

Taller Insulinoterapia DM2

1. ¿Cuándo? Criterios de insulinización

Hiperglucemia no controlada
con dieta, ejercicio y antidiabéticos orales (ADOs)

¿ Objetivo de control ?

2. ¿Con qué? Tipos de insulina

3. ¿Cómo? Pautas de insulinización

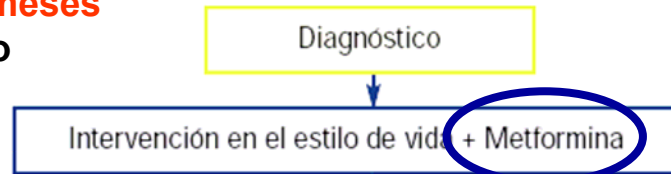
4. Casos clínicos

Inicio de insulinoterapia en DM2

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

Tiempo entre niveles: 2-3 meses
Ajuste de dosis activo

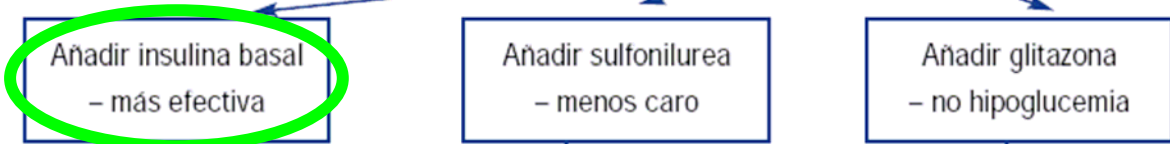
Nivel 1



Objetivo de control = ACTUACIÓN

No ← A1C ≥ 7% → Sí

Nivel 2



Normalidad HbA1c 4-6%

~~Intensificar intervención~~

Beneficio del tto

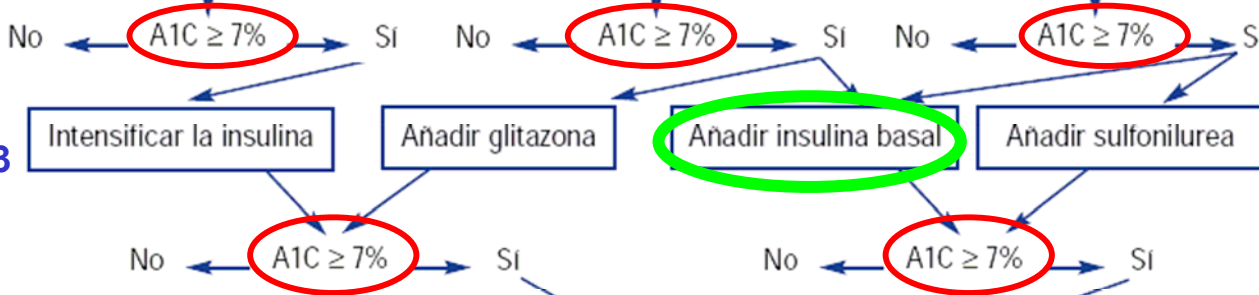
HbA1c inicial

Objetivo final:

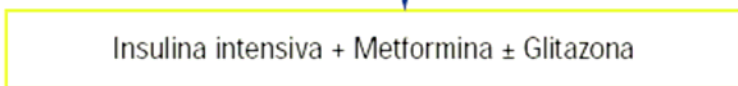
- Normalizar HbA1c

- ↓HbA1c = Prevención

Nivel 3



Nivel 4



Pico máximo= Riesgo de hipoglucemia ► Suplemento

Duración efectiva= Efecto hipoglucemiante

Absorción más rápida = Administración preprandial

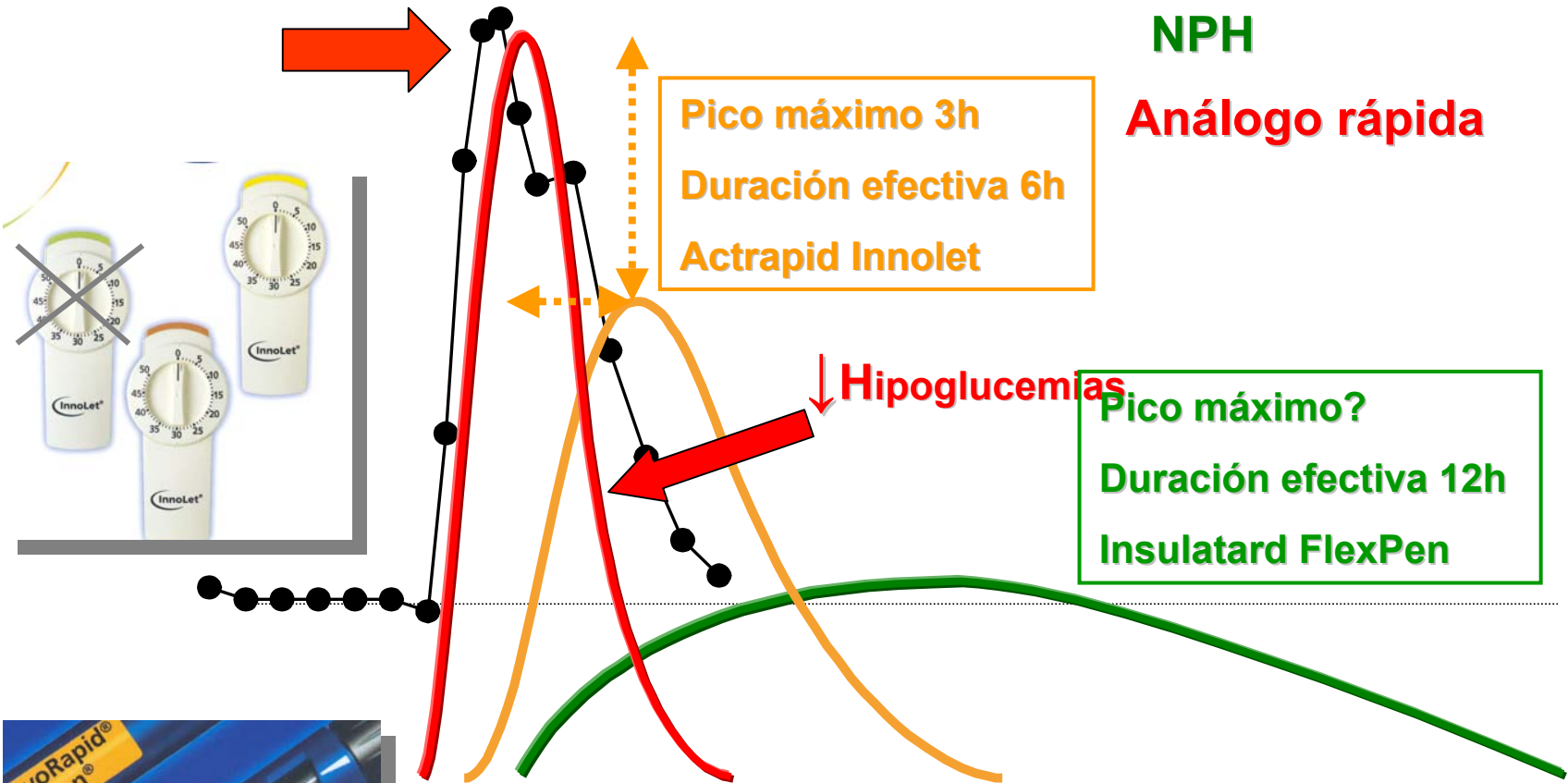
Mejor control de glucemia postprandial

“Pico” normal

Rápida humana

NPH

Análogo rápida



Pico máximo 3h
Duración efectiva 6h
Actrapid Innolet

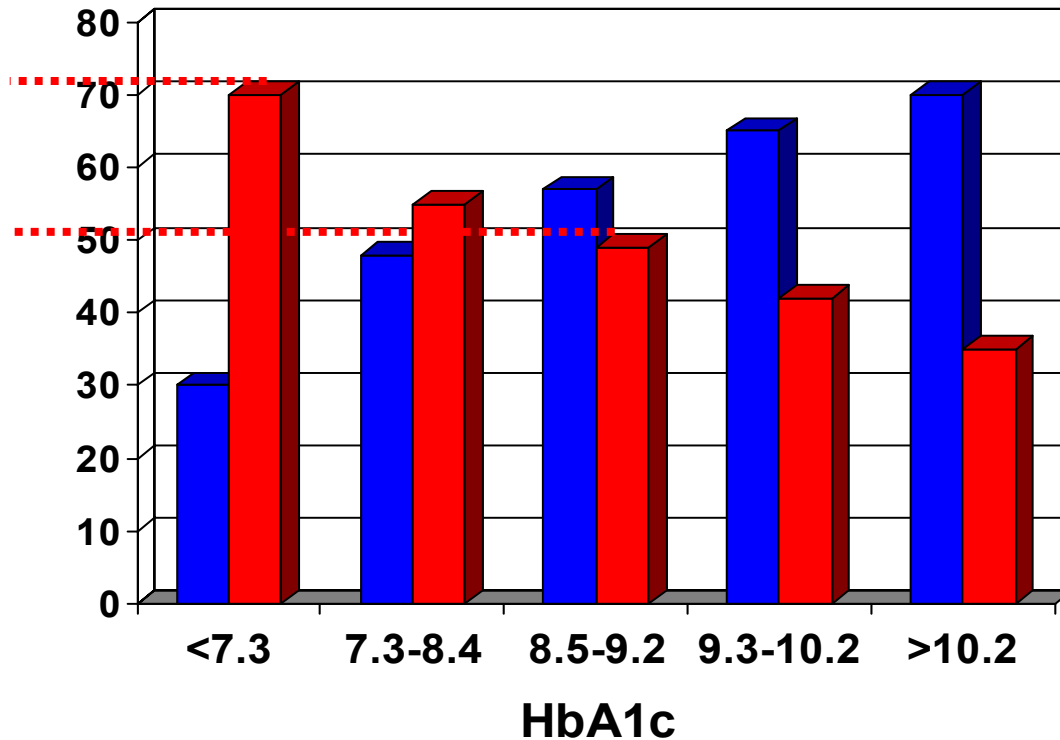
Pico máximo?
Duración efectiva 12h
Insulatard FlexPen

Hipoglucemias

Mezclas o Bifásicas
10, 20, 30, 40 y 50% (rápida)
Mixtard 30 Innolet



Contribución de glucemias pre y postprandiales en los niveles de HbA1c



■ Preprandial 90-130
■ Postprandial <180

Monnier L et al.
Diabetes Care 2003;26:881-885

El control de glucemia postprandial es necesario para alcanzar objetivo de control

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.

Rápida humana **Análogo rápida**

NovoMix 30 vs Mixtard 30

↓ HbA1c + ↓ hipoglucemias

Hermansen et al. Diabetes Care 2002

Boehm et al. Diabet Med 2002



NovoMix 30 vs NPH

HbA1c = hipoglucemias

Christiansen et al. Diab Obes Metab 2003

Hexámeros Dímeros Monómeros
Insulina Aspar: Único análogo que dispone de recomendación positiva en embarazadas
 Estudio ANA 1474. Diabetes Care 2007

30 minutos

Insulina glulisina
Apidra (No niños y adolescentes)

Insulina Aspártica
NovoRapid FlexPen
NovoMix 30 Flexpen

Insulina Lis-pro
Humalog
Humalog Mix 25 / 50

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

Ayunas	Postp. desayuno	Comida	Postp. comida	Cena	Postp. cena
120	199	150	225	145	210

↑ dosis Mixtard 30

↑ % rápida Mixtard 40

NovoMix 30 20-0-10 UI

Ayunas	Postp. desayuno	Comida	Postp. comida	Cena	Postp. cena
115	150	110	155	120	170

¿

Ayunas	Postp. desayuno	Comida	Postp. comida	Cena	Postp. cena
115	150	140	190	135	180

?

