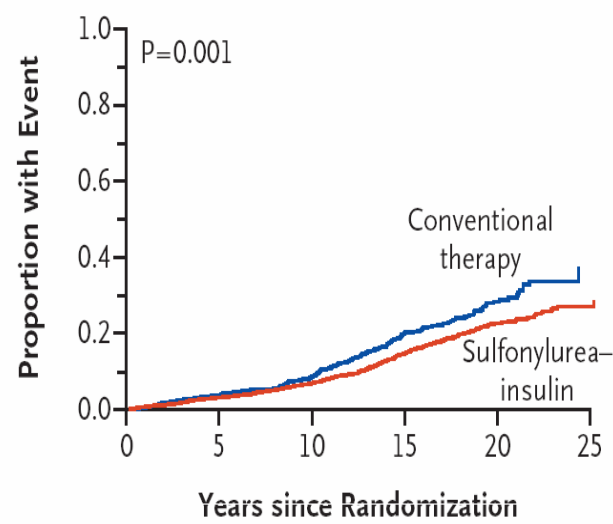
C Myocardial Infarction



No. at Risk

	0	5	10	15	20	25
Conventional therapy	1138	1013	857	578	221	20
Sulfonyleurea-insulin	2729	2488	2097	1459	577	66

E Microvascular Disease



No. at Risk

	0	5	10	15	20	25
Conventional therapy	1138	1018	844	508	172	13
Sulfonyleurea-insulin	2729	2465	2076	1368	488	53

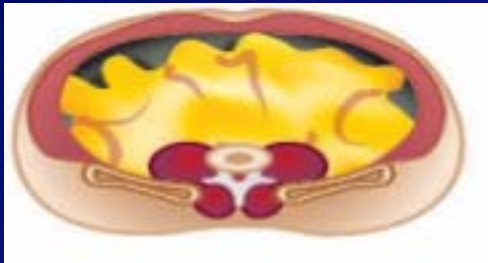
40 AÑOS DE INSULINOTERAPIA



1965	Insulinas NPH y rápida Porcinas	Variabilidad Hipoglucemias Ganancia de peso	Margen terapéutico: - muy escaso Resultados: - muy limitados - inconsistentes
1990	Insulinas NPH y rápida Humanas	Variabilidad Hipoglucemias Ganancia de peso	Margen terapéutico: - muy escaso Resultados: - limitados - inconsistentes
2005	Análogos Detemir, Glargina, Aspart, Lispro	Menor variabilidad Menos hipoglucemias (desaparición graves) Sin ganancia de peso (Detemir)	Margen terapéutico: - más amplio Resultados: - mejores - predecibles



