

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

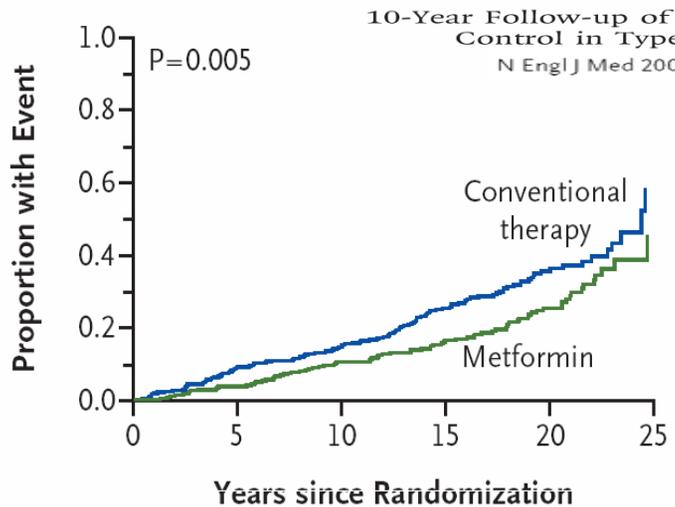


POSE REINO A  
UNIDAD DE PLURIPATOLOXÍA E IDADE AVANZADA  
COMPLEXO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO  
SANTIAGO DE COMPOSTELA

