Control insuficiente con insulina basal. Uso de mezclas de insulina

Alberto Moreno
Complejo Hospitalario de Jaén

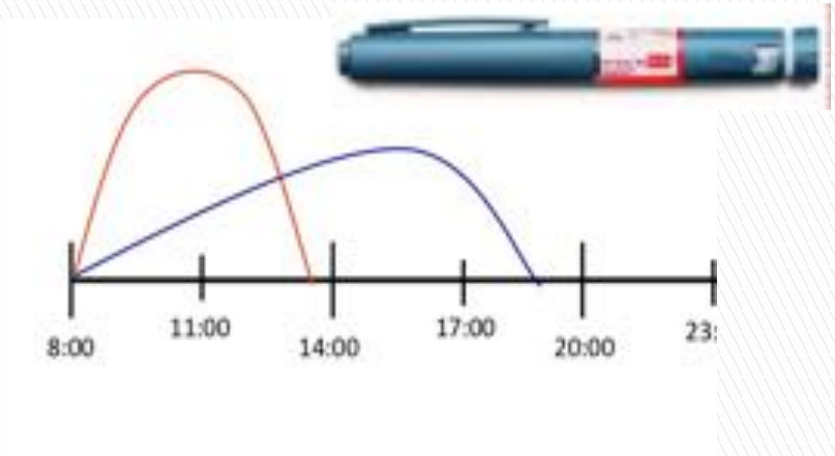
Agenda

- Insulina premezclada. Punto de partida.
- Razones para la insulinización con mezclas.
- Escenarios de uso.
  - Insulinización tras ADO.
  - Intensificación insulinoterapia con mezclas.
  - Situaciones especiales.

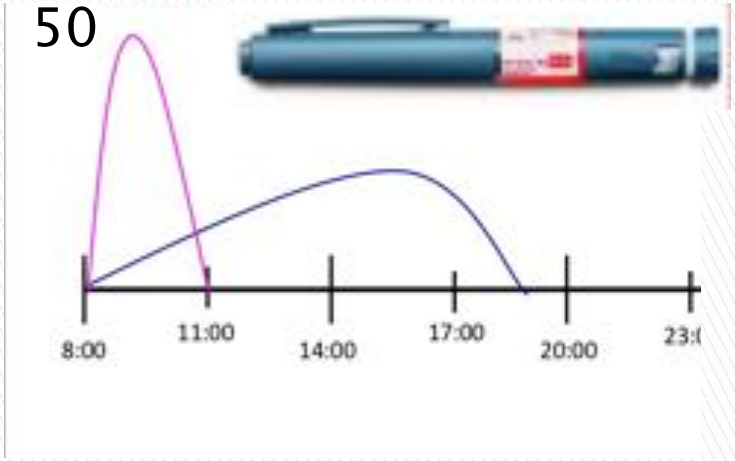
- Mixtard 30 Innolet

- NovoMix flexpen
  - 30
  - 50
  - 70

- Hummulina 30/70 Kwik pen

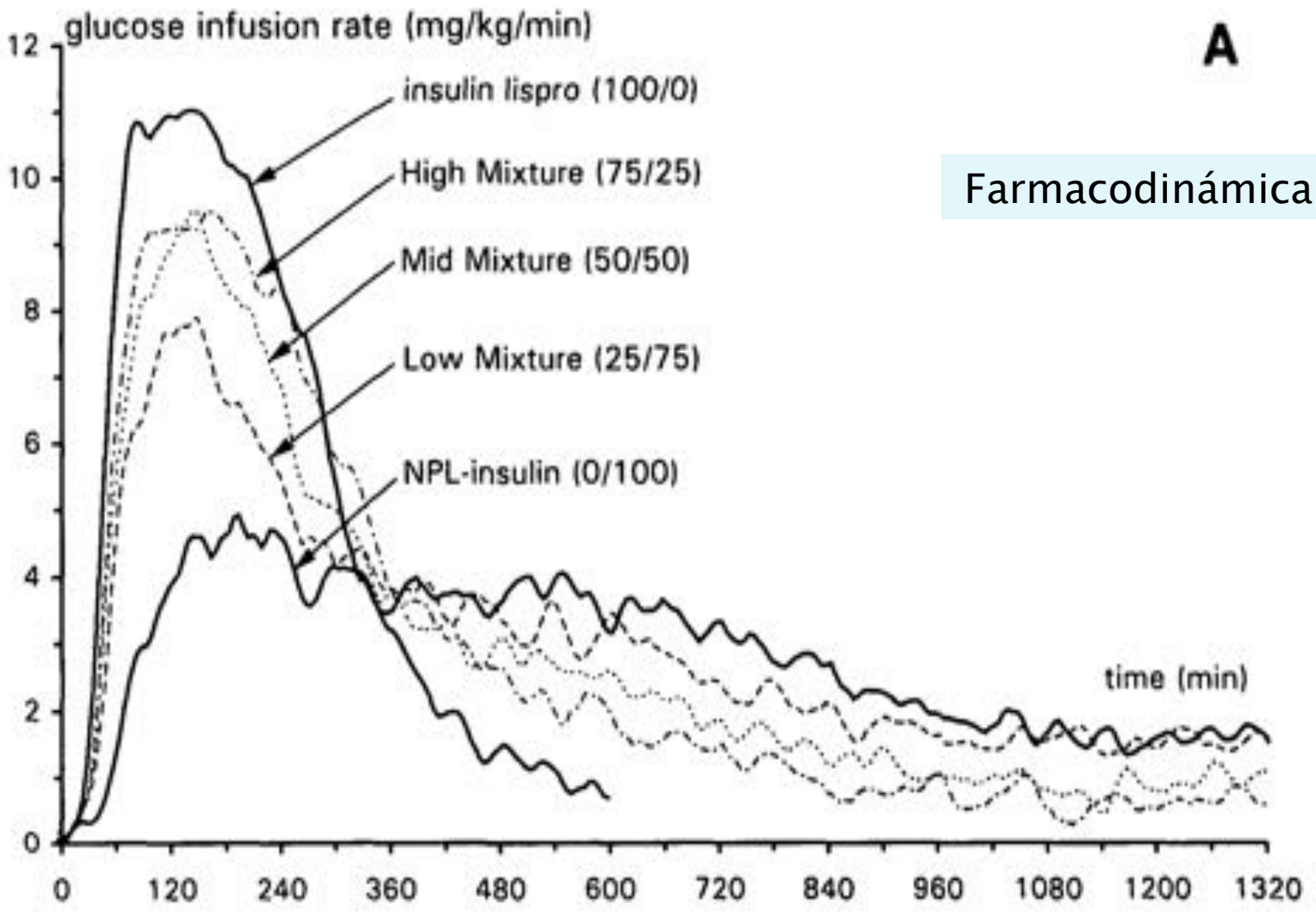


- Humalog Mix Kwik pen
  - 25
  - 50



Mezclas derivadas de insulina humana

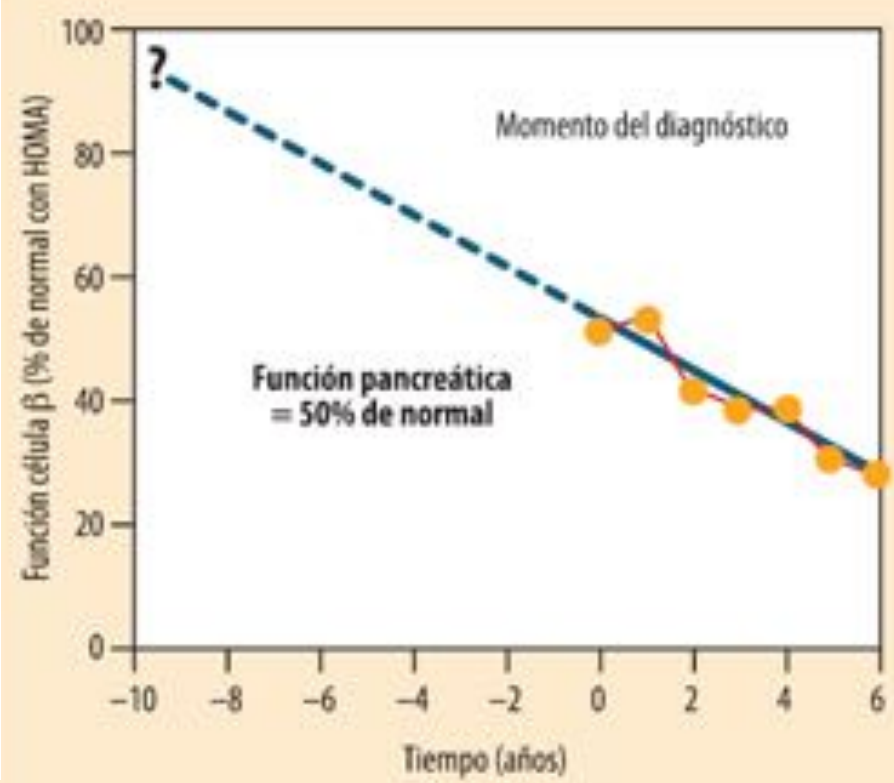
Mezclas derivadas de análogos de acción rápida

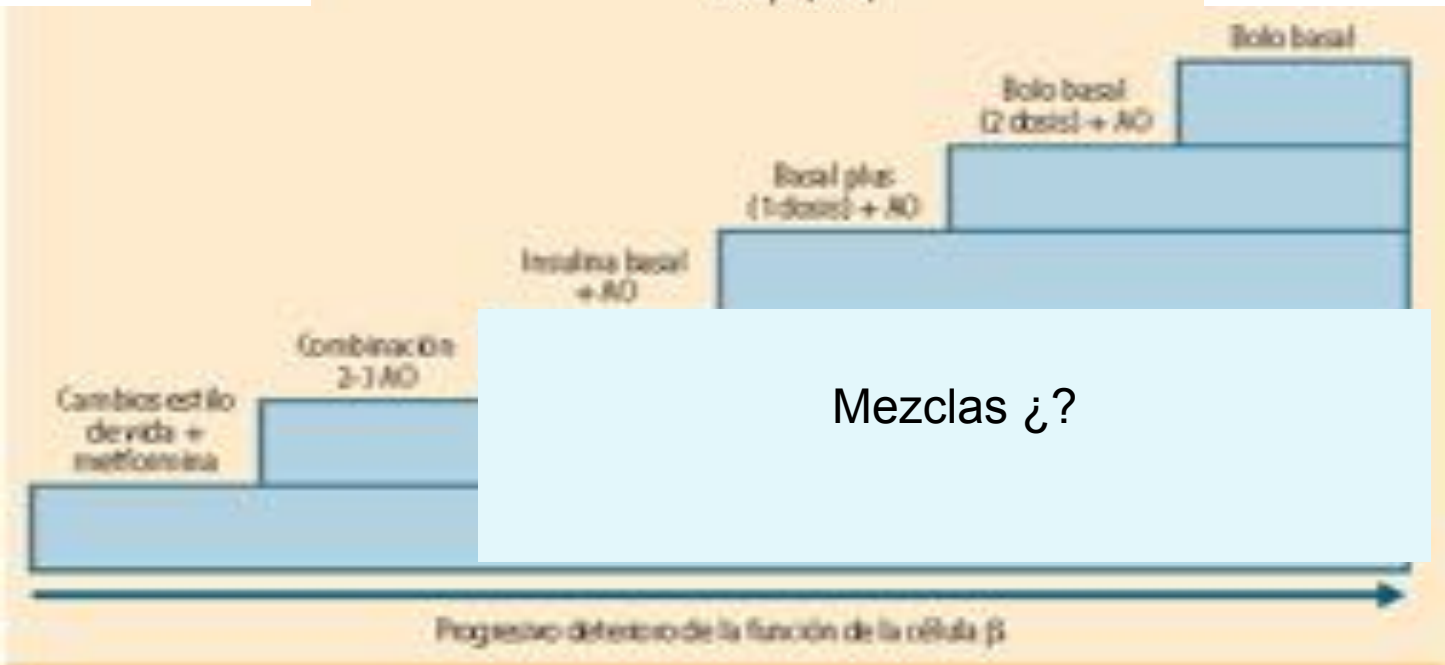


Farmacodinámica

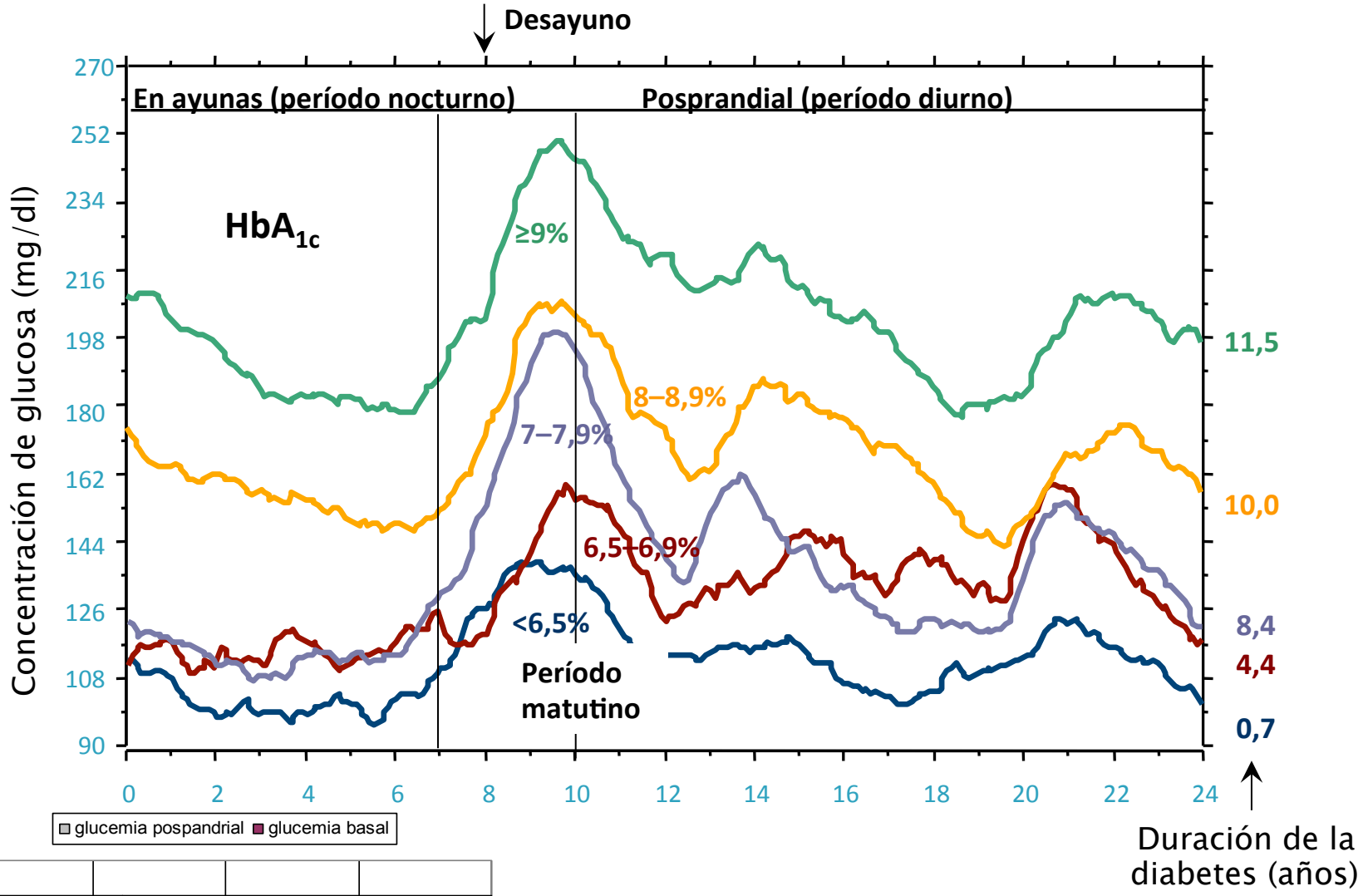
Agenda

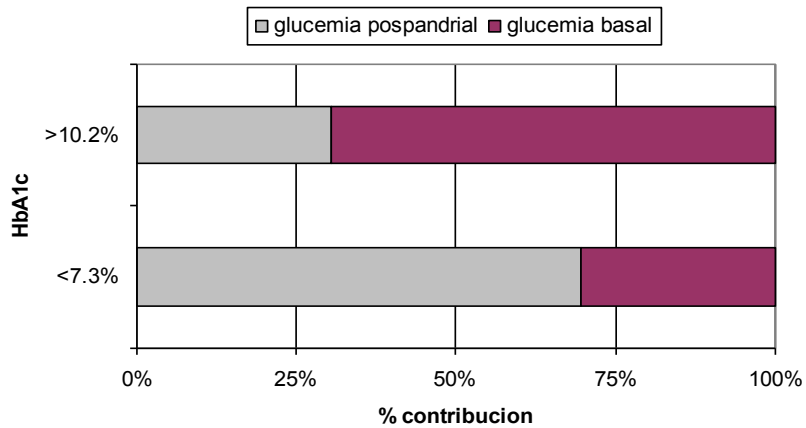
- Insulina premezclada. Punto de partida.
- Razones para la insulinización con mezclas.
- Escenarios de uso.
  - Insulinización tras ADO.
  - Intensificación insulinoterapia con mezclas.
  - Situaciones especiales.


