

2º Curso Metabólico Cardio-Renal para Atención Primaria

Módulos 4 y 5 Tratamiento Insulínico



Dr. Ángel Merchante Alfaro
merchante.ang@gmail.com

**INSULINA:
EL FINAL DEL CAMINO ?**



Indice

1. Introducción: Objetivo de la insulinización. ¿ Por qué ? ¿ Cuándo ?

2. Inicio de Insulinización

3. Insulinas Basales

4. Intensificación de la Insulina Basal

Indice

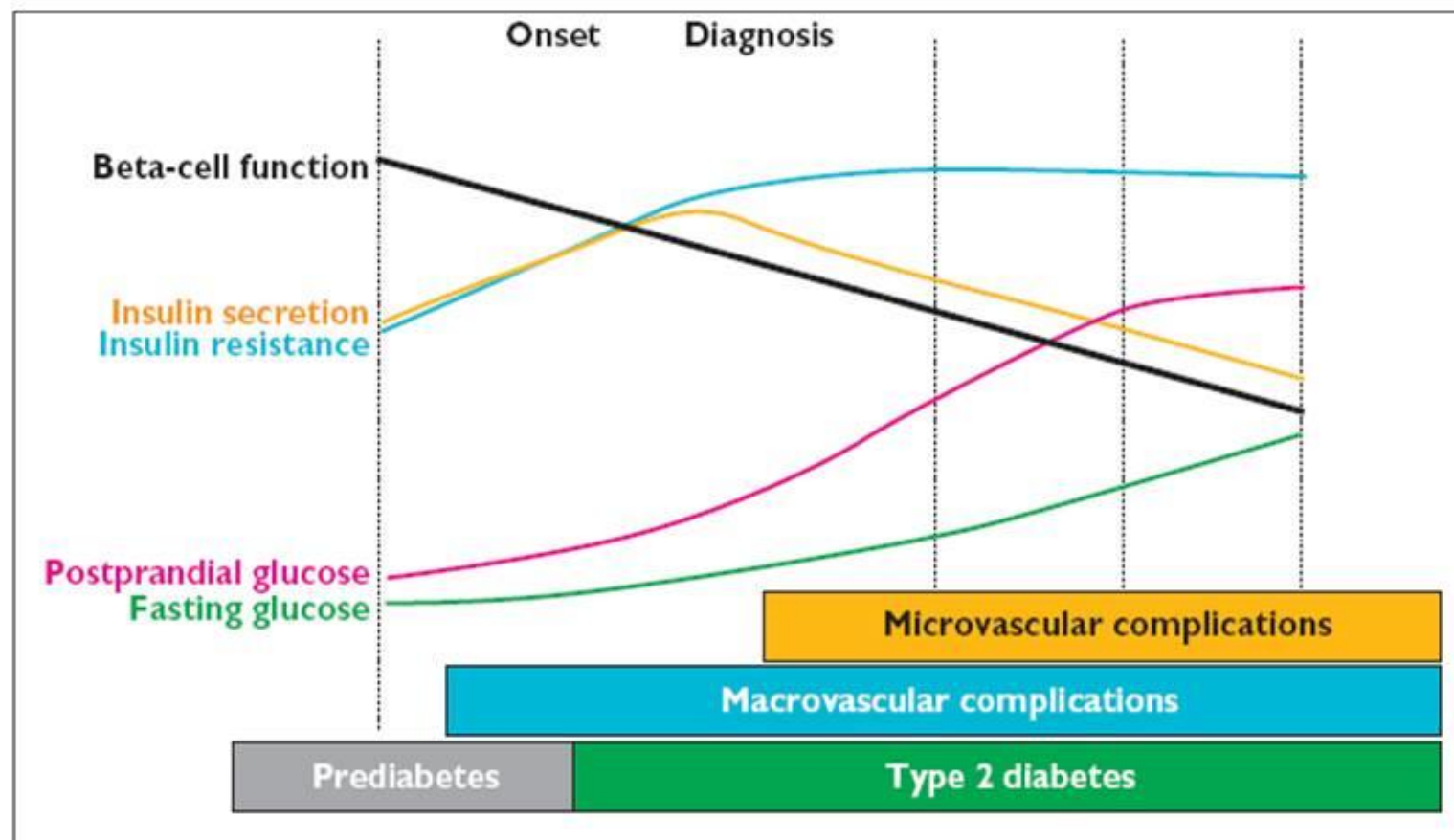
1. Introducción: Objetivo de la insulinización. Por qué ? Cuándo ?

2. Inicio de Insulinización

3. Insulinas Basales

4. Intensificación de la Insulina Basal

Historia Natural de la Diabetes Tipo 2



Caso 1. Inicio de insulinizacion

- Varón de 59 años, P: 93 , T: 1.74, IMC: 31 kg/m², HTA y Dislipemia. DM2 hace 9 años, tto actual metformina/sitagliptina (1000/50 mg) cada 12 h, GMP 4 mg antes comida, glucemia basal 236 mg/dl, HbA1c: 9.1%. Actitud a seguir:

A) Lantus 18 u A Cena + GMP + MF/Sita

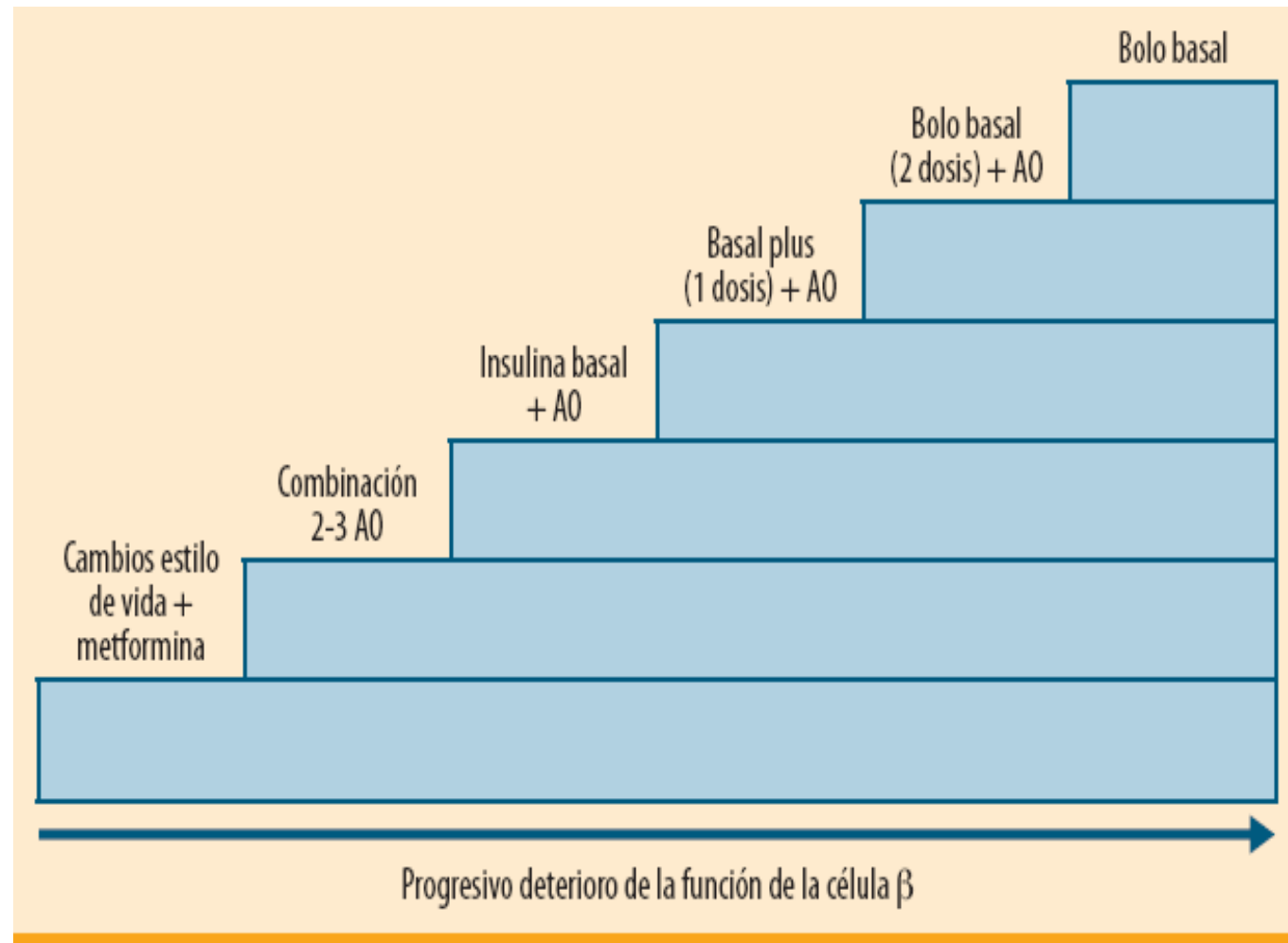
B) Levemir 18 u A Cena + MF/Sita

C) Humalog Mix 25: 18 - 0 - 9 + MF (Retirar resto de ADOs)

D) NPH 18 u A Cena + MF/Sita + GMP

E) Ninguna de las anteriores

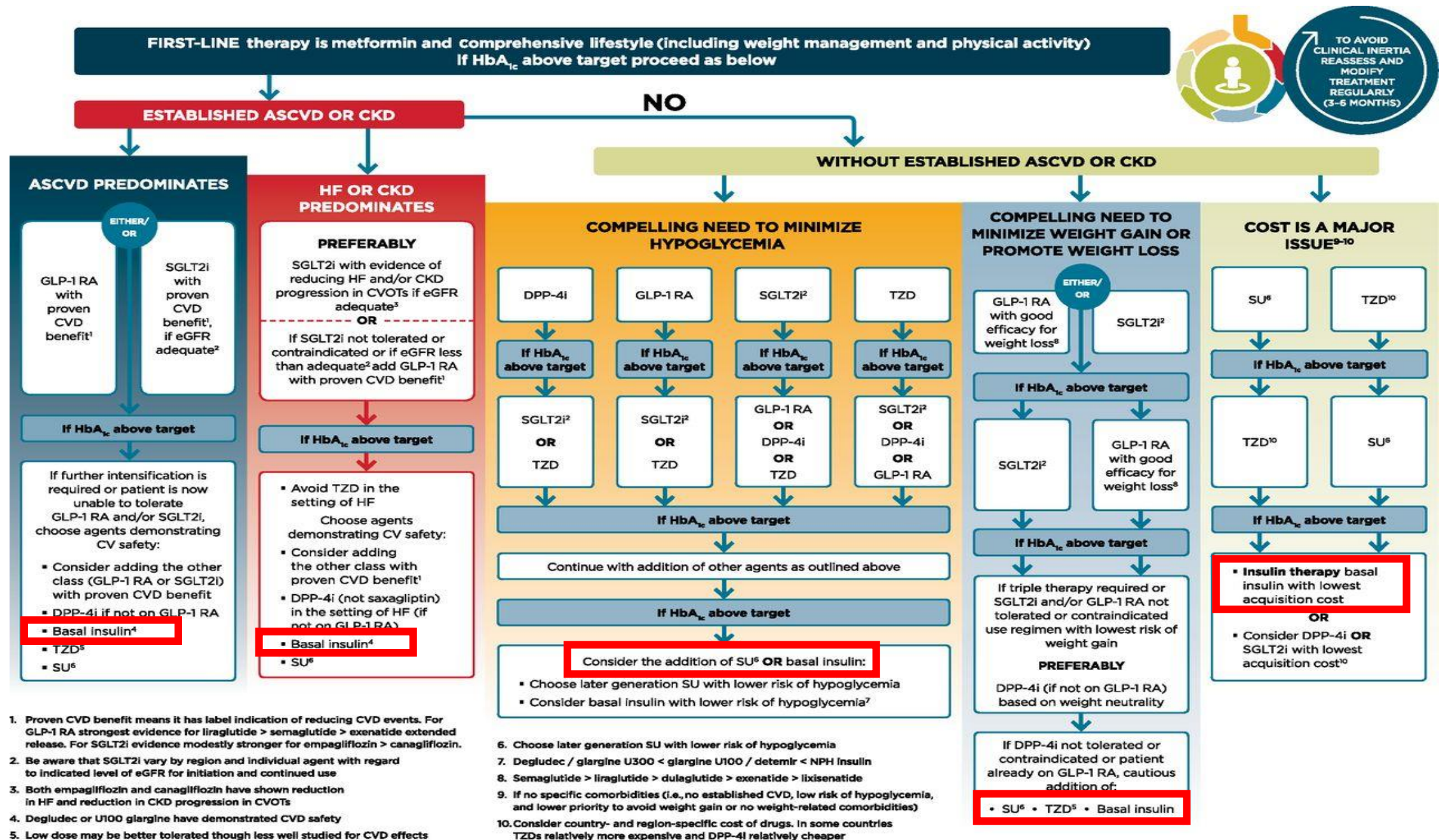
Secuencia escalonada lógica en la intensificación del tratamiento de la DM tipo 2 conforme progresa la enfermedad



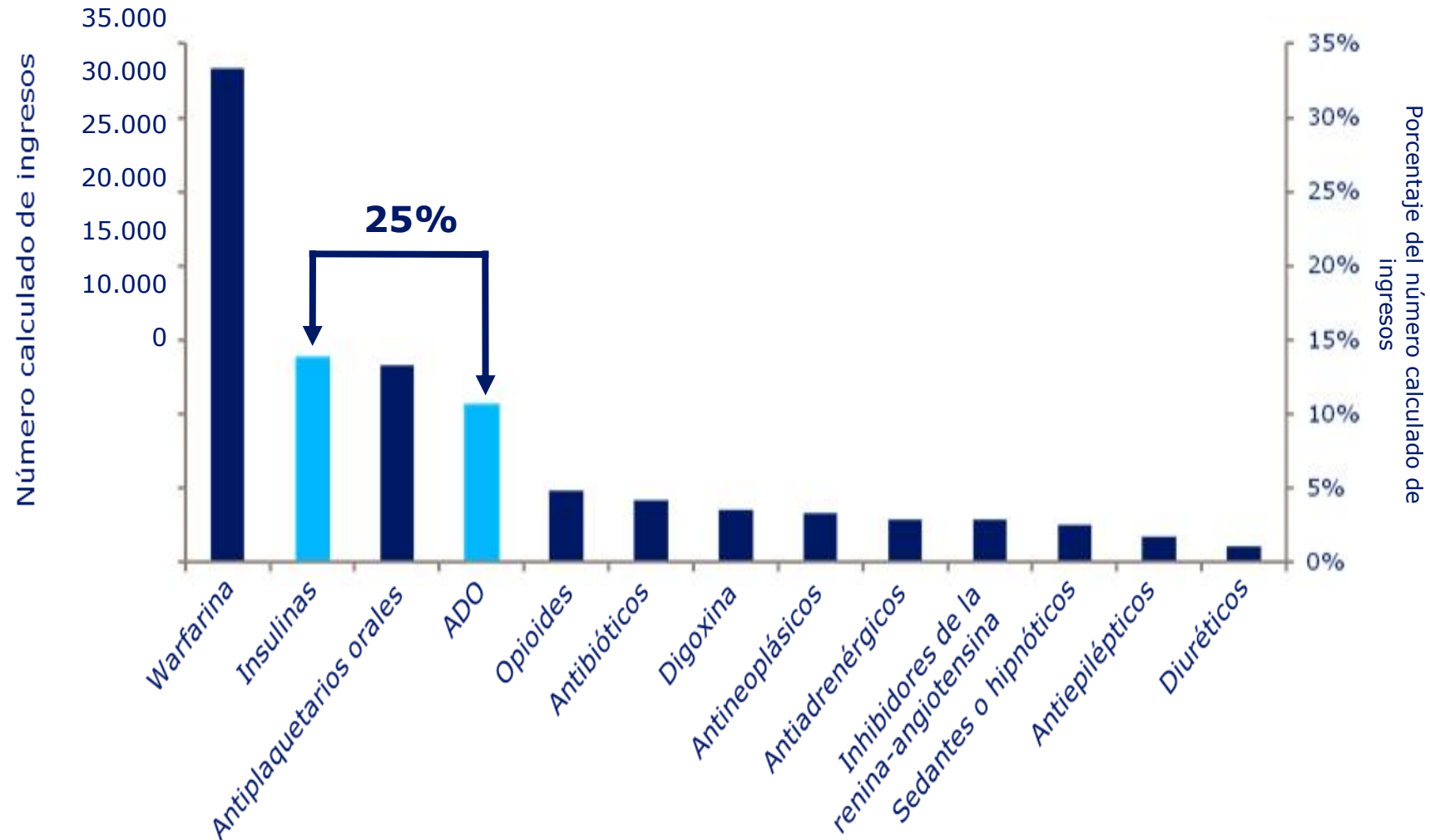


Nueva Guía
2019 sobre
Diabetes
ADA

Guías ADA 2019

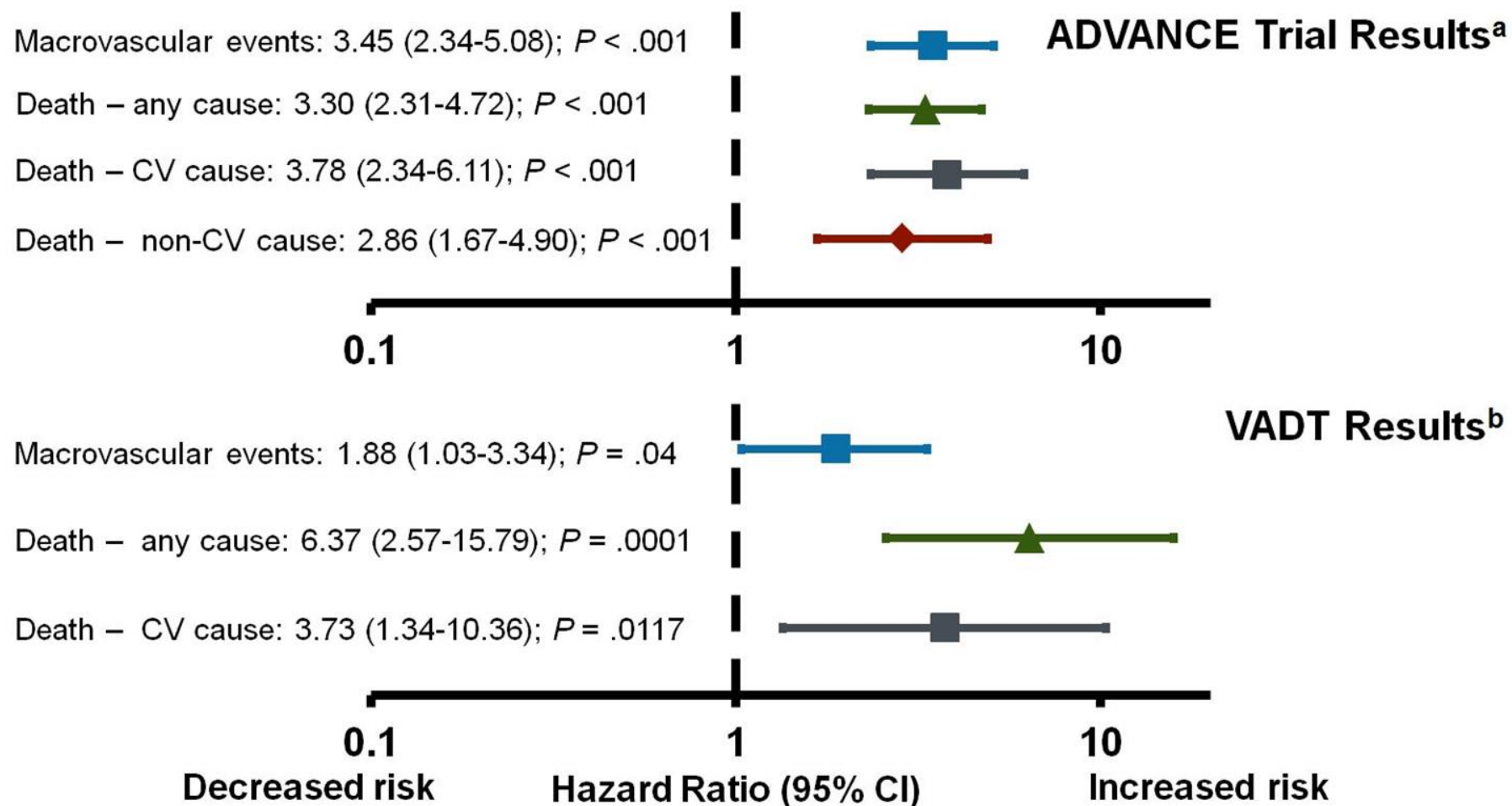


Medicamentos asociados con mayor frecuencia a ingresos urgentes en pacientes >65 años