REDUCCIÓN DE LA GRASA VISCERAL CON UN 5-10% DE PÉRDIDA DE PESO



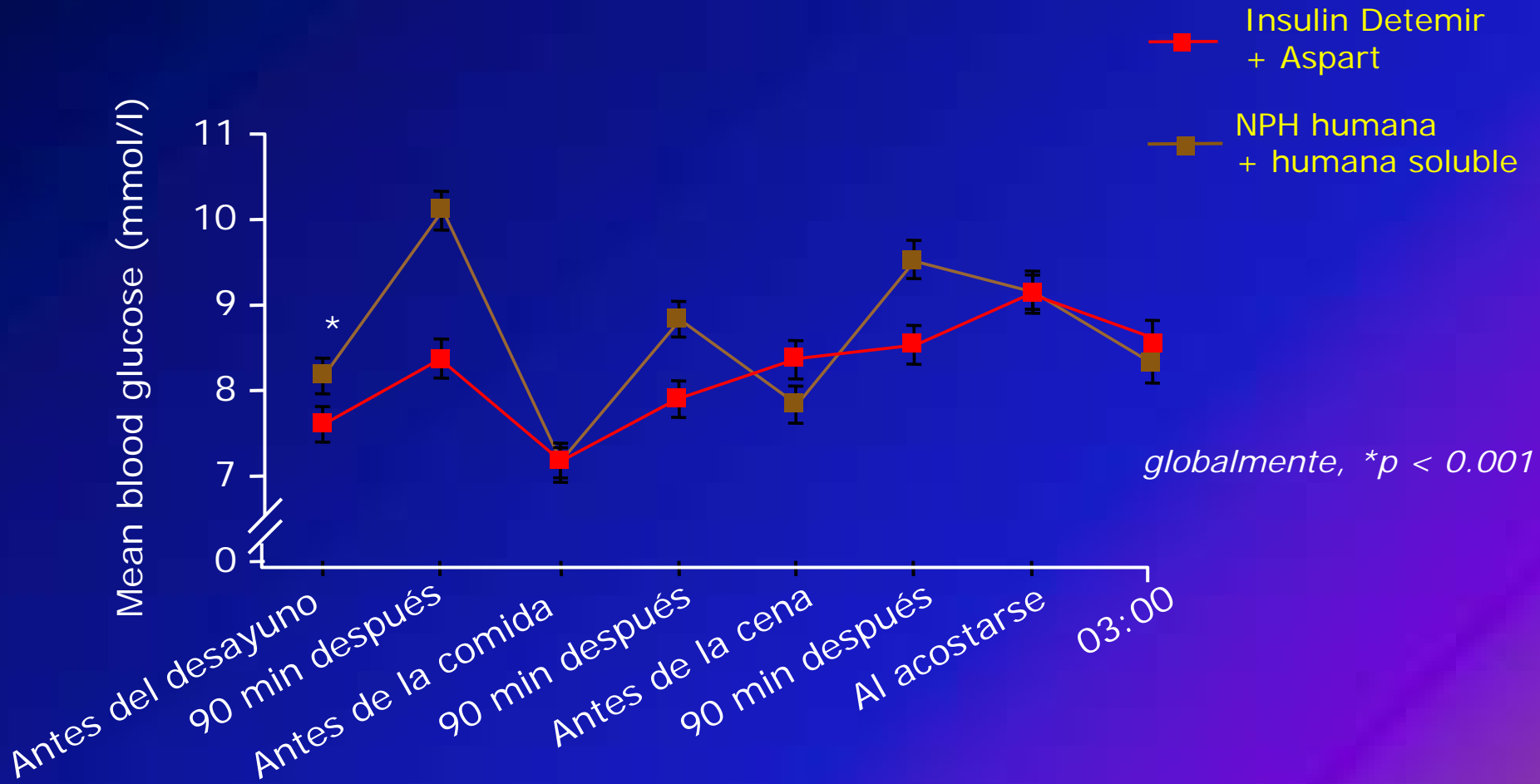
UN 5-10% DE PÉRDIDA DE PESO PUEDE RESULTAR EN UNA SUSTANCIAL PÉRDIDA DE GRASA (~30%) Y SE ASOCIA CON UNA SIGNIFICATIVA MEJORÍA EN EL PERFIL DE RIESGO VASCULAR

ALGUNOS DE LOS BENEFICIOS DE LOS ANÁLOGOS

- Mejor control glucémico
- Menos riesgo de hipoglucemias
- Menor variabilidad
- Menor ganancia de peso
- Comodidad en la administración