Análogo de rápida (único o en mezcla)

1. **Administrar justo antes de ingesta (o después)**
2. **Pico máximo:**
Análogo de rápida 1-1.30h (Rápida humana 2-4h)
 - ▶ **Revisar suplementos**
 - ▶ **Glucemia capilar postprandial a 60-90 minutos**
3. **Duración de acción hipoglucemiante <5h**
4. **NovoMix 30 FlexPen mezclar el doble al estrenarlo**

Insulina inhalada (humana recombinante) EXUBERA® (prandial)

Prescripción restringida a atención especializada

Blister 1mg (=3 UI sc) y 3 mg (=8 UI sc)

0.15 mg/Kg/d repartidas en 3 preprandiales (10 minutos antes)

DM 1 y DM 2 >18 años (No embarazadas)

+ Lipodistrofia severa en punto de inyección

+ Fobia insalvable a la inyección

Espirometría semestral

Retirada del mercado

Contraindicación:

Asma mal controlado, inestable o grave

Enfisema

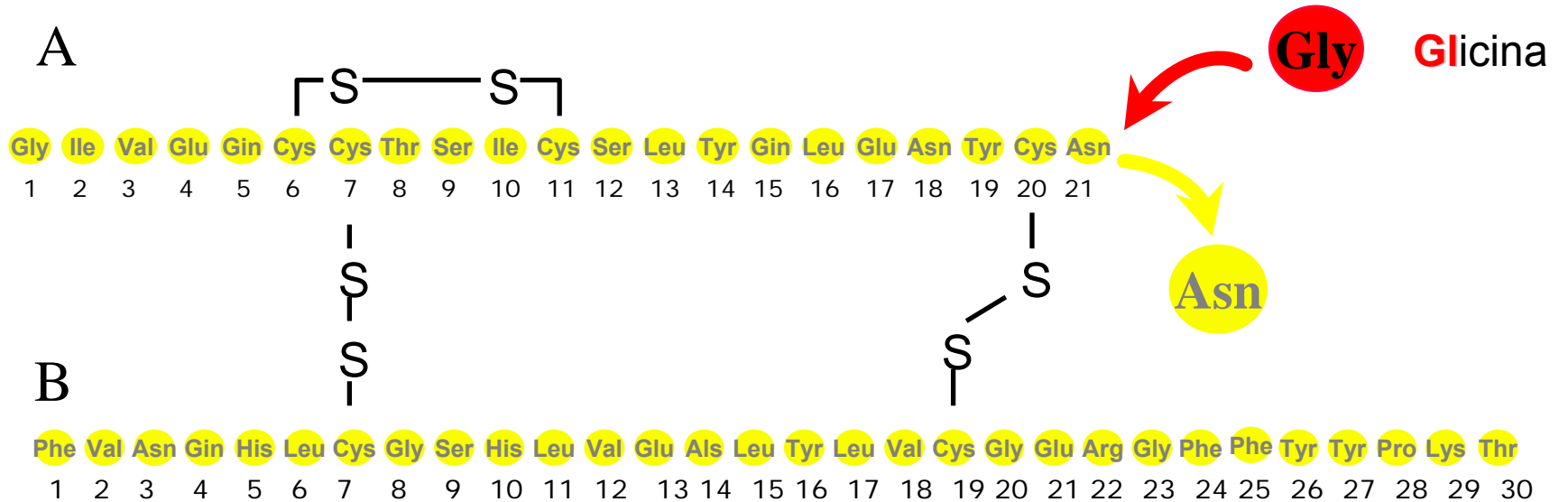
EPOC estadio III y IV de GOLD

Fumadores (>6 meses)

Efectos secundarios: Hipoglucemias, tos...

Glargina (Lantus®)

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



Cambio del punto isoeléctrico (5,4 → 6,7)

2 Argininas en la región C-terminal de cadena B30 + sustitución de Asparragina por Glicina en posición A21

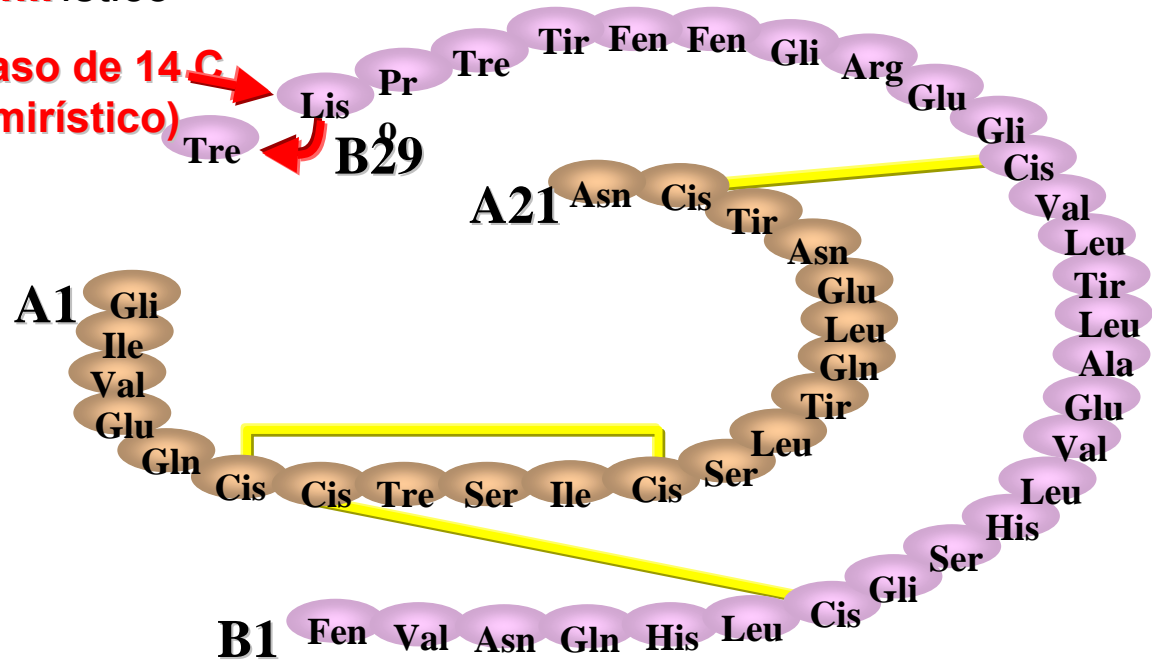
Arg Arg
Arginina Arginina

Soluble a pH= 4 (vial) pero **microprecipita a pH= 7.4 (s.c)**

Detemir (Levemir®)

Des treonina + mirístico

Ácido Graso de 14 C.
(ácido mirístico)



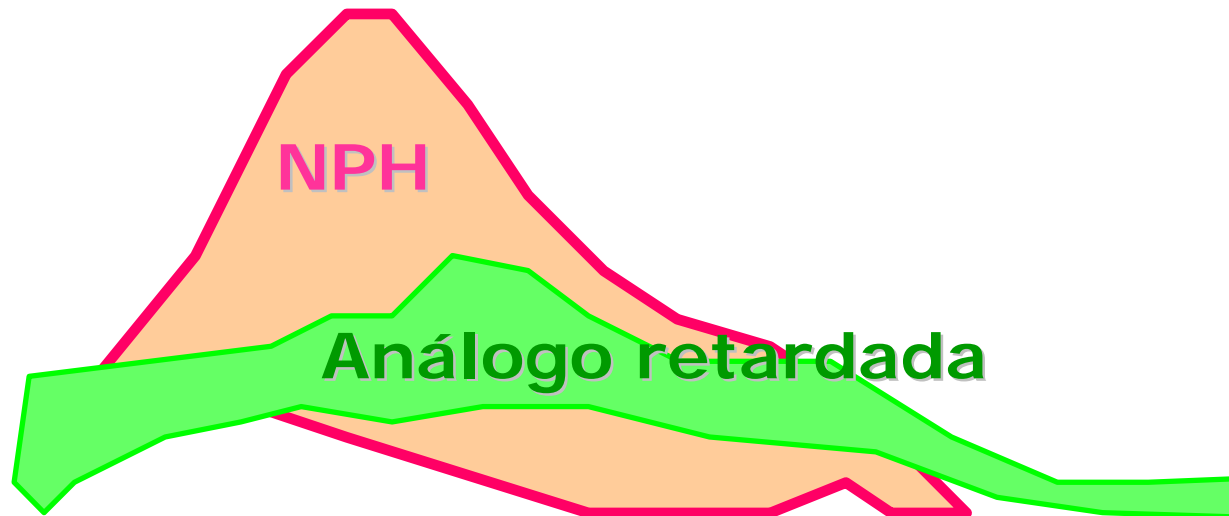
Eliminación de Treonina B30 + ácido mirístico B29.
Unión a **albúmina** en tejido s.c., circulando un 2% libre

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

1. ↑ Reproductibilidad (Variabilidad intrínseca insulina)

↓ **Variabilidad intra-individual**

Límite superior del area= máximo de acción



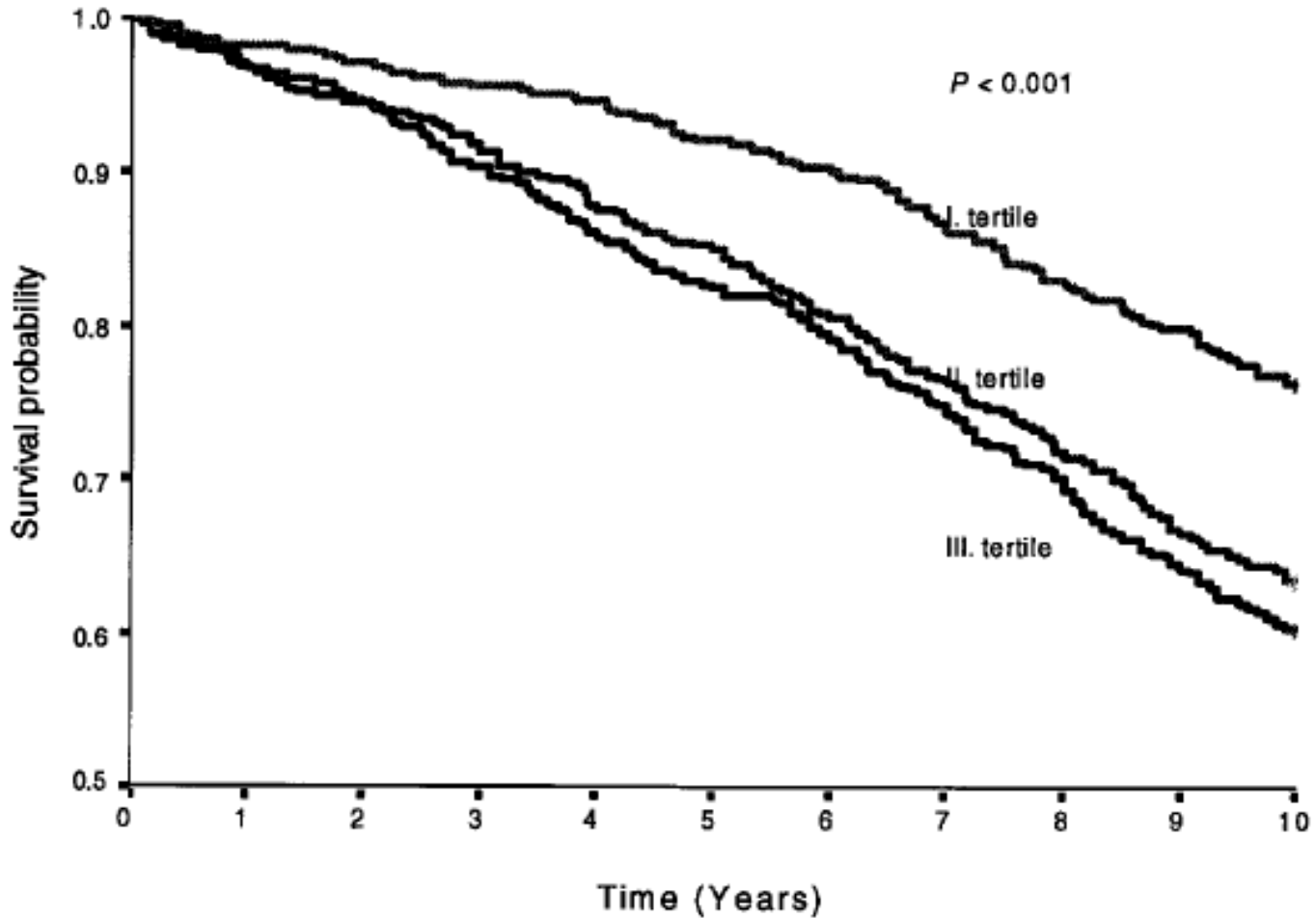
Límite inferior del area= mínimo de acción