Los datos citados son el número y el porcentaje de ingresos anuales calculados a escala nacional. Datos del proyecto NEISS-CADES. Visitas a Urgencias, n = 265.802 / Total de casos n = 12.666

Las Hipoglucemias Graves Aumentan el Riesgo de Mortalidad y Eventos Cardiovasculares

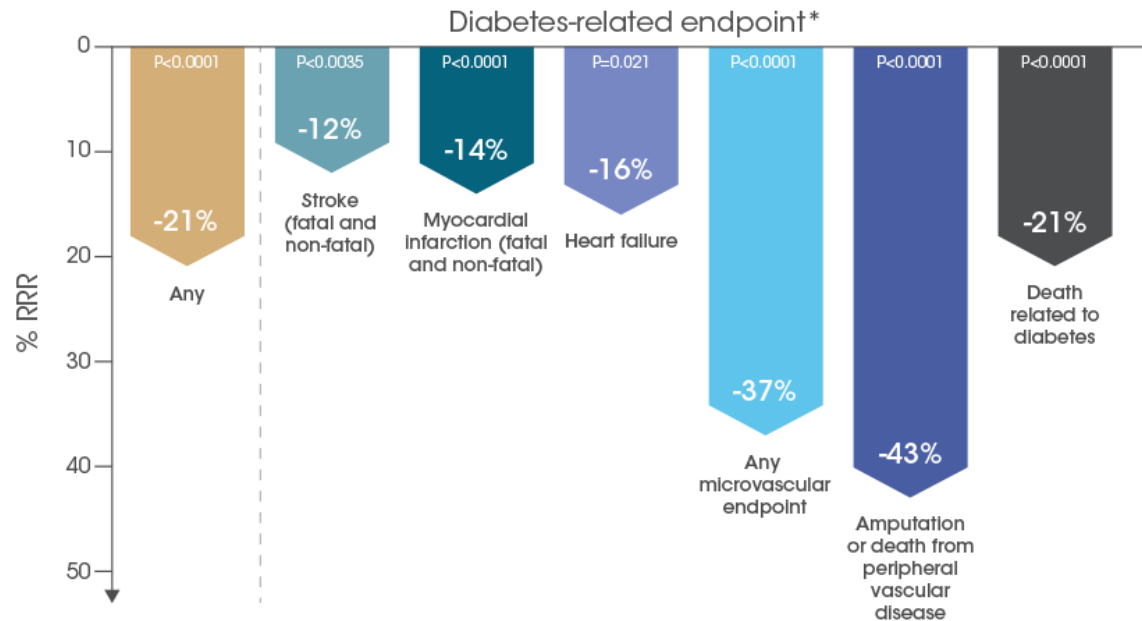




HbA1c < 7 %

UKPDS

UKPDS Group. *Lancet* 1998;352:837-53



DCCT

DCCT Research Group. *NEJM* 1993; 320: 977-986

Vol. 329 No. 14 INTENSIVE DIABETES TREATMENT AND COMPLICATIONS IN IDDM — NATHAN ET AL. 981

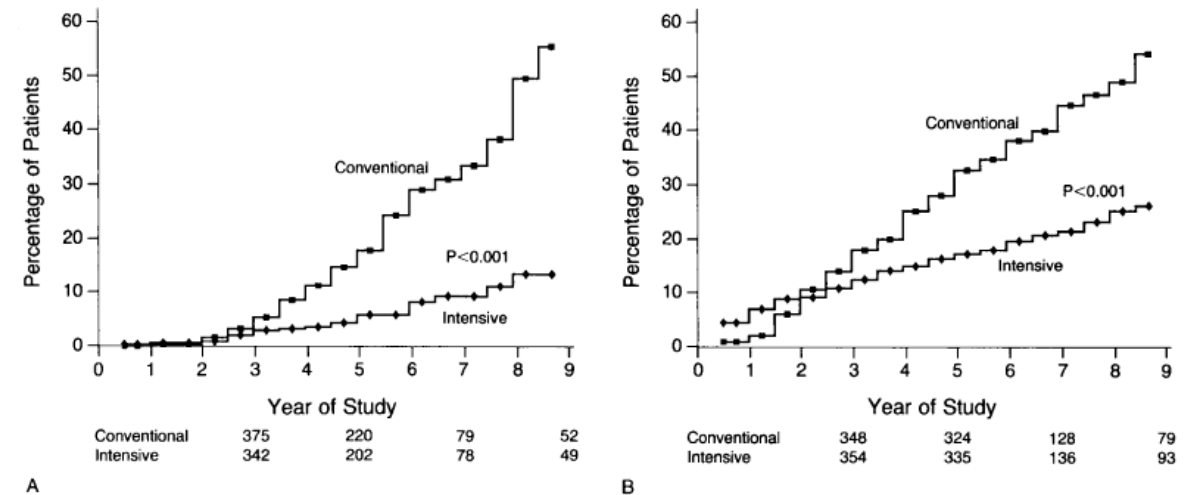
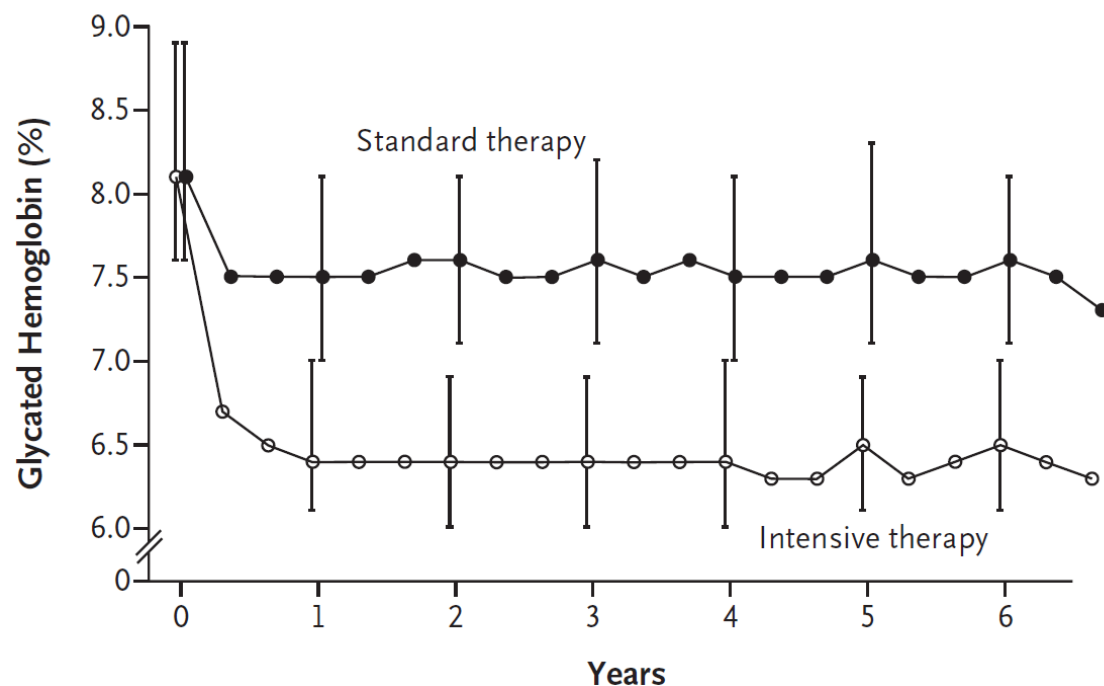


Figure 2. Cumulative Incidence of a Sustained Change in Retinopathy in Patients with IDDM Receiving Intensive or Conventional Therapy.



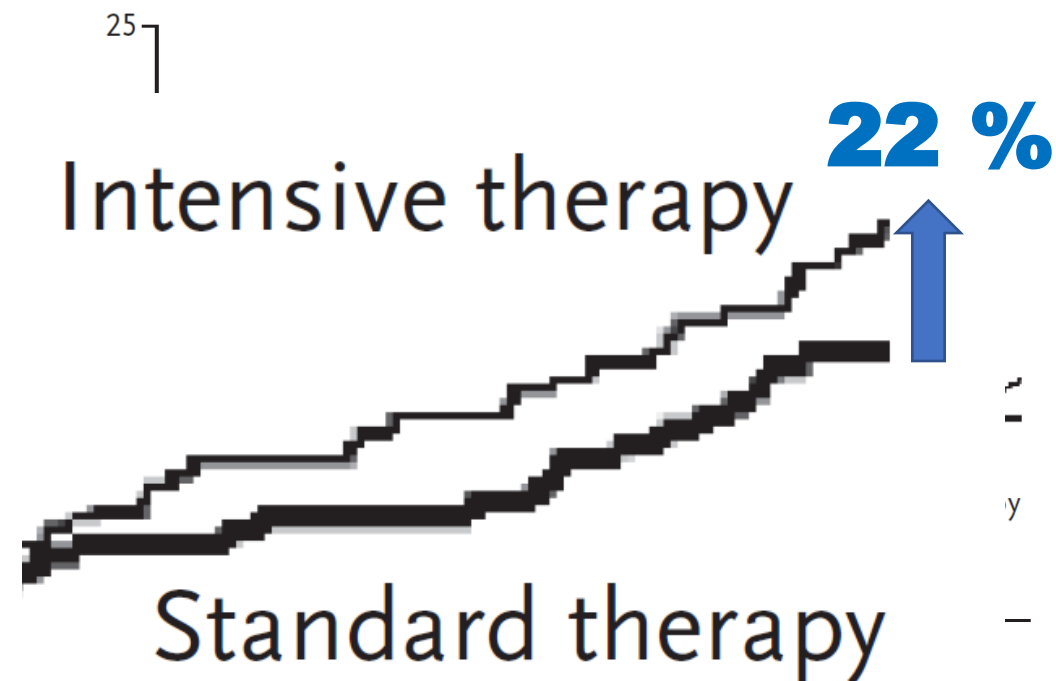
No. at Risk

Standard therapy	5109	4774	4588	3186	1744	455	436
Intensive therapy	5119	4768	4585	3165	1706	476	471

Figure 1. Median Glycated Hemoglobin Levels at Each Study Visit.

I bars denote interquartile ranges.

B Death from Any Cause



No. at Risk

Intensive therapy	5128	4972	4803	3250	1748	523	506
Standard therapy	5123	4971	4700	3180	1642	499	480

Figure 2. Kaplan–Meier Curves for the Primary Outcome and Death from Any Cause.

The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group*. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. NEJM 2008; 358 (24): 2545-59

Aproximación al tratamiento de la hiperglucemia

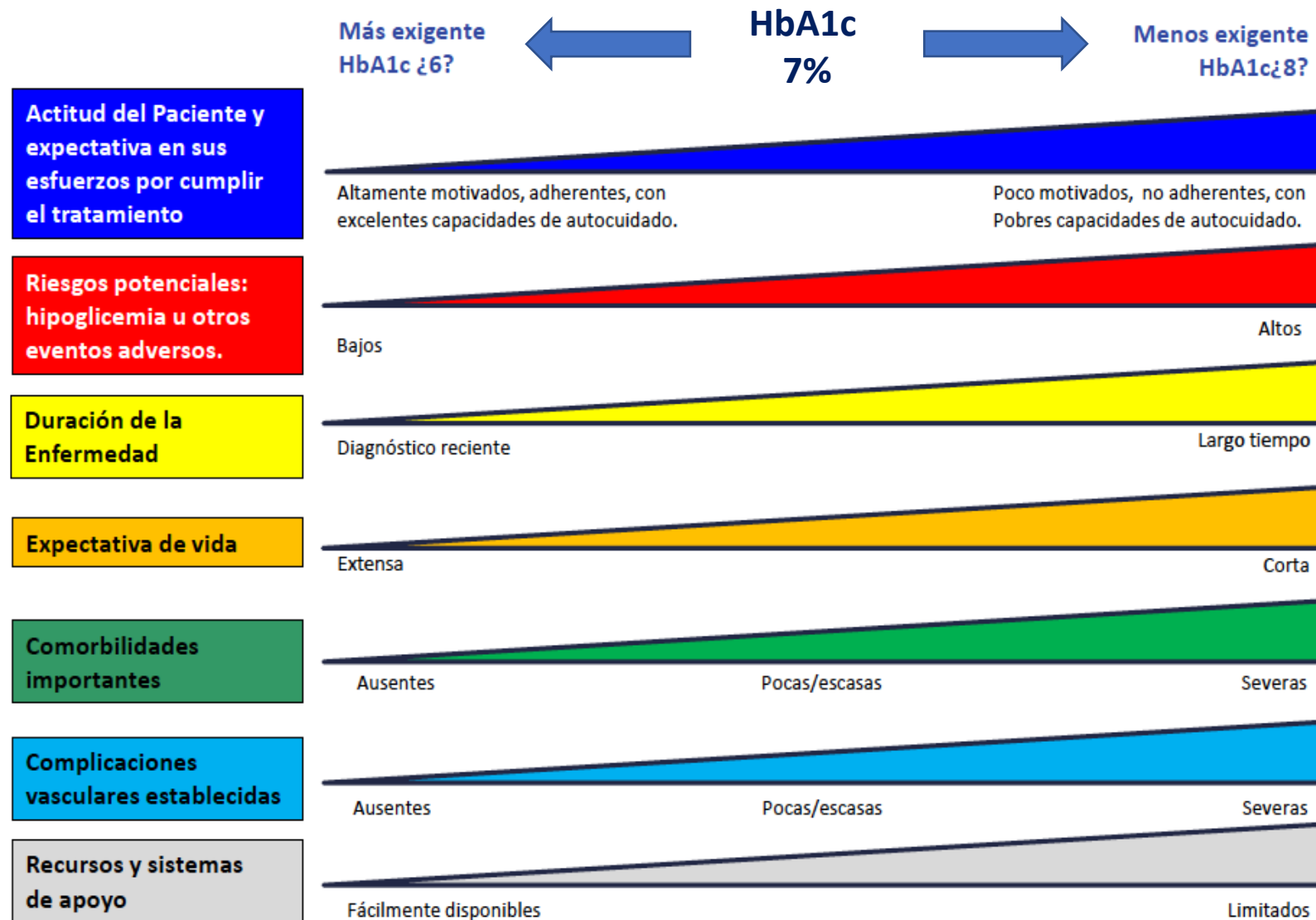
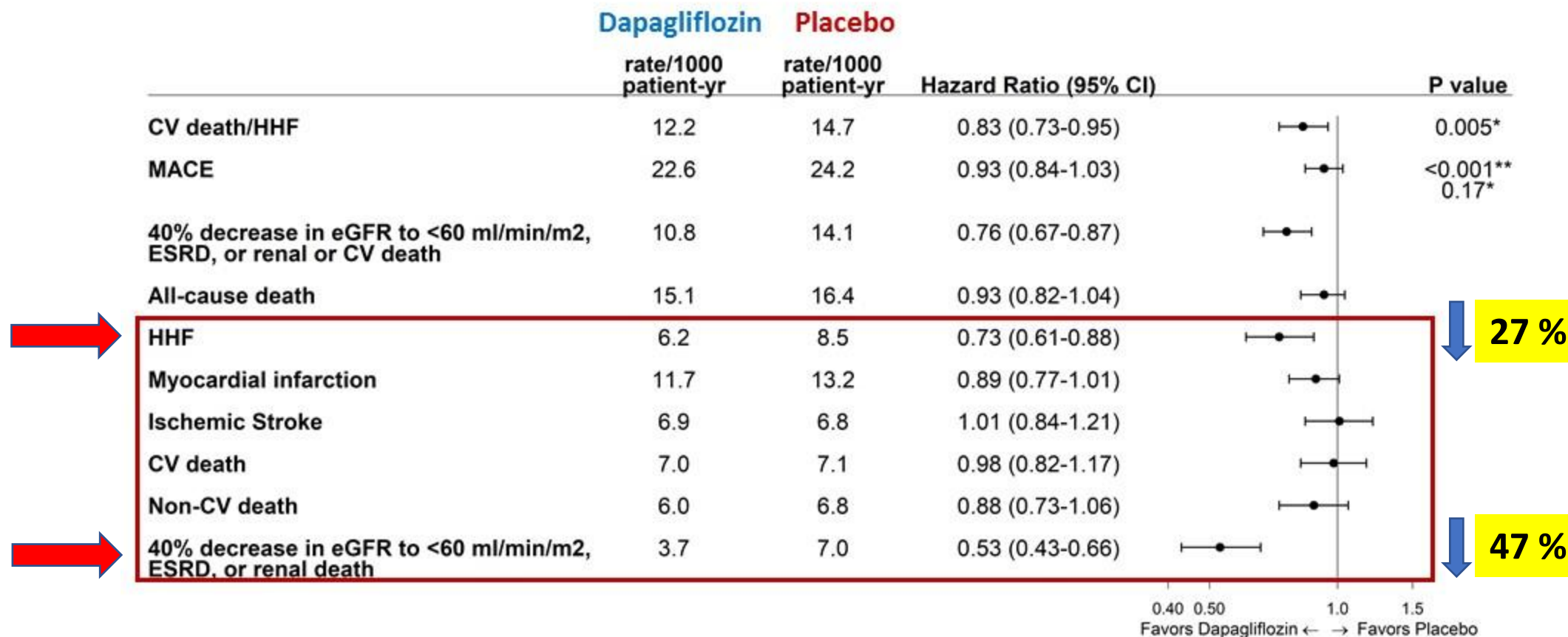