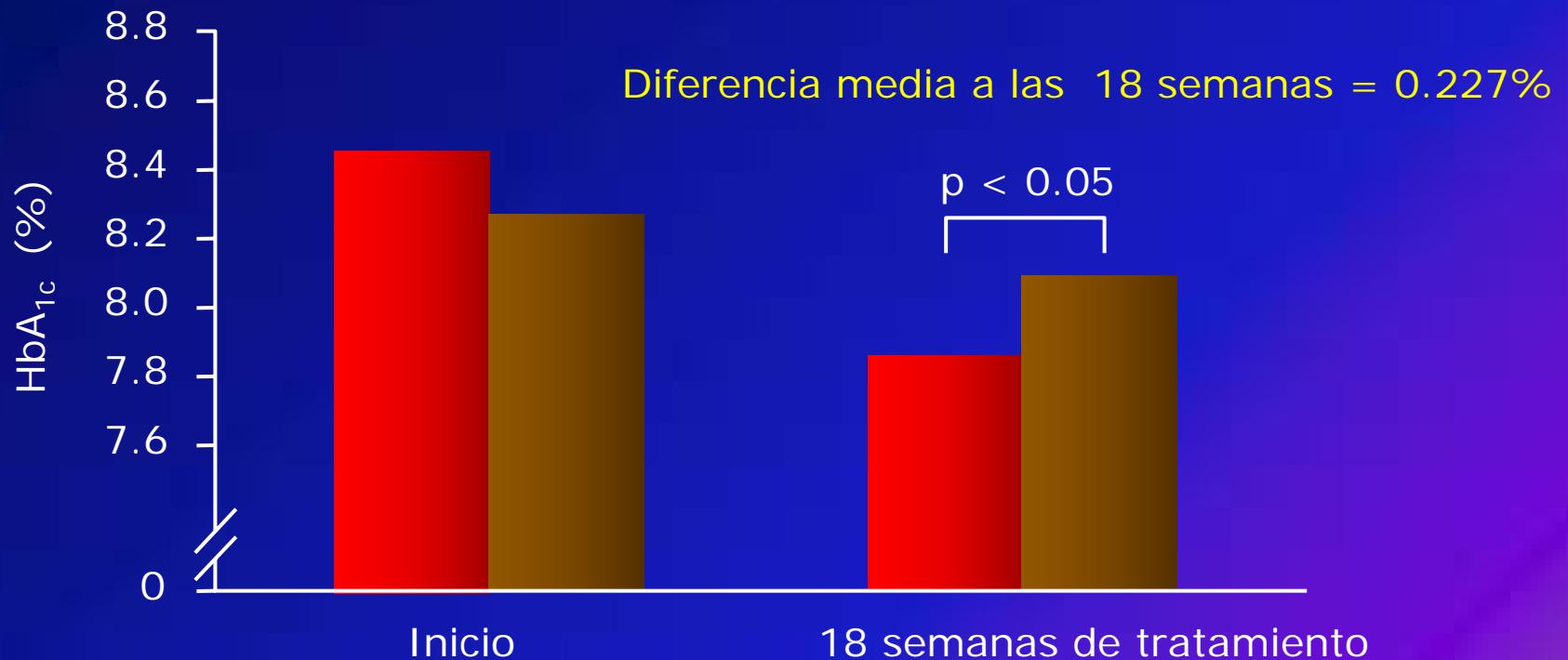
- DESDE LA INSULINA HUMANA A LOS ANÁLOGOS
- ANÁLOGOS FRENTE A INSULINA HUMANA
- COMO INICIAR Y CONTROLAR EL TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS
- SEGURIDAD CON ANÁLOGOS
- CONCLUSIONES