Función célula β (% de normal con HOMA)
100
80
60
40
20
0
?
Momento del diagnóstico
Función pancreática
= 50% de normal
−10
−8
−6
−4
−2
0
2
4
6
Tiempo (años)


Bolo basal
Bolo basal
(2 dosis) + AO
Basal plus
(1 dosis) + AO
Insulina basal
+ AO
Combinación
2-3 AO
Cambios estilo
de vida +
metformina
Progresivo deterioro de la función de la célula β

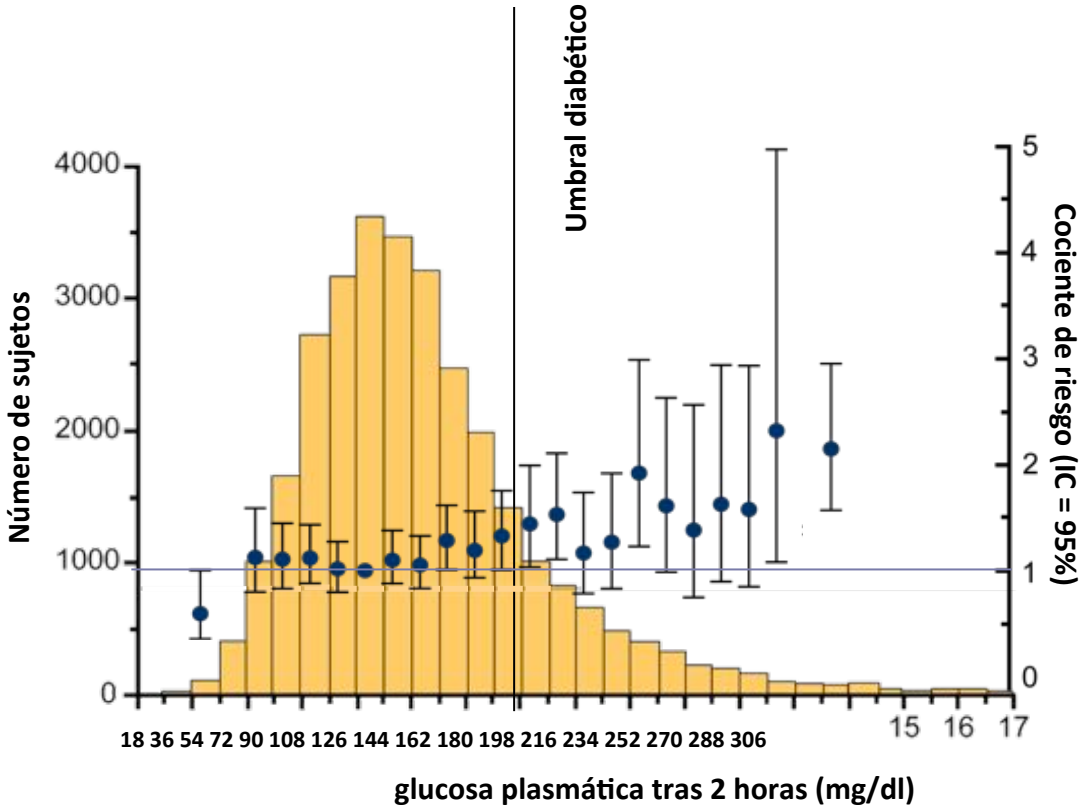
Mezclas ¿?





Monnier L. et al. Diabetes Care 2007; 30:263-9.

Monnier L, et al. Diabetes Care 2003; 26:881-5.



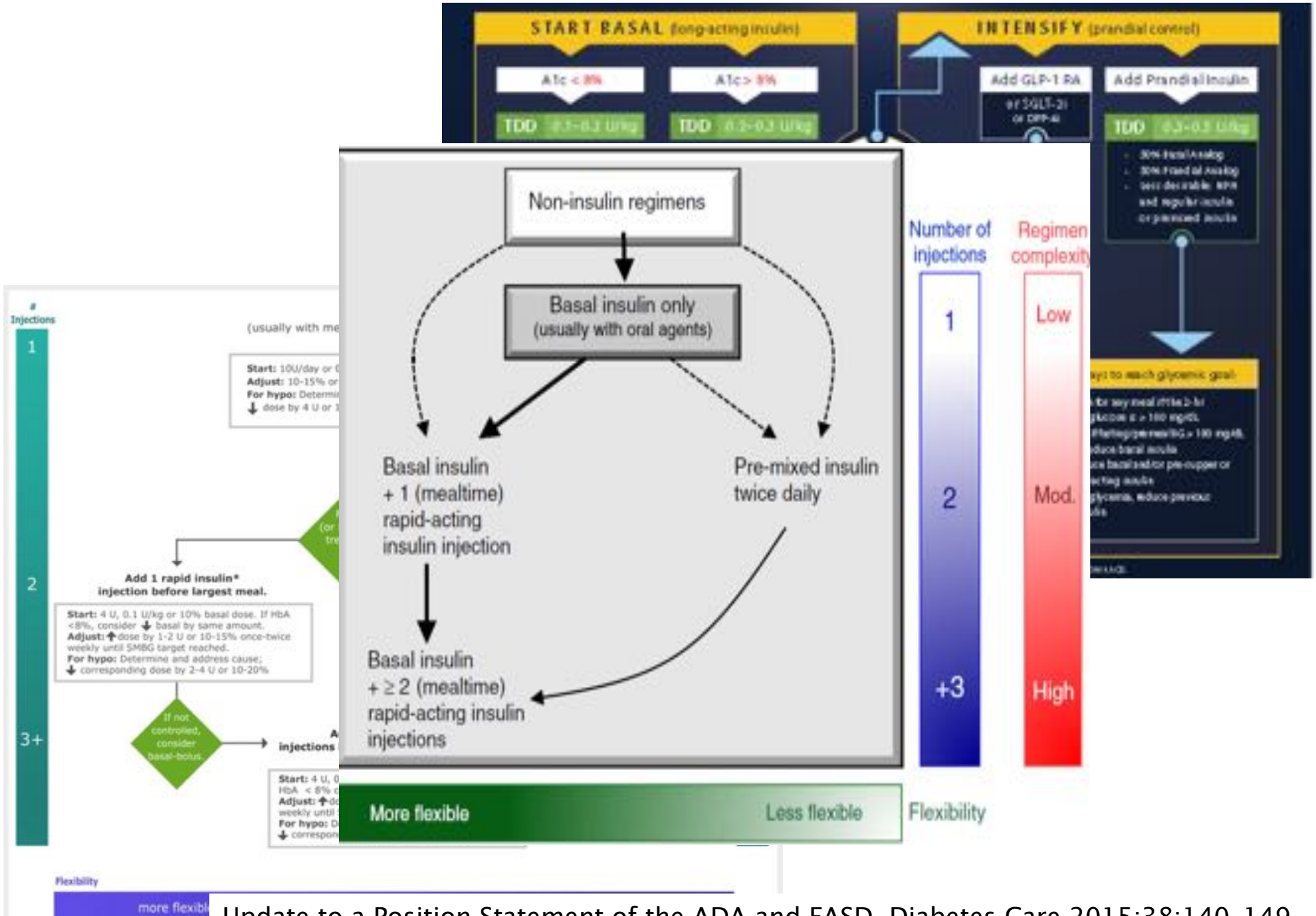
Modelo	Cociente de riesgo para el 3er tercil frente al 1º y el 2º (IC = 95%)	
	Varones	Mujeres
Glucosa plasmática en ayunas	**0,73 (0,35–1,54)**	2,34 (0,66–8,20)
Glucosa postprandial (tras 2 de comer)	**2,12 (1,04–4,32)**	**5,54 (1,45–21,20)***
HbA_{1c}	1,11 (0,55–2,21)	1,35 (0,43–4,26)

were adjusted for age, diabetes duration, systolic blood pressure, fibrinogen, AER, smoking habit, hypoglycemic therapy, and previous cardiovascular events and HbA!c

DECODE Study. Diabetes Care. 2003;26: 688-696.
Cavalot F, et a. J Clin Endocrinol Metab,2006: 91:813-9

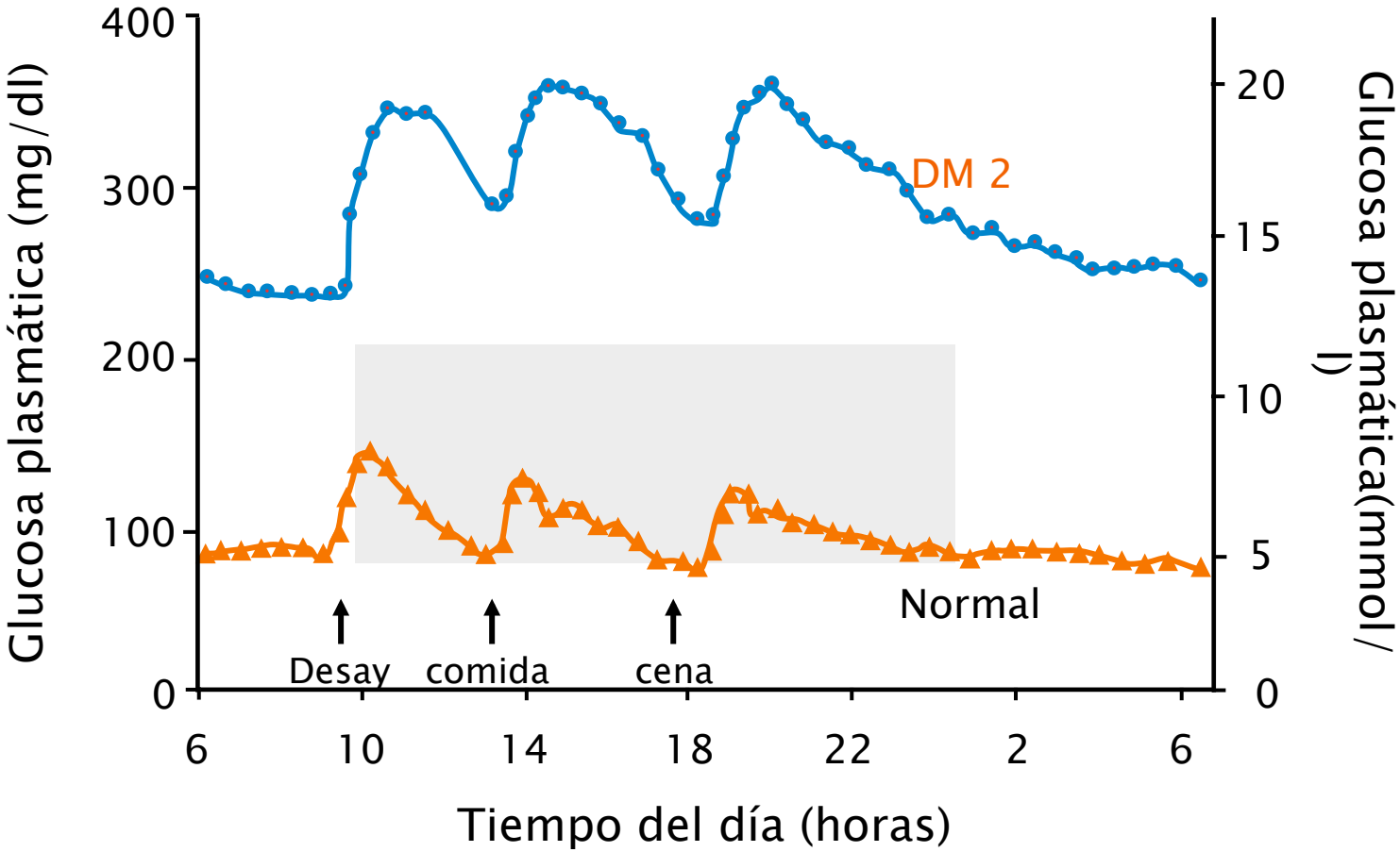
Agenda

- Insulina premezclada. Punto de partida.
- Razones para la insulinización con mezclas.
- Escenarios de uso
  - Insulinizacion tras ADO
  - Intensificación insulinoterapia BASAL
  - Situaciones Especiales



Update to a Position Statement of the ADA and EASD. Diabetes Care 2015;38:140-149

AACE/ACE Diabetes Guidelines, Endocr Pract. 2015;21(Suppl 1)


Glucosa plasmática (mg/dl)
400
300
200
100
0
DM 2
Normal
Desay
comida
cena
6
10
14
18
22
2
6
Tiempo del día (horas)
20
15
10
5
0
Glucosa plasmática(mmol/l)

AUTOCONTROLES:

Mujer de 58 años diabética desde hace 4 años
Gliclazida (90 mg al día) y Metformina (850mg dos veces al día).

HbA1c: 8,4%; Glucemia en ayunas de 201mg/dL; Peso: 81Kg.; Talla: 164cm; TA: 135/75.

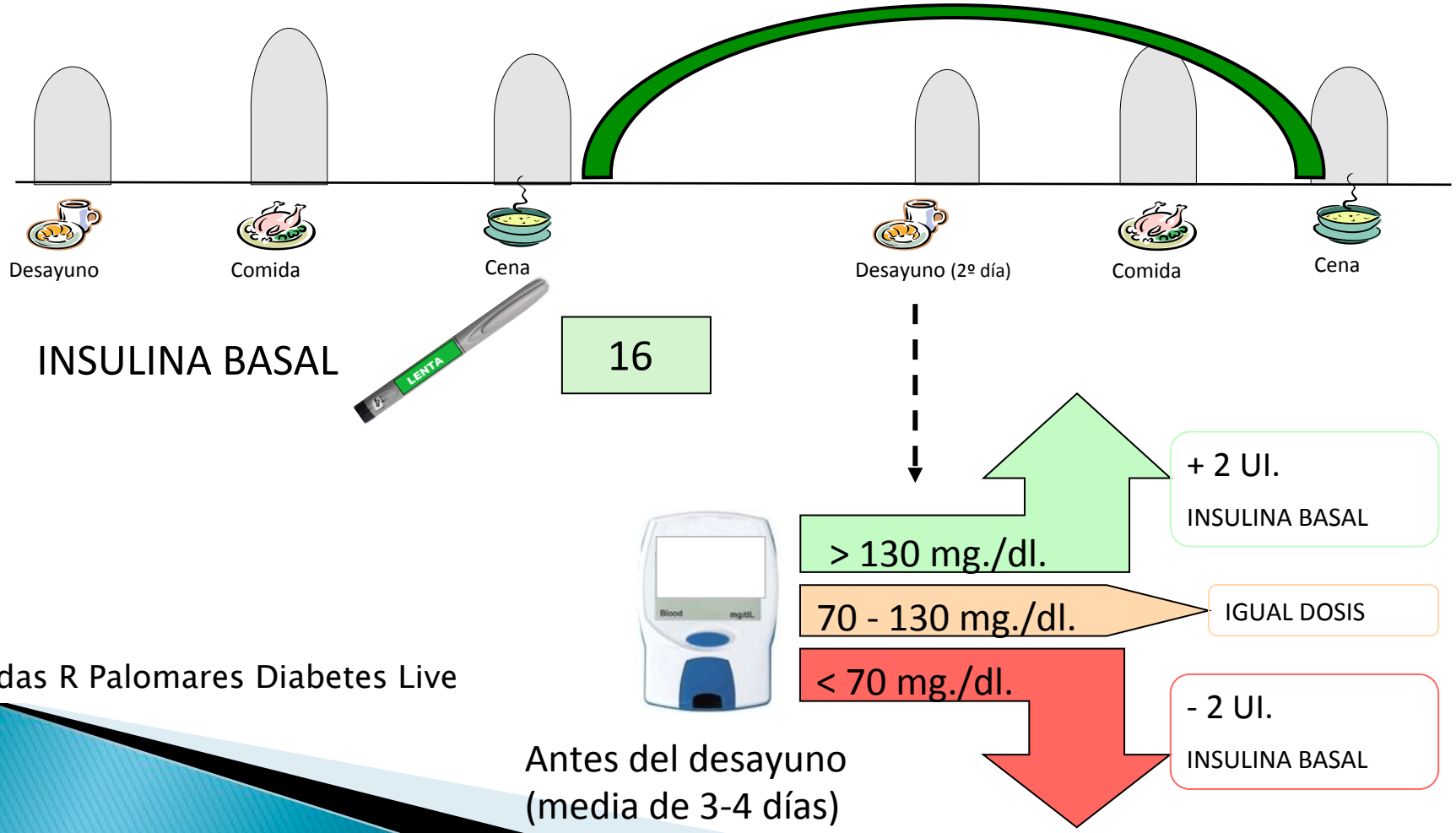
Metformina 850 mg.