Gráfico basado en F. Ismail-Beigi. et al. Ann Intern Med. 2011;154:554-559

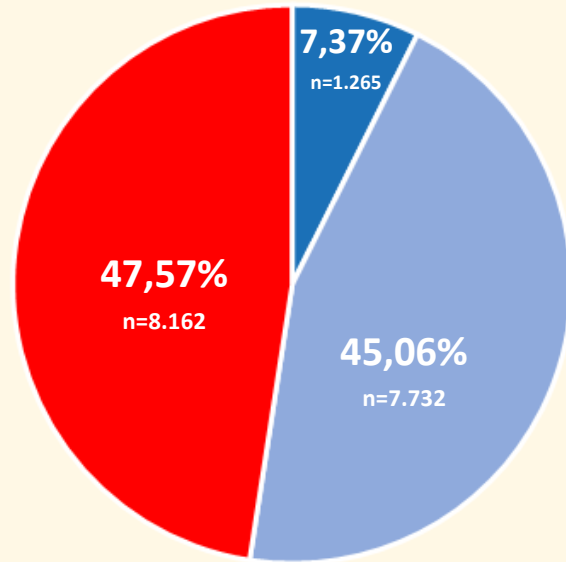
Endpoints and Components



Wiviott SD. N Engl J Med. 2019 Jan 24;380(4):347-357

Dapagliflozina ha demostrado una reducción del 47% en el objetivo compuesto renal específico*

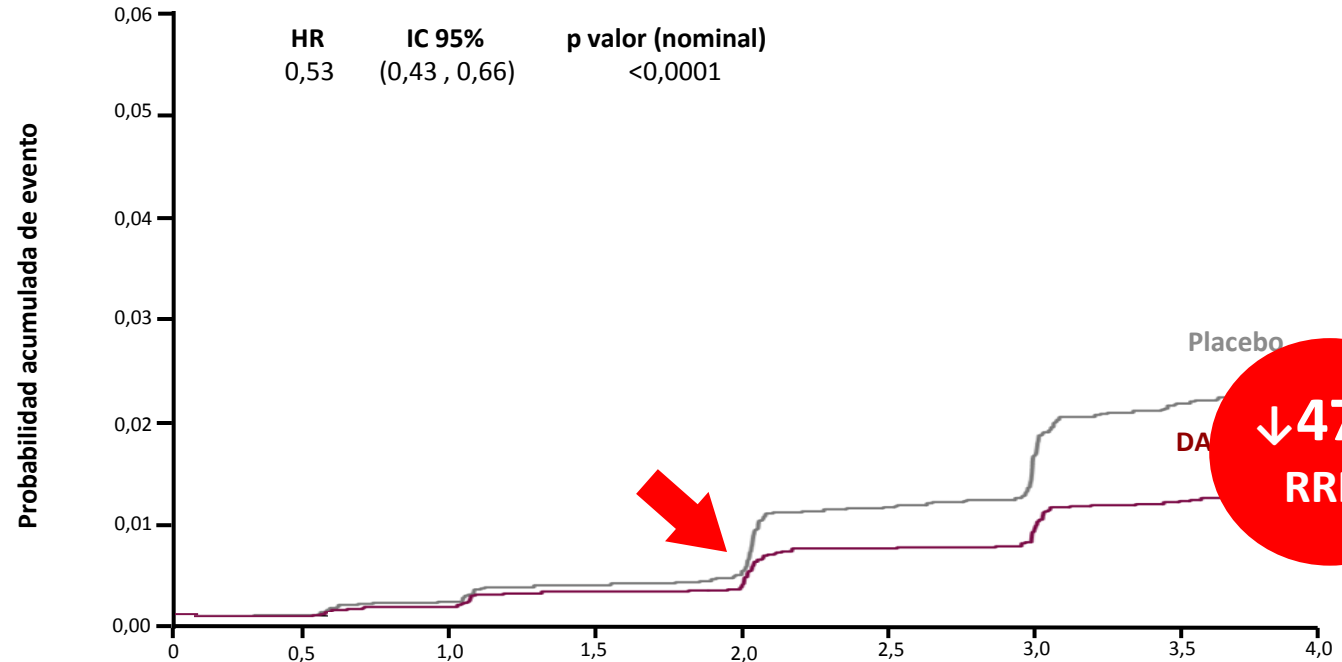
Características basales



Categoría TFGe basal

- <60 mL/min/1,73m²
- 60 a <90 mL/min/1,73m²
- ≥ 90 mL/min/1,73m²

*Reducción TFGe ≥40% hasta <60, ERT o muerte renal

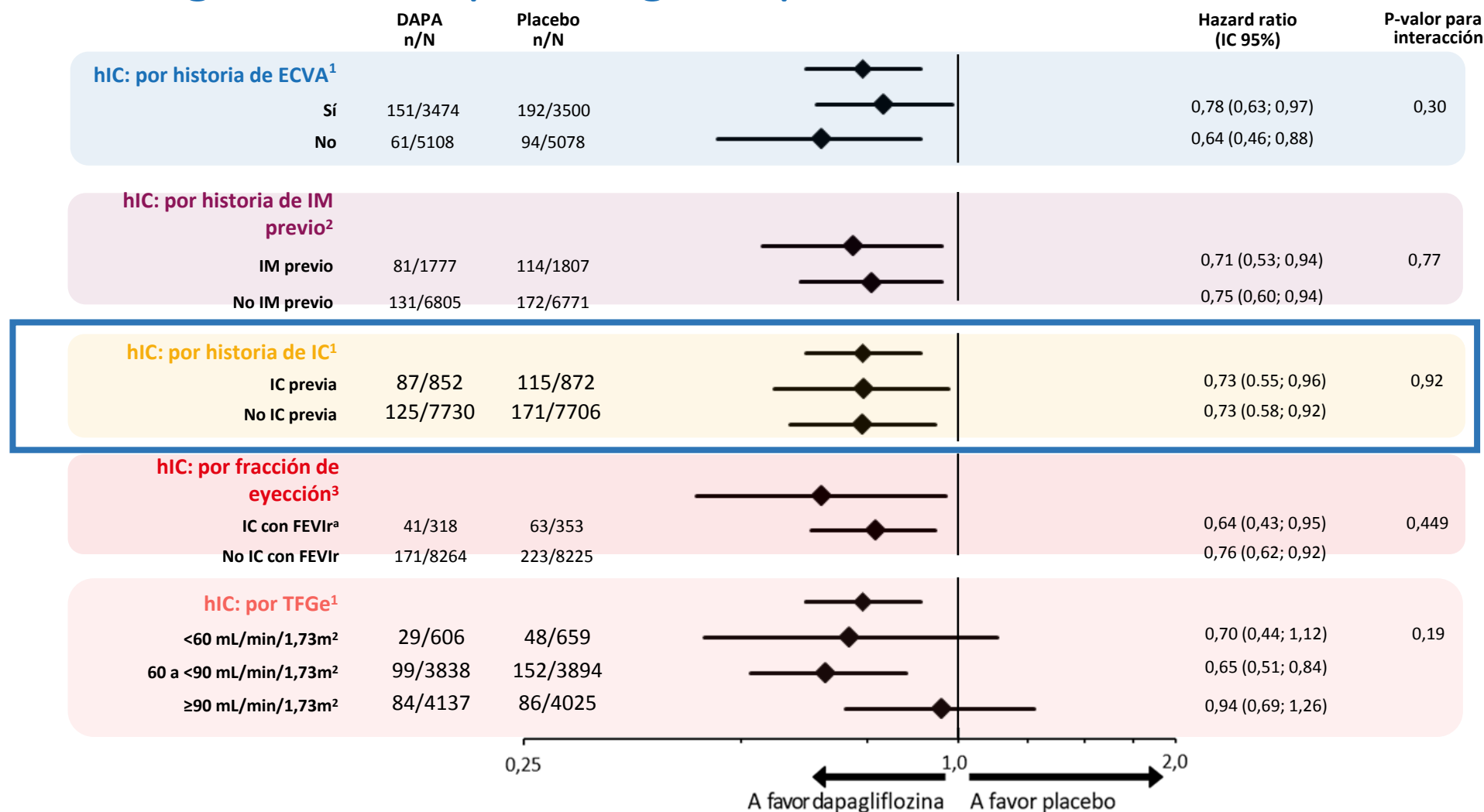


Nº en riesgo

	Placebo	8578	8504	8415	8321	8193	8056	7925	7403	5382
DAPA 10 mg	8582	8523	8422	8338	8242	8127	8004	7522	5464	

DAPA = dapagliflozina; TFGe = tasa de filtrado glomerular estimada; ERT = enfermedad renal terminal; HR = hazard ratio.

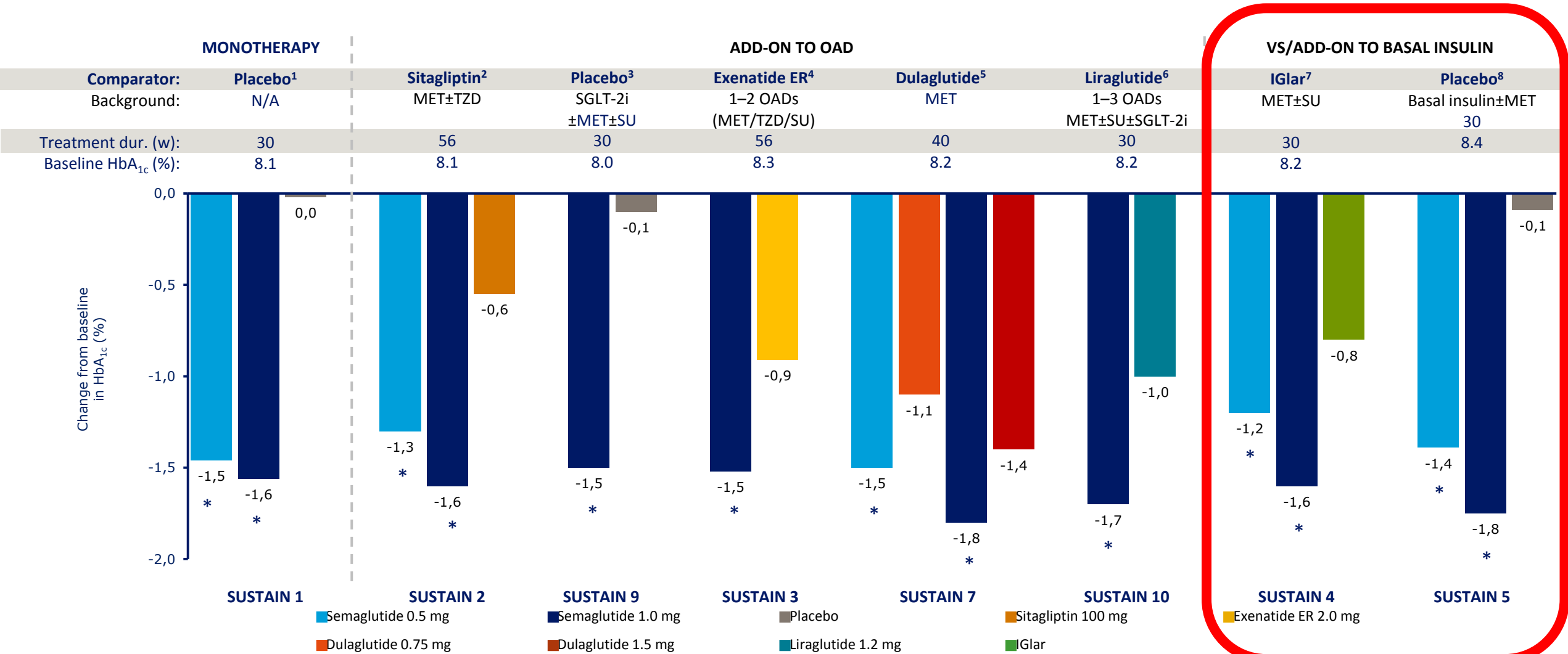
Dapagliflozina previene la hIC consistentemente a lo largo de un amplio rango de pacientes con DM2



^aDefinido como FE <45% o disfunción sistólica del VI severa/moderada, con o sin historia de IC. ECVA = ECV ateroesclerótica; CV = cardiovascular; ECV = enfermedad CV; DAPA = dapagliflozina; TFGe = tasa de filtración glomerular estimada; FEVI = fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC = insuficiencia cardíaca; hIC = hospitalización por insuficiencia cardíaca; FEVlr = fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida; IM = infarto de miocardio; DM2 = diabetes mellitus tipo 2.

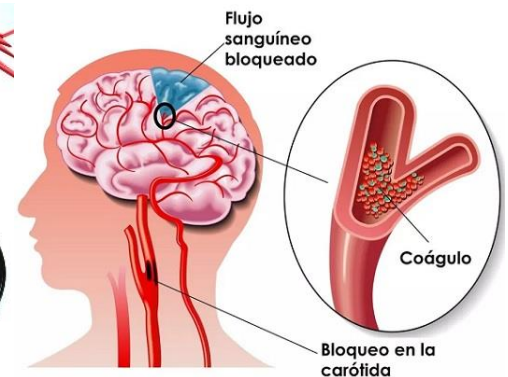
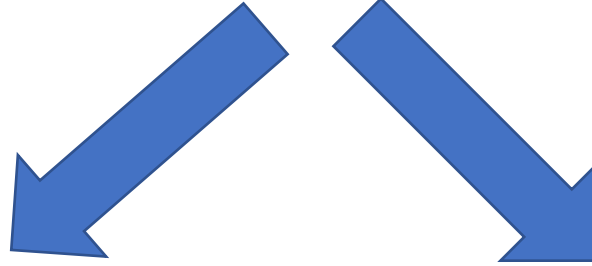
Change in HbA_{1c}

SUSTAIN 1–5, 7, 9 AND 10



*p<0.0001 vs comparator. Dur, duration; exenatide ER, exenatide extended release; IGLar, insulin glargine; MET, metformin; N/A, not applicable; OAD, oral antidiabetic drug; SGLT-2i, sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor; SU, sulphonylurea; TZD, thiazolidinedione; w, week. 1. Sorli C et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:251–60; 2. Ahren B et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:341–54; 3. Zinman B et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019 Mar 1. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30066-X. [Epub ahead of print]; 4. Ahmann AJ et al. *Diabetes Care* 2018;41:258–66; 5. Pratley RE et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:275–86; 6. Capehorn M et al. Presented at DUK 2019, 6–8 March 2019, Liverpool, UK. Poster Number P439; 7. Aroda VR et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:355–66; 8. Rodbard HW et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:2291–301.