ANÁLOGO VERSUS INSULINA HUMANA EN TERAPIA BOLO-BASAL: PERFILES DE 8 PUNTOS

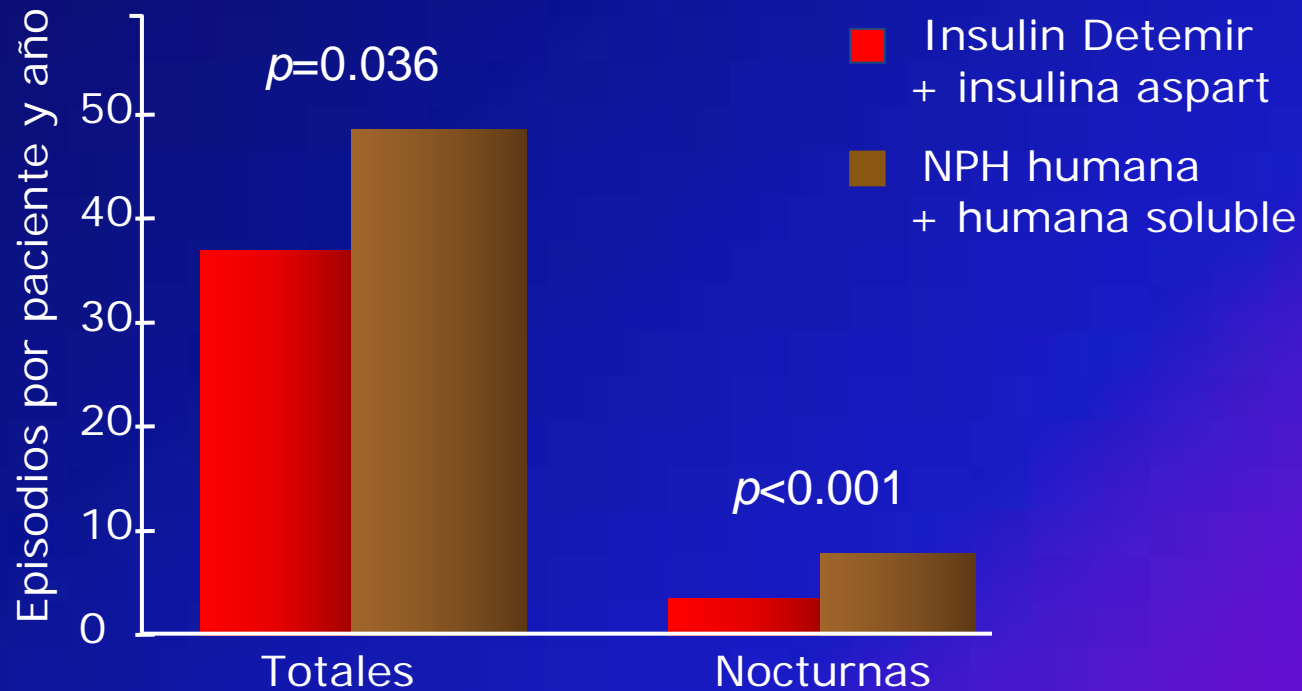


ANÁLOGO VS. INSULINA HUMANA EN TERAPIA BOLOBASAL: HbA_{1c}

- Insulin Detemir + Aspart
- NPH humana + humana soluble

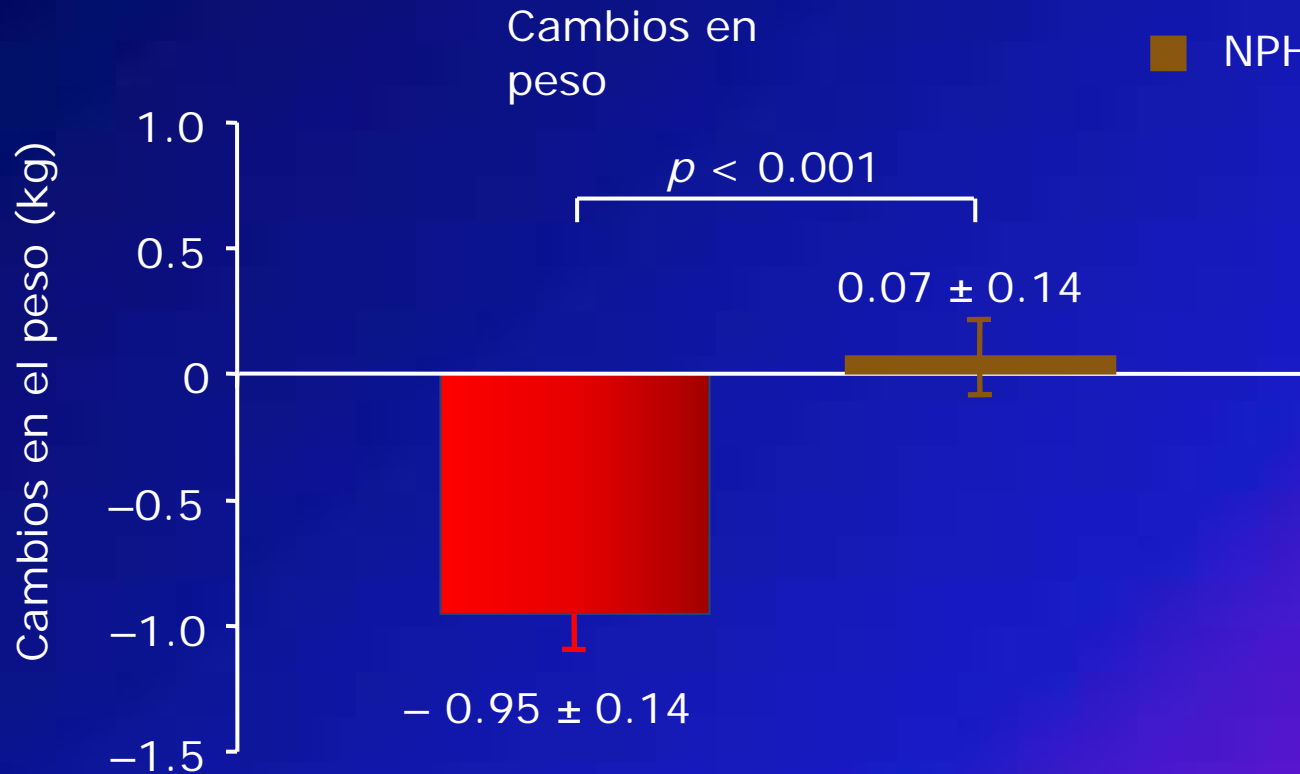


ANÁLOGOS VERSUS INSULINA HUMANA EN TERAPIA BOLO-BASAL: HIPOGLUCEMIA



SIN AUMENTO DE PESO

- Insulina detemir + insulina aspart
- NPH + insulina humana



TIPOS DE INSULINA DISPONIBLES

- Insulinas rápidas
 - Regular
 - Lispro
 - Aspart
 - Glulisina
- Insulinas de acción intermedia (NPH/NPL)
- Insulinas de acción prolongada
 - Glargina
 - Detemir
- Mezclas
 - Regular 30% + NPH 70%
 - Regular 50 % + NPH 50%
 - Lispro 25% + NPL 75%
 - Lispro 50% + NPL 50%
 - Aspart 30% + Aspart-protamina 70%