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

Coeficiente de variación intraindividual

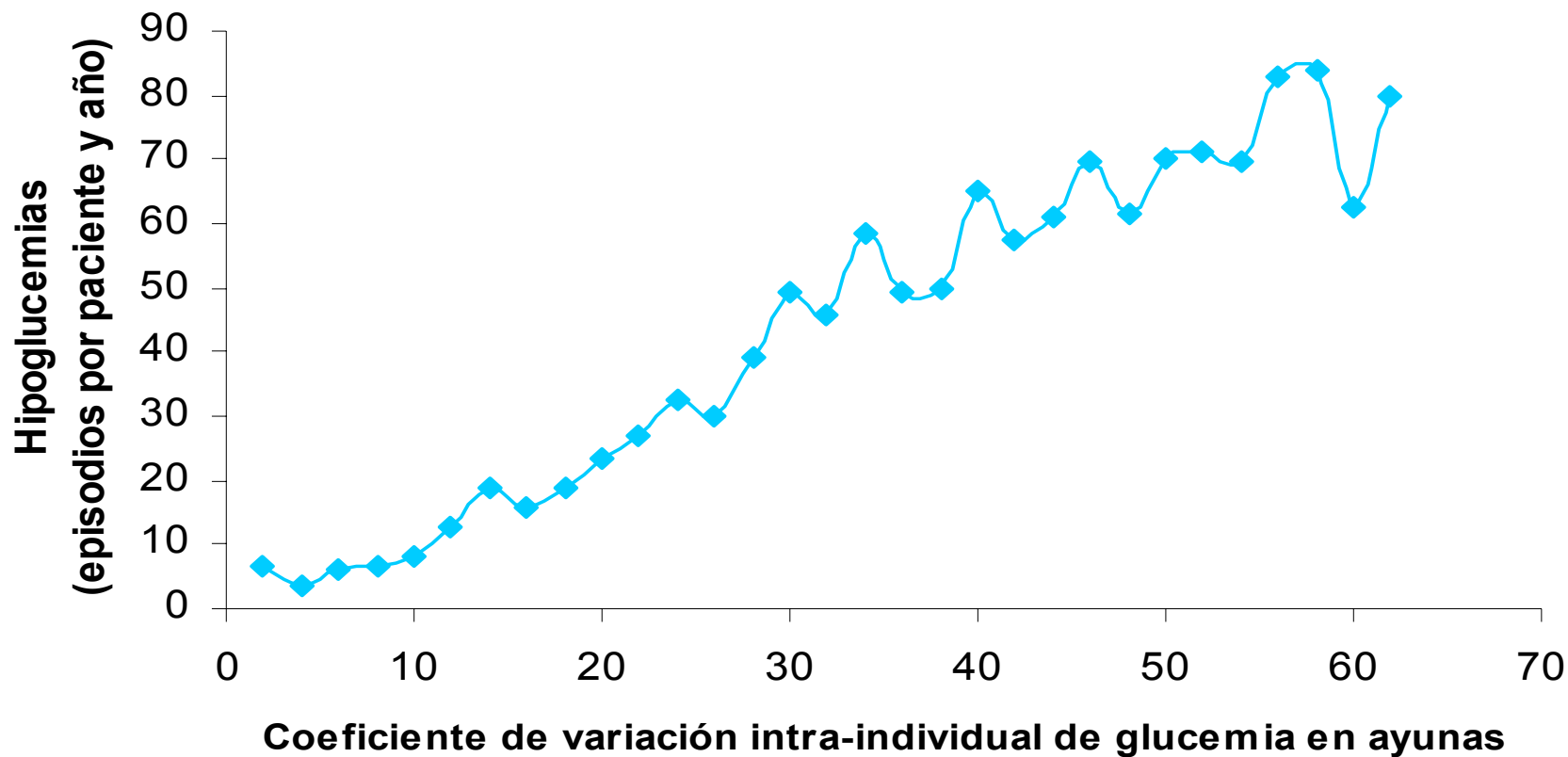
NPH 68% > Glargina 48% > Detemir 27%

Variabilidad de glucemia y supervivencia en DM2



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

Variabilidad glucémica e 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

IMC= 29 Kg/m² (Peso= 88 Kg)

9h	11h	14h	16h	21h	23h
105		127		121	
199				192	217
141		124	158	115	
92	151			119	157
230	255	190		187	

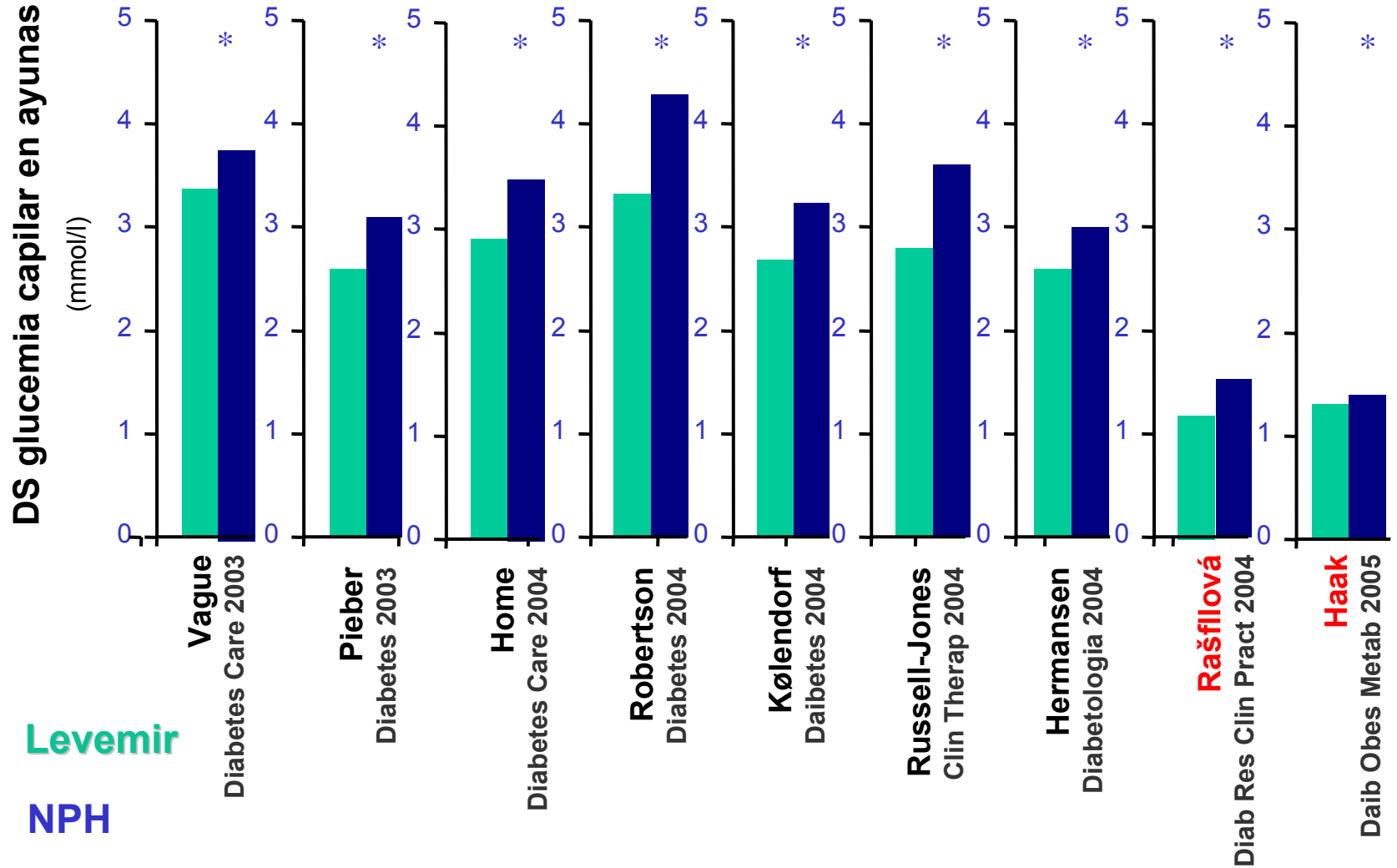
¿Hipoglucemias nocturnas,

Dieta, Ejercicio, Horarios

Técnica inyección (rotación, cambio de aguja)