Ventajas combinación Metformina + iSGLT2 + ArGLP-1 SEMANAL



Caso 1. Inicio de insulinizacion

- Varón de 59 años, P: 93 , T: 1.74, IMC: 31 kg/m², HTA y Dislipemia. DM2 hace 9 años, tto actual metformina/sitagliptina (1000/50 mg) cada 12 h, GMP 4 mg antes comida, glucemia basal 236 mg/dl, HbA1c: 9.1%. Actitud a seguir:

A) Lantus 18 u A Cena + GMP + MF/Sita

B) Levemir 18 u A Cena + MF/Sita

C) Humalog Mix 25: 18 - 0 - 9 + MF (Retirar resto de ADOs)

D) NPH 18 u A Cena + MF/Sita + GMP

E) Ninguna de las anteriores: MF + Dapagliflozina + ArGLP1 semanal (retirar Sita y GMP)

Indice

1. Introducción: Objetivo de la insulinización. Por qué ? Cuándo ?

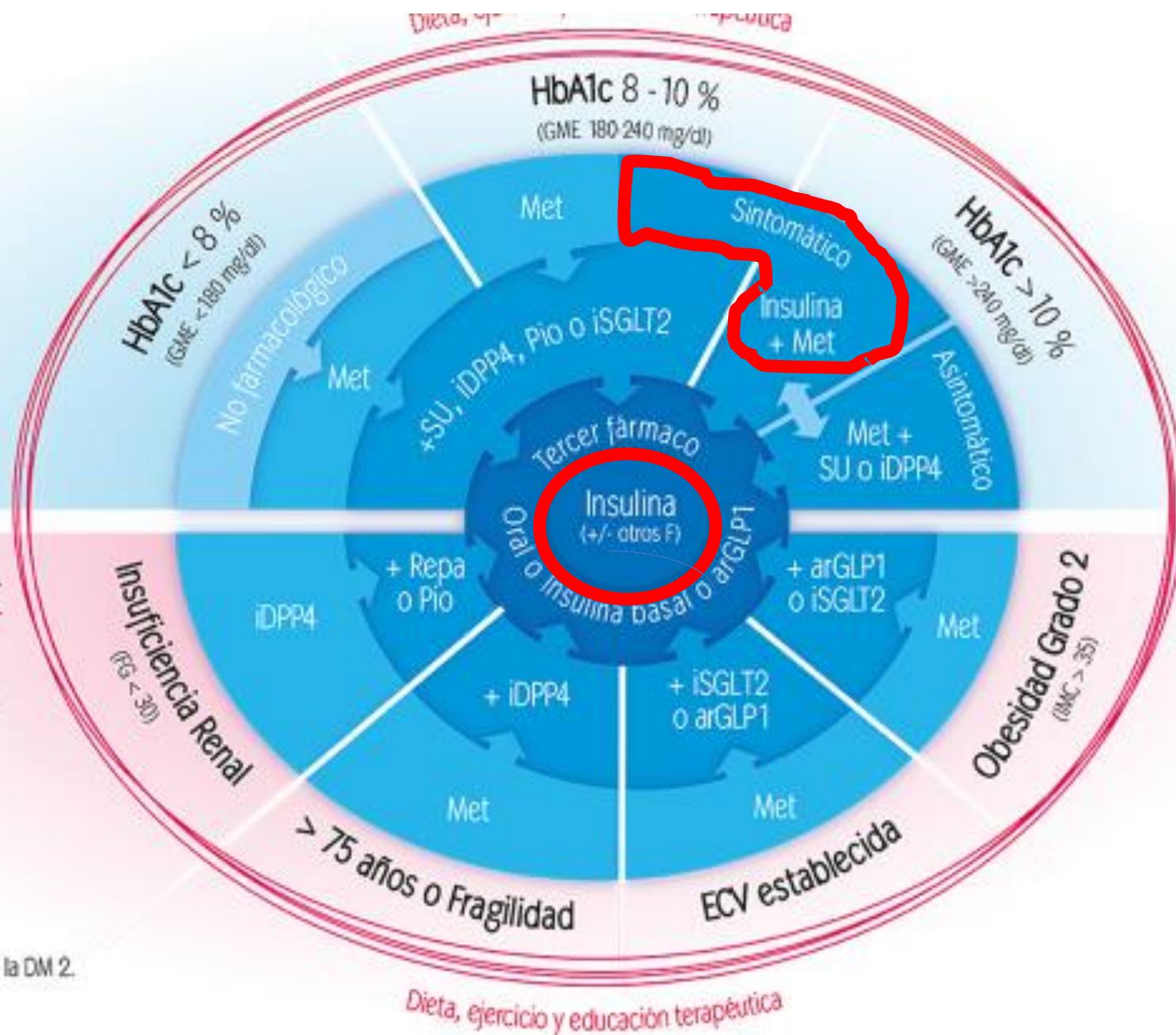
2. Inicio de Insulinización

3. Insulinas Basales

4. Intensificación de la Insulina Basal

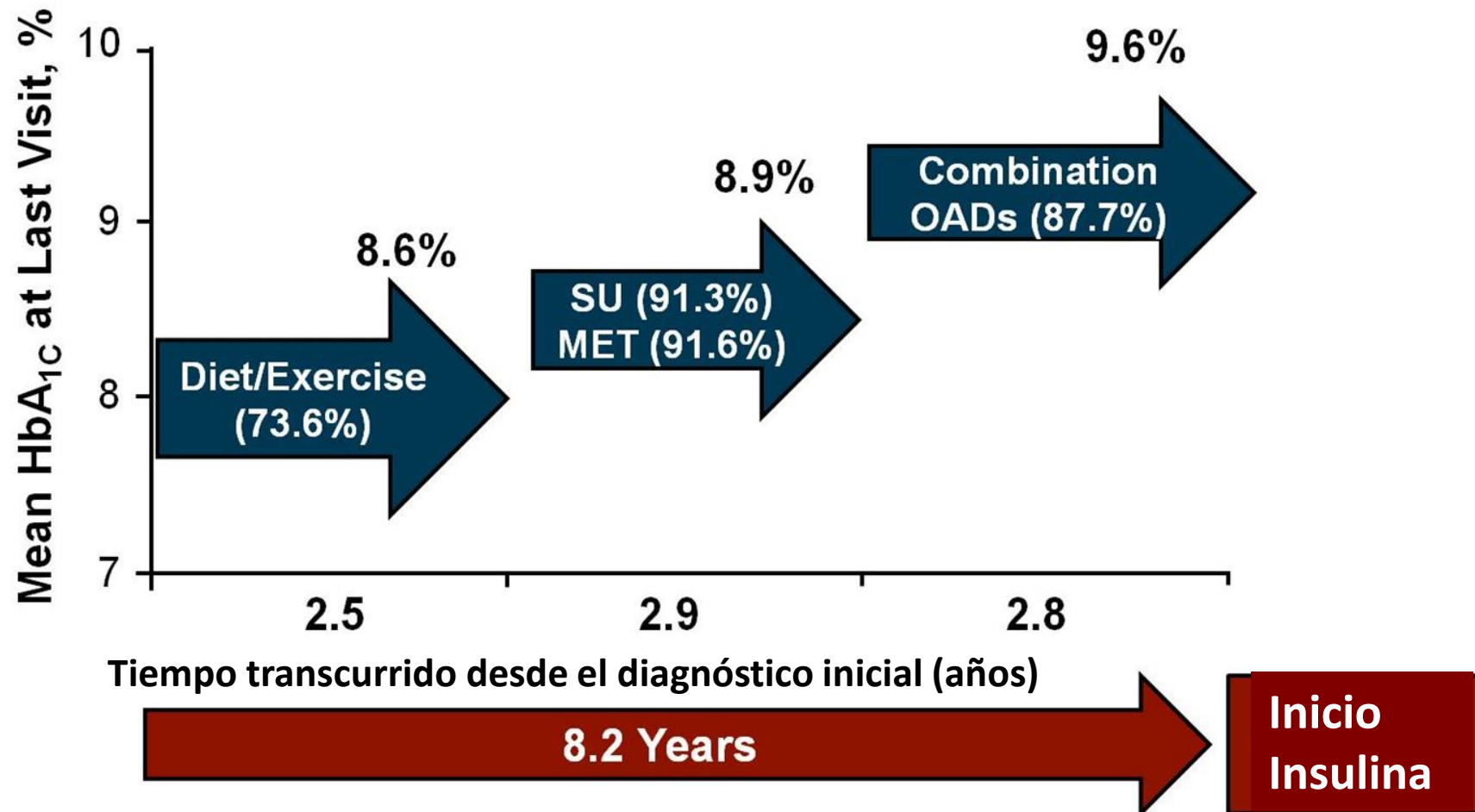
GRADO DE
CONTROL
GLUCÉMICO

CONDICIONANTE
CLÍNICO
PREDOMINANTE



La mayoría de pacientes DM tipo 2 necesitarán tratamiento con insulina

Muchos pacientes presentan 8-10 años de mal control glucémico antes de iniciar el tratamiento con insulina



INICIO DE LA INSULINIZACIÓN

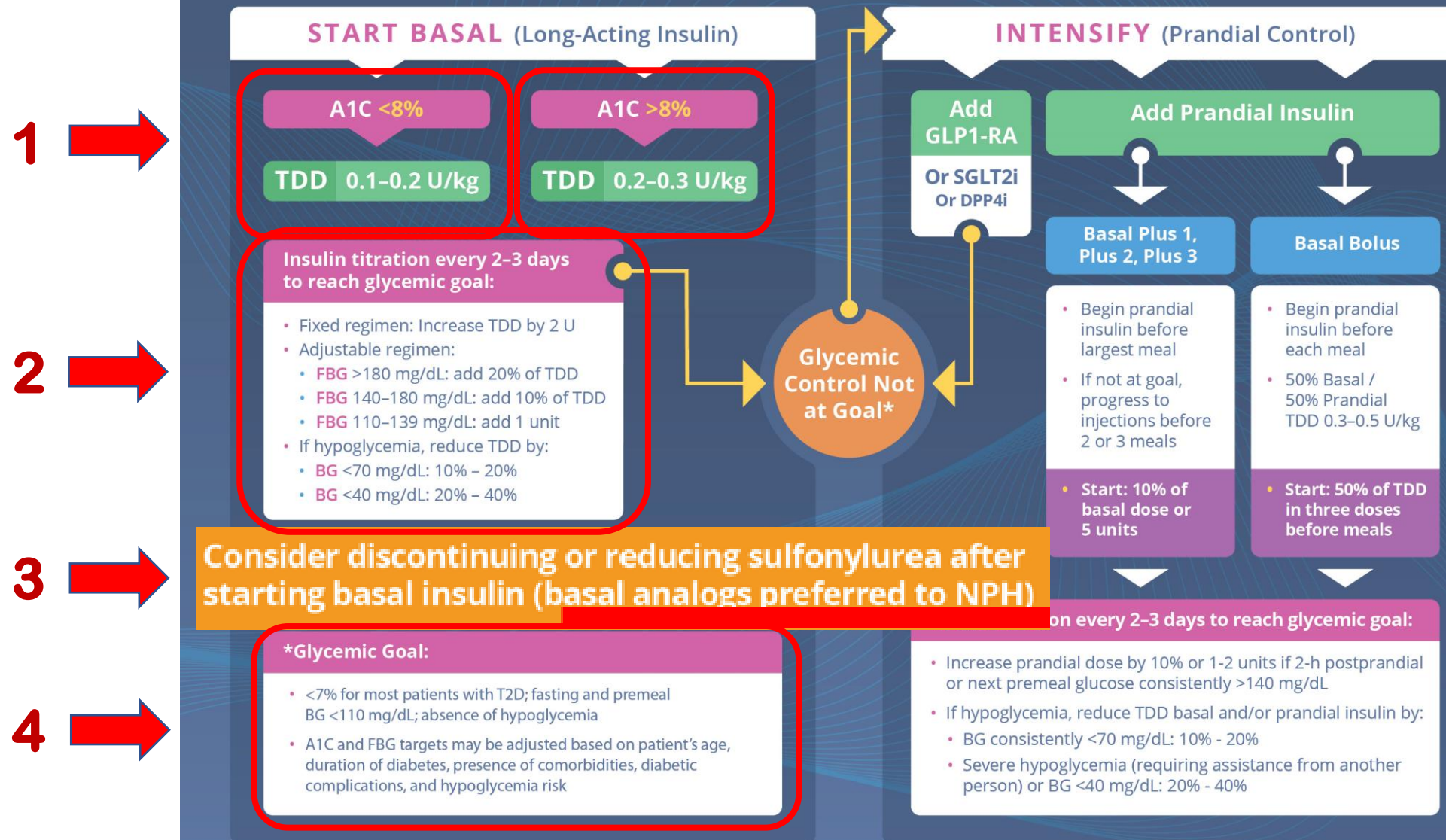
¿Cuándo?



Adaptado de: Inzucchi SE et al. 2012

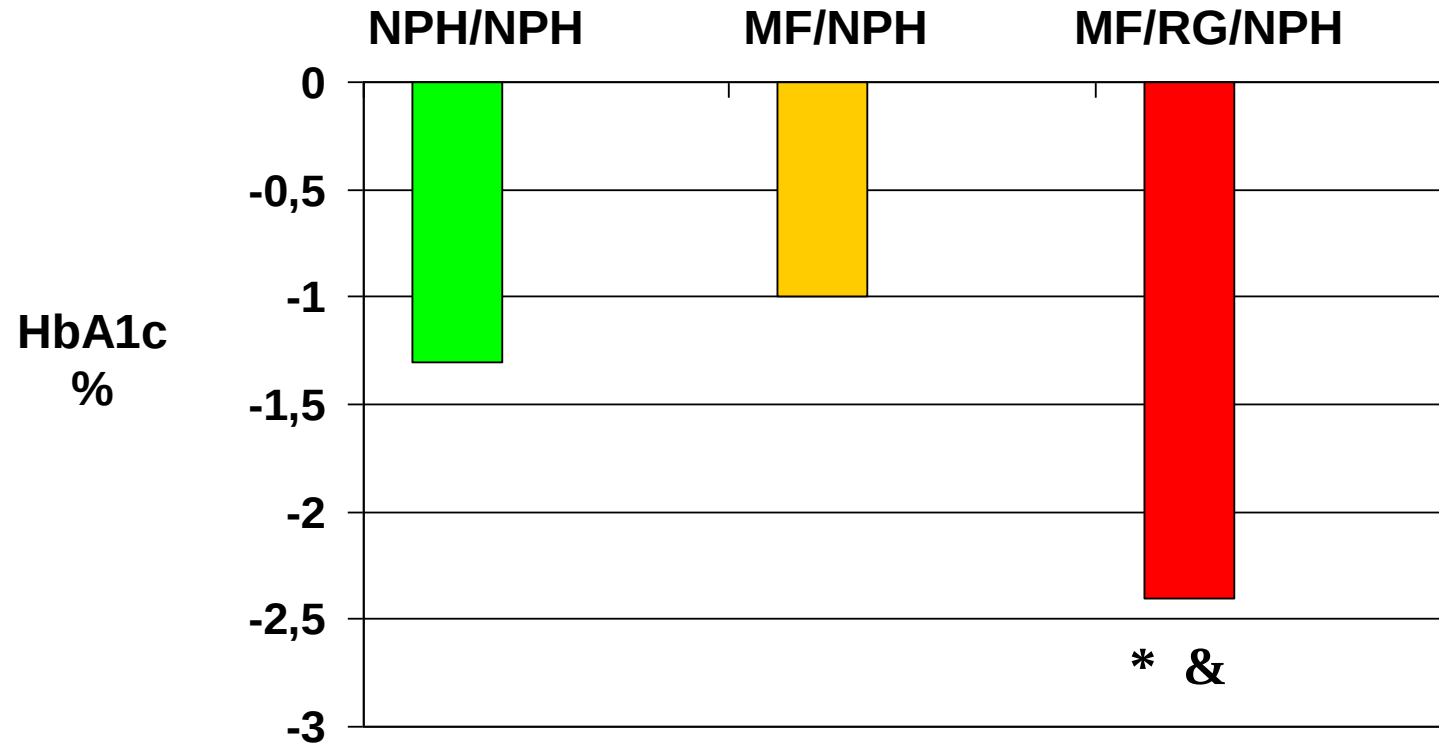
Inzucchi SE et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2012;35(6):1364-79

ALGORITHM FOR ADDING/INTENSIFYING INSULIN



COPYRIGHT © 2019 AACE MAY NOT BE REPRODUCED IN ANY FORM WITHOUT EXPRESS WRITTEN PERMISSION FROM AACE. DOI 10.4158/CS-2018-0535

Eficacia de diferentes pautas de insulinización en DM 2 (n=37). Descenso de HbA1c en cada grupo a los 6 meses



* $P < 0,05$ vs NPH/NPH; & $p < 0,05$ vs NPH/MF

Civera M, Merchante A, Sanz J. Diab Res Clin Prac 2008; 79: 42-47.

INICIO DE LA INSULINIZACIÓN

Dosis de inicio y auto-ajuste



1. Continuar ADO's (reconsiderar opciones)



2. Comenzar con dosis baja en cena de insulina basal, 10 Unidades o $0,1 - 0,2 \text{ U/kg}^{1,2}$



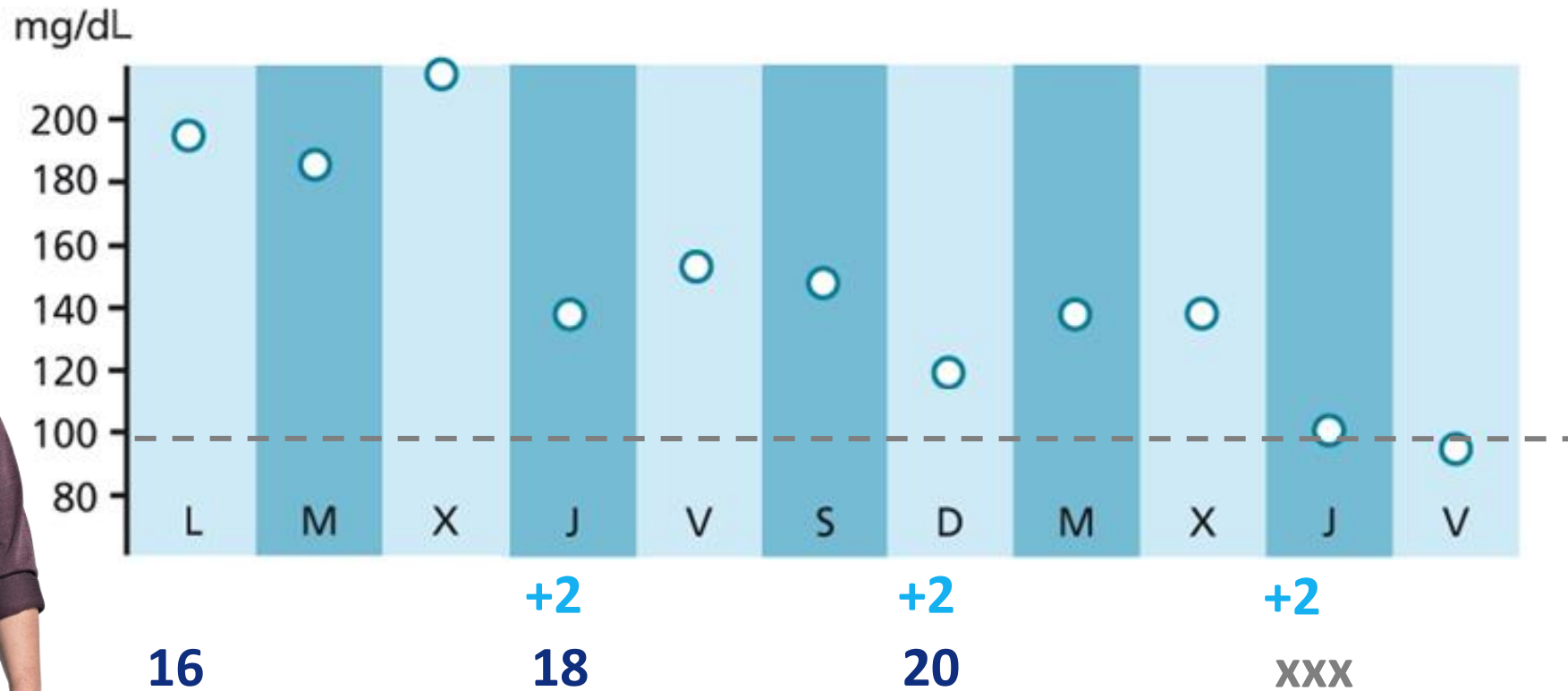
3. Ajustar dosis en función de autocontroles de glucemia capilar

- **Media de los 4 días > 130 aumentar 2 U**
- **Dos días de la semana < 90 o hipoglucemia: disminuir 2 U**

1. Philis-Tsimikas et al. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly Controlled Type 2 Diabetes. Clin Ther 2006;28(10):1569-1581. 2. Riddle et al. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2003;26(11):3080-3086

INICIO DE LA INSULINIZACIÓN

Auto-ajuste de la dosis de insulina basal



80
kg



Caso Clínico 2



- Paciente de 66 años, DM tipo 2 hace 12 años que inicia tratamiento con insulina hace 4 meses por HbA1c de 8.6%. Obeso con un IMC de 32 kg/m² (P: 95, T: 1.72). Tratado previamente con Jentaduetto x 2 + Repaglinida 2 mg x 3 + Forxiga.
- Actualmente tratado con Lantus 30-0-30, Glucemias basales de 210, antes cena 190. HbA1c: 9.2%. P: 102 kg.