- 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

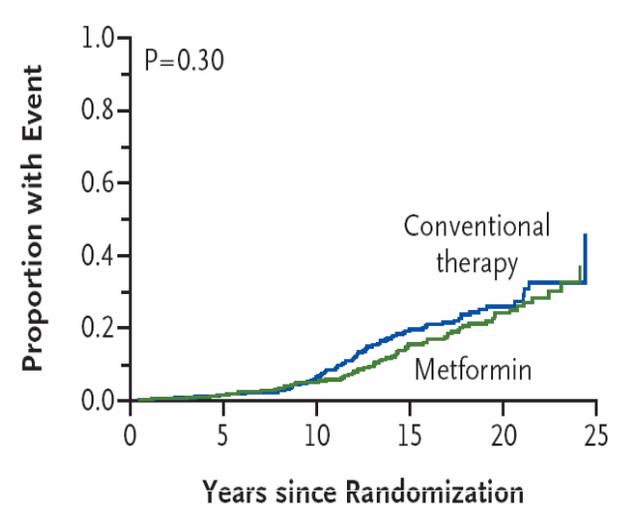
### D Myocardial Infarction



**No. at Risk**

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

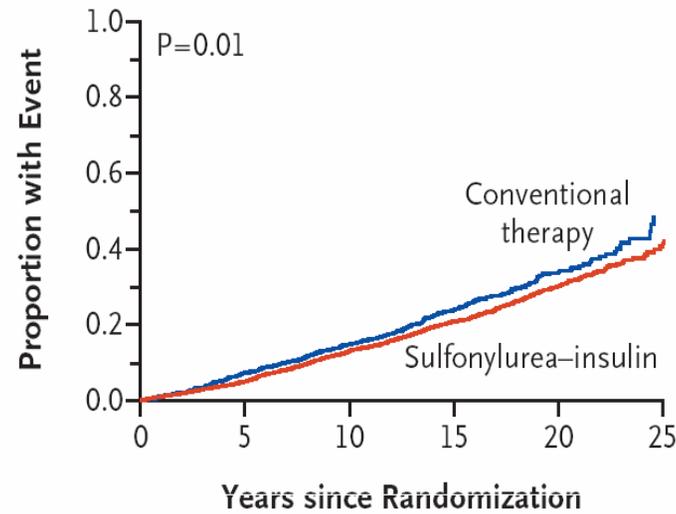
### F Microvascular Disease



**No. at Risk**

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

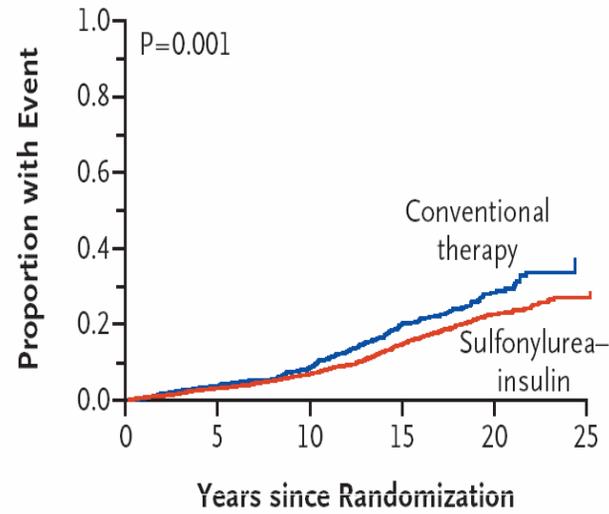