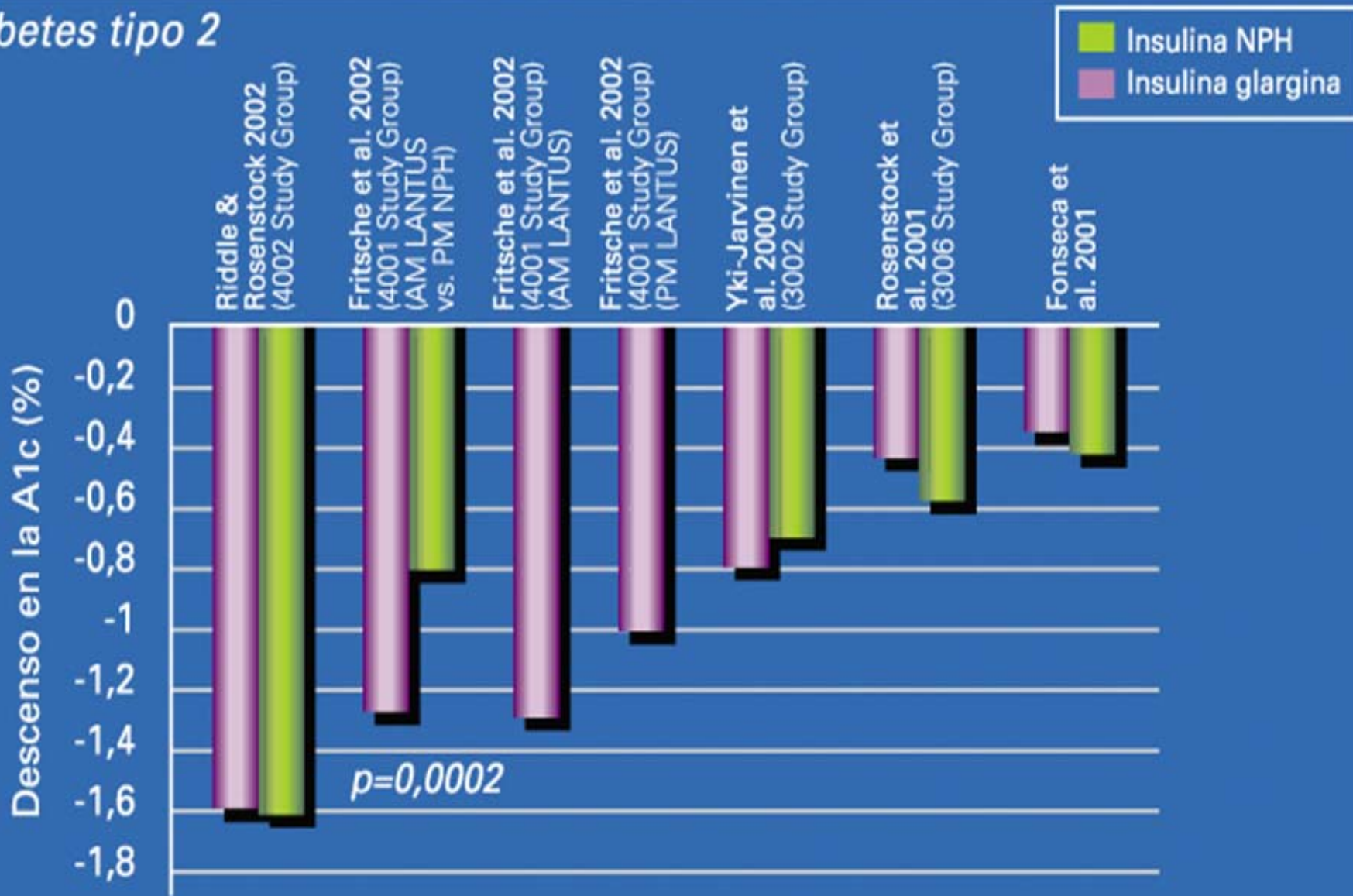
Almacenamiento de insulina?

↓ Variabilidad intra-individual de glucemias basales



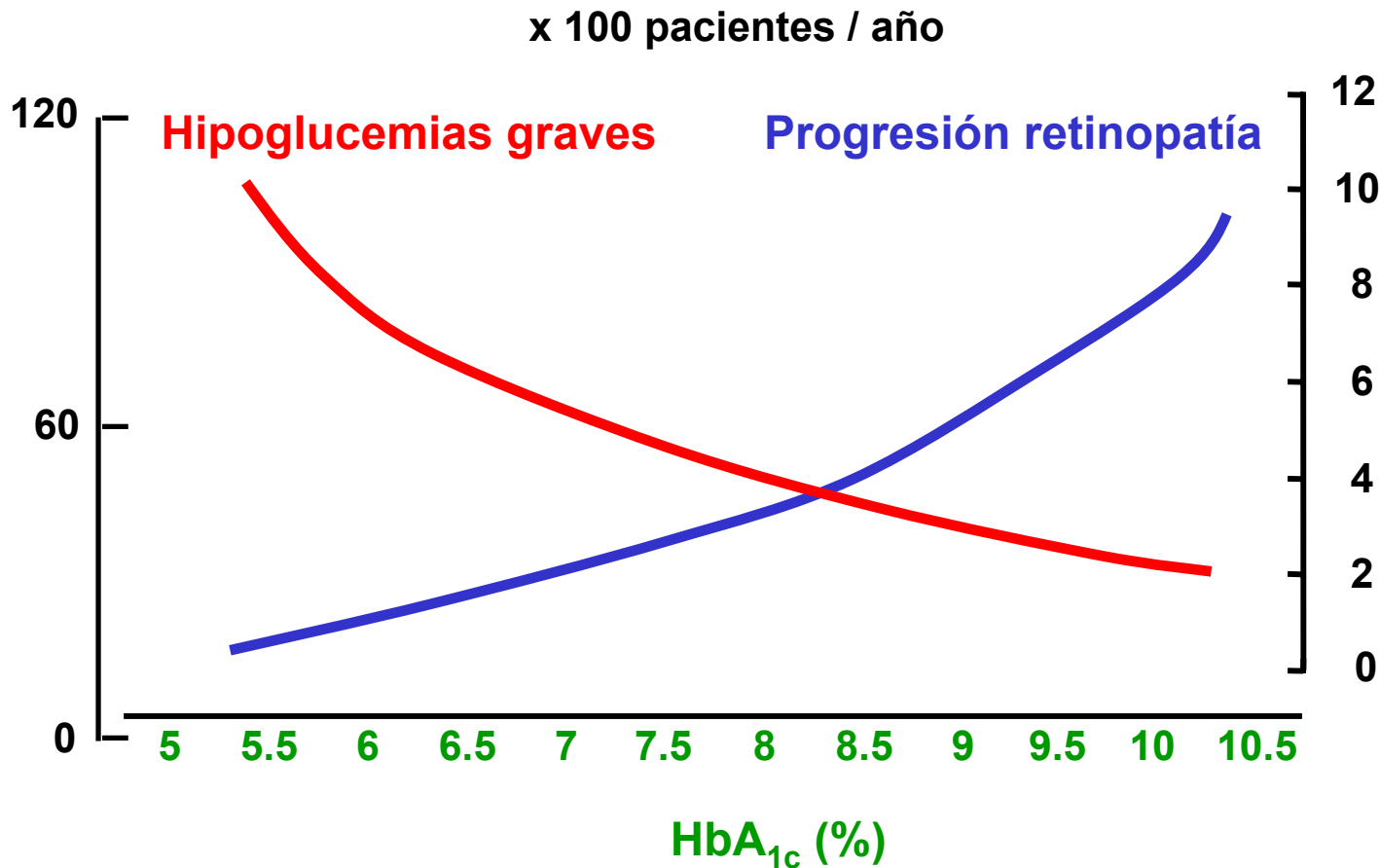
Análogo de retardada: Efecto sobre HbA1c