Peor control, aumento de peso, dos pinchazos al día: ¿Qué se ha hecho mal?

Caso Clínico 2: ¿Qué se ha hecho mal?

- No considerar otras opciones como AGLP1 antes de la insulina
- Suspender los ADOs
- No ajustar correctamente la dosis de insulina Lantus (una vez al día, objetivo GLUCEMIA BASAL)

Indice

1. Introducción: Objetivo de la insulinización. Por qué ? Cuándo ?

2. Inicio de Insulinización

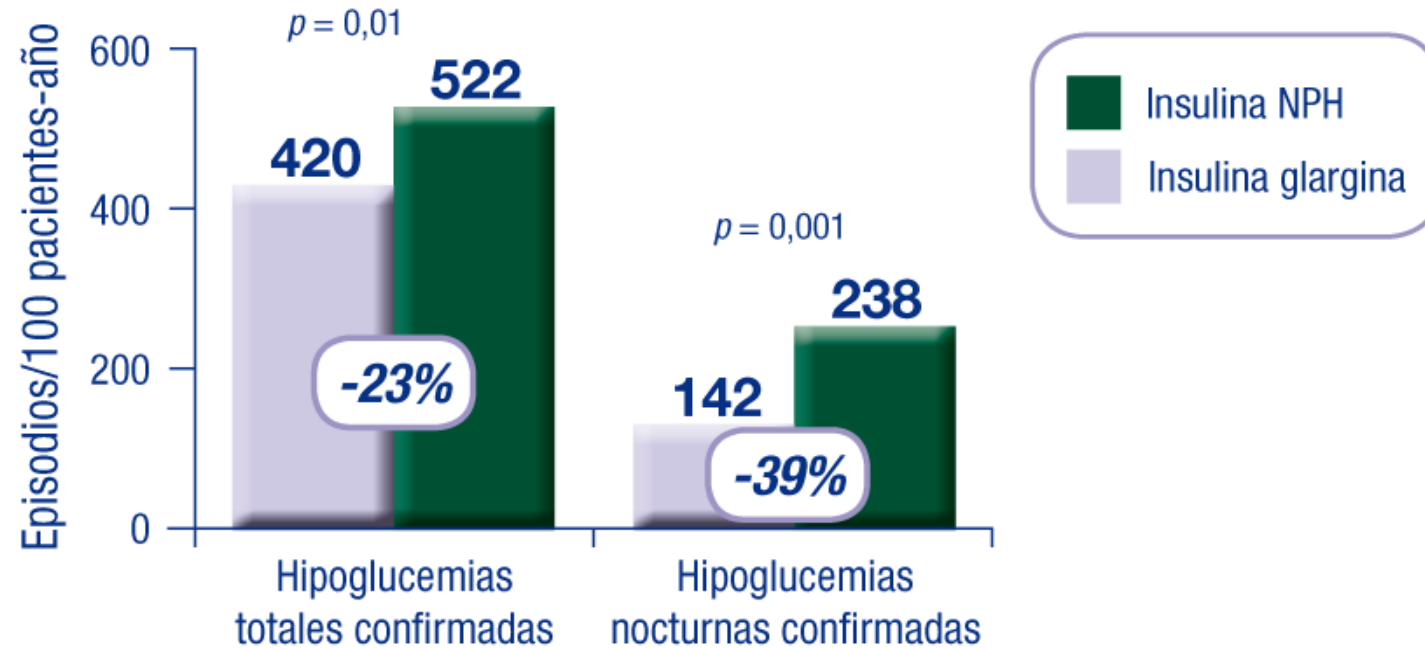
3. Insulinas Basales

4. Intensificación de la Insulina Basal

GLARGINA vs NPH

Menos hipoglucemias con GLARGINA vs. NPH

Diabetes tipo 2



Yki-Järvinen H ,et al. ADA 2003; 642-P

Zinman et al. Diabetes Care 2012;35:2464–71

Insulinas Basales

- **LANTUS:** Cada vez menos usada.



- **LEVEMIR :** Cada vez menos usada



➡ **ABASAGLAR: Gla1000 rgina UBiosimilar**

- Inicio de insulinización en DM tipo 2



➡ **TOUJEO: Glargina U300**

- Inicio de insulinización en DM tipo 2



➡ **TRESIBA:**

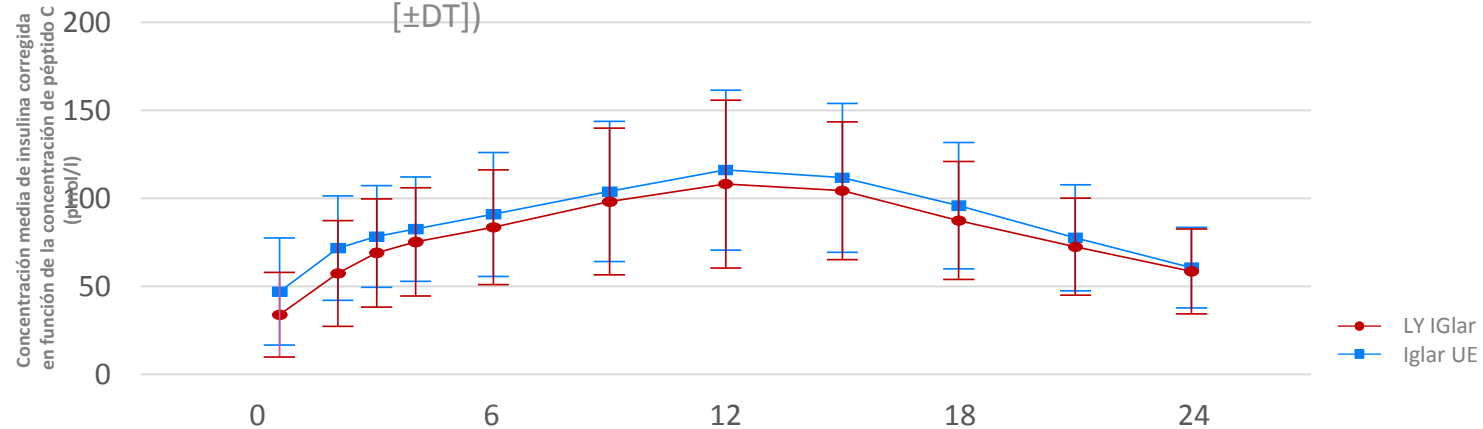
- Cambios de glargina
- Tipo 1 y Tipo 2 inestabilidad y frecuentes hipoglucemias
- Dosis muy elevadas de insulina
- Anciano frágil, cambio de cuidadores



PERFILES FC DE LY IGLAR VS. IGLAR UE*



Concentración sérica de insulina corregida en
función de la concentración de péptido C (Media
[$\pm$ DT])



*UE: Unión Europea. Individuos sanos FC: farmacocinética; DT: desviación típica

Linnebjerg et al. Diabetes Care 2015;38:2226–2233

Lantus® Solostar® es una marca registrada de Sanofi que contiene insulina glargina. Abasaglar Kwikpen® es una marca registrada de Eli Lilly and Company que contiene insulina glargina.

Fichas técnicas disponibles en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>. Último acceso diciembre 2018

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

INSULINAS EN EL TRATAMIENTO DE LA DM2

Análogos basales

Ventajas de los Análogos basales

- Efecto más constante por perfil farmacocinético más estable
- Mayor duración de acción
- Menor riesgo de hipoglucemias
- Menor ganancia de peso (detemir)



Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud

Vol. 28-N.º 2-2004

41

Las nuevas insulinas: Revisión

Aragón Alonso A¹
Oliván Palacios B²
Manzano Arroyo P³
Lucas Morante T⁴

RESUMEN

■ En este trabajo se revisan los nuevos tipos de insulina. En la actualidad existen cuatro análogos de insulina, que o bien ya están en el mercado o estarán disponibles pronto. Dos análogos de insulina de acción rápida, la insulina aspart y la insulina lispro, y dos análogos basales o de acción lenta, la insulina glargina y la insulina detemir. Además, se están desarrollando alternativas a la administración por inyección subcutánea, como la insulina oral, la nasal o la inhalada. Se repasarán sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, eficacia clínica, dosis y efectos adversos.

PALABRAS CLAVE: Análogos de insulina. Insulina inhalada.

ABSTRACT

■ This article reviews the new insulin analogs. There are now four available or soon-to-be available other insulin analogs. Two rapid acting insulin analogs, insulin lispro and insulin aspart, and two basal insulin analogs, insulin glargine and insulin detemir. Alternative insulin delivery systems like oral, nasal or inhaled insulin are now in study. We review the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties, clinical effectiveness, doses and adverse effects.

KEY WORDS: Insulin analogs. Inhaled insulin.

Educación Terapéutica: Kit de inicio Abasaglar

Kit de Inicio con **Pantalla LCD** y vídeos tutoriales



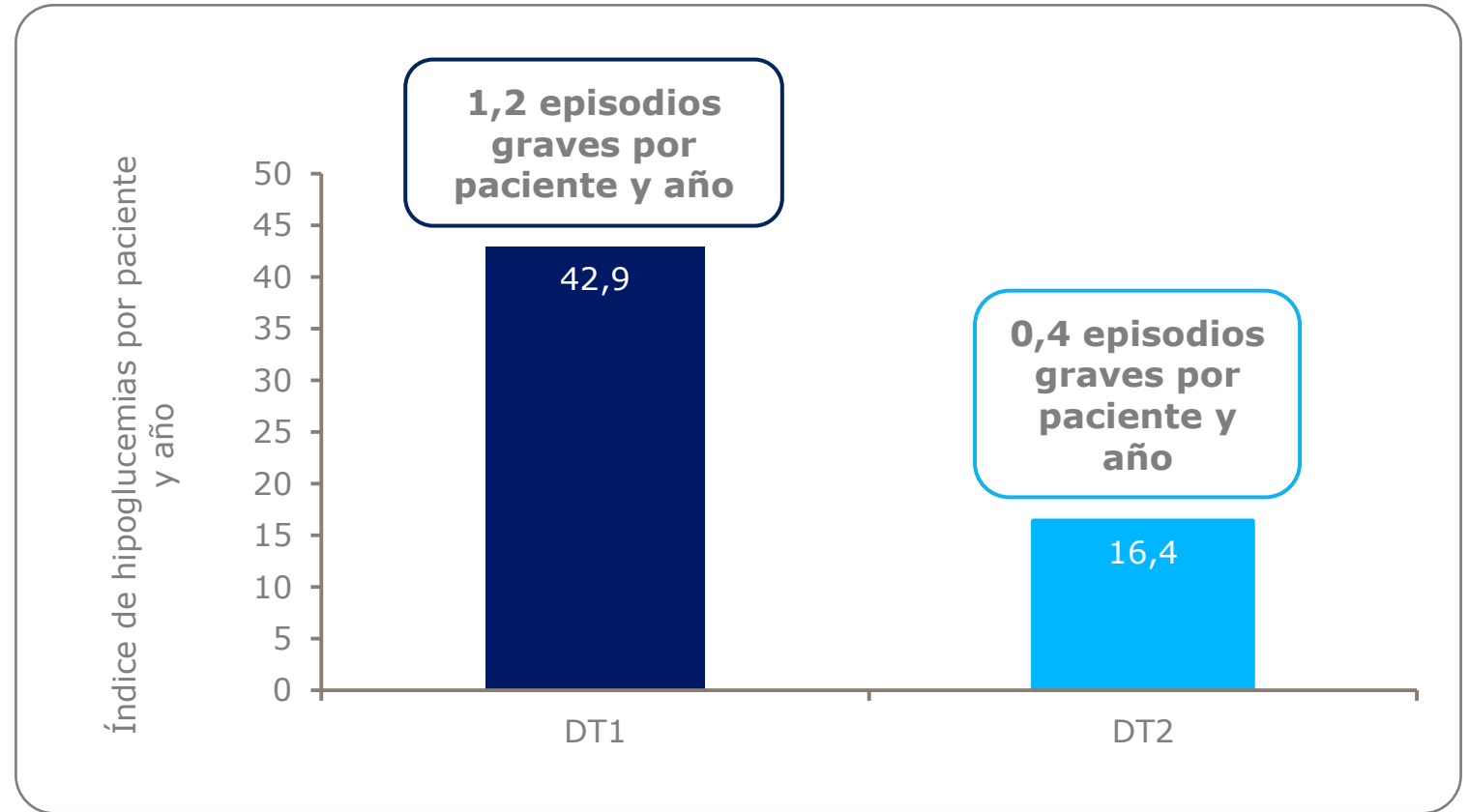
Problemas No Resueltos: Búsqueda de Mejores Análogos de Insulina Basal



INSULINAS EN EL TRATAMIENTO DE LA DM2

Los pacientes experimentan episodios hipoglucémicos frecuentes, algunos de ellos graves¹

- Las hipoglucemias son más frecuentes en pacientes con un historial previo de episodios hipoglucémicos y en aquellos con un tratamiento prolongado de la diabetes.^{1,2}



n=267

1. Donnelly *et al. Diabet Med* 2005;22:749–55; 2. Cryer *et al. Diabetes Care* 2003;26:1902–12

Morbi-Morbilidad asociada a la hipoglucemia

- **Mortalidad**

- Riesgo 3,4 veces mayor de mortalidad en DM 1 y DM2
- 4-10% de las muertes en DM tipo 1

- **Accidentes.**

- Fracturas
- Lesiones craneoencefálicas

DM2 con Hipoglucemias nocturnas con glargina U100

♂ 69 años DM tipo 2

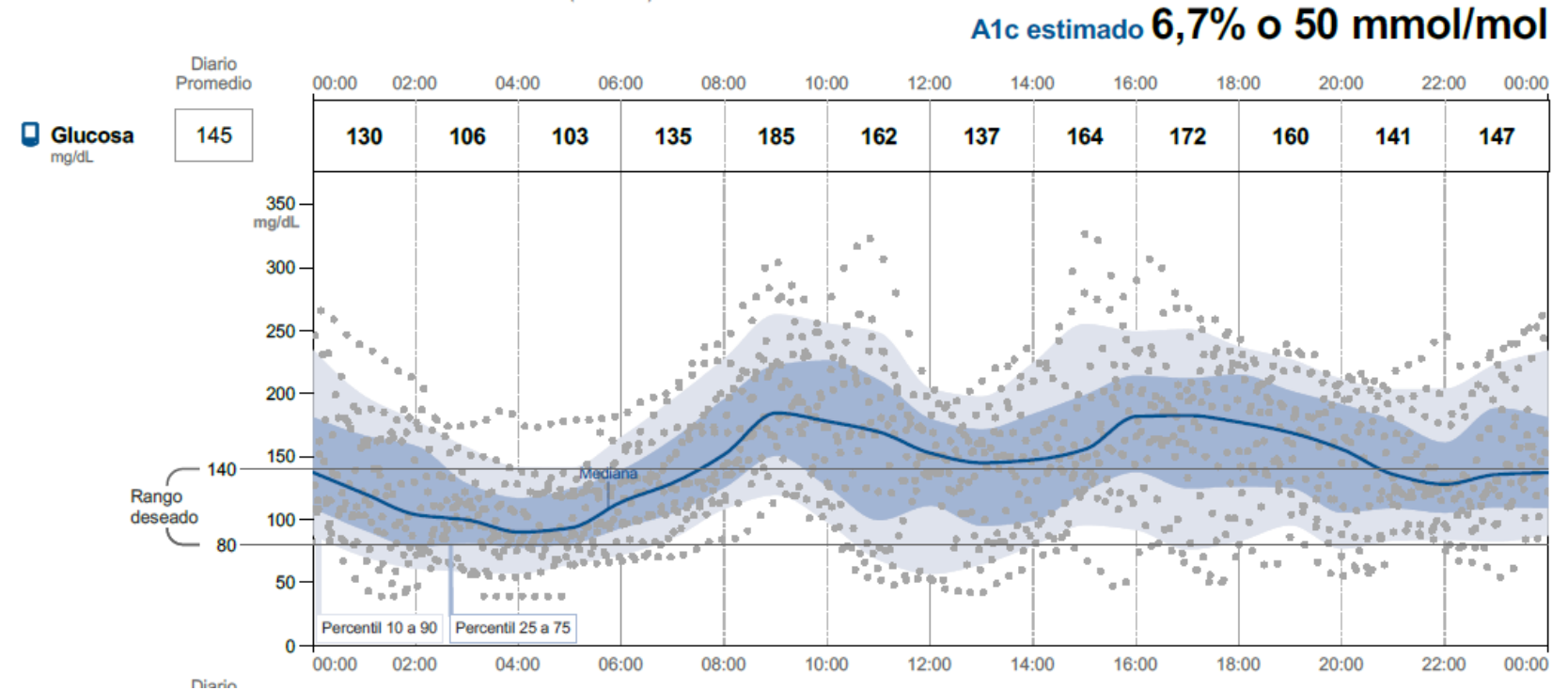
15 años de evolución

IMC 26,9 kg/m² FG > 60 ml/min

Glargina 100 U 42 U/bedtime

Metformina + sitagliptina

HbA1c: 7%



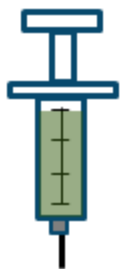
Nuevas Insulinas Basales en el Horizonte



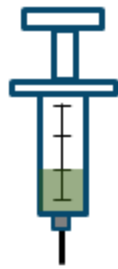
- **Insulina Degludec (Tresiba)**
- **Insulina Glargina U300 (Toujeo)**

Benefits for Patients Who Need Higher Insulin Doses

Gla-100

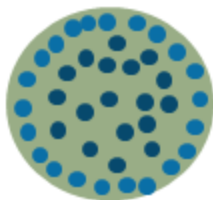


Gla-300

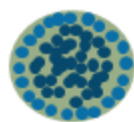


Gla-300 has the same number of units of insulin as Gla-100 in $\frac{2}{3}$ less volume^[a,b]

Gla-100



Gla-300



Depot surface area reduced by $\frac{1}{2}$ leading to slower release and prolonged action profile^[a,b]

- Lower injection volume is beneficial to patients who need higher doses of insulin
- A concentrated form of degludec (U200) also available for patients who need higher doses^[c]

a. Jax T, et al. EASD, 2014; ePoster 1029.