INSULINAS DISPONIBLES

Análogos

Tipo	Inicio de acción	Pico máximo	Duración
Ultrarrápidas			
Aspart	10-20 min	1-3h	3-5h
Lispro	15 min	60- 90 min	2-5h
Glulisina	10-20 min	30-60 min	2-5h
Rápida			
Rápida (regular)	10-30 min	1-4 h	5-6h (o más)
Intermedias			
NPH	1-2 h	4-8 h	14-20h
NPL (Lispro protamina)	1-2 h	6 h	14-20h
Mezclas			
Aspart + Aspart protamina	15 min		16-20h
Lispro + NPL	15 min		14-20h
Rapida + NPH	30 min	2-8h	16-20 h
Lentas/prolongadas			
Glargina	1-2 h	Sin pico	24-26h
Detemir	1-2 h	Sin pico	16-20h

INDICACIONES DE INSULINIZACION

- Mal control de glucemia basal >3.9 mmol/l, 250 mg/dl) o niveles de glucosa al azar >16.7 mmol/l (300 mg/dl) o $HbA_{1C} > 10\%$ o
- Cetonuria o
- Paciente sintomático: polidipsia, poliuria, adelgazamiento
 - Se aconseja: cambio de estilo de vida+insulina.
 - Algunos corresponden a DM1, no diagnosticada

El tratamiento puede ser **reversible**

INDICACIONES DE LA INSULINIZACIÓN DEFINITIVA

- **Pacientes con fracaso primario a los hipoglucemiantes orales**
- **Pacientes de nuevo diagnóstico en los que se evidencie agotamiento de las reservas endógenas de insulina**
- **Diabetes mal controlada con dieta y fármacos orales a la dosis máxima recomendada, al menos, durante 3-4 semanas (fracaso secundario a la terapia oral)**
- **Contraindicaciones para el uso de antidiabéticos orales**

- DESDE LA INSULINA HUMANA A LOS ANÁLOGOS
- ANÁLOGOS FRENTE A INSULINA HUMANA
- COMO INICIAR Y CONTROLAR EL TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS
- SEGURIDAD CON ANÁLOGOS
- CONCLUSIONES