Diabetes tipo 2



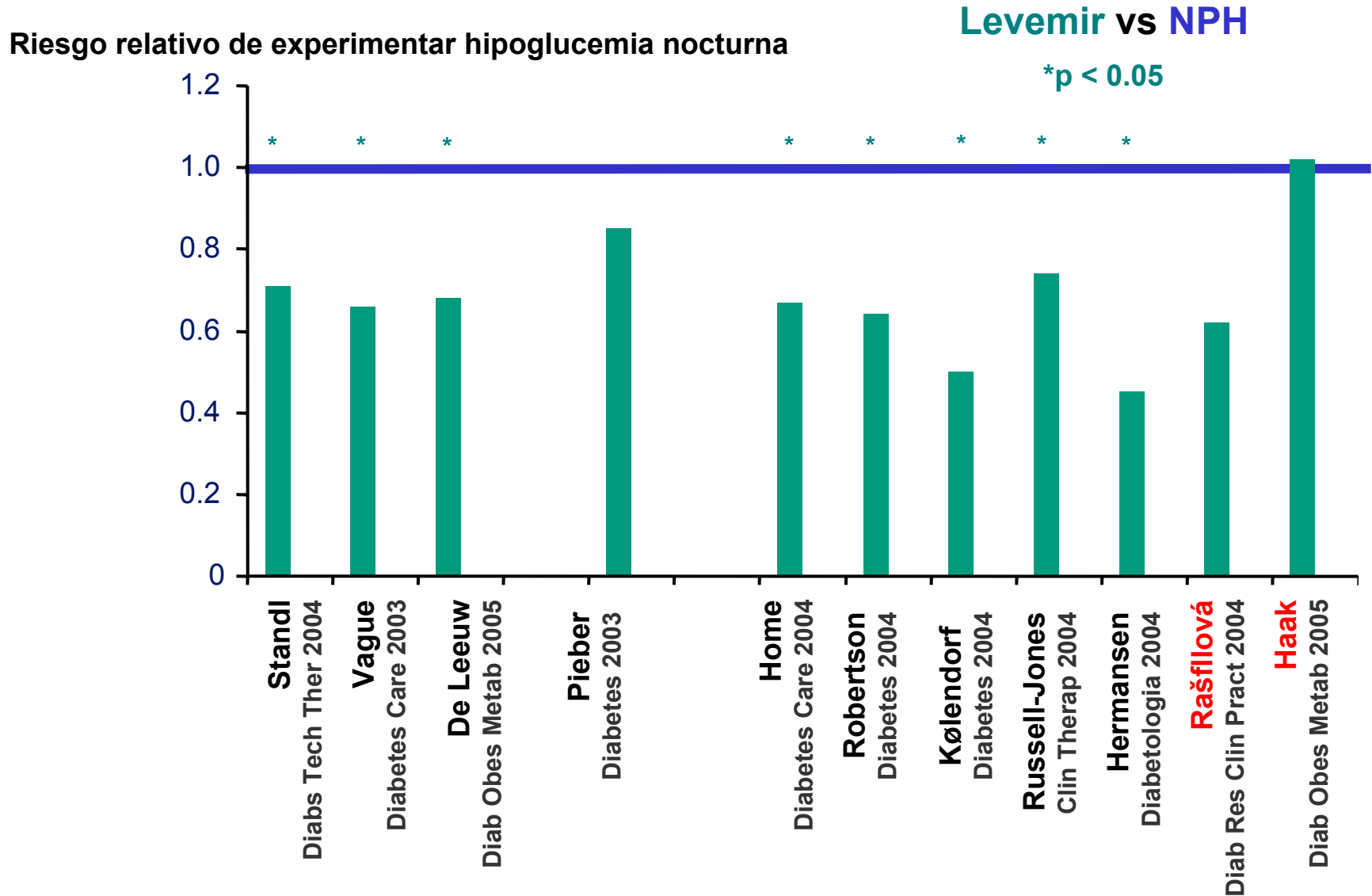
DCCT

El precio de un mejor control = Hipoglucemia

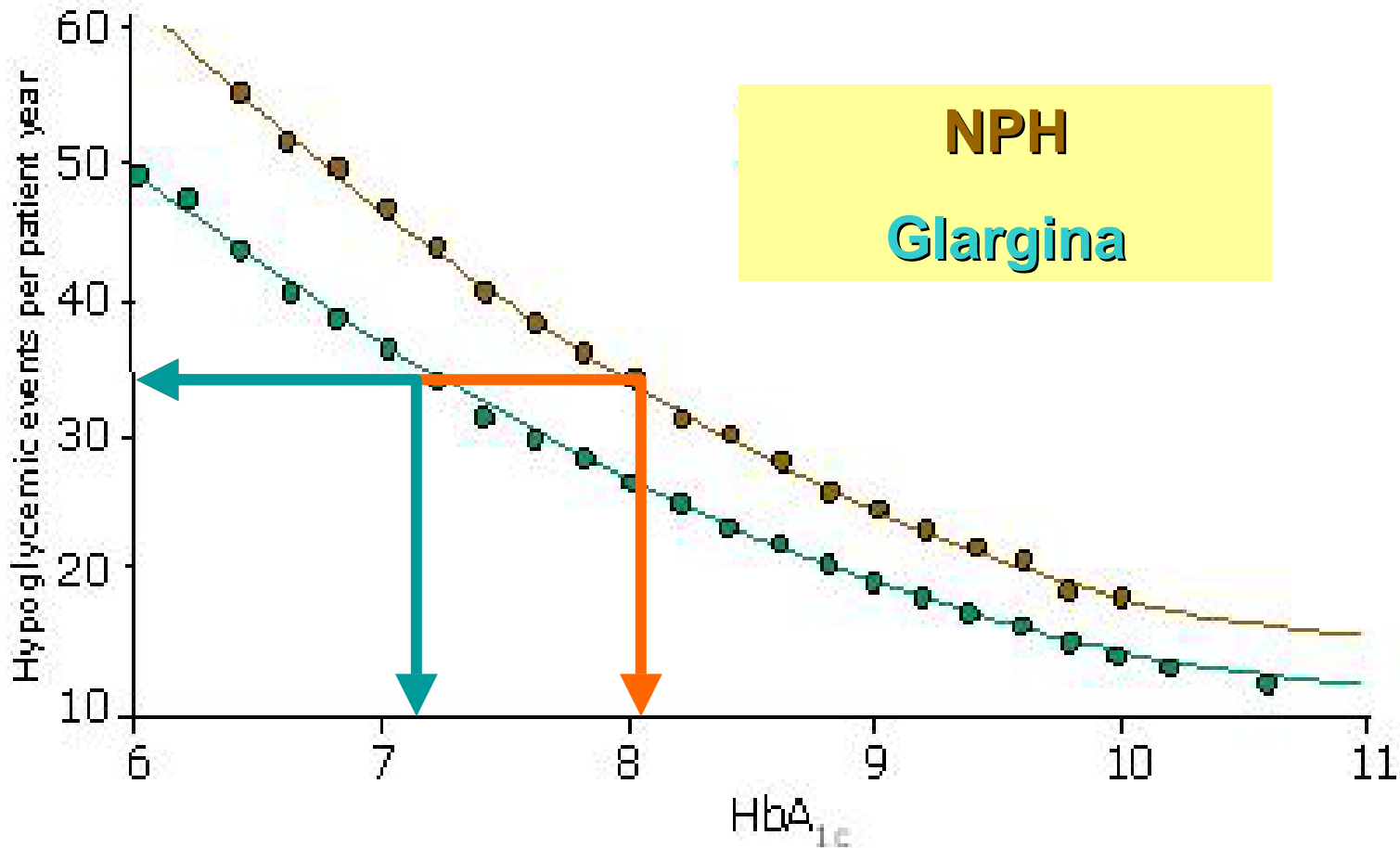


DCCT group. N Engl J Med 1993;329:977

2. ↓ Riesgo relativo de hipoglucemia

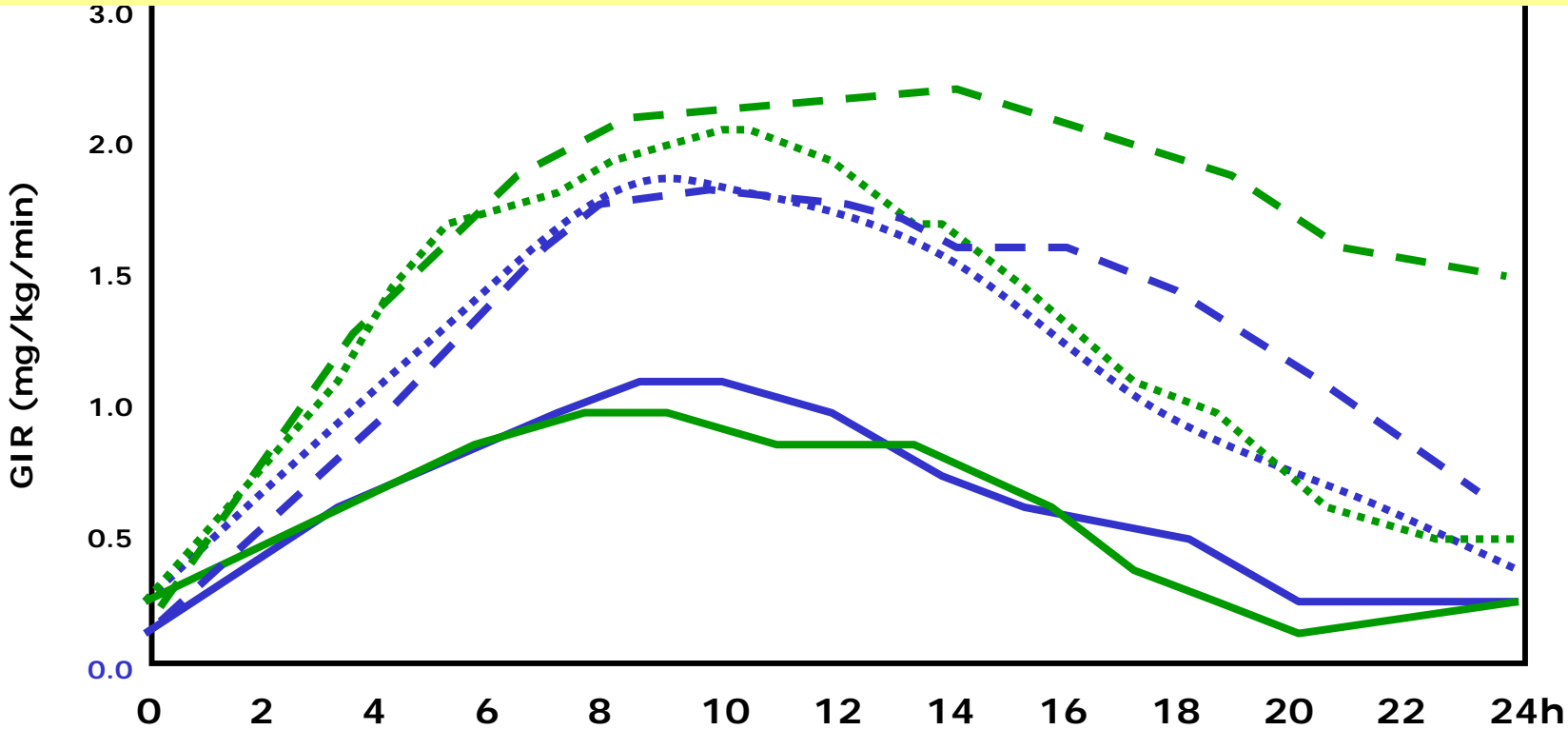


Análogo de retardada = ↓ hipoglucemias vs NPH



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

3. ↑ Cobertura



Detemir

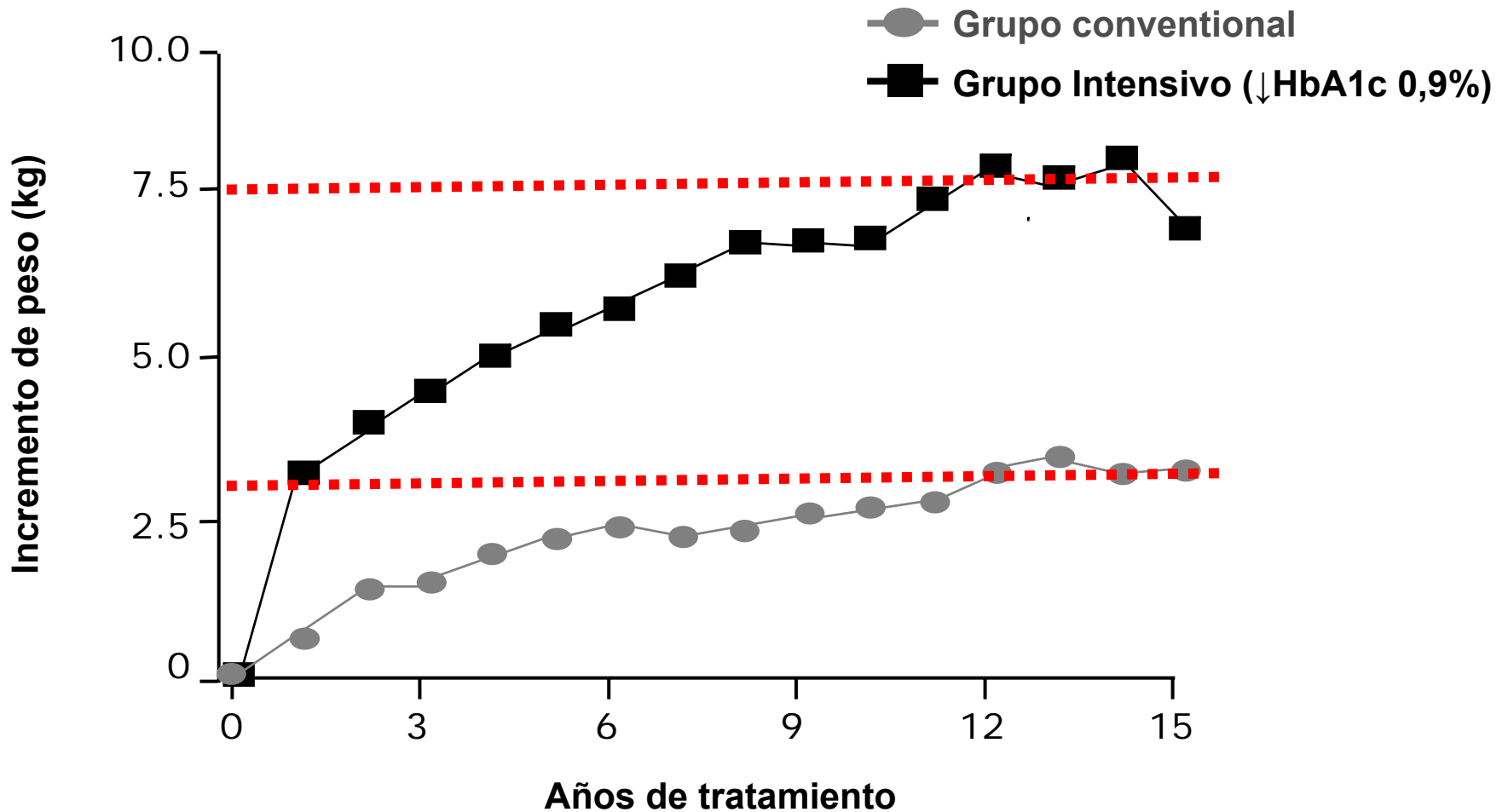
n=27 DM 2

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 de peso en DM2 (UKPDS)