Gliclazida 90 mg.

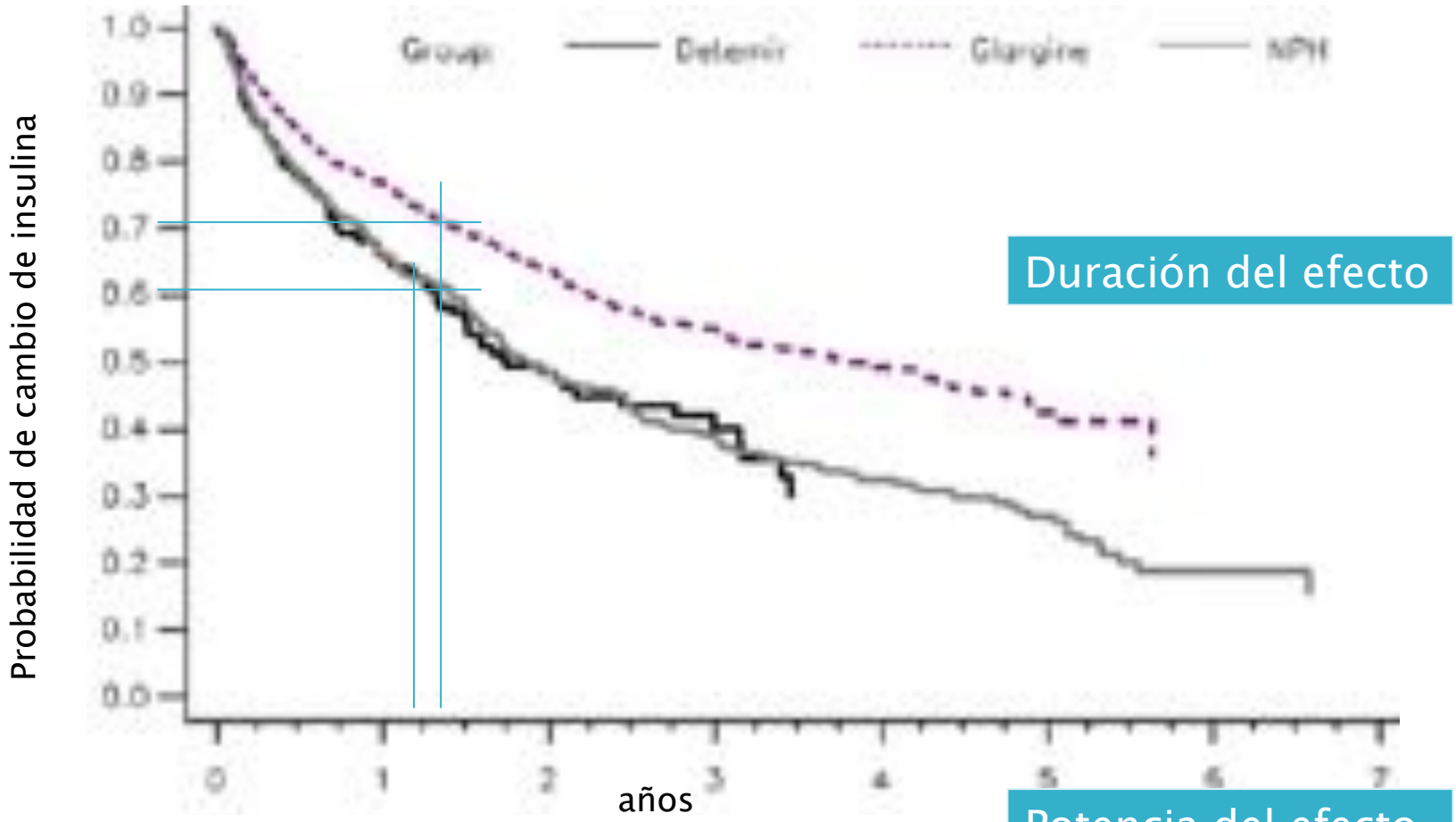
FECHA	DOSIS DE INSULINA ó ANTIDIABÉTICOS				GLUCO								
					Desayuno		Al						
DÍA/ MES	ayuno	Almuerzo	Cena	Basal	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después	Nocturn	INSULINA HIPOGLUCEMIA	FÁRMACOS ETC...
	1	1	1		236								
					187				145				
/	3						178						
/						213							
									186				
/							190						
/						171			149				
/					224								
/							167						
/					217								
/													
/													

AJUSTE DE DOSIS:

0.2 UI. x 80 Kg. = 16 UI/día / Alternativa 10 Unidades



Modificadas R Palomares Diabetes Live



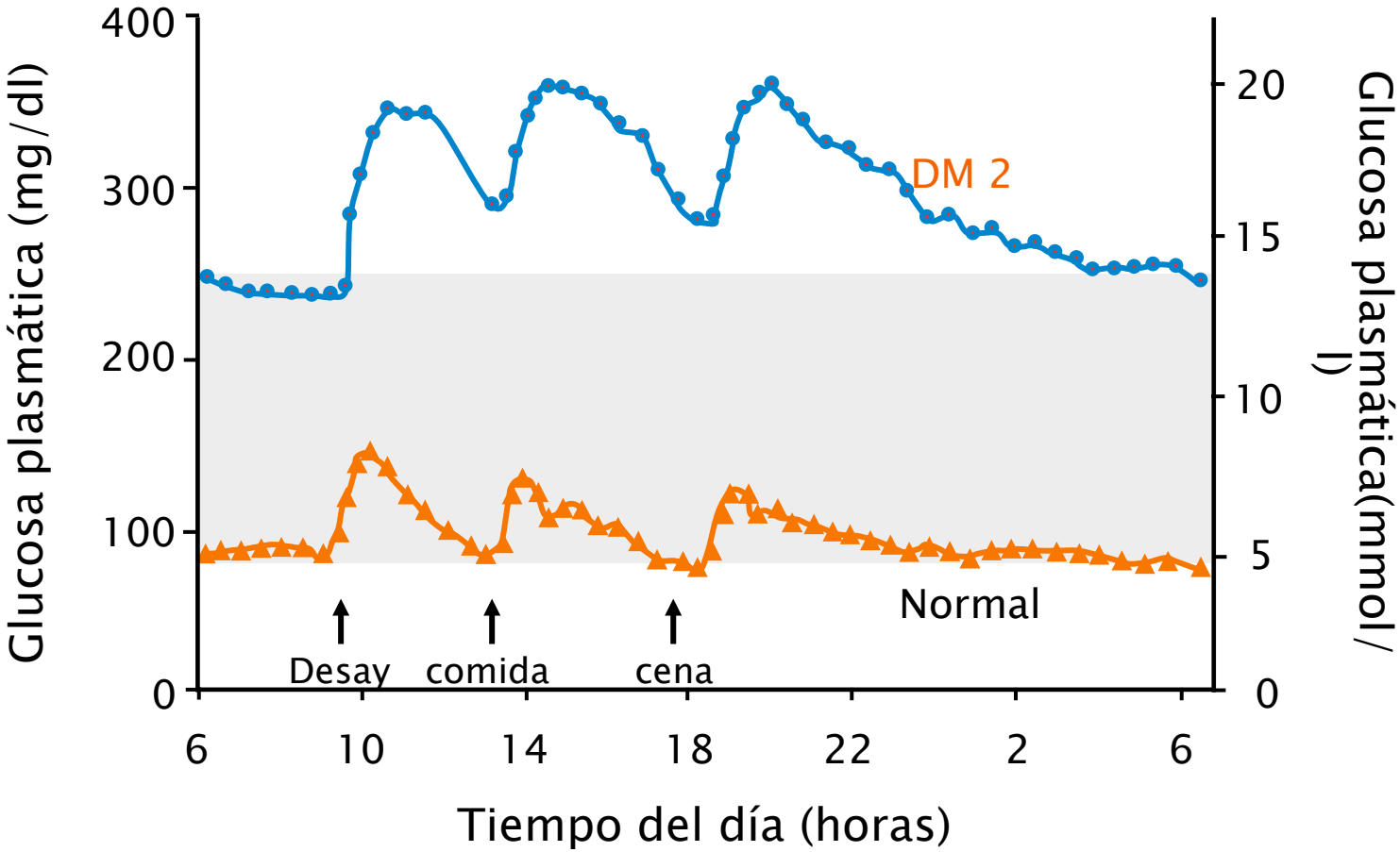
Potencia del efecto

Drugs	No. of arms	No. of subjects	Basal HbA1c, % Mean (s.d.)*	Δ† HbA1c, % Mean (s.d.)*	HbA1c < 7% Pooled prevalence (% and 95% CI)	I^2
Insulin						
Basal	57	21615	8.79 (0.26)	−1.28 (0.36)	38.9 (35.7–42.2)	95.1

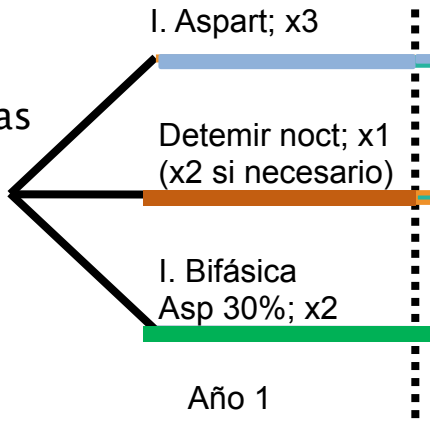
Hall GC, et al. Diab Res Clin Pract 2011.

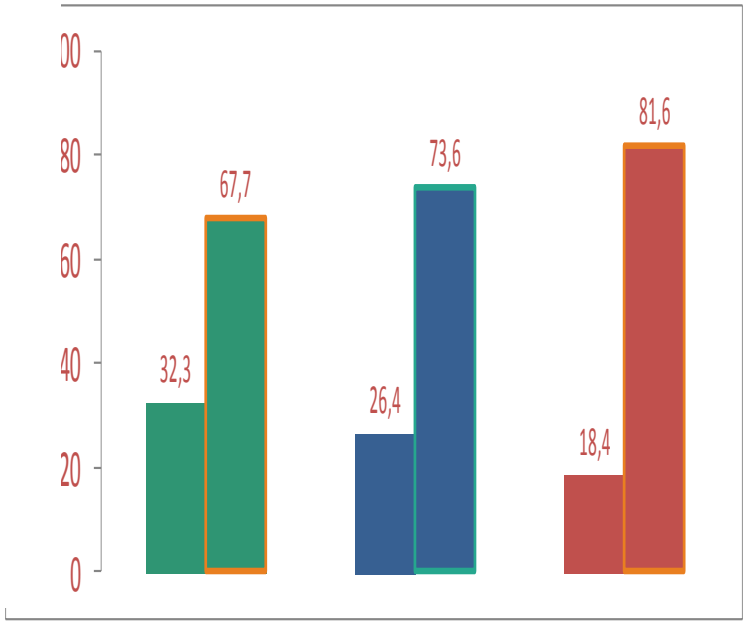
Esposito K. et al .Diabetes, Obesity and Metabolism 14: 228-233, 2012.

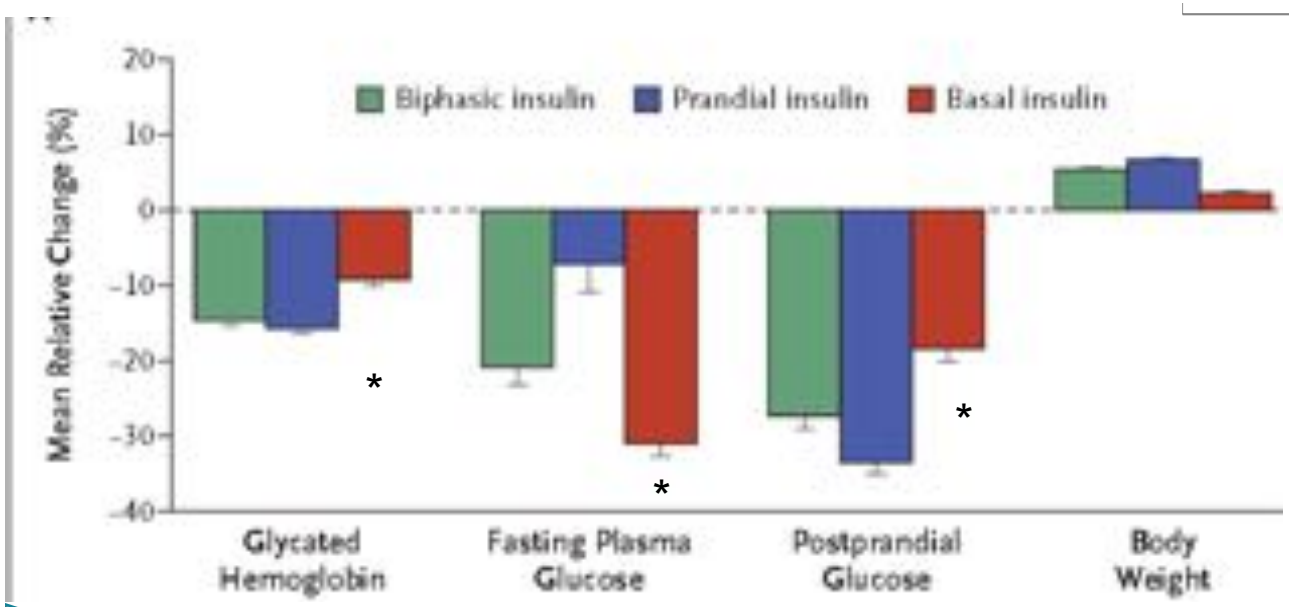
Vida real

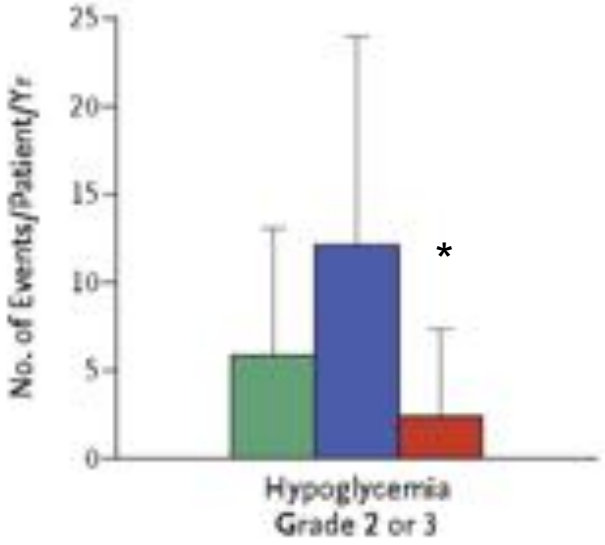

Glucosa plasmática (mg/dl)
400
300
200
100
0
DM 2
Normal
Desay
comida
cena
6
10
14
18
22
2
6
Tiempo del día (horas)
20
15
10
5
0
Glucosa plasmática(mmol/l)