### C Myocardial Infarction



**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

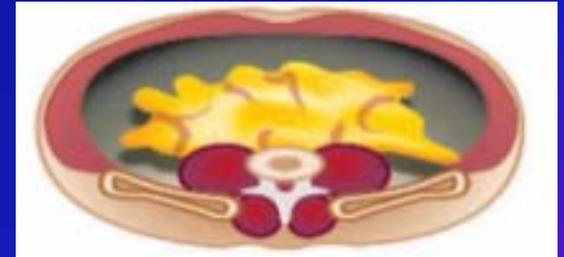
**Resultados:**

- mejores

- predecibles



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



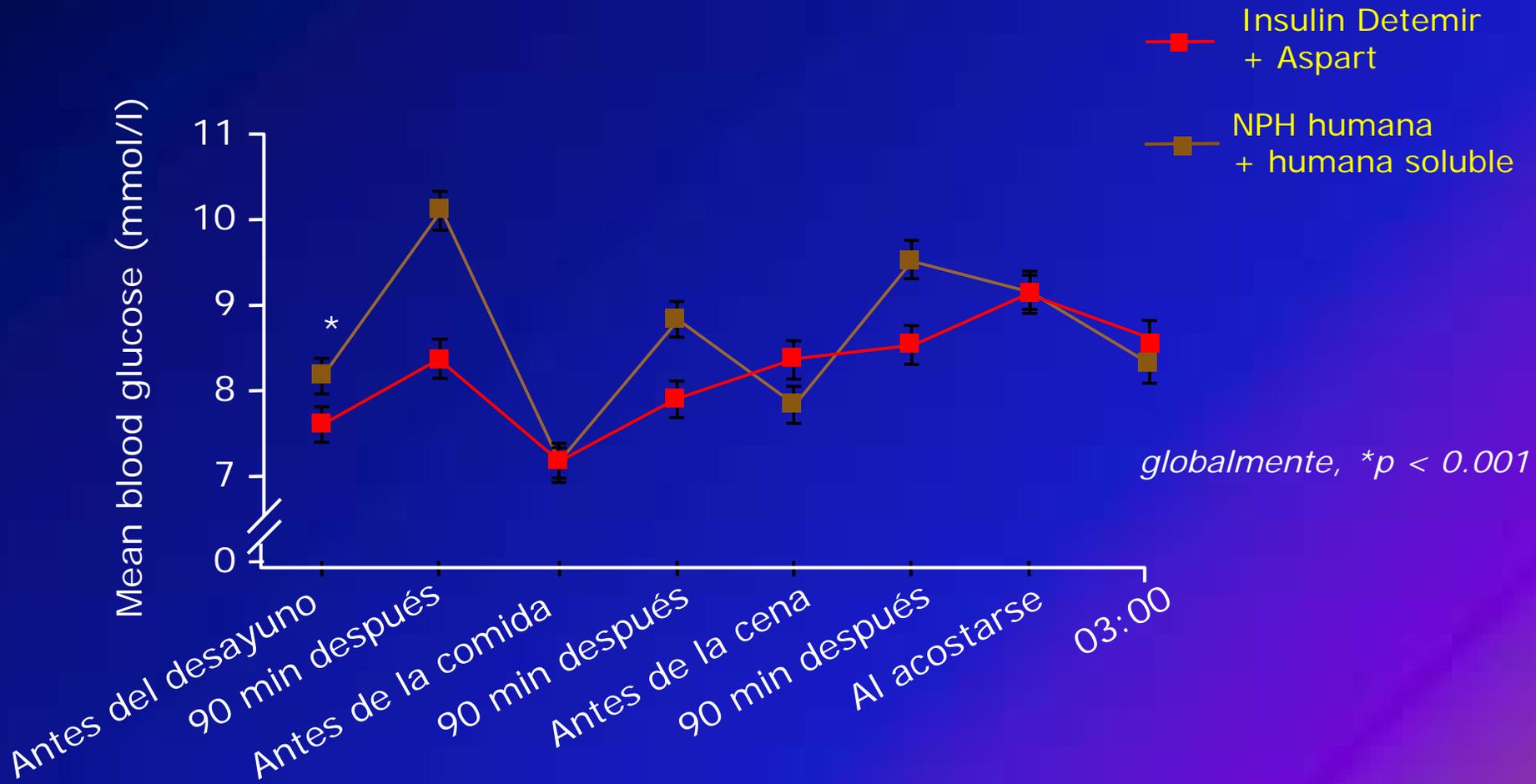
UN 5-10% DE PÉRDIDA DE PESO PUEDE RESULTAR EN UNA SUSTANCIAL PÉRDIDA DE GRASA (~30%) Y SE ASOCIA CON UNA SIGNIFICATIVA MEJORÍA EN EL PERFIL DE RIESGO VASCULAR