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

Impacto de la pérdida de peso sobre FRCV

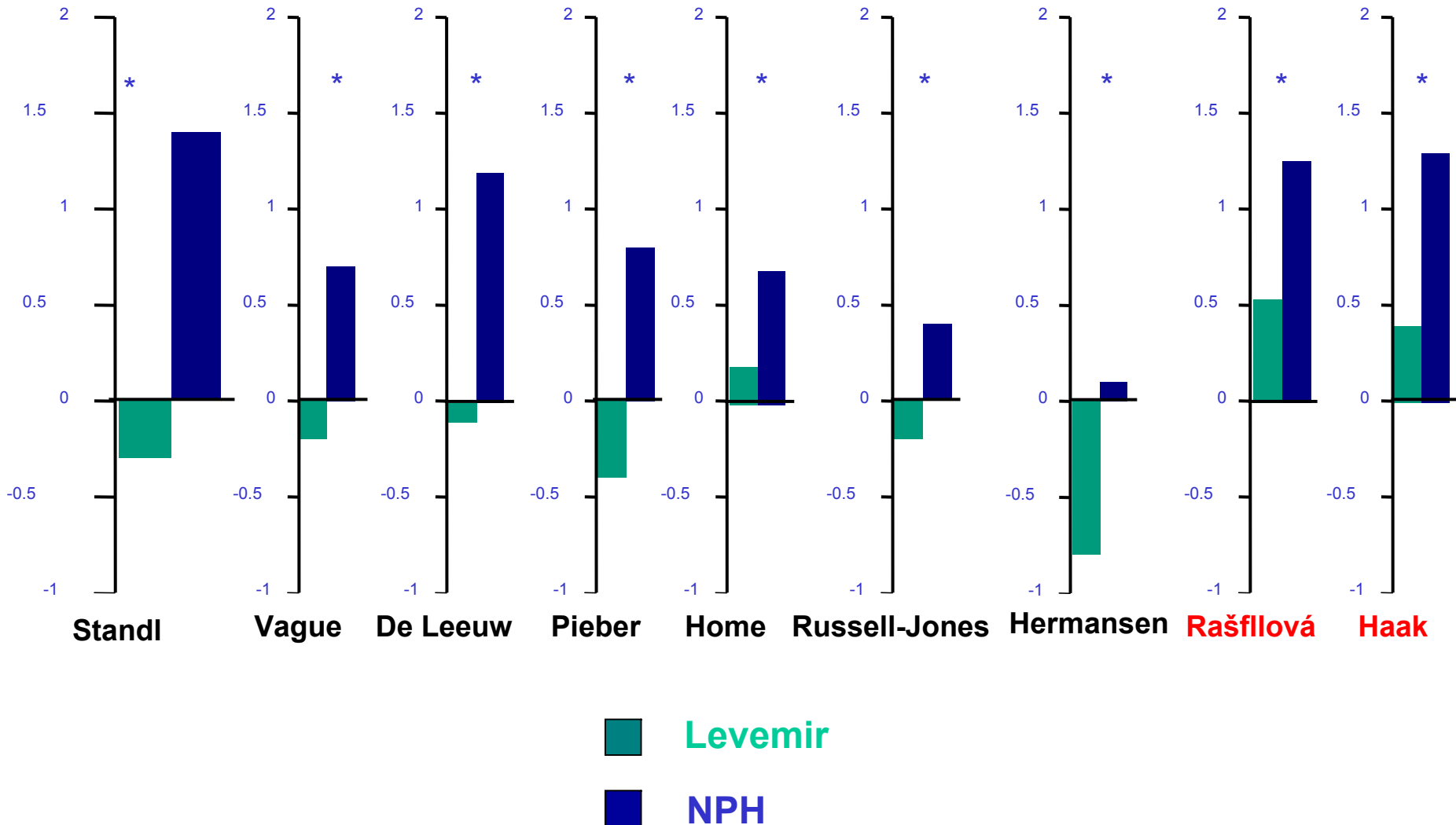
Riesgo de diabetes ↓ >50%
Glucemia en ayunas ↓ 30-50%
HbA1c ↓ 15%

Jung RT. *Br Med Bull* 1997;53:307-321
Hiperóptica = ↓ 5-10% peso inicial

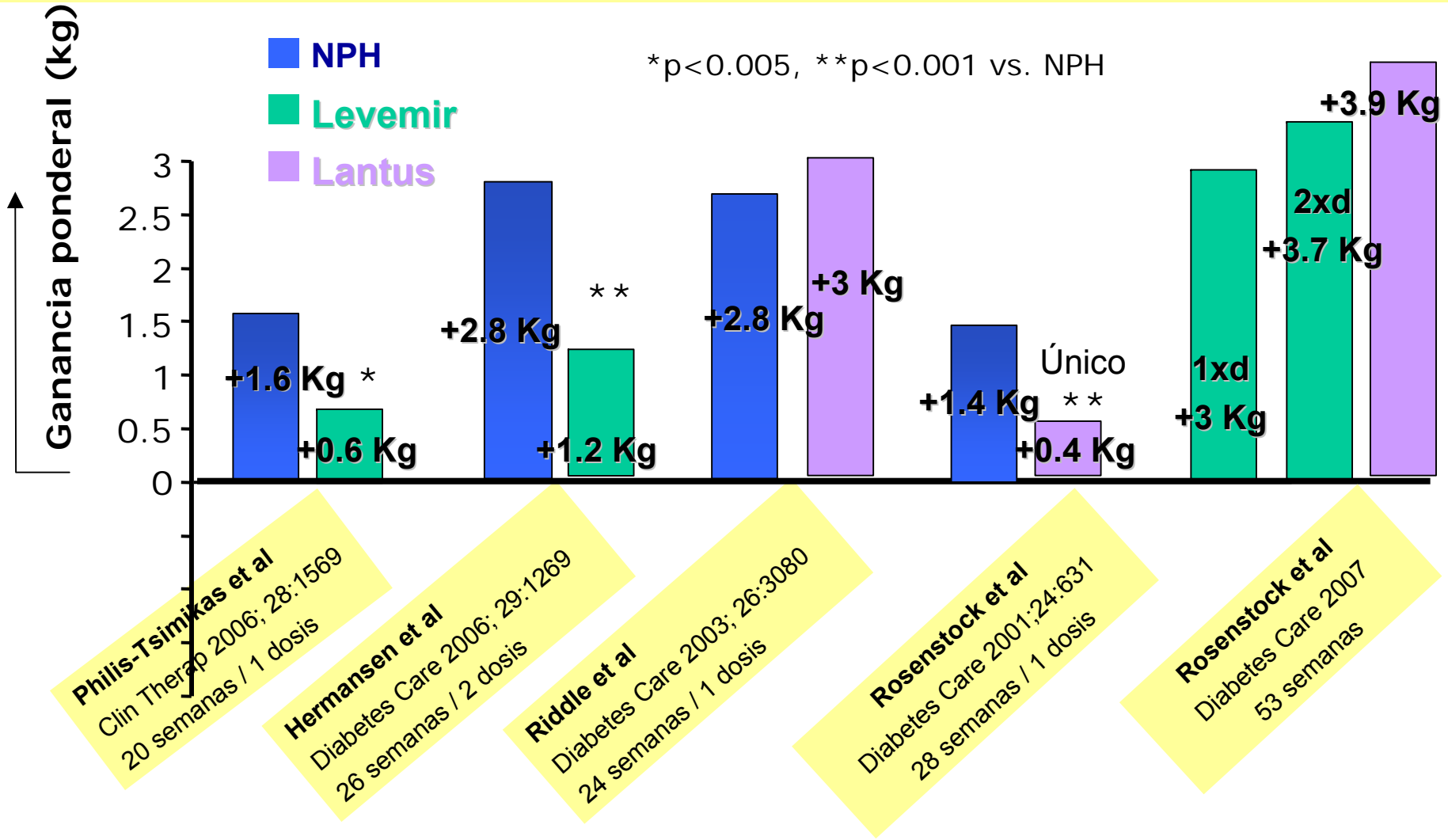
	-5%	-10%
HbA1c	↓ 1	↓ 1
Presión arterial	↓ 2	↓ 2
Coletesterol	↓ 3	↓ 3
HDL	↑ 3	↑ 3
Triglicéridos		↓ 4

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

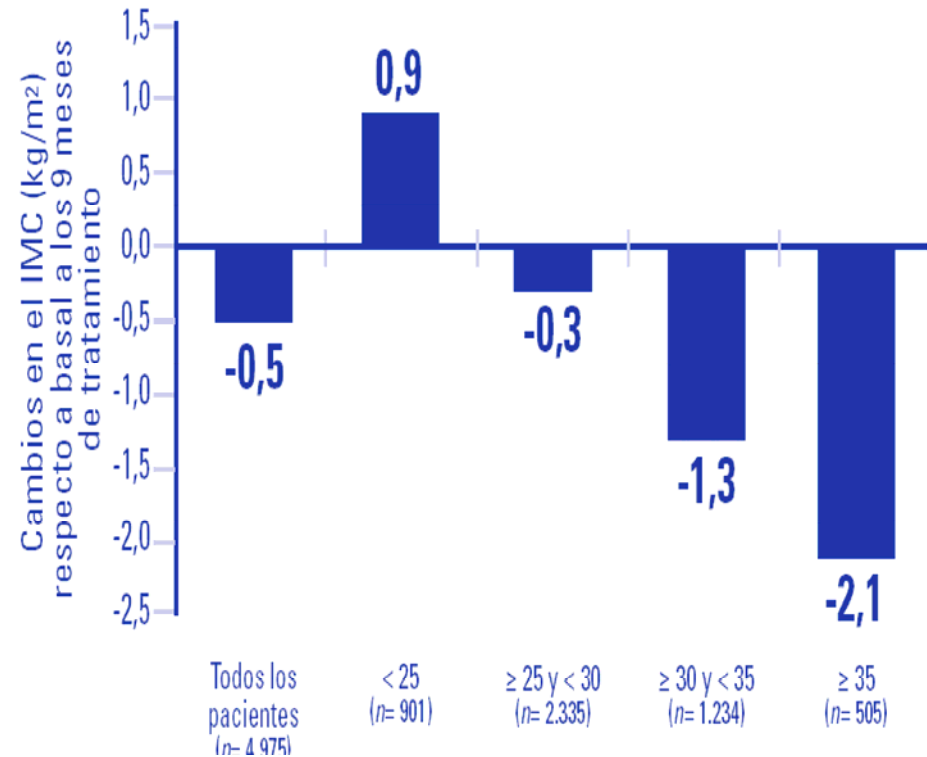
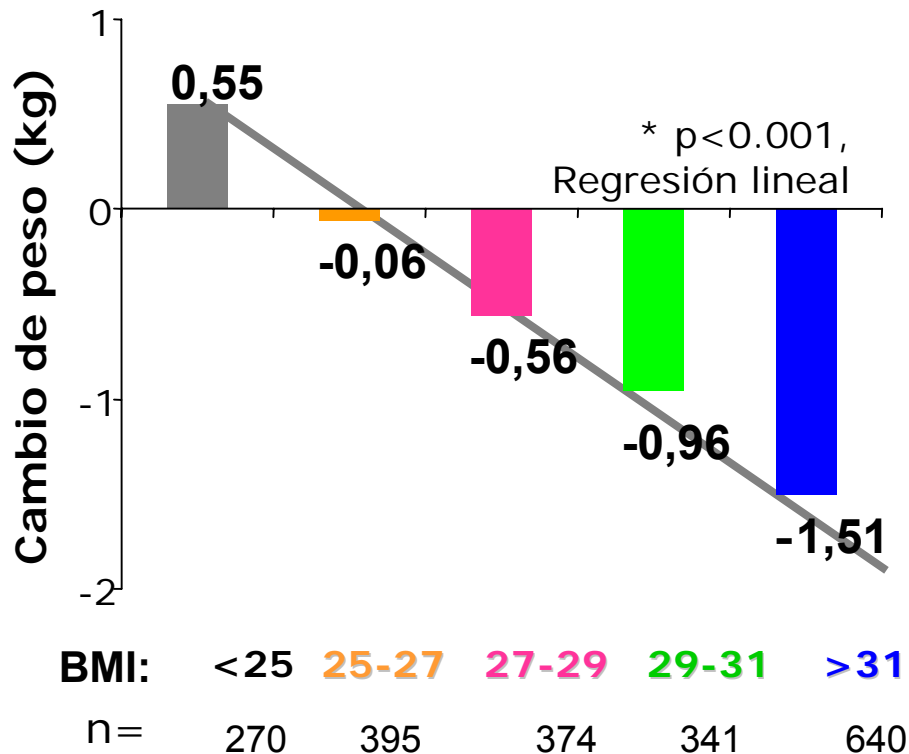


↓ Ganancia ponderal



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

Análogo de retardada: **Evolución ponderal**



LEVEMIR®

PREDICTIVE

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

Análogos de retardada

↓ Variabilidad (↑ Reproducibilidad)

↓ HbA1c

↓ Hipoglucemias totales, nocturnas y graves

↑ Cobertura >16-18h

↑ Flexibilidad

No dependencia del horario de comidas

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

↓ Ganancia ponderal (Levemir en ficha técnica)

Solubles

1 dosis de NPH = dosis de análogo de retardada

2 dosis de NPH = 1 dosis de análogo de retardada (dosis total diaria NPH – 20/30%)

(Levemir® posibilidad de 2 dosis / día)

2- HbA1c= 8%

Metformina 850 1-0-1 + Repaglinida 1mg 1-1-1 + NPH 0-0-22

IMC= 29 Kg/m² (Peso= 88 Kg)

9h	11h	14h	16h	21h	23h
105		127		121	
199				192	217
141		124	158	115	
92	151			119	157
230	255	190		187	

Descartar causas externas de variabilidad

Cambio a análogo de retardada nocturno = dosis de NPH (si hipo ↓20%)

¿Cambio a análogo de retardada asegura buen control?