708 DM 2
Hb A_{1c} 8.5 %
(7-10%)
dosis máximas
SFU y MTF



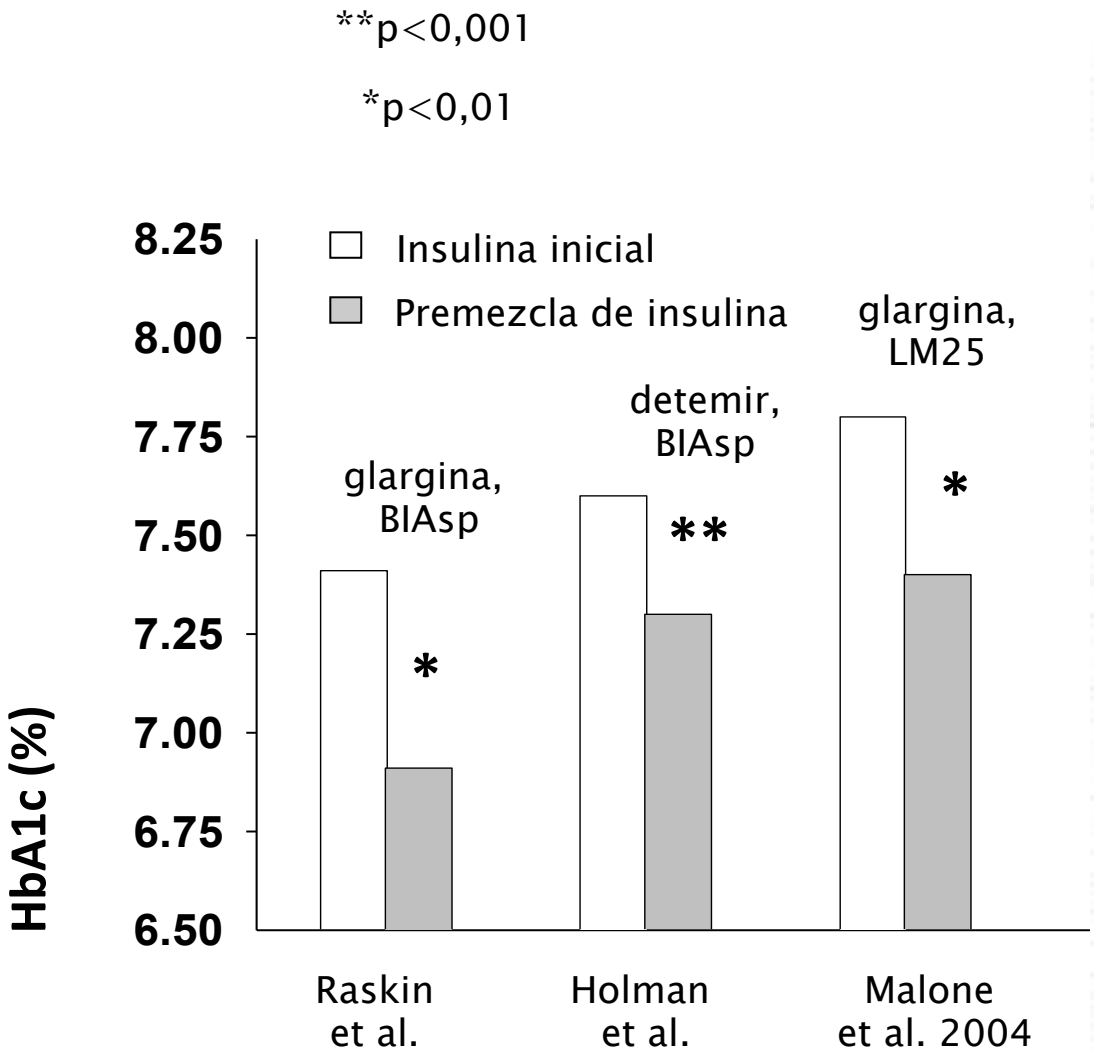






* P<0,01

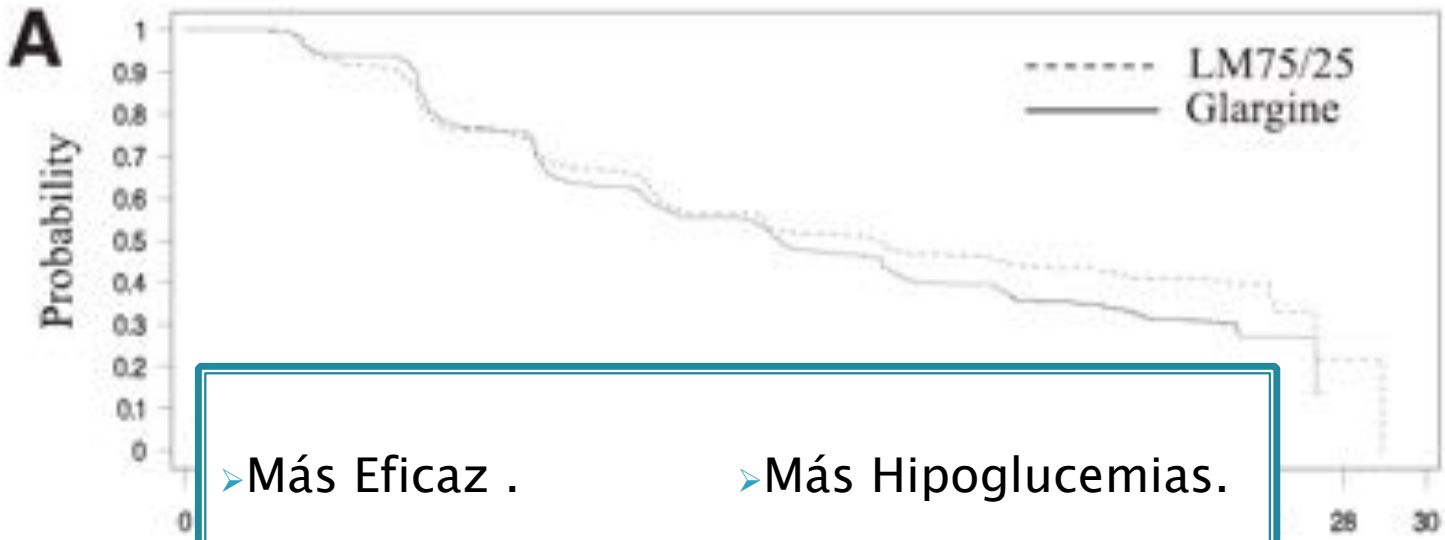
Holman RR et al. N Engl J Med 2007;357:1716-30



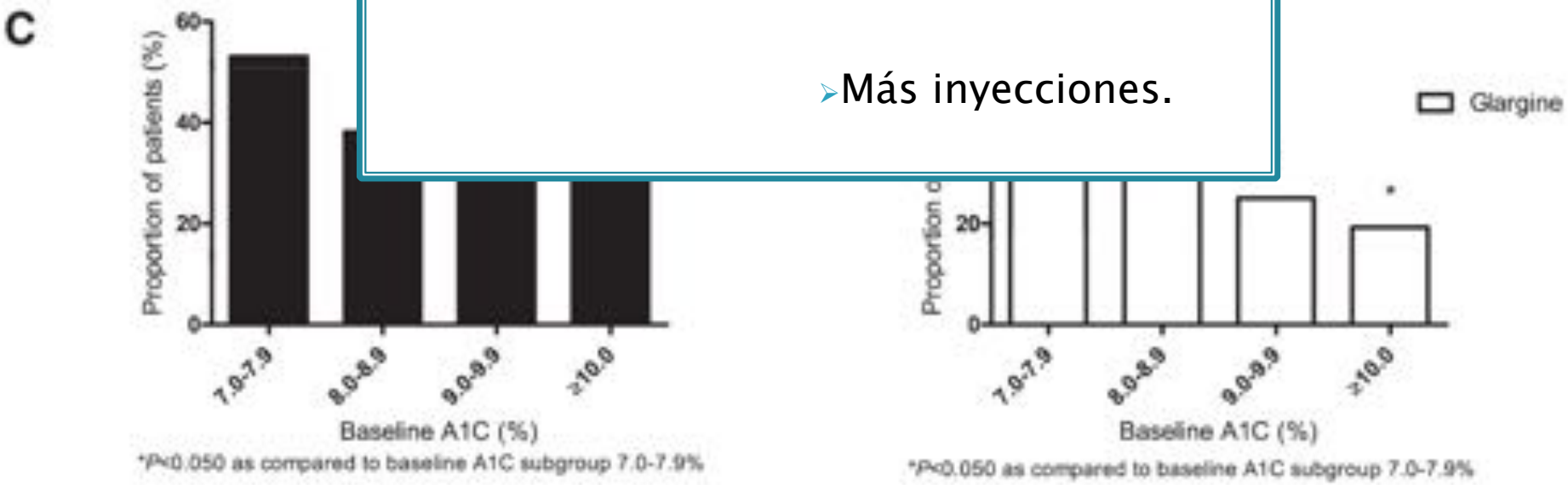
Outcome	+GAD
Target HbA1c with	
Overall	No difference
Nocturnal	No difference
Symptomatic	n/a
HbA1c reduction	Favours MIX
Target HbA1c	Favours MIX
FPG reduction	No difference
Target FPG level	FavoursGlar
Body weight gain	FavoursGlar
Treatment satisfaction (DTSQ)	n/a
Quality of life (DSC-R)	FavoursGlar
Overall hypoglycemia	FavoursGlar
Symptomatic hypoglycemia	FavoursGlar
Severe hypoglycemia	No difference
Nocturnal hypoglycemia	No difference
Overall AEs	No difference
AEs associated with treatment	No difference
AEs: injection site reactions	n/a
Withdrawals due to AEs	FavoursGlar
SAEs	FavoursGlar

Raskin P et al. Diabetes Care 2005;28:260–265.
Holman RR et al. N Engl J Med 2007;357:1716–30.
Malone JK et al. Clin Ther 2004;26:2034–44.

Rys P et al ,Acta Diabetol (2015) 52:649–662.



- Más Eficaz .
- Más duradera.
- Más Hipoglucemias.
- Más ganancia peso.
- Más inyecciones.



Buse JB. Diabetes Care, Volume 34,2011.

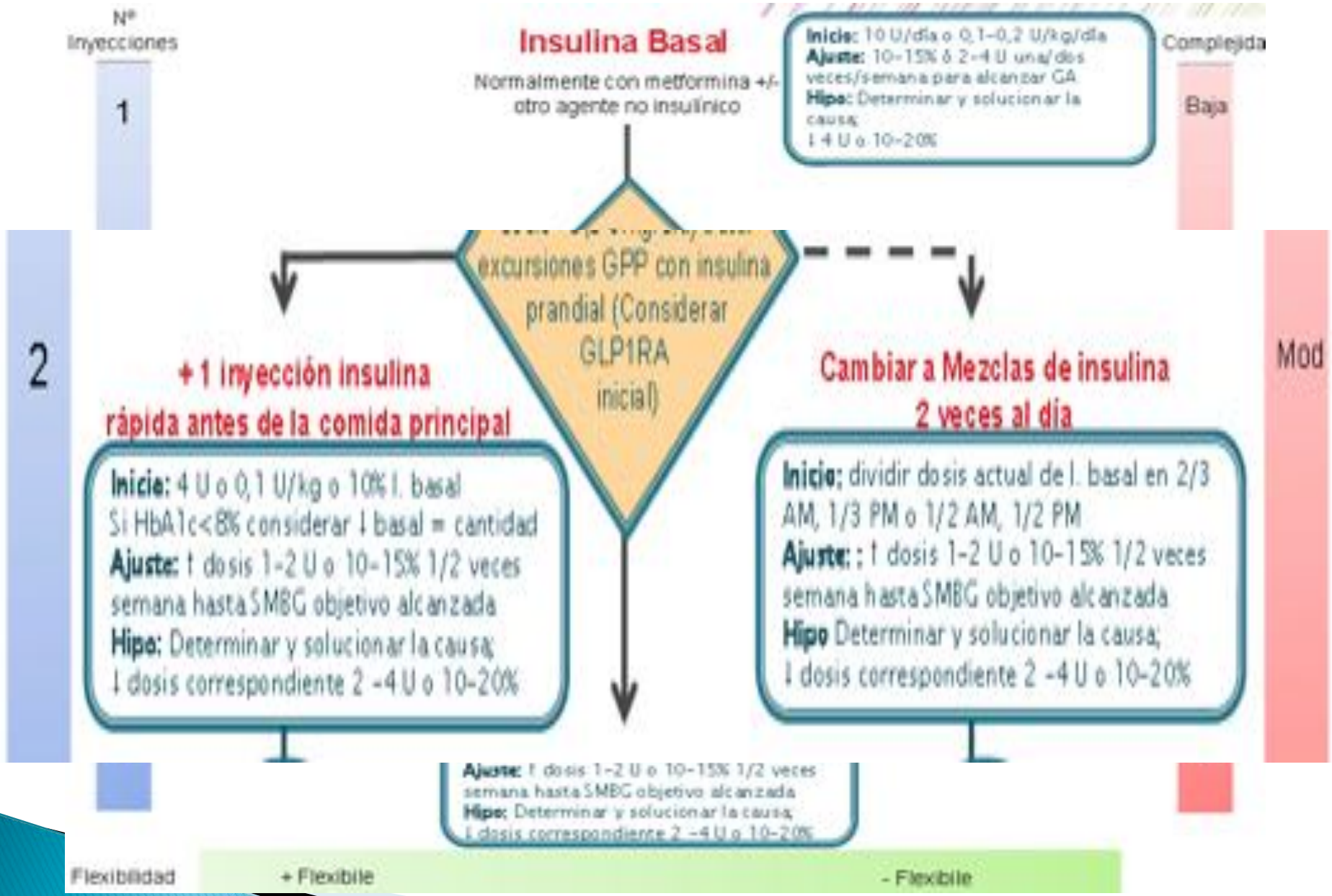
	LM75/25			Glargine		
	Maintained goal	Did not maintain goal	P	Maintained goal	Did not maintain goal	P
Duration of diabetes (years)				8.4 ± 4.9	9.7 ± 6.1	0.036
A1C (%)				8.3 ± 0.9	8.8 ± 1.1	<0.001
HOMA-B				31.7 ± 25.2	31.2 ± 33.4	0.923
HOMA-IR				4.6 ± 4.4	4.2 ± 3.7	0.416
FPG (mg/dL)				188.5 ± 49.1	192.2 ± 48.8	0.283
PPG (mg/dL)				219.3 ± 51.2	233.5 ± 54.9	0.010
MPG (mg/dL)				200.6 ± 48.1	210.4 ± 50.6	0.035
1,5-Anhydroglucitol (μg/dL)				6.3 ± 4.6	5.4 ± 4.2	0.004
PPG (mg/dL)	224.0 ± 52.5	231.7 ± 54.3	0.516	219.3 ± 51.2	233.5 ± 54.9	0.010
MPG (mg/dL)	201.4 ± 48.4	208.0 ± 49.1	0.425	200.6 ± 48.1	210.4 ± 50.6	0.035
1,5-Anhydroglucitol (μg/dL)	5.9 ± 4.2	5.7 ± 4.6	0.553	6.3 ± 4.6	5.4 ± 4.2	0.004
Thiazolidinedione use	91 (45.0)	94 (34.7)	0.193	74 (50.3)	101 (37.1)	0.117
Sulfonylurea use	173 (85.6)	249 (91.9)	0.464	121 (82.3)	245 (90.1)	0.544

- Pacientes con muy mal control metabólico A1c > 8,5-9% .
- Más duración de diabetes.
- Hiperglucemia postprandial importante.

Buse JB. Diabetes Care, Volume 34,2011.