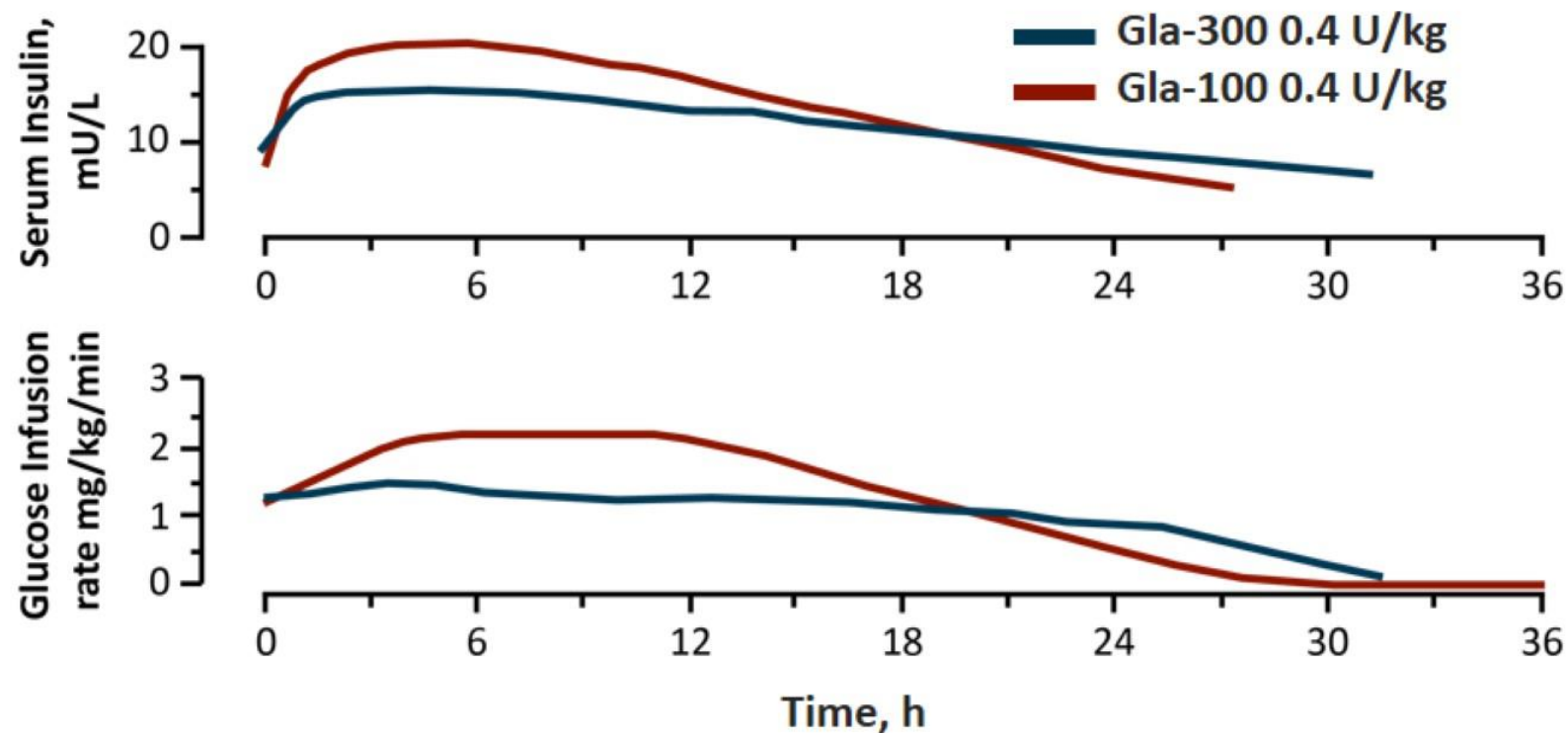
b. Maiorino MI, et al. *Expert Opin Biol Ther.* 2014;14:799-808.

c. Korsatko S, et al. EASD, 2011; Abstract 2349-PO.

Gla-300

A 3x Concentrated Preparation

PK/PD values at steady state in patients with T1D



Gla-300 = glargine U300. Gla-100 = glargine U100.

Tillner J, et al. *Diabetologia*. 2013;56(suppl 1):A1033.^[12]

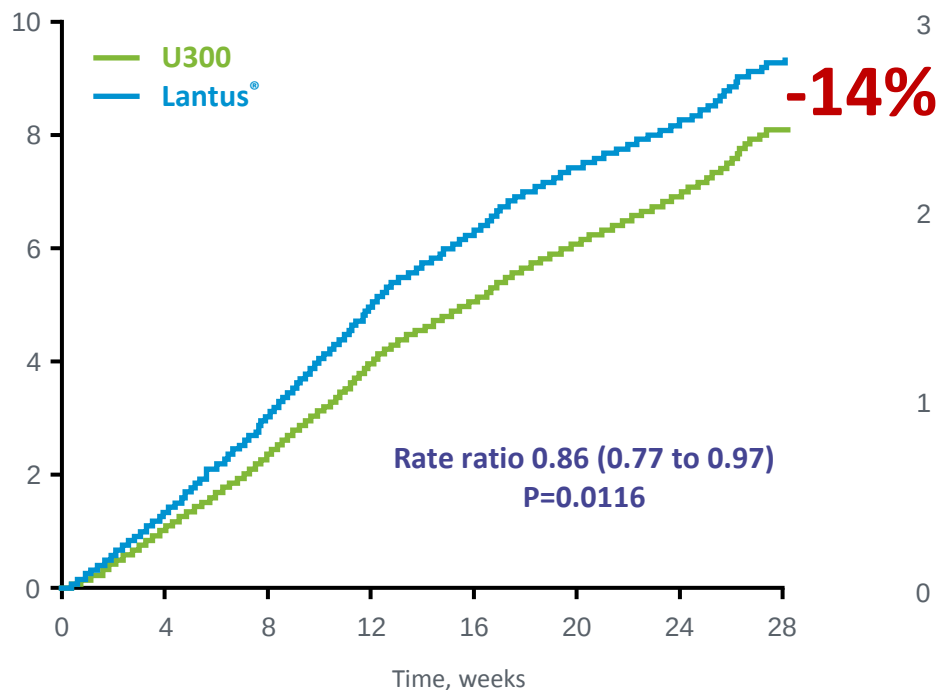
Jax T, et al. *Diabetologia*. 2013;56(suppl 1):A1029.^[13]

Menos hipoglucemias confirmadas y/o severas con U300 vs Lantus® durante todo el día (24 h) y por la noche en DMT2

Análisis agrupado EDITION 1, 2 y 3 en DMT2

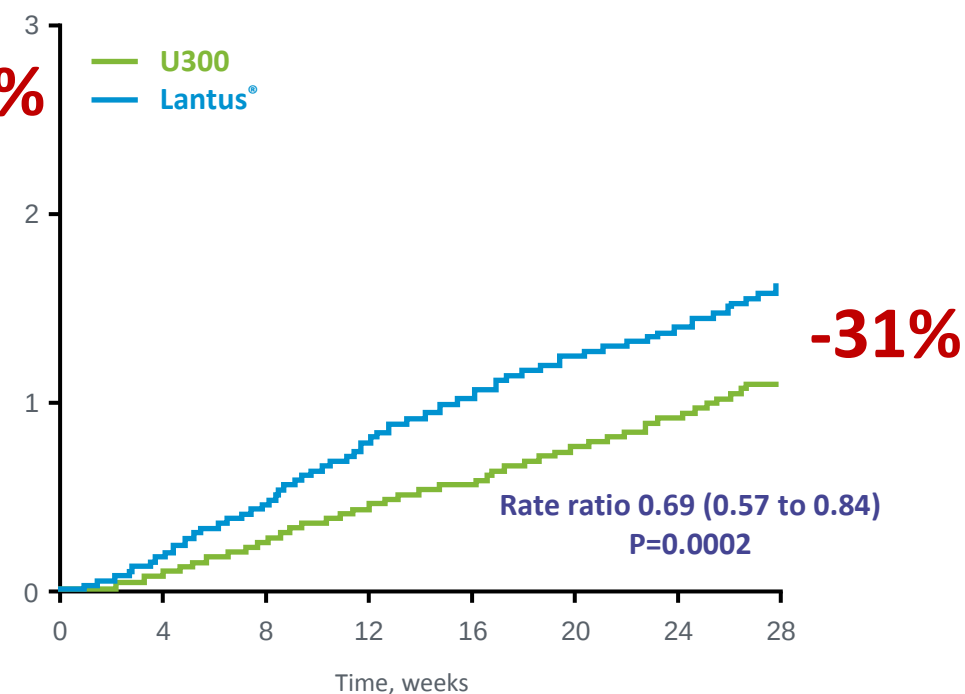
Hipoglucemia a cualquier hora (24 h)

Número medio acumulado de eventos confirmados* y/o severos por participante



Hipoglucemia nocturna (00:00–05:59 h)

Número medio acumulado de eventos confirmados* y/o severos por participante



*Confirmed events based on plasma glucose ≤ 70 mg/dL (3.9 mmol/L)

Insulina Degludec

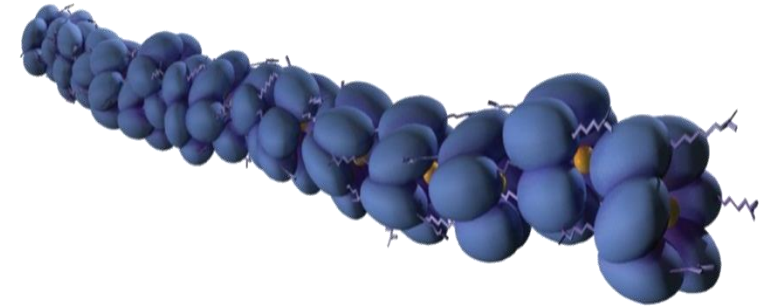
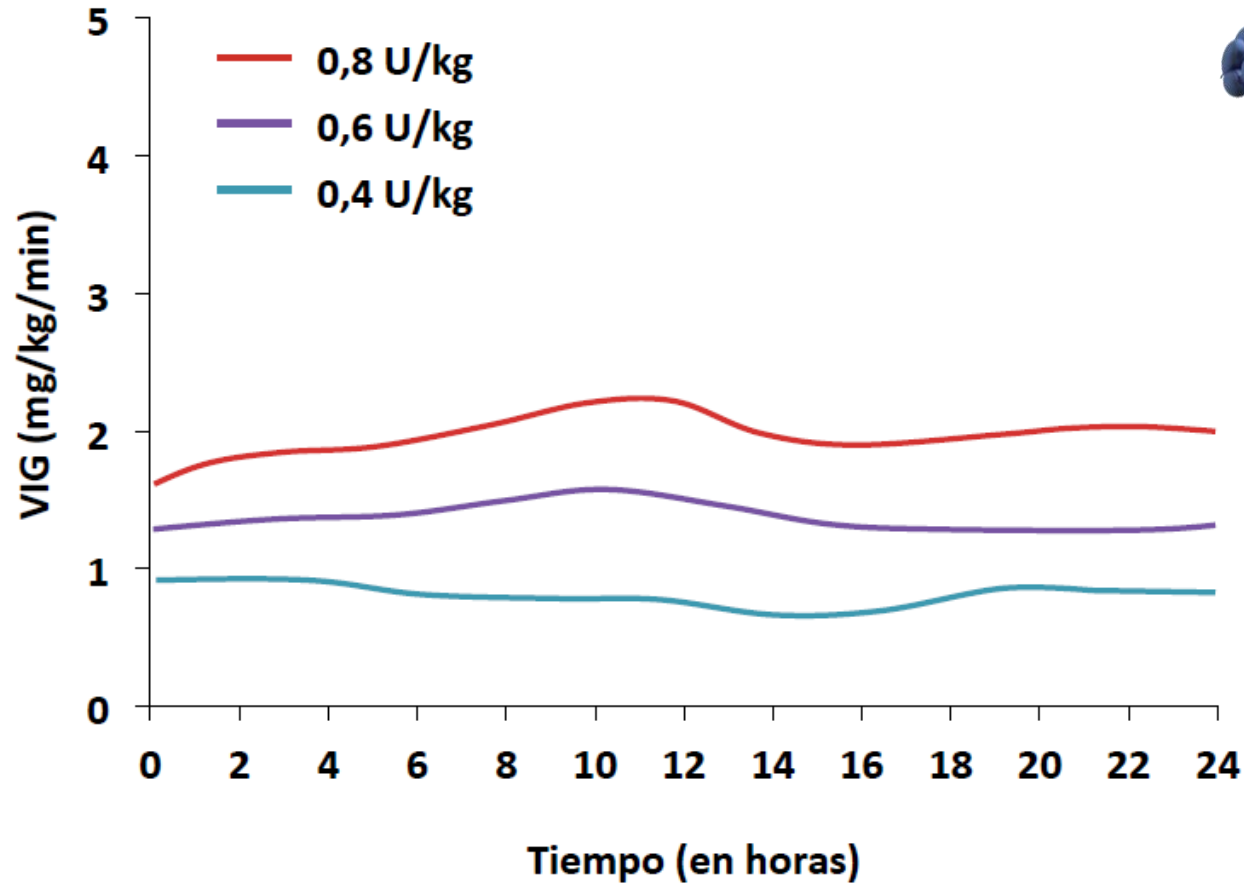
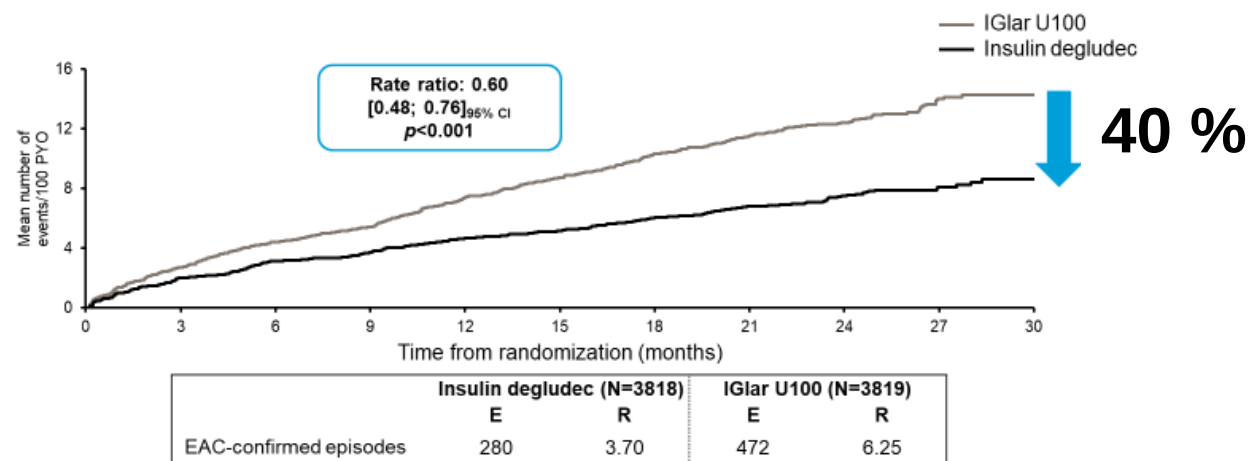


Figura 1. Perfil farmacodinámico de diferentes dosis de insulina degludec. Adaptado de Heise T, et al.^[53] VIG = *velocidad de infusión de la glucosa*

Estudio DEVOTE: Insulina Degludec vs Insulina Glargina

Reducción tasas de hipoglucemias graves y nocturnas con Degludec

Tasa de hipoglucemias graves

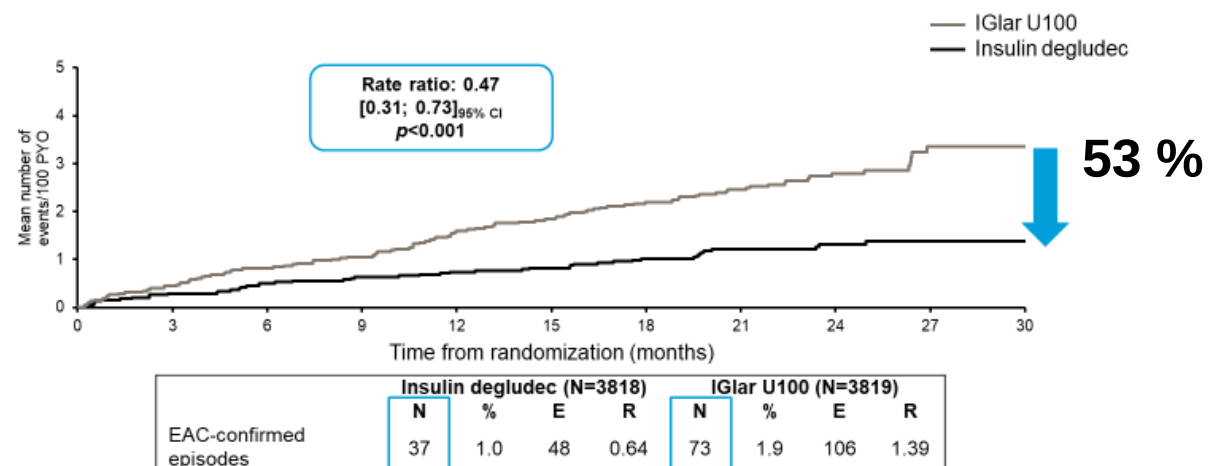


DEVOTE
DEGLUDEC CARBOHYDRATE
OUTCOMES TRIAL

Full analysis set; Mean number of confirmed severe hypoglycemic episodes. The number of events is analyzed using a negative binomial regression model using a log link and the logarithm of the observation time (100 years) as offset
E, number of events; R, events per 100 patient-years of observation; PYO, patient-years of observation