Ajuste de dosis: ↑ dosis / 3 días

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

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

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

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

Dosis final estimada:

“Las necesidades de insulina pueden llegar, eventualmente a 50-100 UI/día”

(IDF 2005, Global Guideline for Type 2 Diabetes)

3- Hombre de 59 años, DM2 de 9 años de evolución.
Trabaja desde 3h de la madrugada a 9h de la mañana.

Desde hace 10 meses:

Metformina 850 1-1-1 + Repaglinida 2mg 1-1-1 + NPH 0-0-36 UI (cena)

HbA1c= 7.9%

IMC= 30 Kg/m² (Peso= 70 Kg). **Triglicéridos 210 mg/dl**

9h	11h	13h	15h	20h	22h	≈4h
250	230	160	190	178	200	70 / 190

↑ponderal por ingesta preventiva

1. **Descartar hipoglucemia nocturna**
2. **¿↑ Dosis de NPH nocturna? >12h entre inyecciones**
▶ Duración NPH (Horario – “Bed time”)
3. **Pasar NPH antes de resopón vs cambio a Análogo de retardada**
(↑Duración, ↓Riesgo hipoglucemia, ↓Glucemia basal, ↓Ganancia ponderal y
↑Flexibilidad horaria)

= dosis que NPH nocturna (↓20% si hipoglucemia) + ADOs diurnos = /↓

4- Mujer de 56 años, remitida por hipoglucemias y mal control glucémico. Diagnosticada hace 6 años y tratada desde hace 2 años con NPH 24 - 0 - 16 UI. Ha ganado 4 Kg en los últimos doce meses. IMC= 31 Kg/m² (80 Kg)

Trabaja a jornada partida (oficinista)

HTA (Co-Diovan); TA 128/75

Glucemia 191 mg/dl; HbA1c= 7.8%

	ce	co
177	298	(53)
170	133	
176	180	
161		
171	182	
161	213	
185	169	(55)
194		

1. Suplemento y ejercicio mañana

2. + Metformina

3. ↑ dosis nocturna de NPH vs

Cambio a análogo de retardada

(↓ riesgo de hipoglucemia + ↓ ganancia ponderal)

Dosis única ¿Levemir® o Lantus®?

24+16= 40 - 20% (8)= 32 UI

(Posibilidad Levemir = dosis y pauta)

+ algoritmo de ajuste de dosis domiciliario

4- Levemir 42 UI + Metformina 850 1-0-1

HbA1c 7.1%

DCCT Group. Diabetes Care 2002;25:275-278

HbA1c %	5	6	7	8	9	10	11	12
Glucemia media mg/dl	100	135	170	205	240	275	310	345

Desayuno		Comida		Cena	
antes	después	antes	después	antes	después
108				127	
79				143	
115				96	
141				102	
93				118	
134					

¿+ Repaglinida?

Glucemia < HbA_{1c}

- Muestra insuficiente
- Tiras caducadas
- Invención de controles
- Controles insuficientes
- Postprandiales

Glucemia > HbA_{1c}

- Anemia
- Uremia
- Hemoglobinopatías
- Embarazo

5- Hombre de 64 años DM2 de 12 años de evolución.

**Tratamiento desde hace 1 año, tras fracaso con asociación de ADOs,
con NovoMix 30 26 - 0 - 18 UI**

Jornada laboral intensiva por la tarde. No merienda.

HbA1c: 7.7%. IMC= 29 Kg/m² (85 Kg)

9h	10.30h	13h		23h	24.30h
Basal	D. desayuno	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

Añadir 3^a dosis de NovoMix 30 antes comida vs Terapia bolus-basal

>12h entre inyecciones ► Análogo de retardada: Levemir

= dosis y n° de inyecciones (± ADO prandial y +Metformina)

6- Mujer de **85 años**, que vive en una residencia geriátrica.
Tratamiento desde hace 2 años: Mixtard 30 24 - 0 - 26 UI.
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. Cenar
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

- 1. A la misma dosis y nº de inyecciones (Levemir®)**
- 2. Única dosis: $24+26= 50 - 20\%(10)= 40$ UI**
- 3. ± ADO prandial + ¿Metformina?**

Pautas Insulinoterapia DM2

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

HbA1c <8.5% / <9%

BOT (Terapia basal oral)
=ADOs diurnos +
1 dosis de Análogo de retardada
(0.2 UI/Kg/d) nocturno o matinal
(según perfil glucémico)

9h	11h	14h	16h	20h	22h
240	270	168	154	115	160
220	290	240	280	250	310

Nocturna

Matinal

HbA1c >8.5% / >9%

Insulinopenia (cetosis <2+)

2 dosis de bifásica (análogo rápida)
0.3 UI/Kg/d (2/3 – 0 – 1/3)
+ Metformina y retirar secretagogo

Variabilidad horaria
Variabilidad glucémica
>12h entre inyecciones
Hipoglucemia NPH

Terapia bolus-basal

Insulina en monoterapia vs BOT

Goudswaard et al. Insulin monotherapy versus combinations of insulin with hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus.

The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006

Janka et al. Starting insuline for type 2 diabetes with insulin glargine added to oral agents (Metformina+Glimepiride) vs twice-daily NPH premixed insuline alone (24 semanas).

Diabetes Care 2005;28:254-59.

Raskin et al. INITIATE study. Glargine + Metformina vs premixed insuline alone (28 semanas). Diabetes Care 2005;28:260-65.

+ Metformina: ↓ ganancia ponderal y ↓ dosis de insulina (↓29%) ►

Mantener Metformina siempre que no haya intolerancia o contraindicaciones.

+ Sulfonilureas: ↓ dosis de insulina (↓50%) ► Suspender si se añade insulina prandial o 2 dosis de mezcla

HbA1c <8.5% ►

BOT =Control metabólico con ↓ hipoglucemias y ↓ ganancia ponderal

7- Taxista de 57 años, DM2 desde hace 7 años.

Tratamiento= Repaglinida 1mg 1-1-1 + Metformina 850 1/2 - 0 - 1/2

No síntomas insulinopenia.

Retinopatía fotocoagulada.

HbA1c= 7.6%. IMC= 35 Kg/m² (Peso= 100 Kg)

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

▲ Dosis máximas de ADOs ¿HbA1c= 10%?



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

↑ Duración efectiva= No horarios





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

Flexibilidad horario inyección

↓ Ganancia ponderal

IMC= 50 Kg/m² = Super obesidad ▶ Cirugía metabólica

7- AJUSTE DOSIS INSULINA SEGÚN GLUCEMIA BASAL ¿Frecuencia?

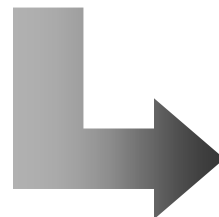
- 201  20 UI
 - 183  28 UI
 - 148  32 UI
 - 119  2-3 meses HbA1c (+1/2 UI)
- +8UI
- +4UI

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

Ajustada la basal, si es necesario ajustar ADOs diurnos

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- Ama de casa de 61 años, DM2 diagnosticada hace 10 años y desde hace 1 año tratada con Metformina 850 1-1-1 + Glibenclamida 5 mg 1-1-1 + Levemir 45 UI nocturna

HbA1c= 9.4%. IMC= 23 Kg/m² (Pes= 70 Kg)

HTA (Ramipril 10mg/d) y dislipemia mixta (Atorvastatina 20 mg/d)

9h	11h	14h	16h	21h	23h
200	253	223	275	257	298

Retirar Glibenclamida y mantener Metformina

Bifásica (análogo de rápida) 0.3 UI/Kg/d (60%-0-40%) ▶ 24 UI/d = 14 – 0 – 7

Dosis nocturna en 2 dosis (60% - 0 - 40%) 30 - 0 - 15 UI y ajustar

Terapia bolus-basal con multidosis

Variabilidad o flexibilidad horaria

>12h entre inyecciones

Hipoglucemia o variabilidad con NPH

50% análogo de retardada

+

50% análogo de rápida / 3

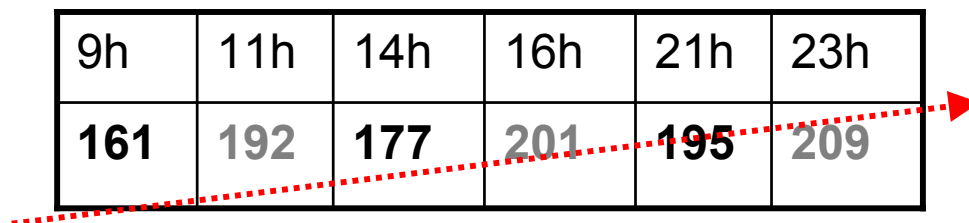
antes de cada comida principal

9- Paciente varón de 63 años diagnosticado de DM2 hace 12 años, tratado con Glicacida 80 mg 1-1-1 + Metformina 850 1-0-1 + Pioglitazona 45 mg/día. HbA1c= 7.4%, IMC= 25 Kg/m² (Peso= 70 Kg) TA 128/78

Trabaja como encofrador

Retinopatía proliferativa fotocoagulada, hipotensión ortostática y microalbuminuria confirmada de 90 mg/24h.

9h	11h	14h	16h	21h	23h
161	192	177	201	195	209



Triple terapia oral

Microalbuminuria

Evitar hipoglucemias:

Ancianos, Enfermedad cardio-cerebrovascular,

Retinopatía proliferativa, Hipoglucemias asintomáticas...