Agenda

- Insulina premezclada. Punto de partida.
- Razones para la insulinización con mezclas.
- Escenarios de uso
  - Insulinizacion tras ADO
  - Intensificación insulinoterapia BASAL
  - Situaciones Especiales



Update to a Position Statement of the ADA and EASD. Diabetes Care 2015;38:140-149

Autocontroles

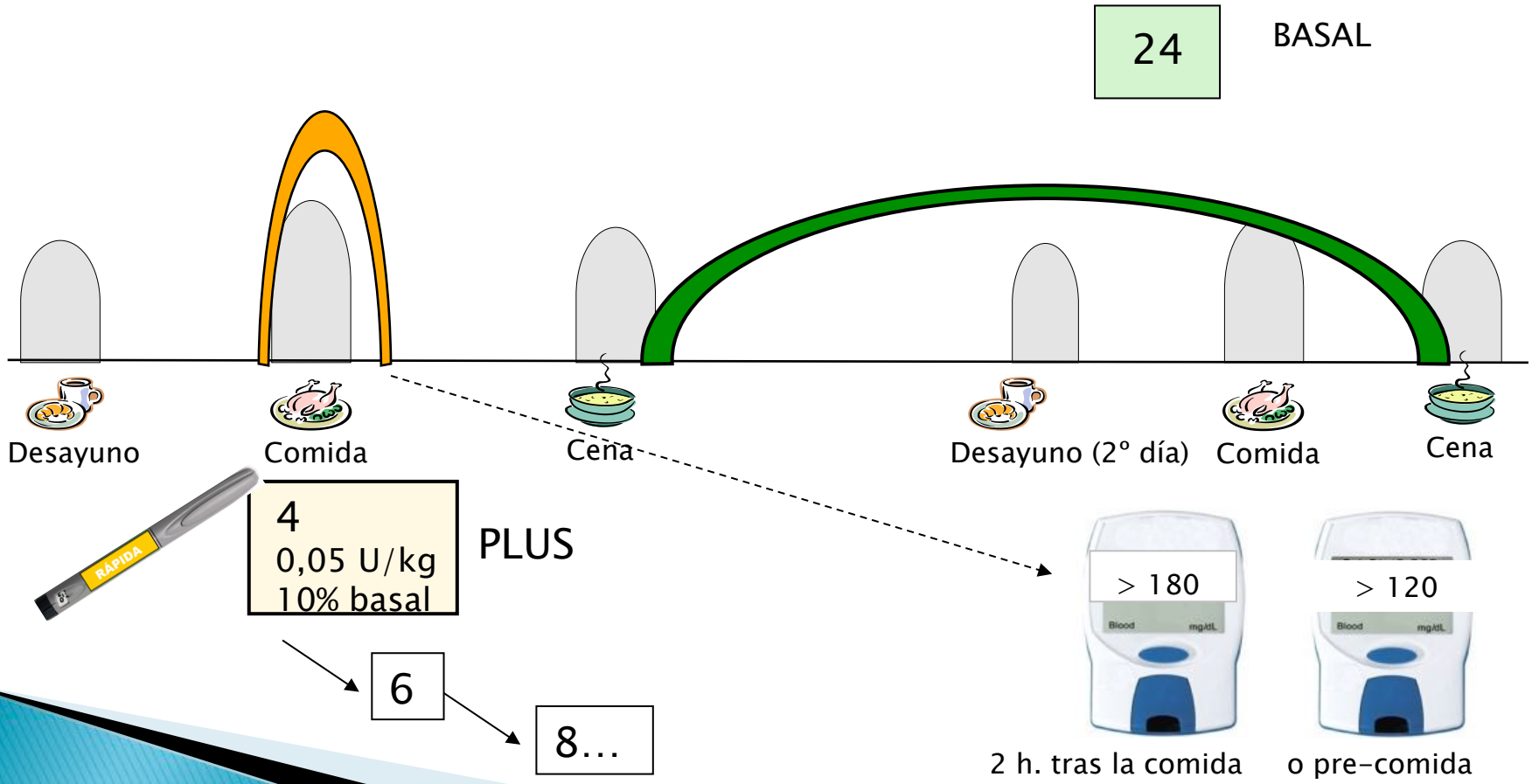
Insulina Basal

Metformina 850 mg.

FECHA	DOSIS DE INSULINA ó ANTIDIABÉTICOS				GLUCOSA EN SANGRE							OBSERVACIONES
					Desayuno		Almuerzo		Cena			
MES	Desayuno	Almuerzo	Cena	Basal	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después	Nocturna	EJERCICIO, COMIDA, INSULINA, HIPOGLUCEMIA, FIEBRE, C. CETÓNICOS, FÁRMACOS, ETC.
				24	106					143		
/					117							
							128	285				
	1	1	1			166						
/									102			
/								237				
/							133					
/						152			139			
/					98							
/										179		
/					125							
/								279				
/												

INTENSIFICACIÓN DE INSULINA BASAL:

AJUSTE DE DOSIS BASAL PLUS:



Modificadas R Palomares Diabetes Live

INTENSIFICACIÓN DE INSULINA BASAL:

BASAL PLUS:

Si pre-comida > al objetivo ó

post-prandial a las 2 h. > de 180

Si pre-cena > al objetivo ó

post-prandial a las 2 h. > de 180

Si al acostarse > al objetivo ó

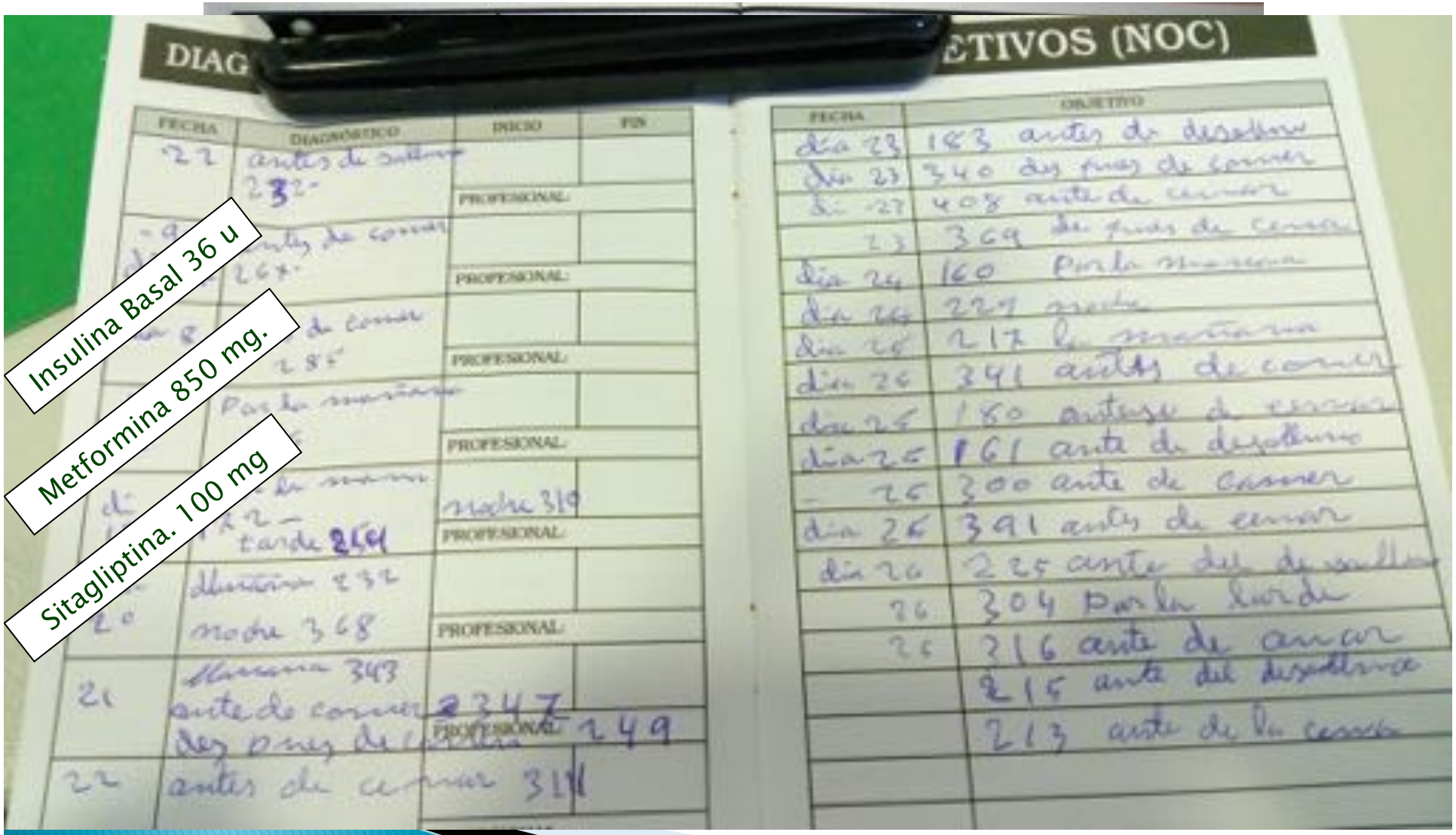
post-prandial a las 2 h. > de 180

Autocontroles

72 años

Obesidad/HTA /Dislipemia

A1c 9,6%



Autocontroles

72 años

Obesidad/HTA /Dislipemia

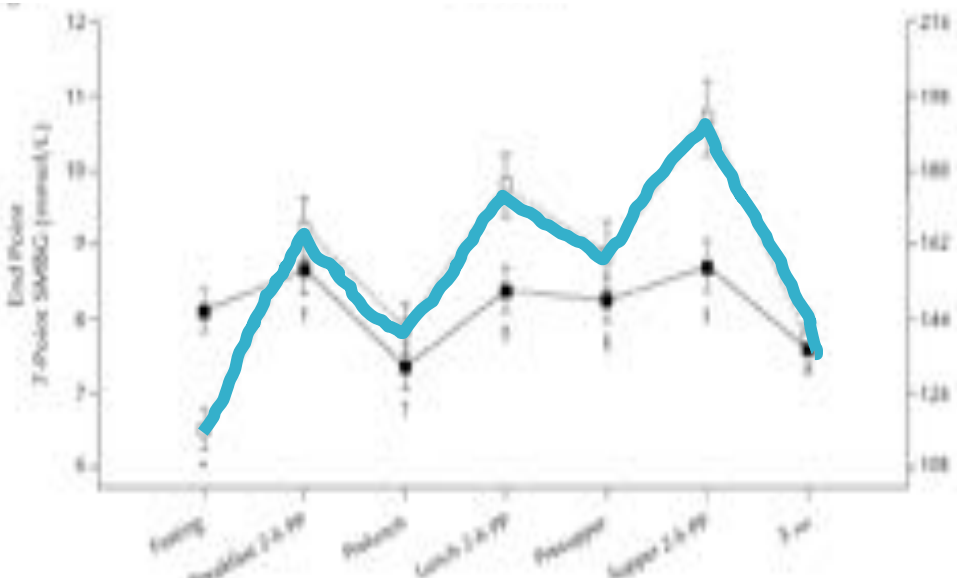
A1c 9,6%

Insulina Basal 36→40

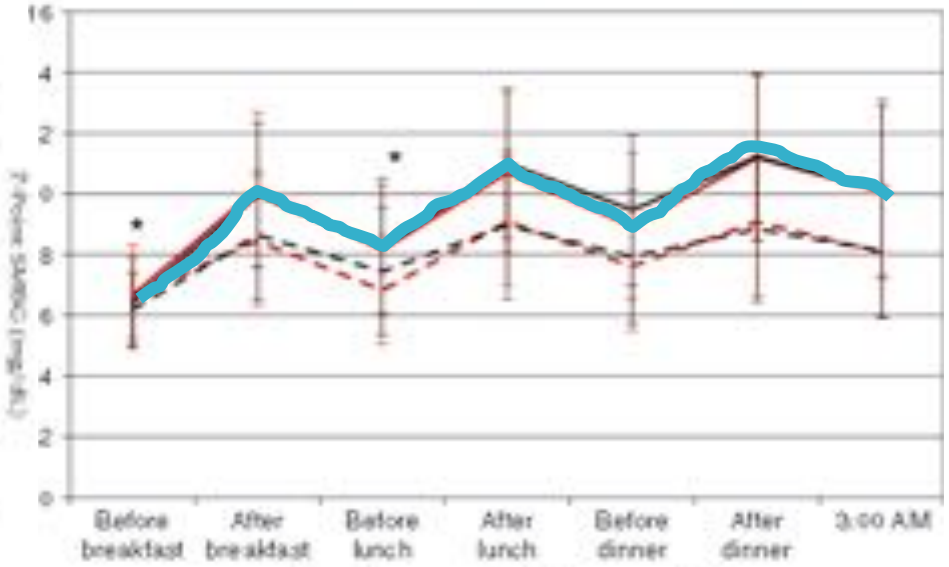
Metformina 850 mg.

Sitagliptina . 100

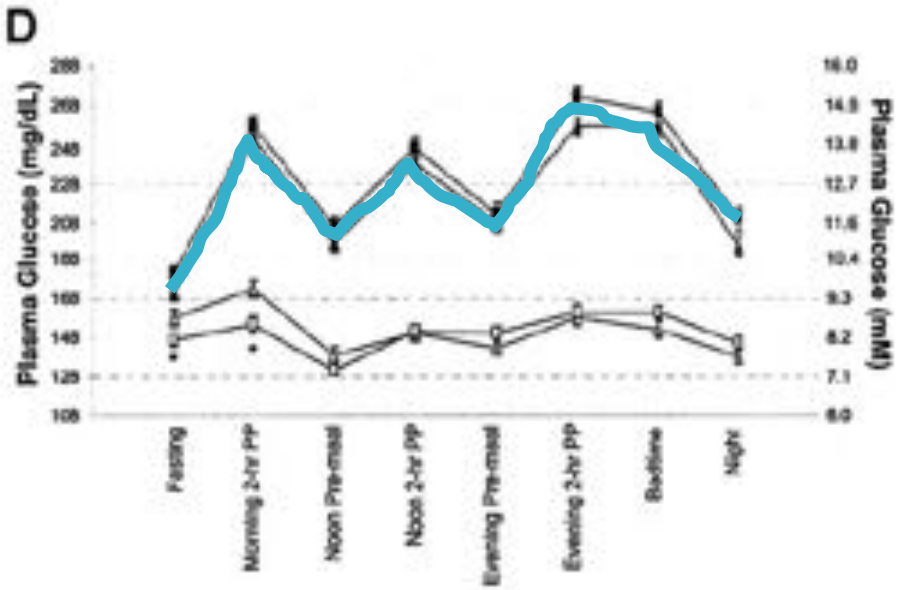
FECHA	DOSIS DE INSULINA ó ANTIDIABÉTICOS				GLUCOSA EN SANGRE							OBSERVACIONES
					Desayuno		Almuerzo		Cena			EJERCICIO, COMIDA, INSULINA, HIPOGLUCEMIA; FIEBRE, C. CETÓNICOS, FÁRMACOS, ETC.
	Desayuno	Almuerzo	Cena	Basal	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después	Nocturna	
				36	232		26x					
					196		245		311			
					343		347		368			
	1	1	1		232			254				
/				40								
/					183		340		408	369		
	1				160				229			
					217		341		180			
/					180							
/					161		300		391			
/					225		304		309			
/					215				232			
/												



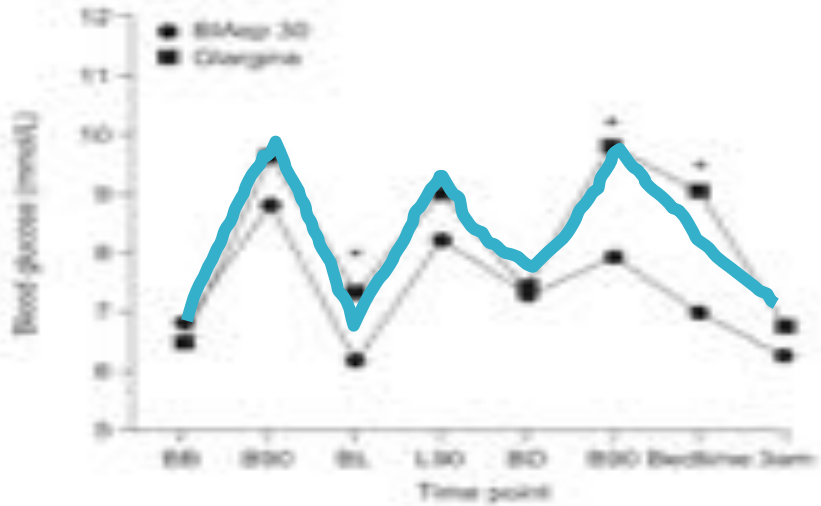
Robins DC et al. Clin Ther 2007;29:2349-64.