Presented at the American Diabetes Association 77th Scientific Sessions, Session 3-CT-SY22, June 12 2017, San Diego, CA, USA

Tasa de hipoglucemias nocturnas graves



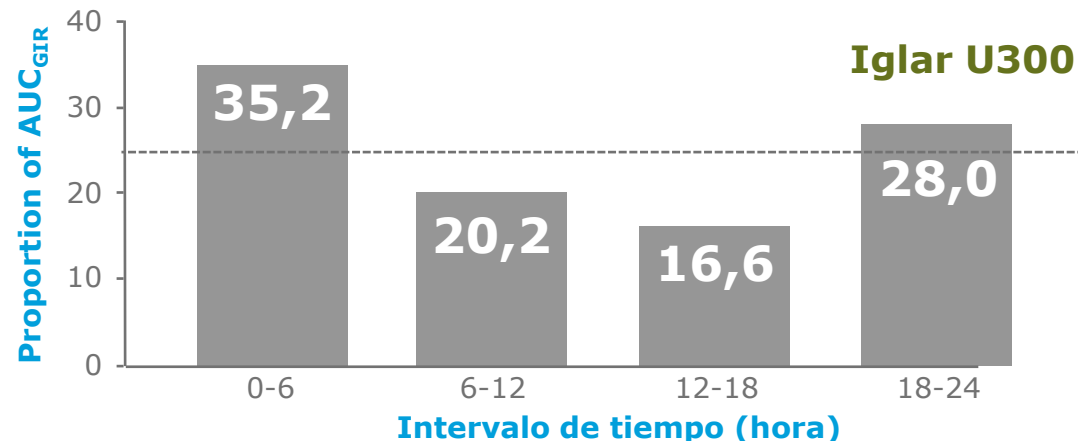
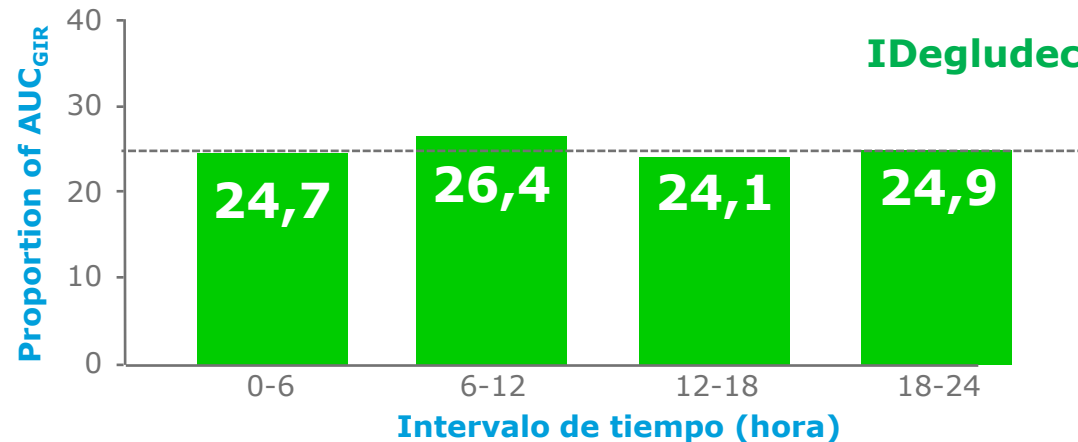
DEVOTE
DEGLUDEC CARBOHYDRATE
OUTCOMES TRIAL

Full analysis set; Nocturnal hypoglycemia: EAC-confirmed severe hypoglycemic episode with an investigator-reported onset between 00:01 and 05:59. Mean number of nocturnal EAC-confirmed severe hypoglycemic episodes. The number of events is analyzed using a negative binomial regression model using a log link and the logarithm of the observation time (100 years) as offset

Presented at the American Diabetes Association 77th Scientific Sessions, Session 3-CT-SY22, June 12 2017, San Diego, CA, USA

Insulina Degludec es menos variable respecto a glargina U300

Efecto reductor de glucosa en intervalos de 6 horas



Relación estimada Iglar U300/Ideg: 0,70,
IC 95%: 0,61-0,80; $p < 0,0001$

AUC, área bajo la curva; GIR, tasa de infusión de glucosa

1. Heise et al (2017). Insulin degludec: Lower day-to-day and within-day variability in pharmacodynamic response compared with insulin glargine 300 U/mL in type 1 diabetes. Diabetes Obesity & Metabolism 2017;19:1032-1039

Cambios de Glargina U100

Toujeo (Glargina U300)

- Unidad a unidad
- *Pueden ser necesarias dosis más altas de Gla 300 U (10-18%) para conseguir niveles adecuados de glucemia*
- *Indicación: Ancianos o ERC con dosis bajas de insulina*

Tresiba (Degludec)

- Hipoglucemias frecuentes, gran variabilidad glucémica
- *Pacientes con dosis altas de glargina*
- *Marcha atrás: De mezclas o bolo-basal a basal + ArGLP1*
- *Reducir 20% dosis insulina basal previa (40% marcha atrás)*

Indice

1. Introducción: Objetivo de la insulinización. Por qué ? Cuándo ?

2. Inicio de Insulinización

3. Insulinas Basales

4. Intensificación de la Insulina Basal

**Inicio del
viaje**



Caso 3. Fallo de insulina basal

- Varón de 58 años, P: 96, IMC:31 kg/m², DM2 hace 10 años, tto actual MF 1 g/12 h, Sitagliptina 50 mg/24 h, RPG 2 mg antes comidas, Glargina 54 U antes desayuno. Glucemia basal 156 mg/dl, HbA1c: 8.8%. Actitud a seguir:
- A) Cambiaría Lantus a la noche, y subiría a 58 U
- C) Cambiaría Sitagliptina por un Ar-GLP1 y matendría Lantus
- D) Indicaría controles 2 h después de cada comida, con controles de 2 semanas tomaría la decisión
- E) Añadiría 5 U de insulina rápida antes de las 3 comidas (basal-bolus)
- F) Añadiría un iSGLT2 (glucosúrico)

START BASAL (Long-Acting Insulin)

A1C < 8%

TDD 0.1–0.2 U/kg

A1C > 8%

TDD 0.2–0.3 U/kg

Insulin titration every 2–3 days to reach glycemic goal:

- Fixed regimen: Increase TDD by 2 U
- Adjustable regimen:
 - FBG > 180 mg/dL: add 20% of TDD
 - FBG 140–180 mg/dL: add 10% of TDD
 - FBG 110–139 mg/dL: add 1 unit
- If hypoglycemia, reduce TDD by:
 - BG < 70 mg/dL: 10% – 20%
 - BG < 40 mg/dL: 20% – 40%

Consider discontinuing or reducing sulfonylurea after starting basal insulin (basal analogs preferred to NPH)

INTENSIFY (Prandial Control)

Add GLP-1 RA
Or SGLT-2i
Or DPP-4i

Add Prandial Insulin

Basal Plus 1, Plus 2, Plus 3

Basal Bolus

- Begin prandial insulin before largest meal
- If not at goal, progress to injections before 2 or 3 meals

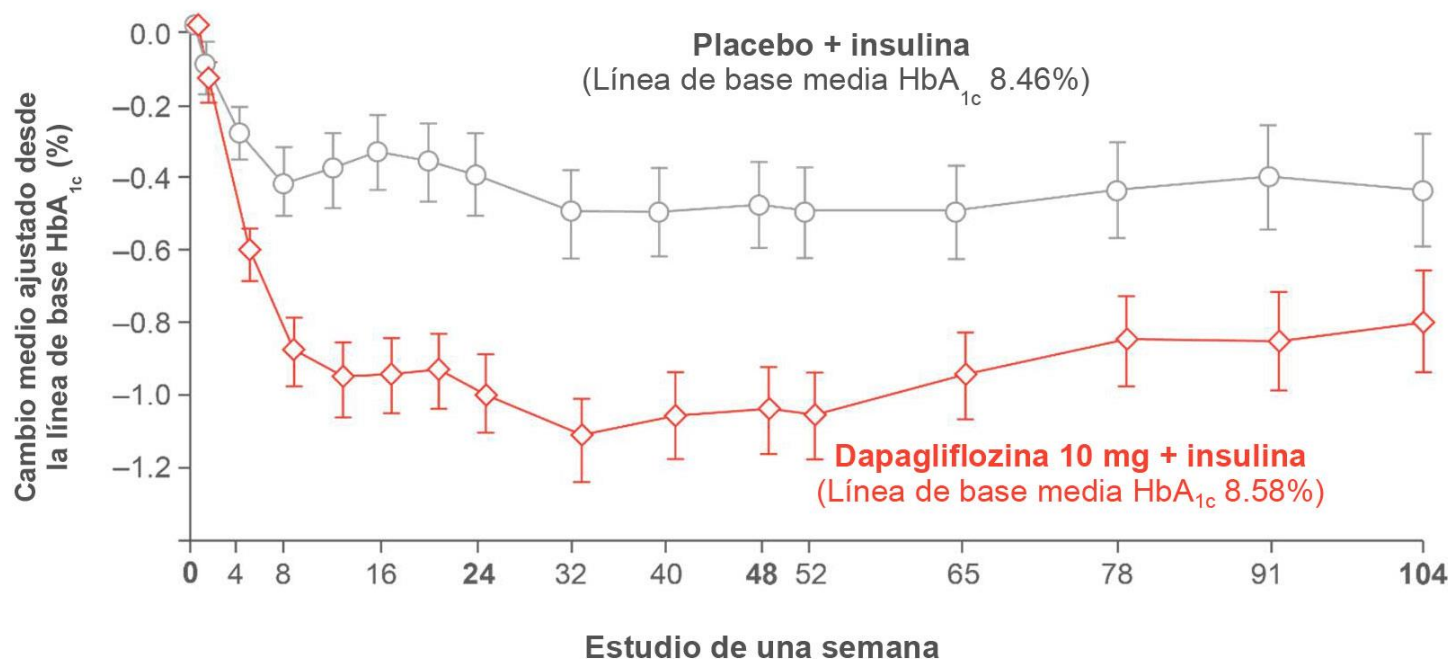
- Start: 10% of basal dose or 5 units

- Begin prandial insulin before each meal
- 50% Basal / 50% Prandial TDD 0.3–0.5 U/kg

- Start: 50% of TDD in three doses before meals

Glycemic Control Not at Goal*

Además, dapagliflozina añadida a insulina ($\pm$ OADs) demostró reducciones significativas de HbA_{1c} mantenida a 2 años¹



-0,8%

(-0,92 a -0,65)

vs HbA1c Basal a las
104 semanas

-1,01%

(-1,12 a -0,89)

Dapagliflozina 10 mg
vs HbA1c Basal a las
48 semanas

Tamaño de la muestra (incluye datos después del rescate)

Dapagliflozina + insulina	193	173	164	139
Placebo + insulina	193	166	157	107

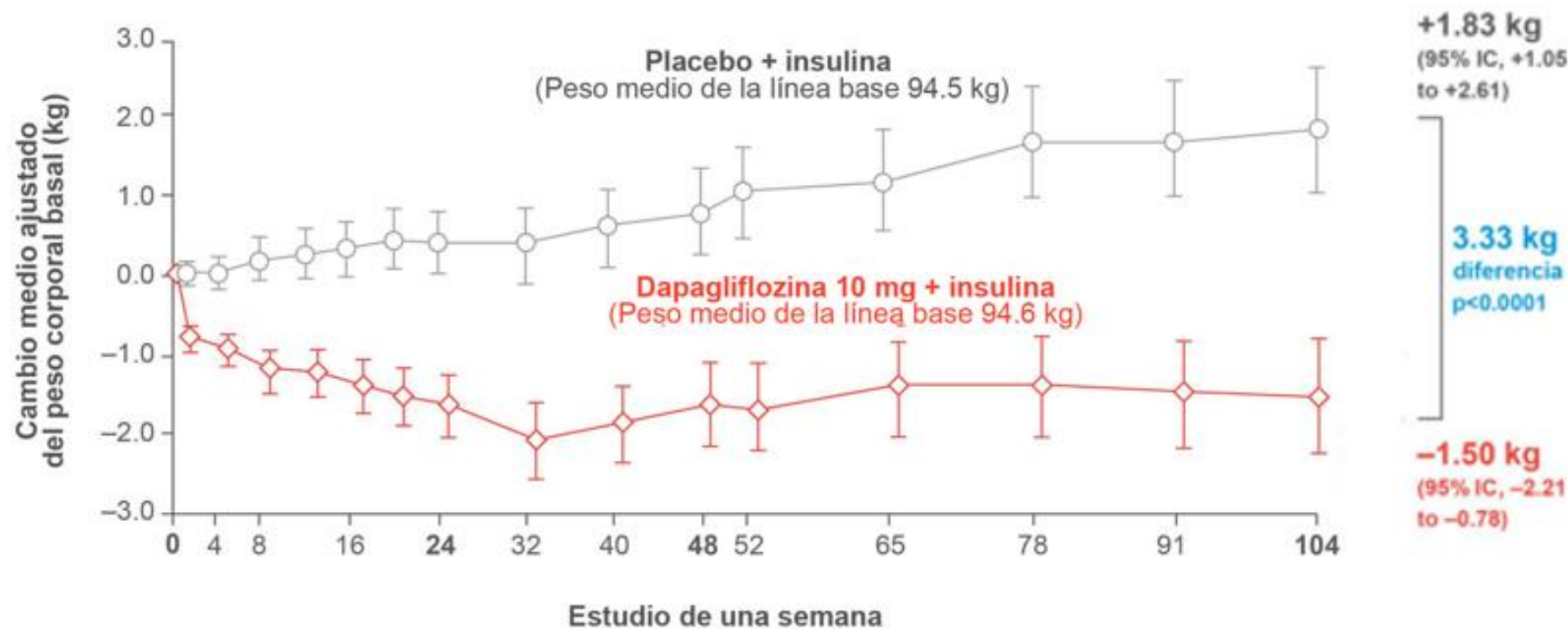
- Los secretagogos de insulina e insulina, como los SU, causan hipoglucemia. Por lo tanto, puede ser necesaria una dosis más baja de insulina o un secretagogo de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia cuando se usa en combinación con dapagliflozina. No se han incluidos los datos de 2,5 y 5 mg de dapagliflozina al no estar comercializados en España.

Los datos son cambios medios ajustados desde la línea base estimada a partir de un modelo mixto. Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en grupos paralelos, de 24 semanas en pacientes con diabetes tipo 2 con control glucémico inadecuado (HbA_{1c} 7,5-10,5%) con una dosis estable de insulina $\pm$ hasta dos OAD. Resultado primario: reducción de la HbA_{1c} a las 24 semanas¹.

IC: intervalo de confianza; UI: unidades internacionales; OAD: antidiabético oral; SU: sulfonilurea.

1. Wilding JPH, et al. Diabetes Obes Metab. 2014;16:124-36.

Y una pérdida significativa de peso a 2 años¹



Tamaño de la muestra (incluye datos después del rescate)

Dapagliflozina + insulina	193	177	166	141
Placebo + insulina	193	168	157	107

- **Dapagliflozina no está indicada para el manejo de la pérdida de peso. El cambio de peso fue un criterio de valoración secundario en ensayos clínicos.** No se han incluido los datos de 2,5 y 5 mg de dapagliflozina al no estar comercializados en España.
Los datos son cambios medios ajustados desde la línea base estimada a partir de un modelo mixto. Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en grupos paralelos, de 24 semanas en pacientes con diabetes tipo 2 con control glucémico inadecuado (HbA1c 7,5-10,5%) con una dosis estable de insulina $\pm$ hasta dos OAD. Resultado primario: reducción de la HbA1c a las 24 semanas¹
IC: intervalo de confianza; OAD: antidiabético oral.
1. Wilding JPH, et al. Diabetes Obes Metab 2014;16:124-36.