# ALGUNOS DE LOS BENEFICIOS DE LOS ANÁLOGOS

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

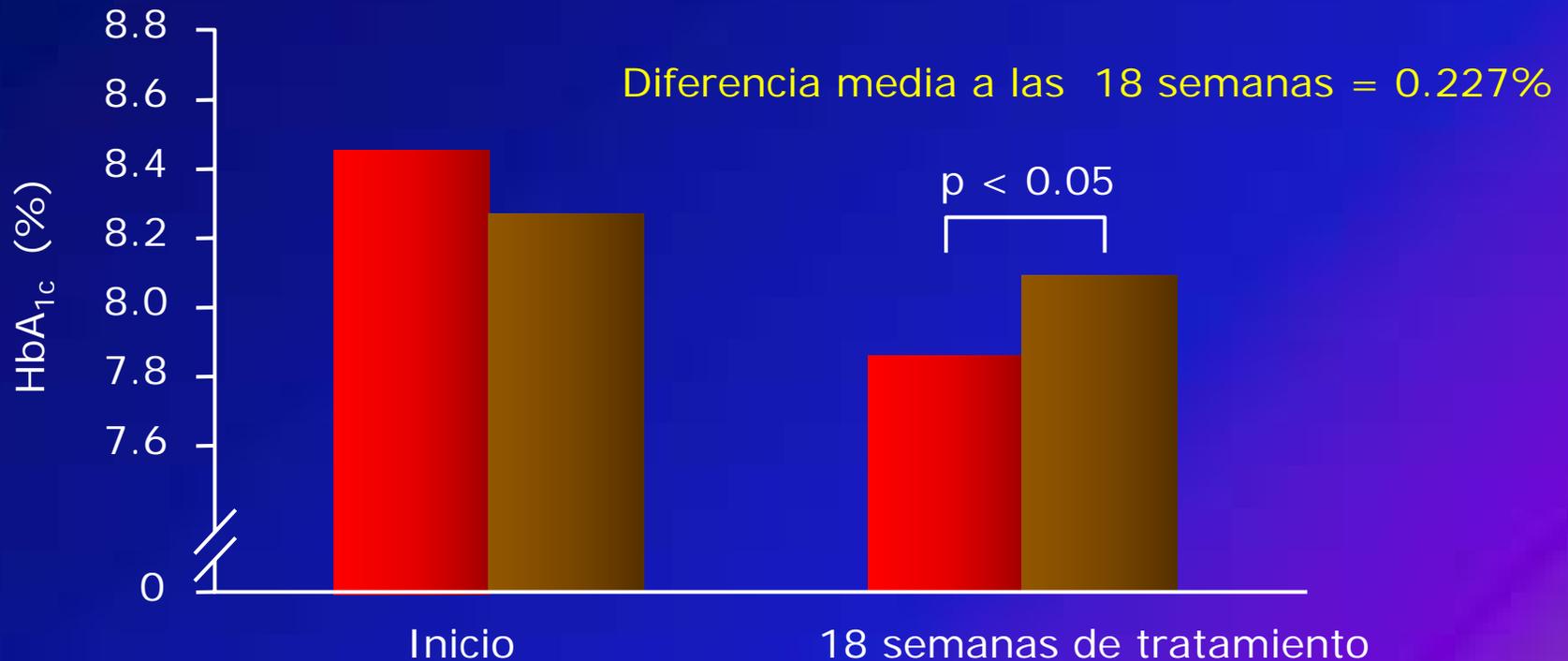
- DESDE LA INSULINA HUMANA A LOS ANÁLOGOS
- ANÁLOGOS FRENTE A INSULINA HUMANA
- COMO INICIAR Y CONTROLAR EL TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS
- SEGURIDAD CON ANÁLOGOS
- CONCLUSIONES