Paso 1

Al realizar el Diagnostico :
Cambio de estilo + metformina

Paso 2

Cambio de estilo+ metformina + Insulina basal

Cambio de estilo+ metformina + sulfonilurea

Cambio de estilo+metformina + pioglitazona

No hipoglucemia
Edemas/IC
Fracturas

Cambio de estilo+metformina + GLP-1 agonistas

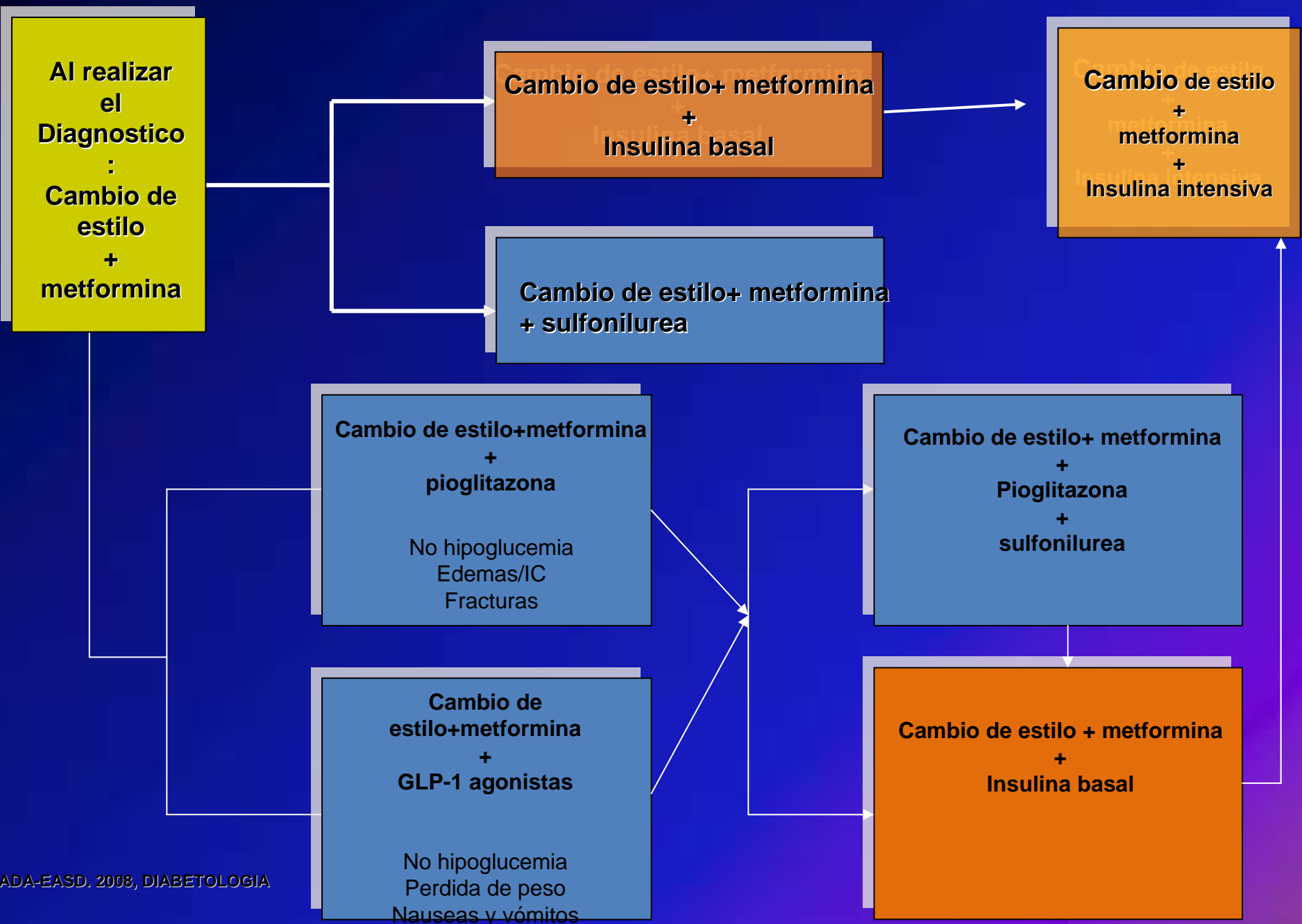
No hipoglucemia
Perdida de peso
Nauseas y vómitos

Paso 3

Cambio de estilo + metformina + Insulina intensiva

Cambio de estilo+ metformina + Pioglitazona + sulfonilurea

Cambio de estilo + metformina + Insulina basal



INSULINOTERAPIA EN LA DM TIPO 2

HbA_{1c} >7,5%

Pese a dieta y dosis máximas de fármacos orales



HbA_{1c}
no demasiado alta



HbA_{1c}
elevada



flexibilidad de comidas



Insulina basal
nocturna
+
ADOs



2 Mezclas
bifásicas
desayuno y cena

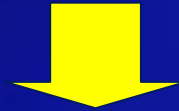


Terapia bolo basal
con
multidosis

4 T STUDY. Holman *et al.* *NEJM* 2009; 361:1736-47: similar control con menos hipoglucemias y ganancia de peso con Insulina basal nocturna