Tinahones FJ et al.
Diabetes Obes Metab:2014;16:963-70.



Malone JK et al. Clin Ther 2004;26:2034-44.

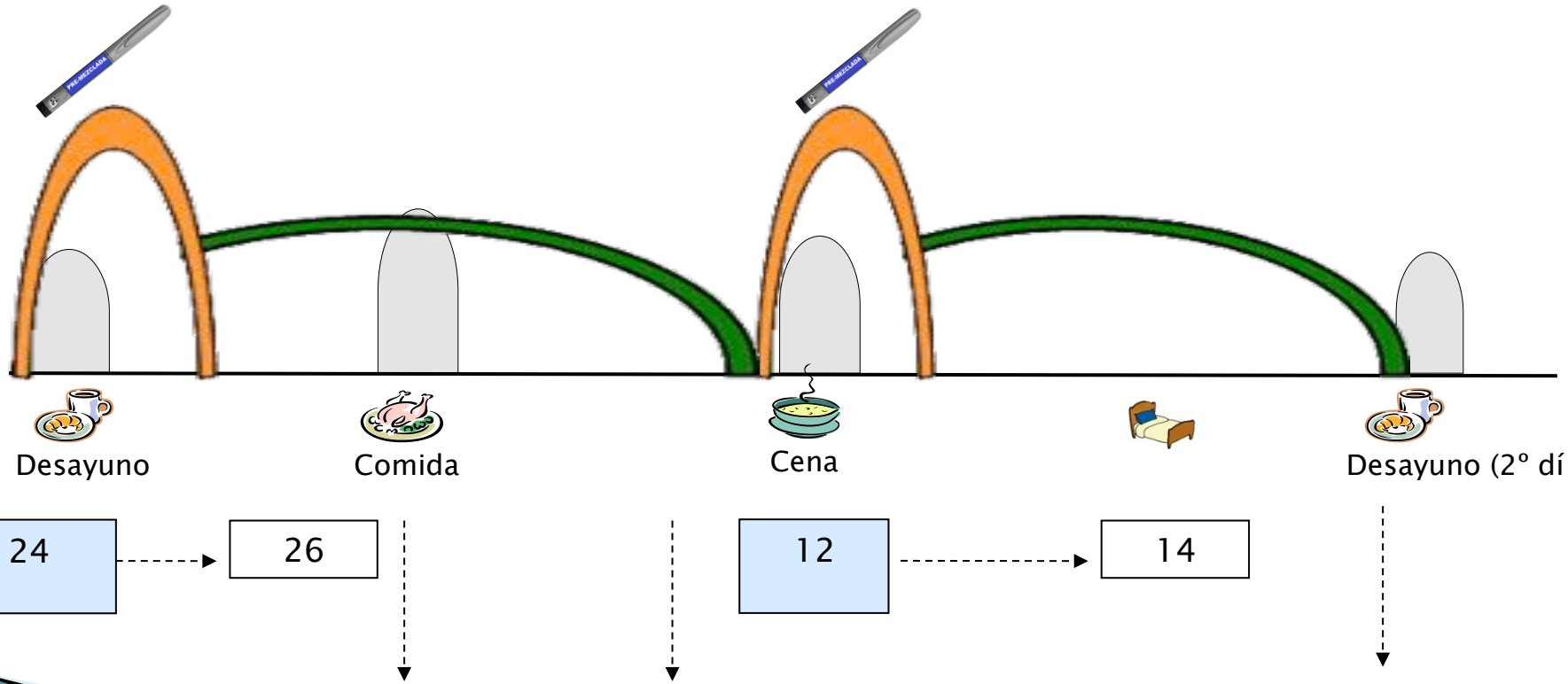


Raskin P et al. Diabetes Care 2005;28:260-265.

INTENSIFICACIÓN DE INSULINA BASAL:

MEZCLAS

36 UI/día Mix 25/30 **2/3--1/3** (:24 - 0 - 12) Alternativa 1/2--1/2 (18—0—18)



CONTROLES ALTOS EN COMIDA y/o CENA (3-4 días) ⇒ ↑ 2 UI. EN EL DESAYUNO

CONTROLES ALTOS EN DESAYUNO (3-4 días) ⇒ ↑ 2 UI. EN LA CENA

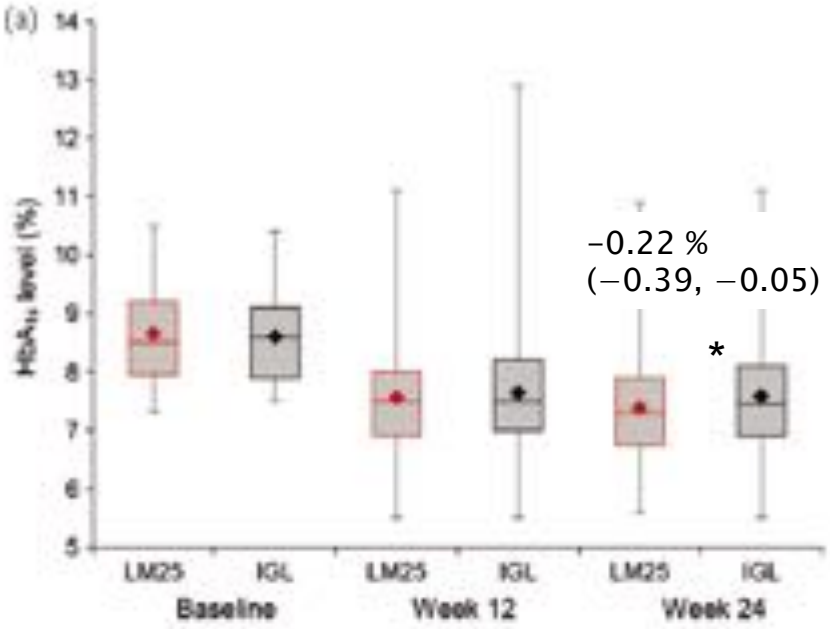
478 DM 2
Hb A_{1c} 7,5 % (7-10,5%)
dosis máximas MTF +/-Pio
Glargina basal al menos 90 días

Gluc basal <120 mg/dl
Glu basal> 120 mg/dl pero inalcanzable por seguridad

LMIX 25 Lispro mix 25 * 2 1/2--0--1/2

IGLAR Glargina + 1 lispro 4U

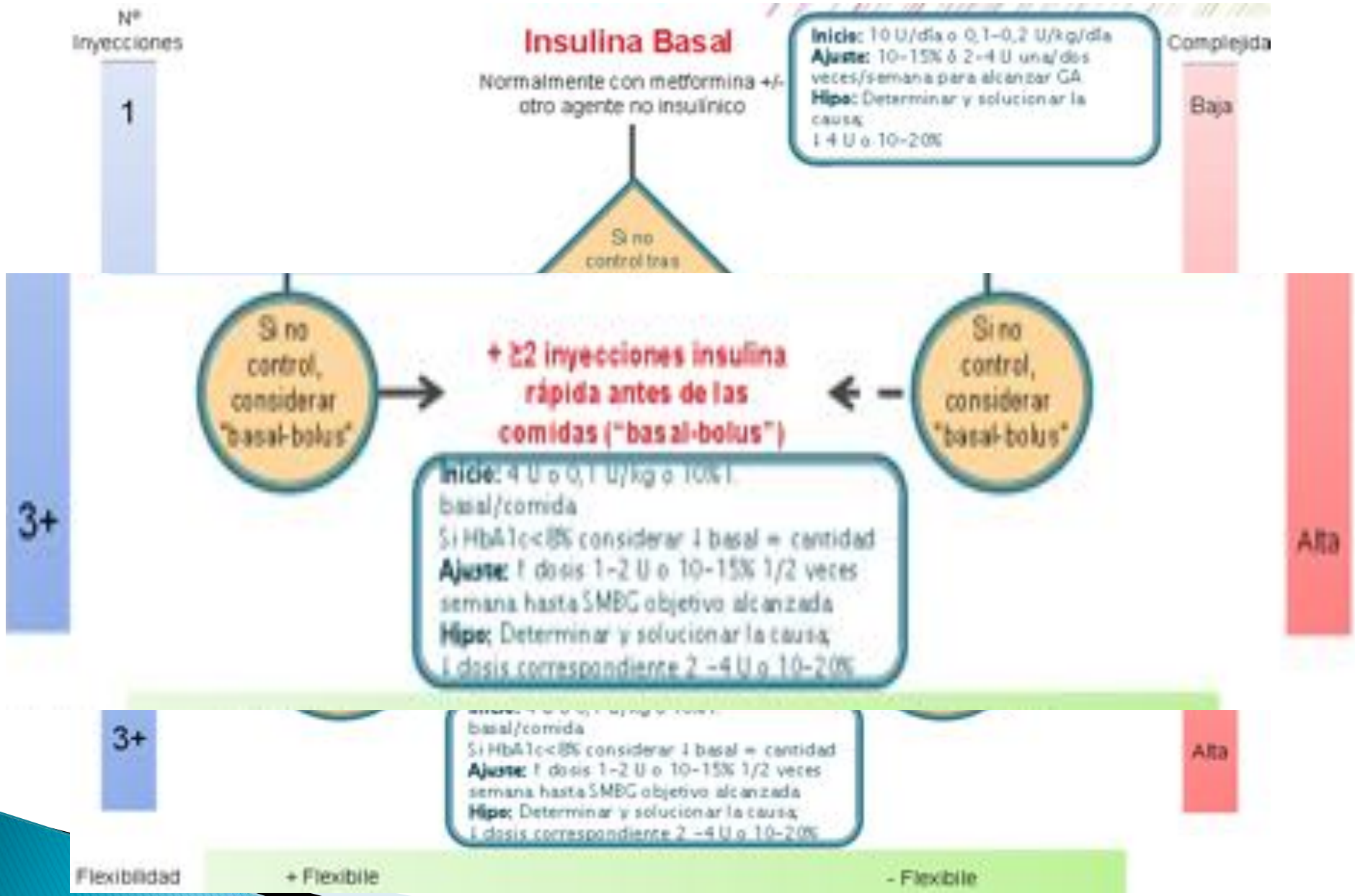
24 s



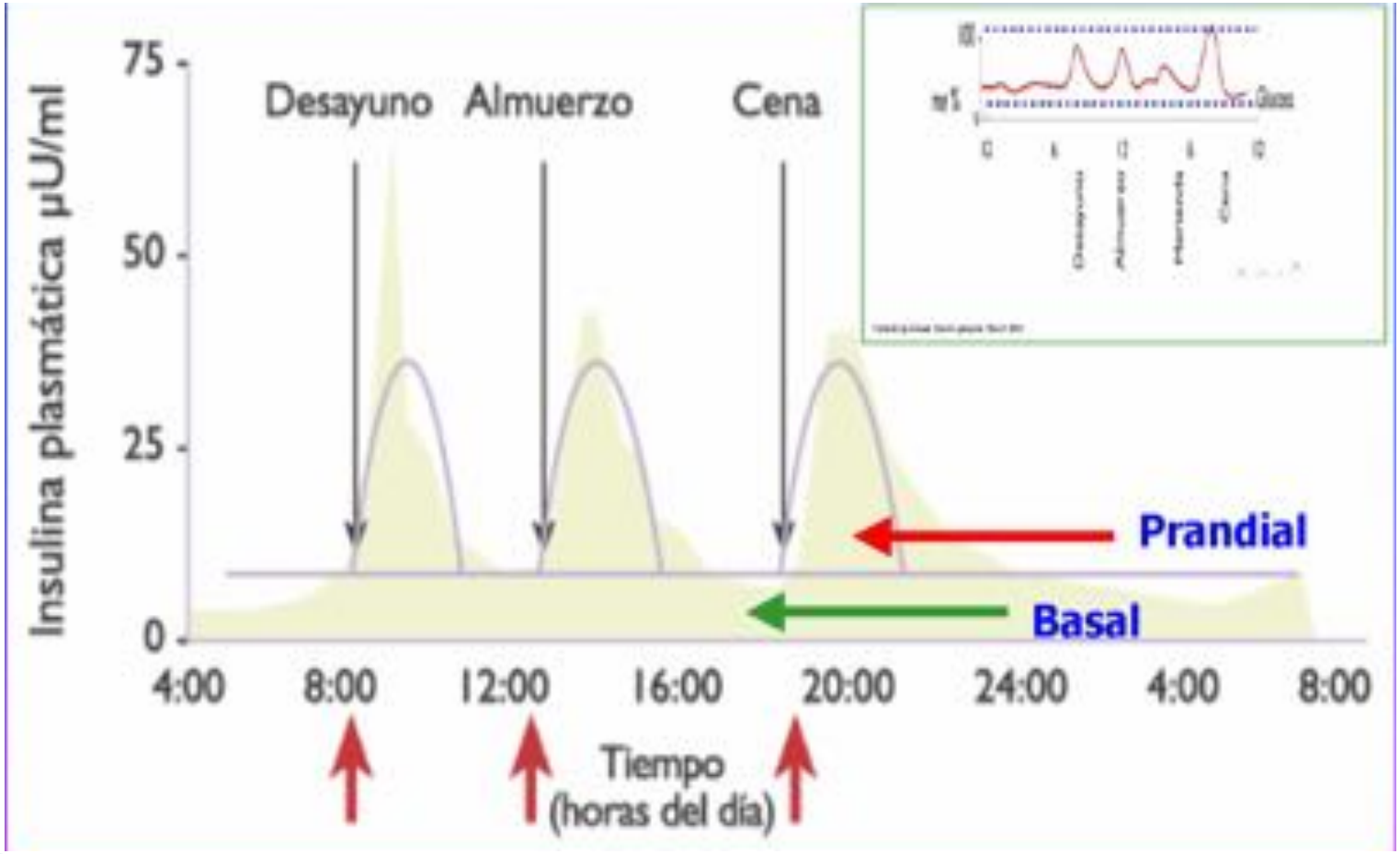
- No diferencia en hipoglucemias
- No diferencia en calidad de vida.
- Mayor ganacia de peso

1.13 (0.75, 1.52) kg with LM25 and 0.50 (0.11,0.89) kg with IGL (p=0.018).

Tinahones FJ et al. Diabetes Obes Metab:2014;16:963-70.