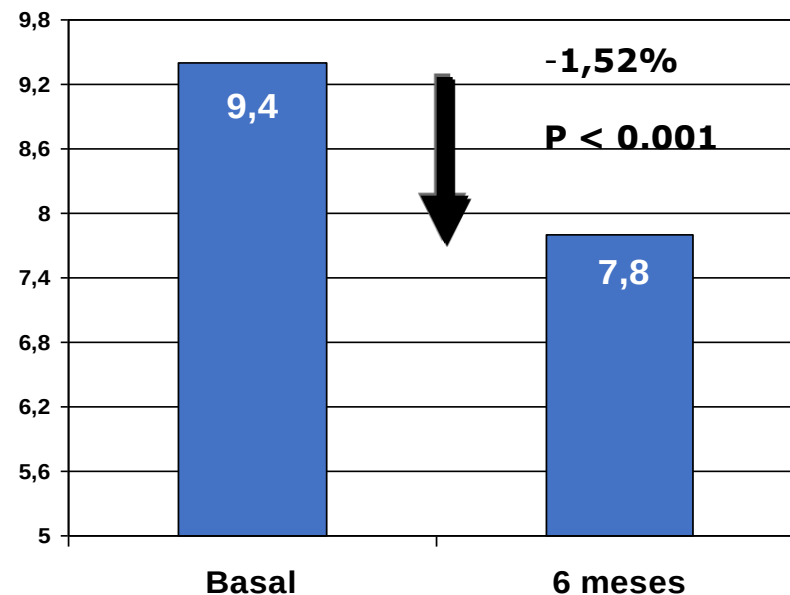
Combinación de Insulina Basal con ArGLP-1



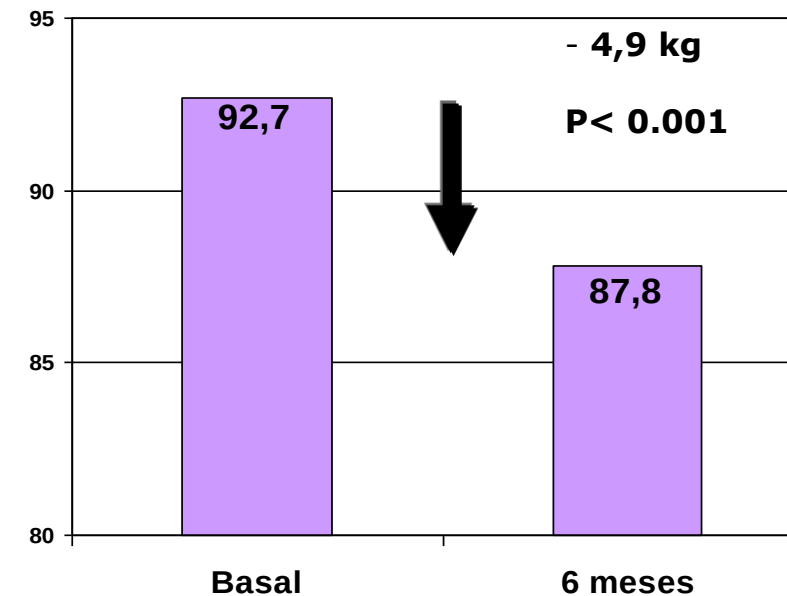
Intensificación de Basal con + AGLP1 (6 meses)

n= 55 (22M/34F), Edad: 62,4 años, IMC: 36,4 kg/m², IDPP4 80%

HbA1c (%)



Peso (kg)



Reducción de dosis insulina basal media: - 18 UI

Retirada de insulina: n = 14 (25%)



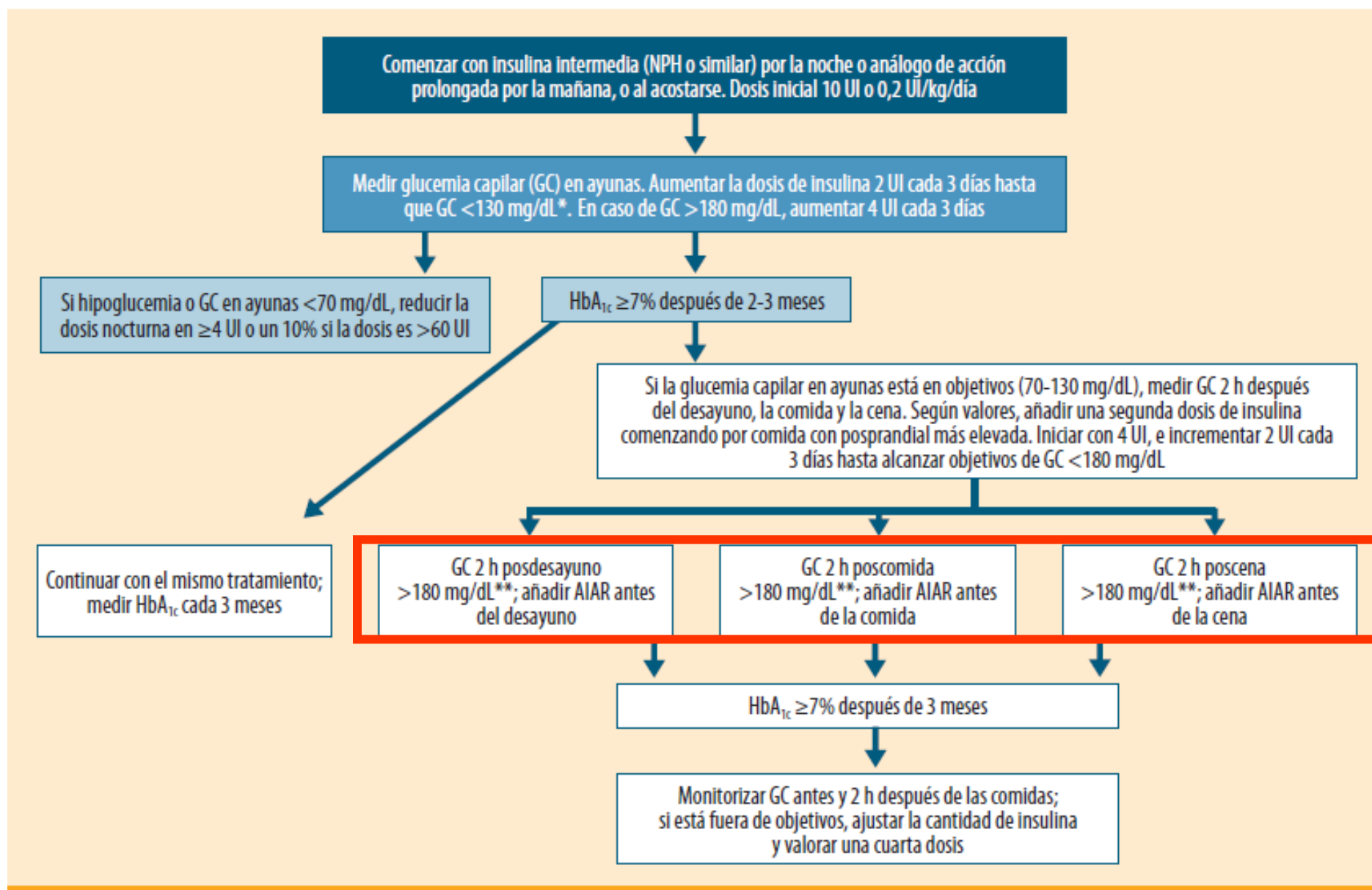
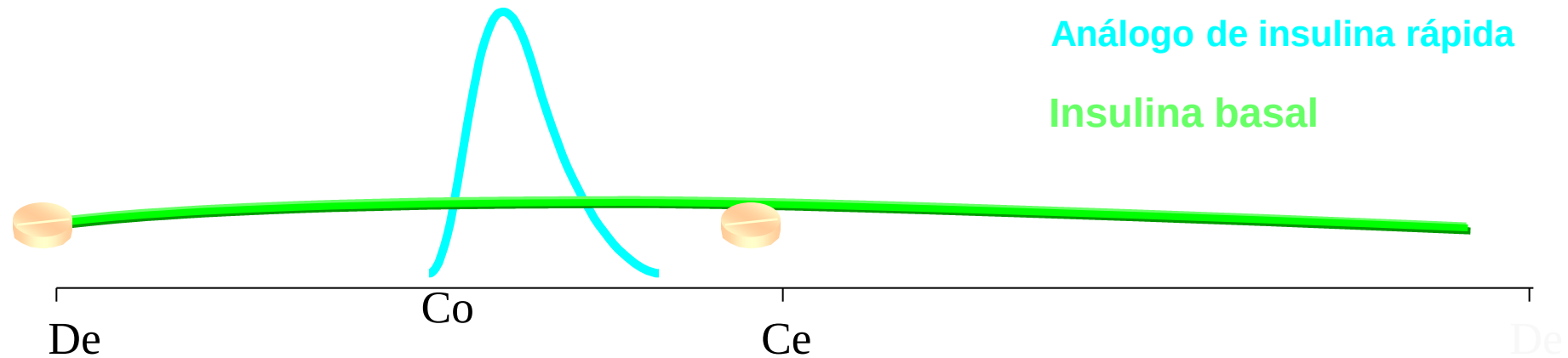


Figura 2. Algoritmo de inicio y ajuste del tratamiento insulínico para pacientes con diabetes tipo 2. Modificado del algoritmo de la ADA/EASD 2009⁵.

GC: glucemia capilar; AIAR: análogo de insulina de acción rápida. *El objetivo para la glucemia basal en numerosos trabajos es <110 mg/dL^{11,12}.

**El tratamiento con un AIAR se recomienda si la GC a las 2 h después de las comidas es >180 mg/dL, siendo el objetivo que alcanzar una GC <140 mg/dL.

Terapia “basal-plus”: 1ª dosis AIAR



Registrar GPP 2 h después de las 3 comidas principales 3 días

Iniciar la administración de insulina prandial con un Análogo de Insulina Rápida antes de la comida que provoque el mayor aumento de la GPP: 4-6U

Ajustar dosis de AIR cada 3 días, hasta $GPP > 140$ (aumentar o disminuir de 1 o 2 U)

Mantener los ADOs (retirar secretagogo prandial)

Cálculo de dosis de análogo de rápida en terapia basal-plus

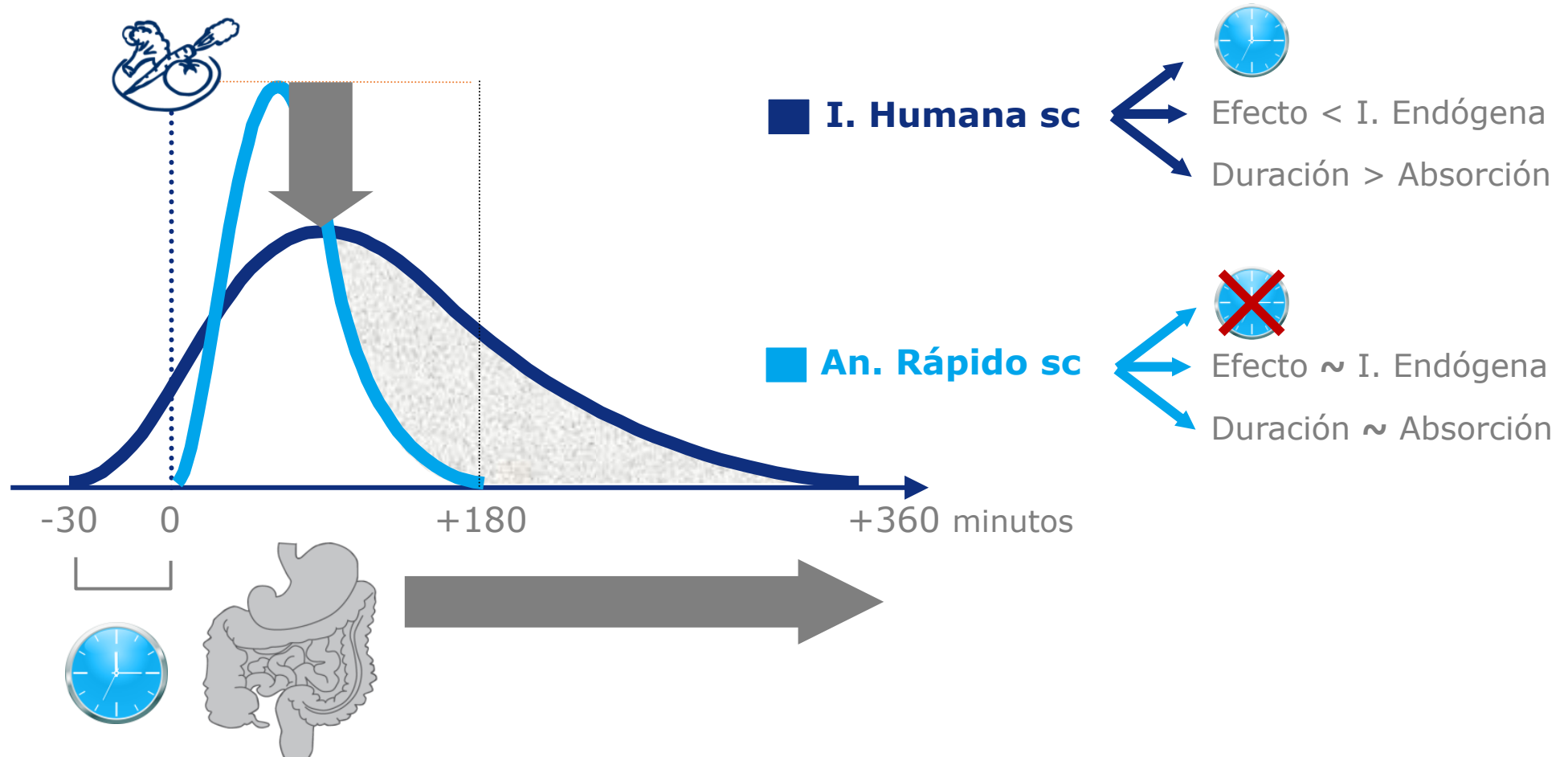
Tabla 2. Cálculo de la dosis inicial de insulina prandial

Modalidades	Dosis inicial
Dosis inicial fija	4 UI
Dosis en función de la insulina basal ¹⁷	10% de la dosis de insulina basal
Dosis en función del peso corporal	0,05 UI/kg
Dosis en función de la glucemia posprandial ¹³	Glucemia (mmol/L) / 2 (1 mmol/L= 18 mg/dL)

INSULINAS EN EL TRATAMIENTO DE LA DM2

Tipos de insulina según su perfil de acción

Insulinas rápidas: Insulina humana vs. Análogos rápidos (II)



Caso Clínico 4.

Mujer de 84 años, tras ingreso en Hospital por ictus, es dada de Alta con Toujeo: 0-0-18, y Humalog Kwik pen según pauta:

- Si < 150 no poner
- Entre 151 y 200 añadir 4 U
- Entre 201 y 250 añadir 6 U
- Entre 251 y 300 añadir 8 U
- Si > 300 añadir 12 U

Aporta los siguientes controles:

A Des	D Des	A Com	D Com	A Cen	D Cen	Noche
190 (4)		123 (0)		260 (8)		Sudor
256 (8)		46 (0)		221 (6)		
181 (4)		98 (0)		319(12)		36

Caso Clínico 4: Problemas

- Encarnizamiento Terapéutico: Objetivo, mejorar calidad de vida (también de la familia) y evitar las hipoglucemias
- Escalas de ajuste como único tratamiento: Ignorancia máxima de lo que es la diabetes y de la farmacocinética de la insulina

Ajuste de dosis de Análogo de Insulina Rápida

- 1. Ajuste en función de Glucemia post-prandial
- 2. Ajuste en función de Raciones de hidratos de carbono (ratio Insulina HdC)
- 3. Finalmente, corrección según Glucemia pre-prandial:
 - Factor de Sensibilidad: cantidad de glucosa que disminuye 1 U de AIAR
 $FS = 1800/DTI$
 - Si hay muchas correcciones el problema es de la insulina anterior !!!!

Caso Clínico 4: Soluciones

A Des	D Des	A Com	D Com	A Cen	D Cen	Noche
190 (4)		123 (0)		260 (8)		Sudor
256 (8)		46 (0)		221 (6)		
181 (4)		98 (0)		319(12)		36

No administrar Humalog en el desayuno ni en la cena

Añadir MF +IDPP4

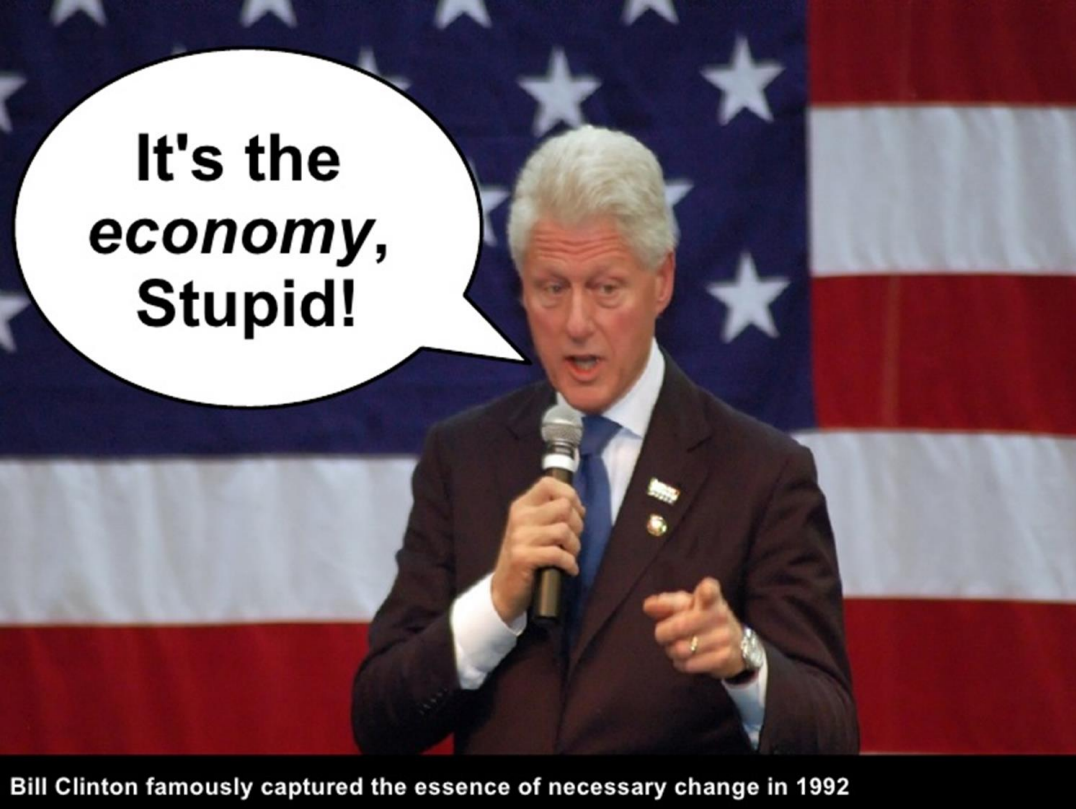
AUMENTAR INSULINA BASAL HASTA EL OBJETIVO (< 130 a. des)

Glucemia capilar: SOLO EN DESAYUNO para ajustar basal

Si HbA1c > 8.5% y antes cena alta, considerar PLUS rápida a.comida

Intensificación de la Insulinización

- Siempre intensificar primero la Insulina Basal:
 - ENTREGAR ALGORITMO DE AJUSTE DE DOSIS
- Intensificación con AGLP1 (y/o iSGLT2):
 - Menos ganancia ponderal
 - Menos hipoglucemias
 - Menos dosis de insulina
- Progresión en la Insulinización: Control post-prandial y seguir escalonamiento en el tratamiento de la diabetes: Basal-Plus, Basal-Plus-Plus, Basal-Bolus
- Primera dosis de rápida: AIAR. Determinar GPP. Iniciar con 4 U Antes de la comida que provoque mayor GPP



La mayor parte del gasto en Diabetes es para tratar sus complicaciones y pagar sus costes indirectos

SCIENTIFIC STATEMENT

Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2012