INICIO

HbA1c > 7-7,5%

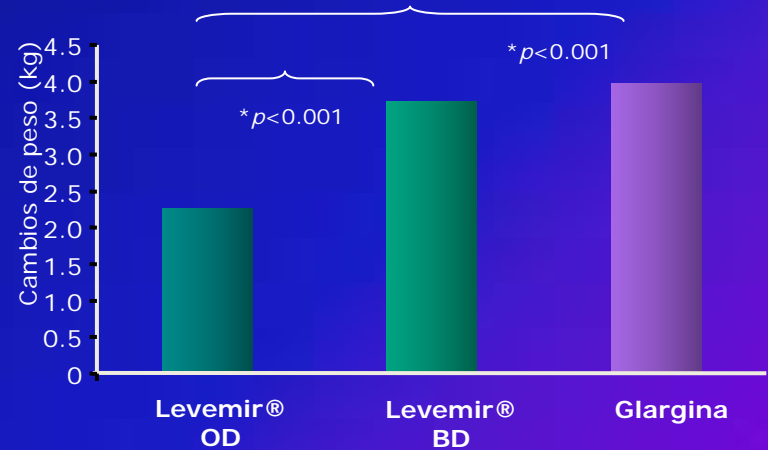
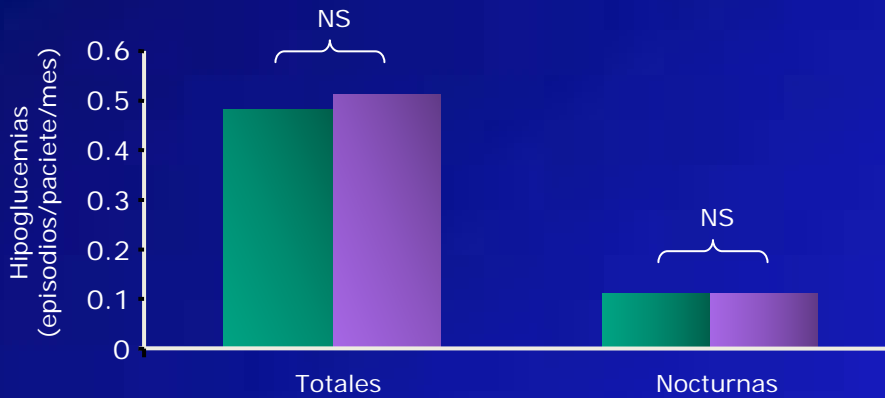
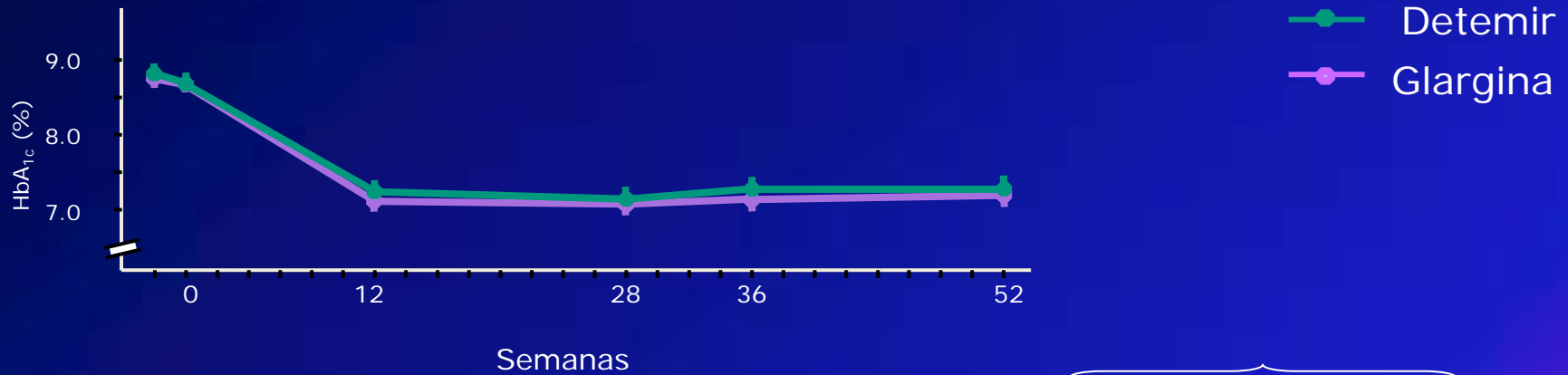


0.2U/kg
Antes de acostarse

Análogo Basal
+ ADOs

- Reajustar secretagogos
- Mantener metformina
- Suspender glitazonas?

DETEMIR VS GLARGINA



AJUSTE DE DOSIS

- autoajuste (paciente)
- Glucemia media de 3 días:
 - >110mg/dl + 2 U
 - <80mg/dl - 2 U

- Ajuste por personal sanitario
 - >180 mg/dl + 8 U
 - 160-180 mg/dl + 6 U
 - 145-160 mg/dl + 4 U
 - 110-145 mg/dl + 2 U
 - 55-70 mg/dl - 2 U
 - <55 mg/dl - 4 U

AUTOCONTROLES

- En la fase de ajuste de dosis **autocontroles deberían hacerse al diario o casi a diario**
- Con un buen control se puede espaciar
- Pacientes tratados con insulina basal nocturna → **al menos deben de tener glucemia basal**

OPCIONES DE INTENSIFICACIÓN

Perfiles de seis puntos y actuar en consecuencia

Mezclas fijas (2 ó 3 v/día) paso a paso

- Menos inyecciones
- Más cómodo
- Menos flexible
- Más hipoglucemias (?)