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

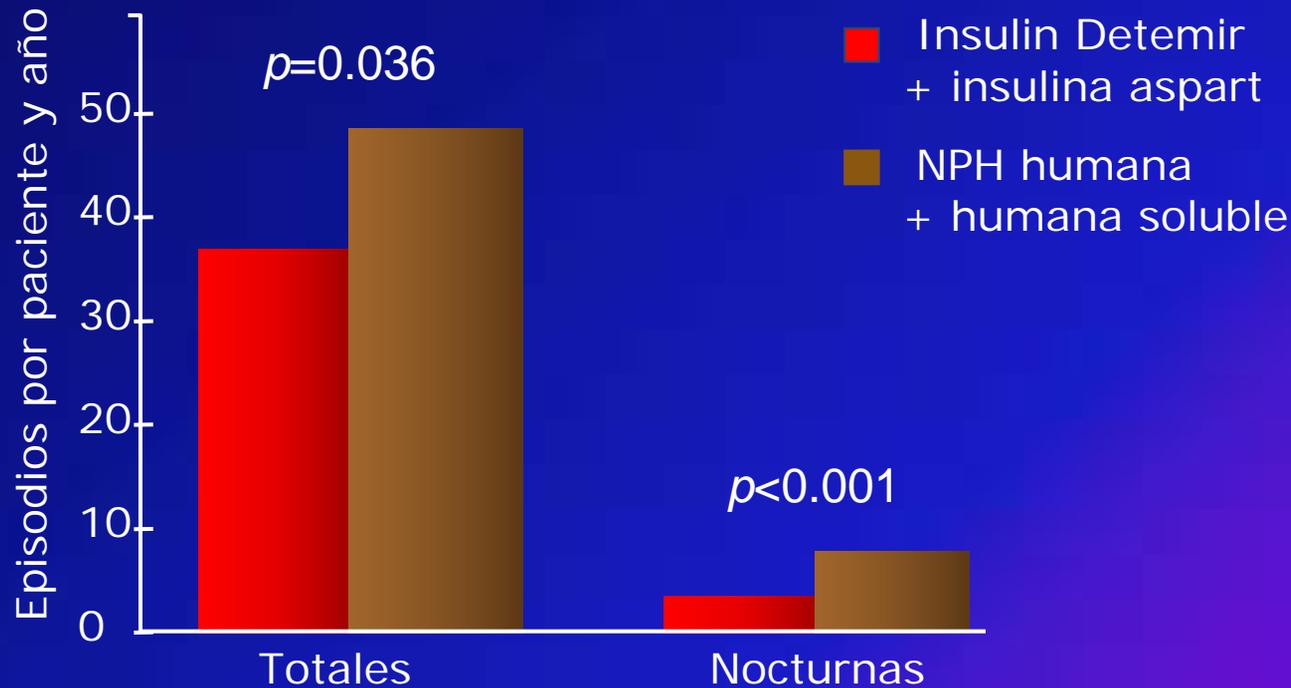


# ANÁLOGO VS. INSULINA HUMANA EN TERAPIA BOLOBASAL: HbA<sub>1c</sub>

- Insulin Detemir + Aspart
- NPH humana + humana soluble

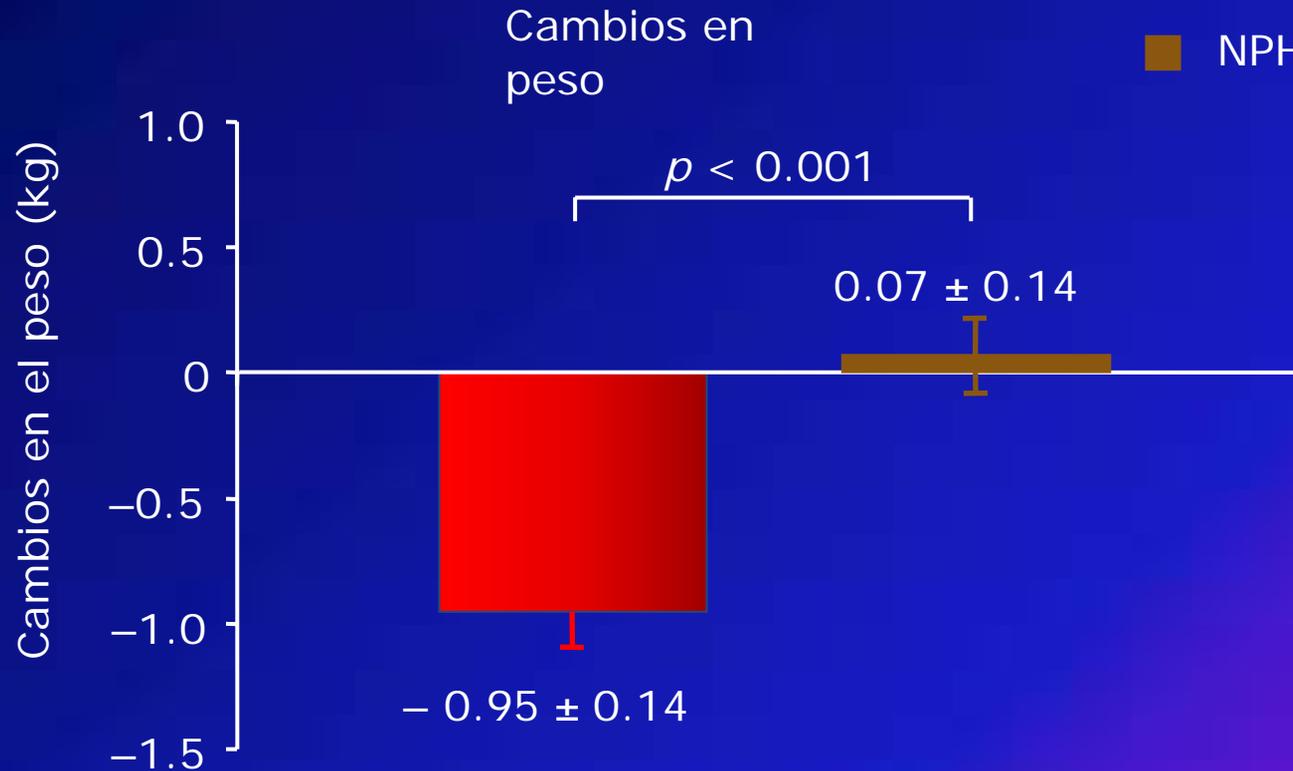


# ANÁLOGOS VERSUS INSULINA HUMANA EN TERAPIA BOLO-BASAL: HIPOGLUCEMIA



# 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     |
|--------------------------------------|------------------|-------------|--------------|
| <b>Ultrarrápidas</b>                 |                  |             |              |
| <b>Aspart</b>                        | 10-20 min        | 1-3h        | 3-5h         |
| <b>Lispro</b>                        | 15 min           | 60- 90 min  | 2-5h         |
| <b>Glulisina</b>                     | 10-20 min        | 30-60 min   | 2-5h         |
| <b>Rápida</b>                        |                  |             |              |
| <b>Rápida (regular)</b>              | 10-30 min        | 1-4 h       | 5-6h (o más) |
| <b>Intermedias</b>                   |                  |             |              |
| <b>NPH</b>                           | 1-2 h            | 4-8 h       | 14-20h       |
| <b>NPL<br/>(Lispro protamina)</b>    | 1-2 h            | 6 h         | 14-20h       |
| <b>Mezclas</b>                       |                  |             |              |
| <b>Aspart + Aspart<br/>protamina</b> | 15 min           |             | 16-20h       |
| <b>Lispro + NPL</b>                  | 15 min           |             | 14-20h       |
| <b>Rapida + NPH</b>                  | 30 min           | 2-8h        | 16-20 h      |
| <b>Lentas/prolongadas</b>            |                  |             |              |
| <b>Glargina</b>                      | 1-2 h            | Sin pico    | 24-26h       |
| <b>Detemir</b>                       | 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