BOT

0.2 UI/Kg/d de análogo de retardada matinal + ADOs (retirar glitazona)

9-

9h	11h	14h	16h	21h	23h
161	192	177	201	195	209

Ajuste de dosis / 3 días

Metformina 1-0-1 + Glicacida 1-1-1 + Levemir 14 UI matinal

9h	11h	14h	16h	21h	23h
149	187	131	171	121	153

(+>2 UI)= 16 UI matinal

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

9h	11h	14h	16h	21h	23h
137	171	115	154	100	147

¿HbA1c? Cambiar horario de inyección

9h	11h	14h	16h	21h	23h
109	150	118	155	115	170

1- Mixtard 30 20-0-10 UI

Ayunas	+2h	Comida	+2h	Cena	+2h
115	199	140	215	135	210

NovoMix 30 20-0-10 UI

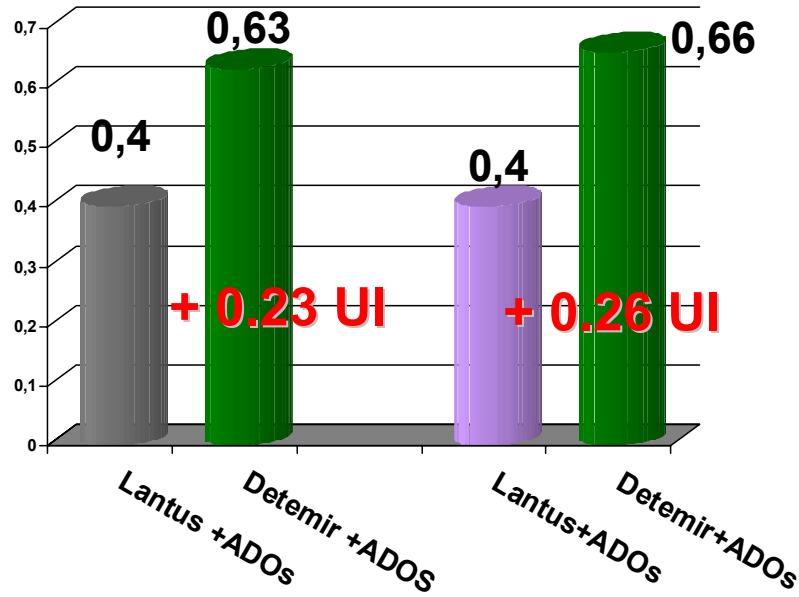
Ayunas	+90 m.	Comida	+2h.	Cena	+90 m.
115	150	110	155	120	170
115	150	140	190	135	180

1. **Suplemento**
2. **Horarios (ej. 7h-15h): Cambiar horario, hora de inyección..**
3. **+ Obesidad: +Dieta y ejercicio , +Metformina, +Sibutramina/Orlistat**
4. **↑dosis matinal**
5. **Cambio a análogo de retardada vs Terapia bolus-basal**

Dosis

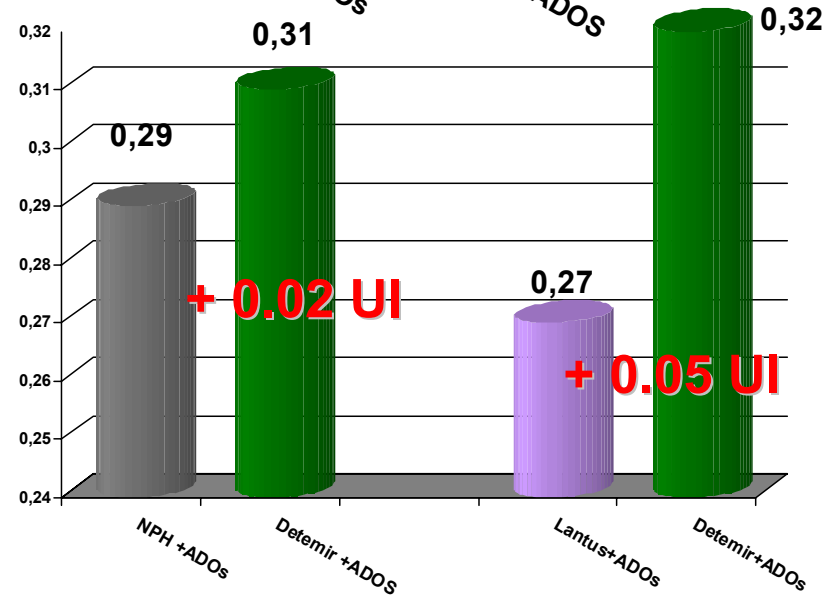
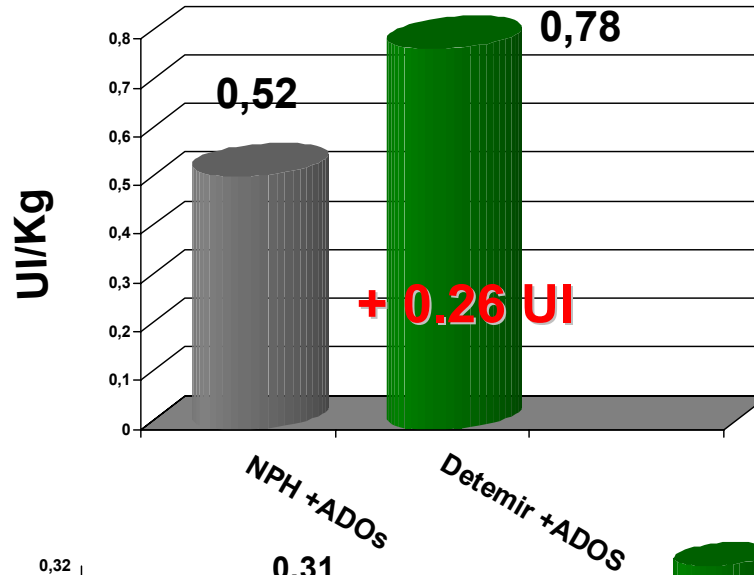
Rosenstock J et al. Diabetes 2006;55:A132

(1 Lantus vs 1 ó 2 Levemir) Treat to target



Hermansen K et al. Diabetes Care 2006;29:1269-74

(2 Levemir vs 2 NPH) Treat to target

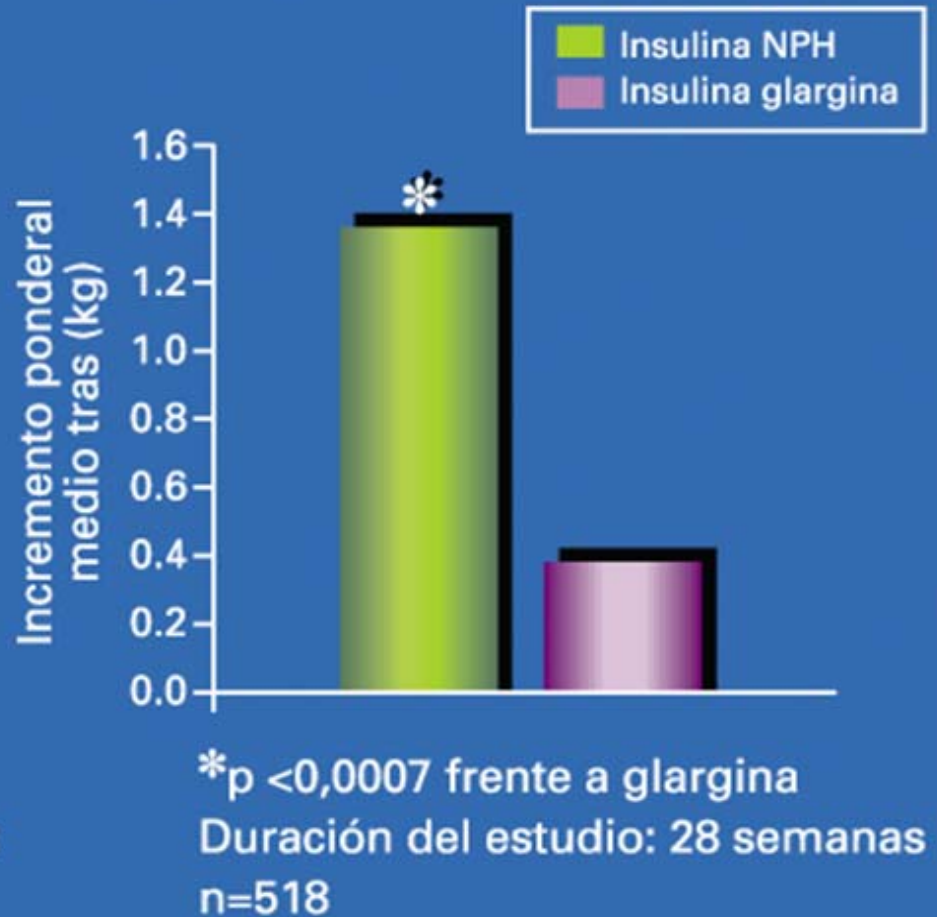
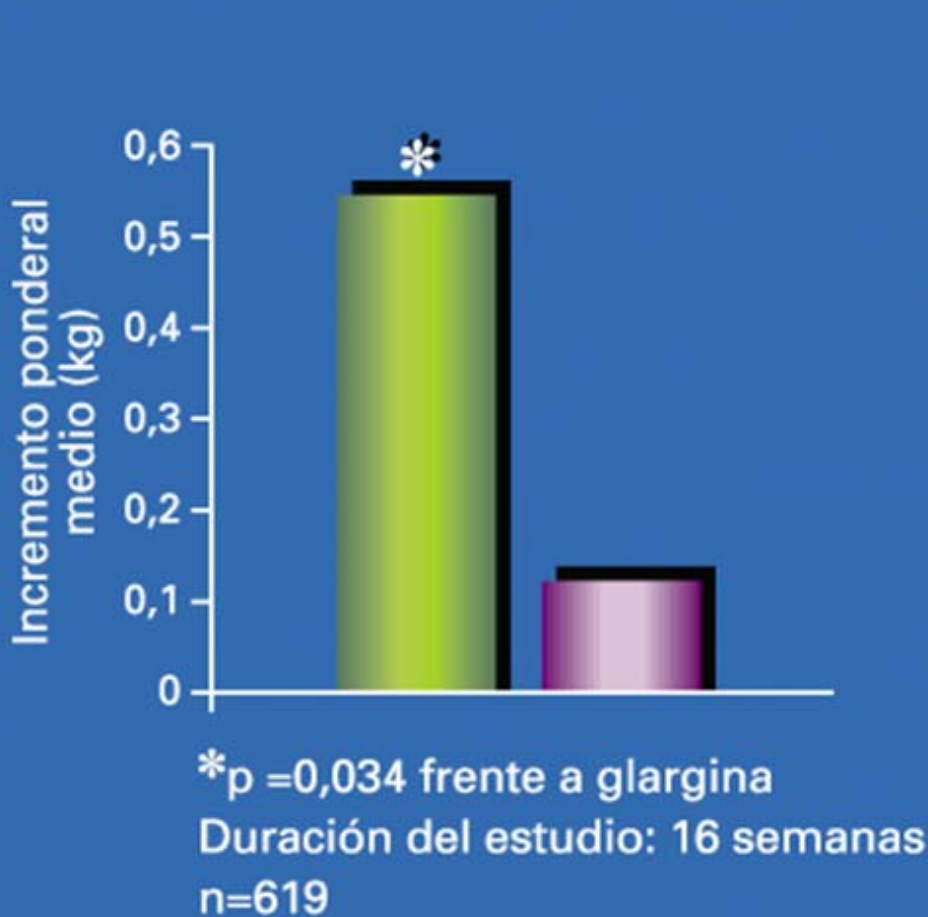


Predictive

Cambio de NPH o Lantus a Levemir

(↓HbA1c 0.6%, ↓hipoglucemias y ↓peso ≈1Kg)

↓ Ganancia ponderal



DM1

Raskin et al. Diabetes Care 2000;23:1666

DM2

Rosenstock et al. Diabetes Care 2001;24:631

Análogo de retardada **matinal vs nocturno**

Lantus: Fritsche et al. Ann Intern Med 2003 (n= 695, 24 semanas)

Levemir: Philis-Tsimikas et al. Clin Therap 2006 (n=504, 20 semanas)