Update to a Position Statement of the ADA and EASD. Diabetes Care 2015;38:140-149


Insulina plasmática µU/ml
75
50
25
0
Desayuno
Almuerzo
Cena
Prandial
Basal
4:00
8:00
12:00
16:00
20:00
24:00
4:00
8:00
Tiempo
(horas del día)

INTENSIFICACIÓN DE INSULINA BASAL: Basal-Bolo

Dosis Total: 0.3 – 0.5 UI/kg./día

Dosis previa

50% BASAL

50% BOLUS

BOLUS

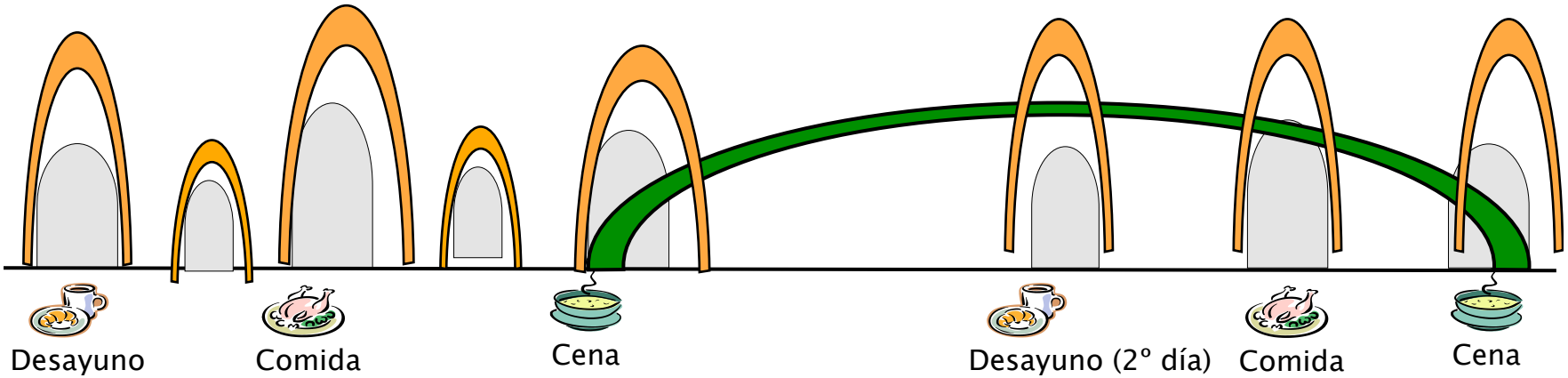
50%

"La regla del 50/50"

15/20%

15/20%

10/15%



BASAL

50%

Modificadas R Palomares Diabetes Live

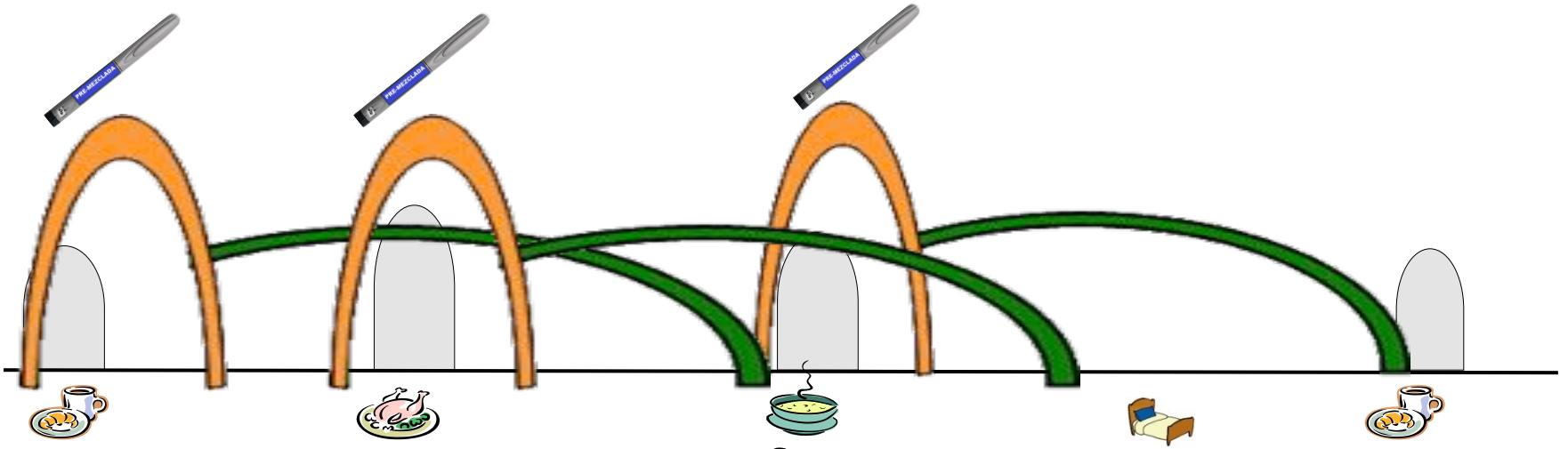
INTENSIFICACIÓN DE INSULINA BASAL: MEZCLAS

Dosis inicial: 0.3 – 0.5 UI/Kg./día (1/3—1/3—1/3)

0.5 UI. x 80 Kg. = 40 UI/día (Mix 50: 12 – 12 – 12)

Dosis inicial: previa Mix 30/25(1/2—0—1/2)

Añadir a medio dia Análogo/ Mix 50



24 → 8

16 → 18

CONTROLES ALTOS EN COMIDA y/o CENA (3-4 días) ⇒ ↑ 2 UI. EN EL DESAYUNO

CONTROLES ALTOS EN DESAYUNO (3-4 días) ⇒ ↑ 2 UI. EN LA CENA

with type 2 diabetes
(A1C 7.5 and 12%) w
insulin glargine for at least 90 days
(30 units/day) in combination with
OHAs as monotherapy, dual therapy, or triple
therapy (sulfonylurea or glinide, metformin,
and thiazolidinedione)

n: 374

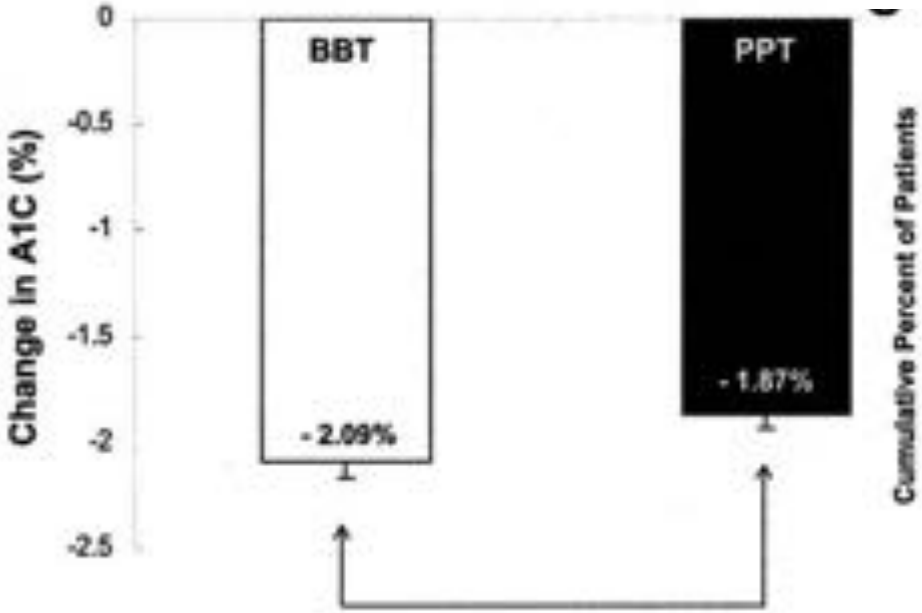
Mix 50/Mix50/Mix 50

PPT

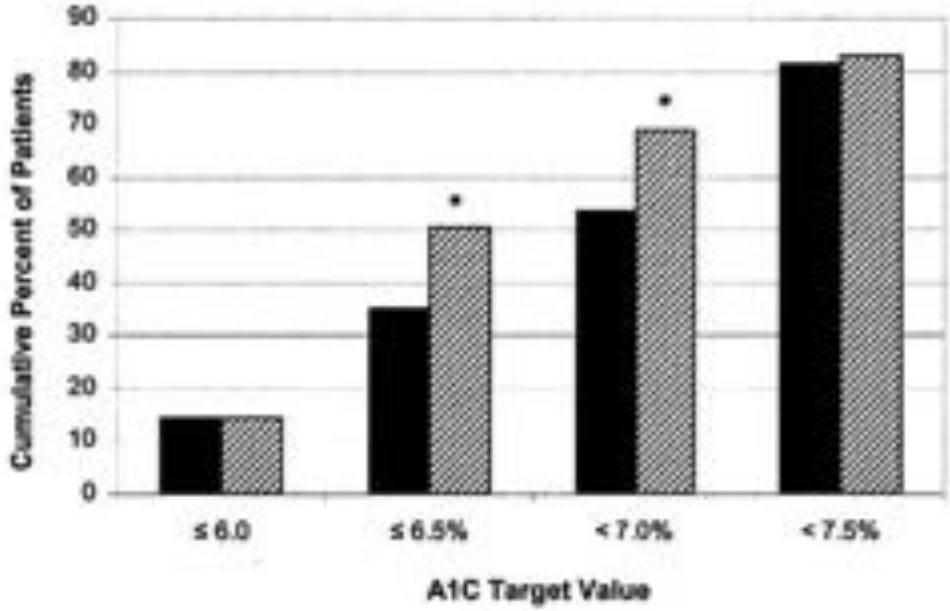
24 semanas

BBT

Glargina + lispro *3

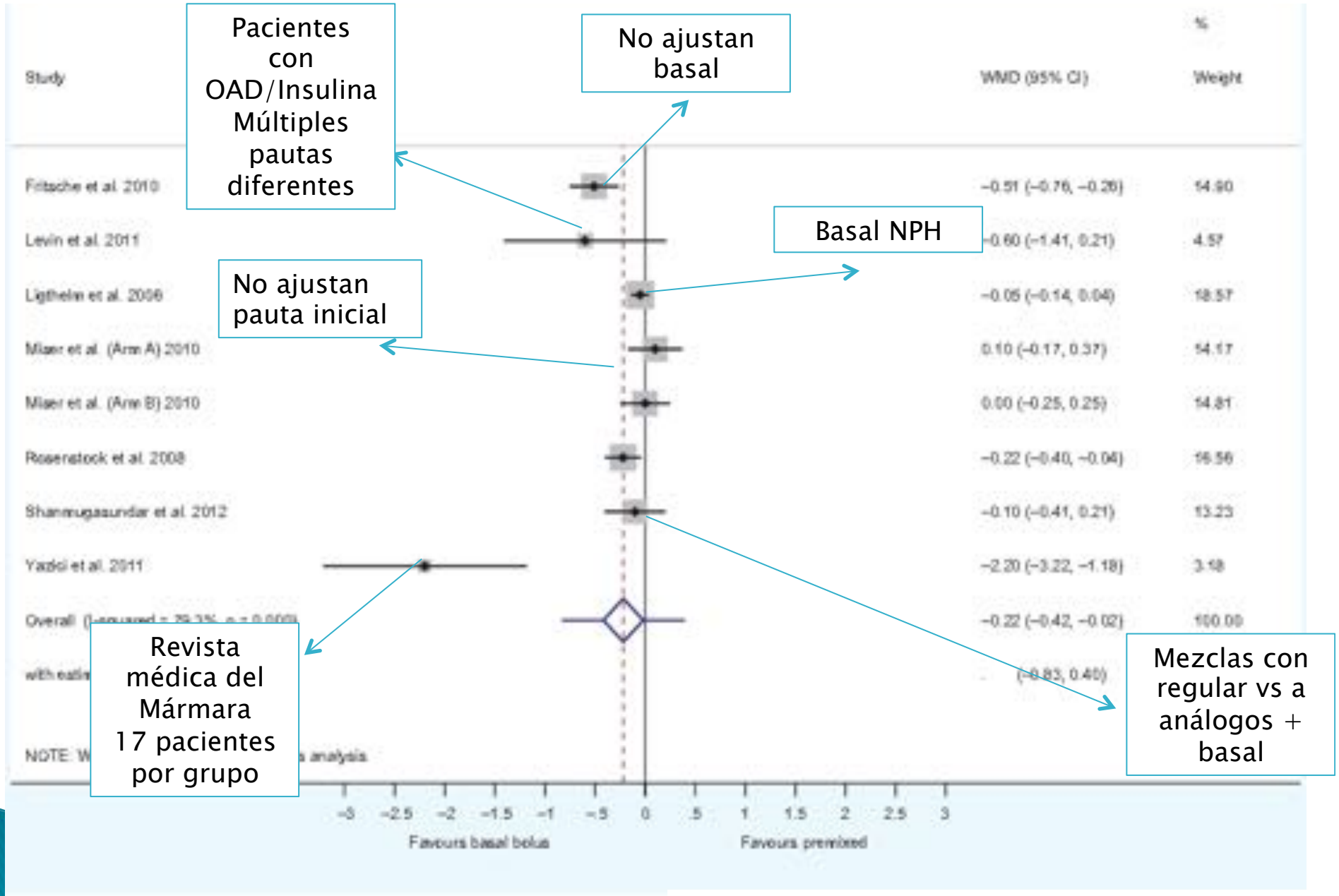


Δ* = - 0.22 % (90% CI: -0.38, -0.07)



No diferencias en hipoglucemias
No diferencias en ganancia de peso

Rosenstock J, et al. .DiabetesCare 2008; 31: 20-25.



Wang C, et al. Diabet. Med. 32, 585-594 (2015)

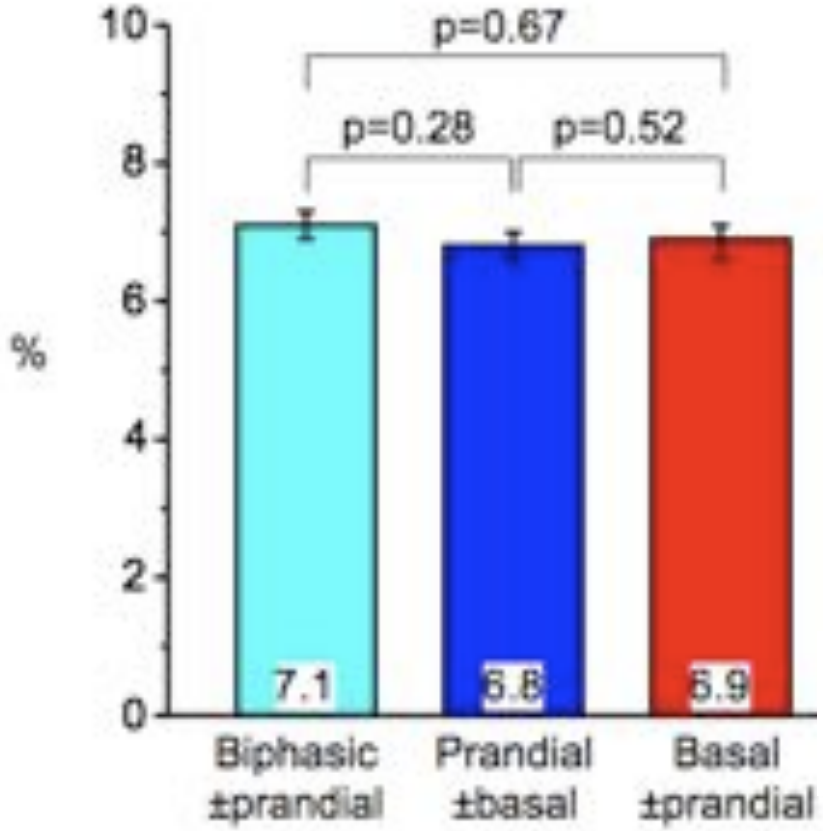
708 DM 2
Hb A_{1c} 8.5 % (7-10%)
dosis máximas SFU y MTF

I. Aspart; x3

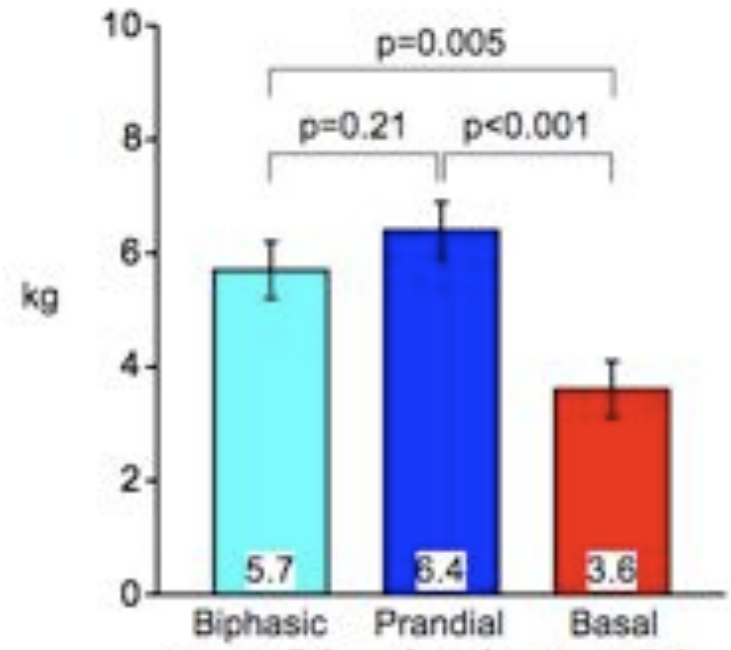
Detemir noct; x1
(x2 si necesario)