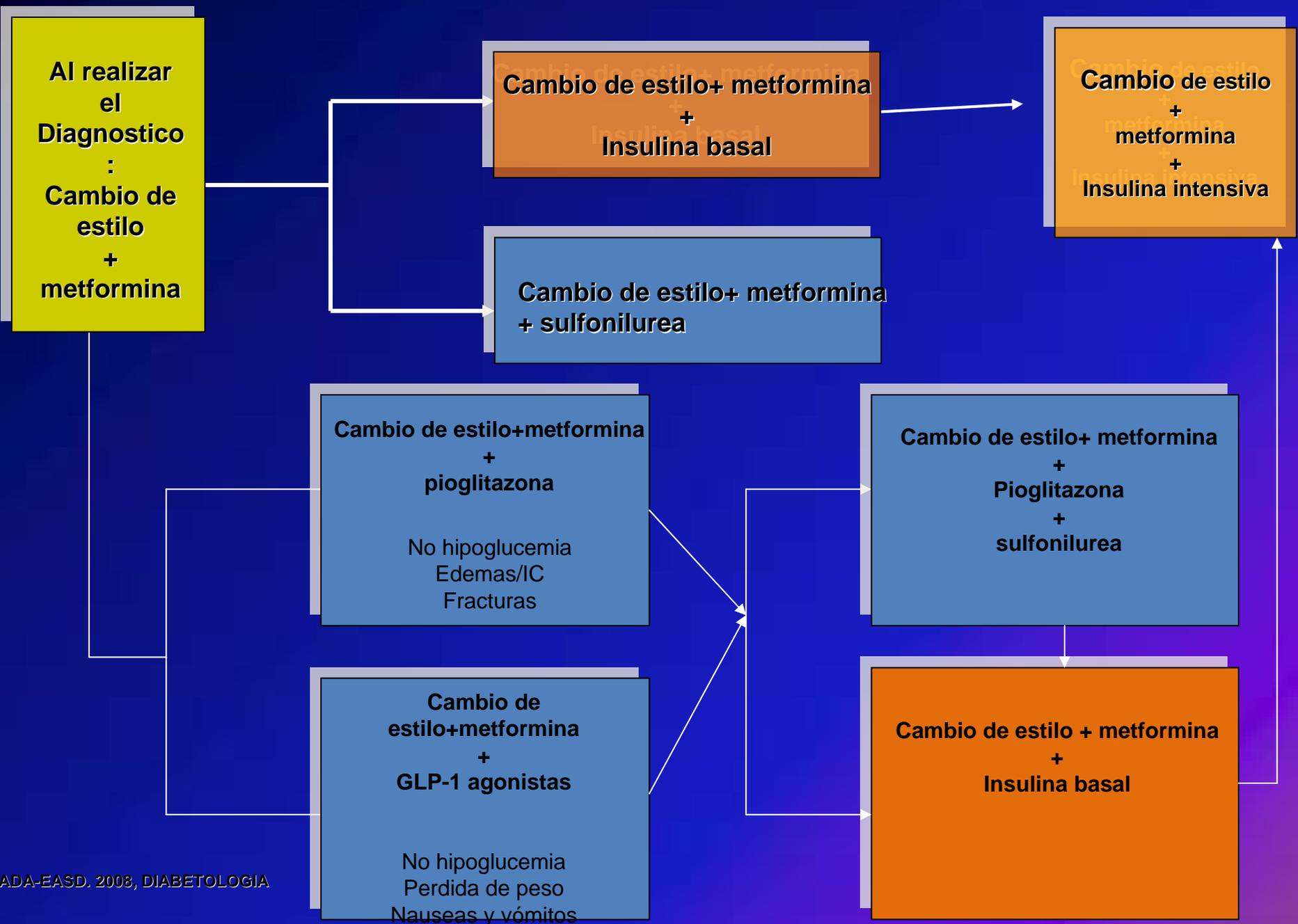
No hipoglucemia  
Perdida de peso  
Nauseas y vómitos