Análogo rápido (1, 2, 3 v/día) paso a paso

- Más inyecciones
- Más exigente
- Más flexible
- Menos hipoglucemias

- DESDE LA INSULINA HUMANA A LOS ANÁLOGOS
- ANÁLOGOS FRENTE A INSULINA HUMANA
- COMO INICIAR Y CONTROLAR EL TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS
- SEGURIDAD CON ANÁLOGOS
- CONCLUSIONES

ESTUDIO DE REGISTRO ALEMÁN

- 127031 PACIENTES 1.63 AÑOS
- ASOCIACIÓN POSITIVA ENTRE CÁNCER Y DOSIS INSULINAS
- INCIDENCIA MÁS BAJA GLARGINA SÓLA 0.85 (0.79-0.93) (<15% vs Insulina humana)
- MORTALIDAD 0.68 (0.65-0.72)
- AJUSTANDO PARA DOSIS:
 - 1.09 (1.00-1.19)-10 U
 - 1.19 (1.10-1.30)-30 UI
 - 1.31 (1.20-1.42)- 50 UI (> 40UI Glarg 13.5% vs 46% IH)
 - 103 eventos con GLAR y 2075 con IH)

ENSAYO CLÍNICO ABIERTO

- 1017 seguidos 5 años, randomizado NPH vs Glargina
- RR CANCER 0.90 (0.64-1.26).
- CA MAMA 0.59 (0.14-2.44) (8 Ca mama)
- Similar progresión de retinopatía

ORIGIN

- (OUTCOME REDUCTION WITH AN INITIAL Glargine Intervention)
- 12.500 pacientes, disglucemia
- GLARGINA vs convencional
- 4 años de seguimiento
- Independent data monitoring Committee.
- NO MAYOR RIESGO DE CA CON GLARGINA.
- Finalización del ensayo en 2011

MENOR INCIDENCIA DE NEOPLASIAS MALIGNAS CON INSULINA DETEMIR QUE CON NPH

Detemir (n 3983)		NPH (n 2661)	
Eventos (n)	Índice de Eventos	Eventos (n)	Índice de Eventos
8	0.36	13	0.92
Peto Odds ratio: 2.53 ($p < 0.05$) Mantel – Haenszel ratio: 2.53 ($p < 0.05$)			

Event rate / 100 years exposure

INCIDENCIA DE NEOPLASIAS MALIGNAS CON DETEMIR FRENTE A GLARGINA

Neoplasias Malignas	Detemir (n=1219)		Glargina (n=830)	
	Eventos (n=8)	Event rate (0.87)	Eventos (n=8)	Event rate (1.27)
Breast	1	0.11	3	0.48
Bladder	2	0.22	0	0
Skin	2	0.22	1	0.16
Colon	0	0	1	0.16
Lung	1	0.11	2	0.32
Prostate gland	1	0.11	0	0
Pancreas	1	0.11	1	0.16

Peto Odds ratio: 1.36 ($p=ns$)
Mantel – Haenszel ratio: 1.32 ($p=ns$)

Event rate / 100 years exposure

NINGUNA AGENCIA DE
SEGURIDAD DEL
MEDICAMENTO HA
DIVULGADO UNA
ADVERTENCIA DE SEGURIDAD
FRENTE A NINGÚN ANÁLOGO
DE INSULINA

- DESDE LA INSULINA HUMANA A LOS ANÁLOGOS
- ANÁLOGOS FRENTE A INSULINA HUMANA
- COMO INICIAR Y CONTROLAR EL TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS
- SEGURIDAD CON ANÁLOGOS
- CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. LOS ANÁLOGOS DE INSULINA HAN SUPUESTO UN IMPORTANTE AVANCE EN EL TTO DE LA DIABETES.
2. LA UTILIZACIÓN DE INSULINA OCUPA UN LUGAR FUNDAMENTAL PARA EL MANEJO DE LA DIABETES DE TIPO 2.
3. ES NECESARIA LA INDIVIDUALIZACIÓN EN CADA PACIENTE PARA ELEGIR LA FORMA DE ADMINISTRACIÓN MÁS ADECUADA, AUNQUE LA INSULINA BASAL ES LA MÁS USADA.
4. LOS ANÁLOGOS SE HAN MOSTRADO SEGUROS EN EL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO DE LA DIABETES