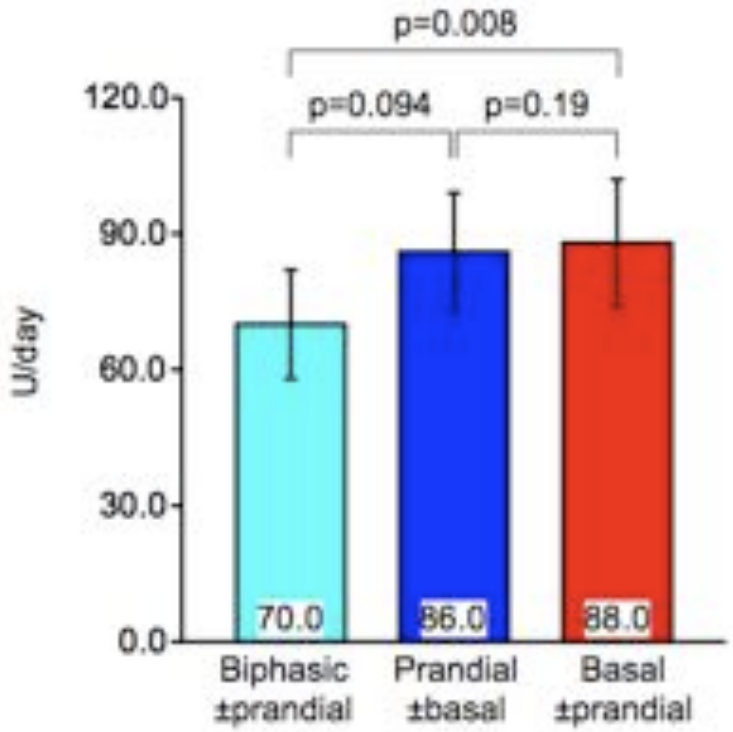
I. Bifásica Asp
30%; x2

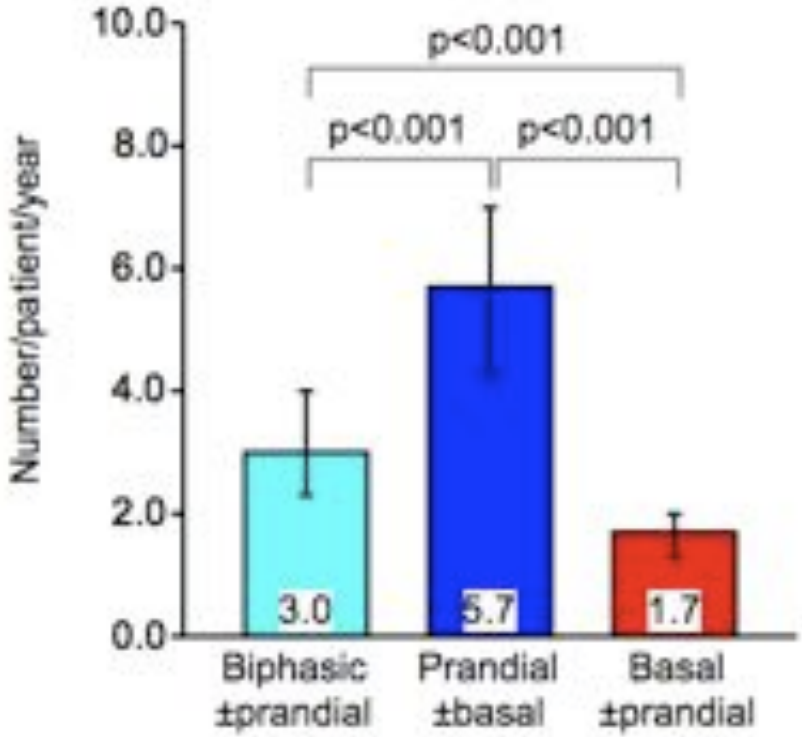
Año 1



Holman R, et al. N Engl J Med 2009; 361: 1736-47







Holman R, et al. N Engl J Med 2009; 361: 1736-47

INDICACIONES	Ventajas	Desventajas	Dosis/Pauta
Fracaso con ADO			
➢ A1c > 8,5 % ➢ Predominio GPP ➢ Obj. GB no posible	↑Eficacia frente a basal ↑Durabilidad	↑Hipoglucemias ↑Peso Escalada terapéutica posterior	0,3 u/Kg Mix 25/30 2/3- 0-1/3 Mix 25/30 5/10u -0-5/10u

Gracias por su atención

Estudio OPAL

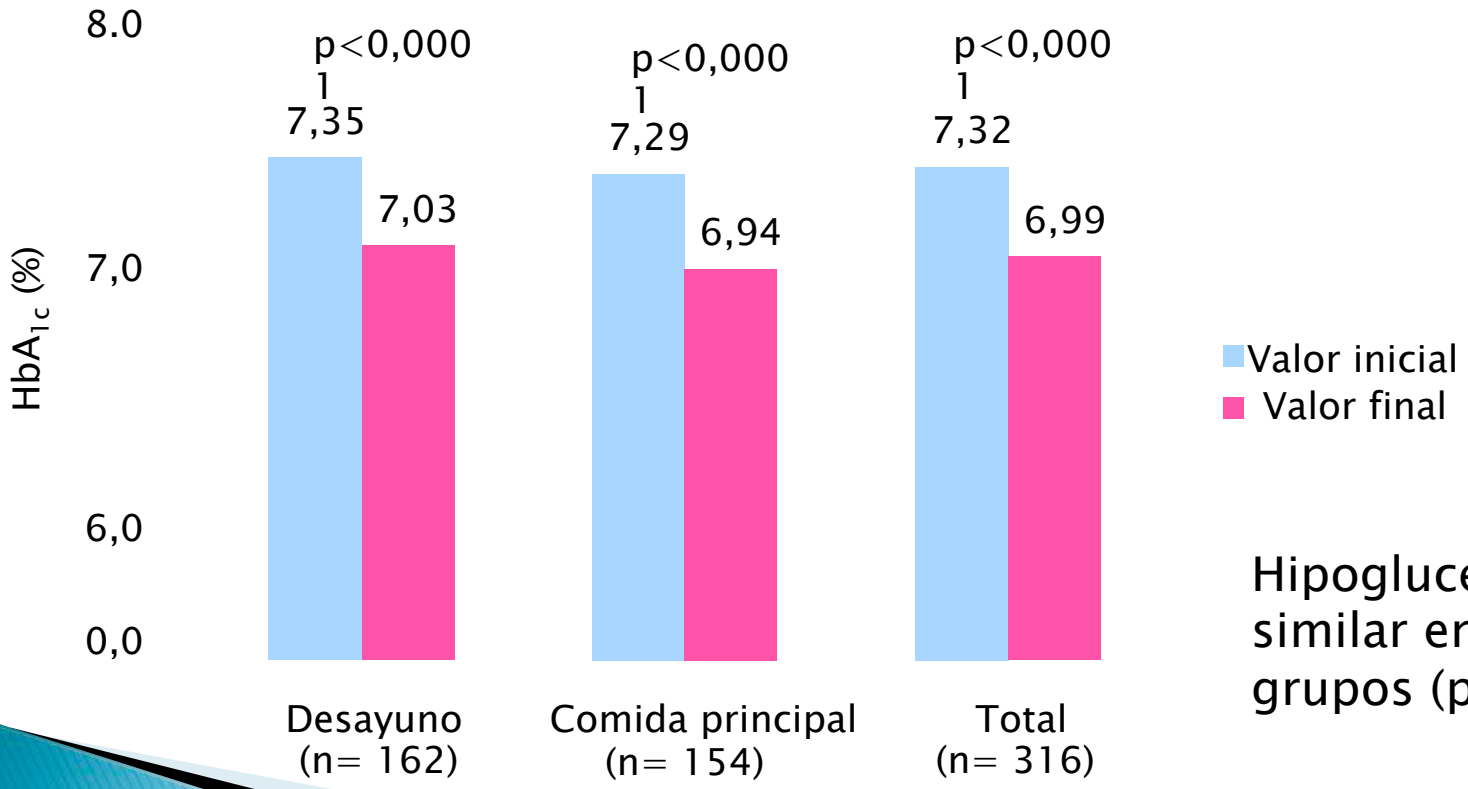
316 Pacientes
(HbA_{1c} >6.5-9%)

GLAR + ADOs

Glulisina (1 x desayuno)
+ glargina + ADOs

24 semanas

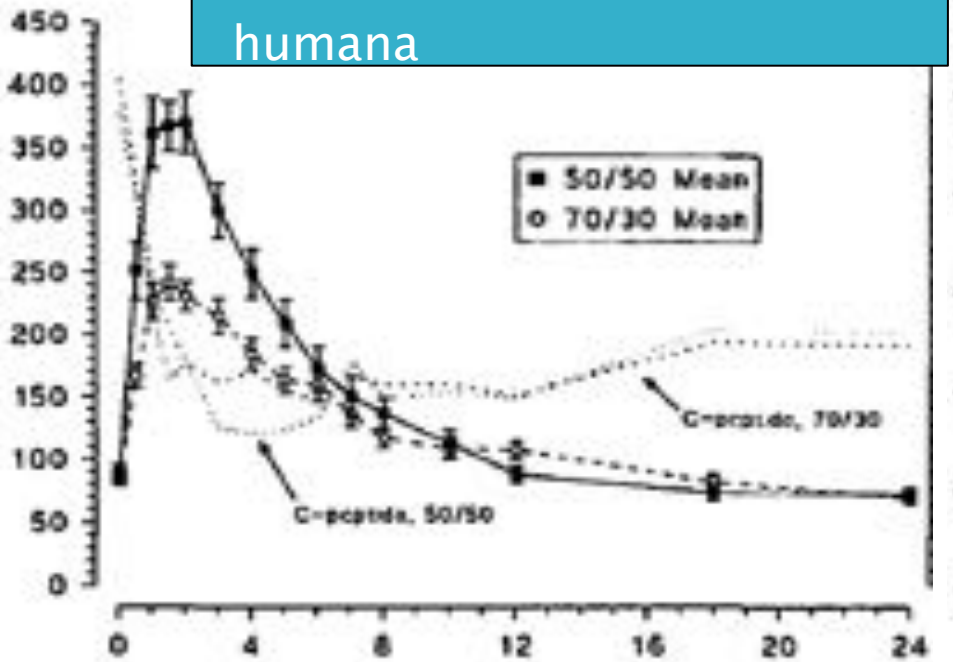
Glulisina (1 x comida principal)
+ glargina + ADOs

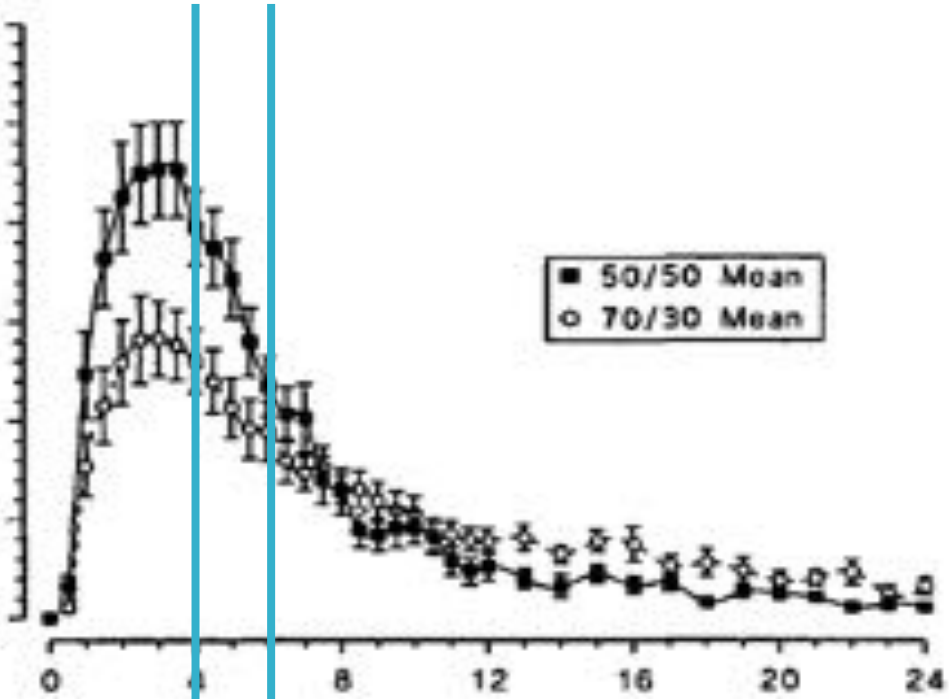


Hipoglucemias similar en ambos grupos (p=0,314)

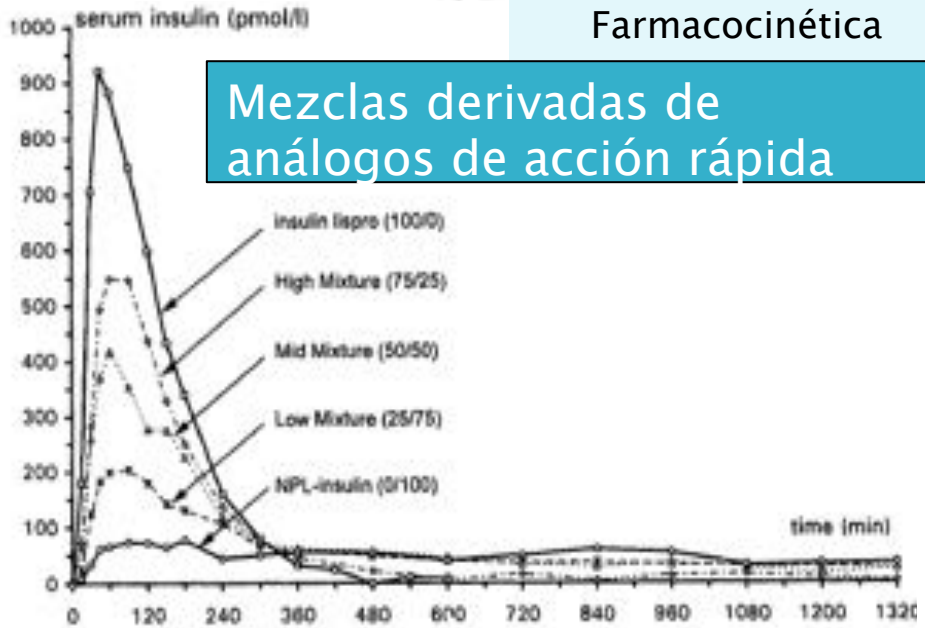
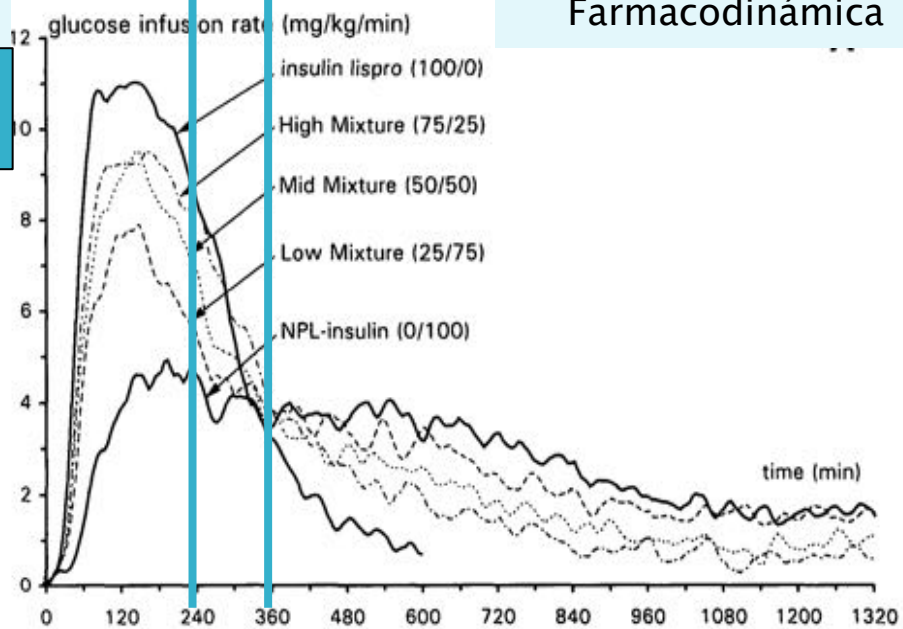
Lankisch M, et al. Diabetes Obes Metab 2008;10:1178-85

Mezclas derivadas de insulina humana





Farmacocinética

Farmacodinámica

Mezclas derivadas de análogos de acción rápida