Cambio de estilo+ metformina + Pioglitazona + sulfonilurea

Cambio de estilo + metformina + Insulina basal

# Paso 3

Cambio de estilo + metformina + Insulina intensiva



# INSULINOTERAPIA EN LA DM TIPO 2

HbA<sub>1c</sub> >7,5%

Pese a dieta y dosis máximas de fármacos orales



HbA<sub>1c</sub>  
no demasiado alta



HbA<sub>1c</sub>  
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%

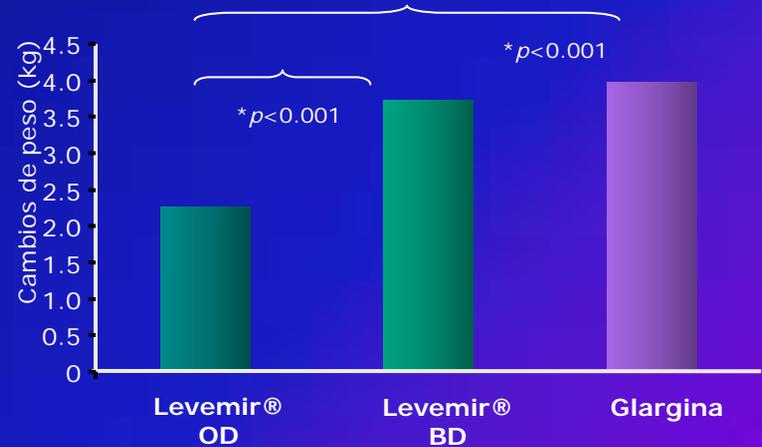
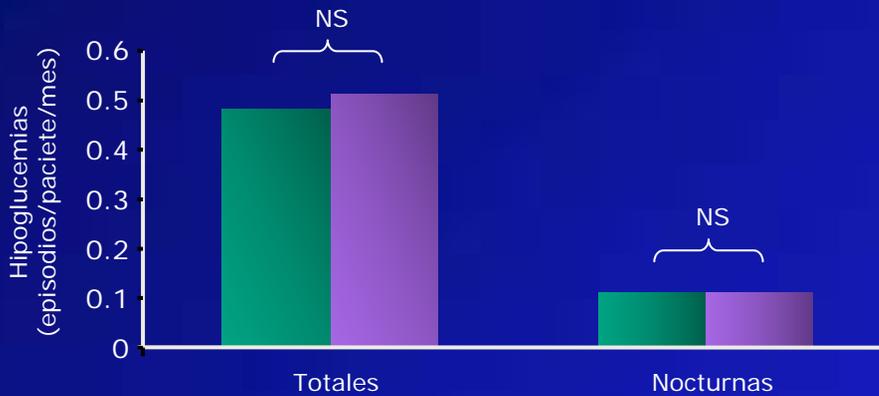
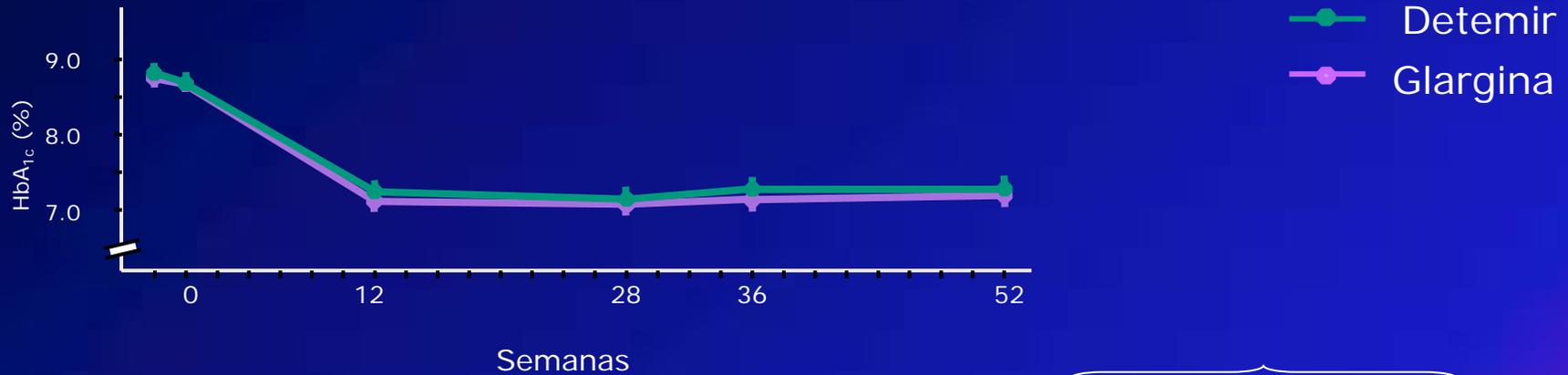


0.2U/kg  
Antes de acostarse

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 ( $p < 0.05$ )<br>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<br>(n=8) | Event rate<br>(0.87) | Eventos<br>(n=8) | Event rate<br>(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