



**Y por fin,  
Insulina**

**(en el tercer escalón)**

# insulina

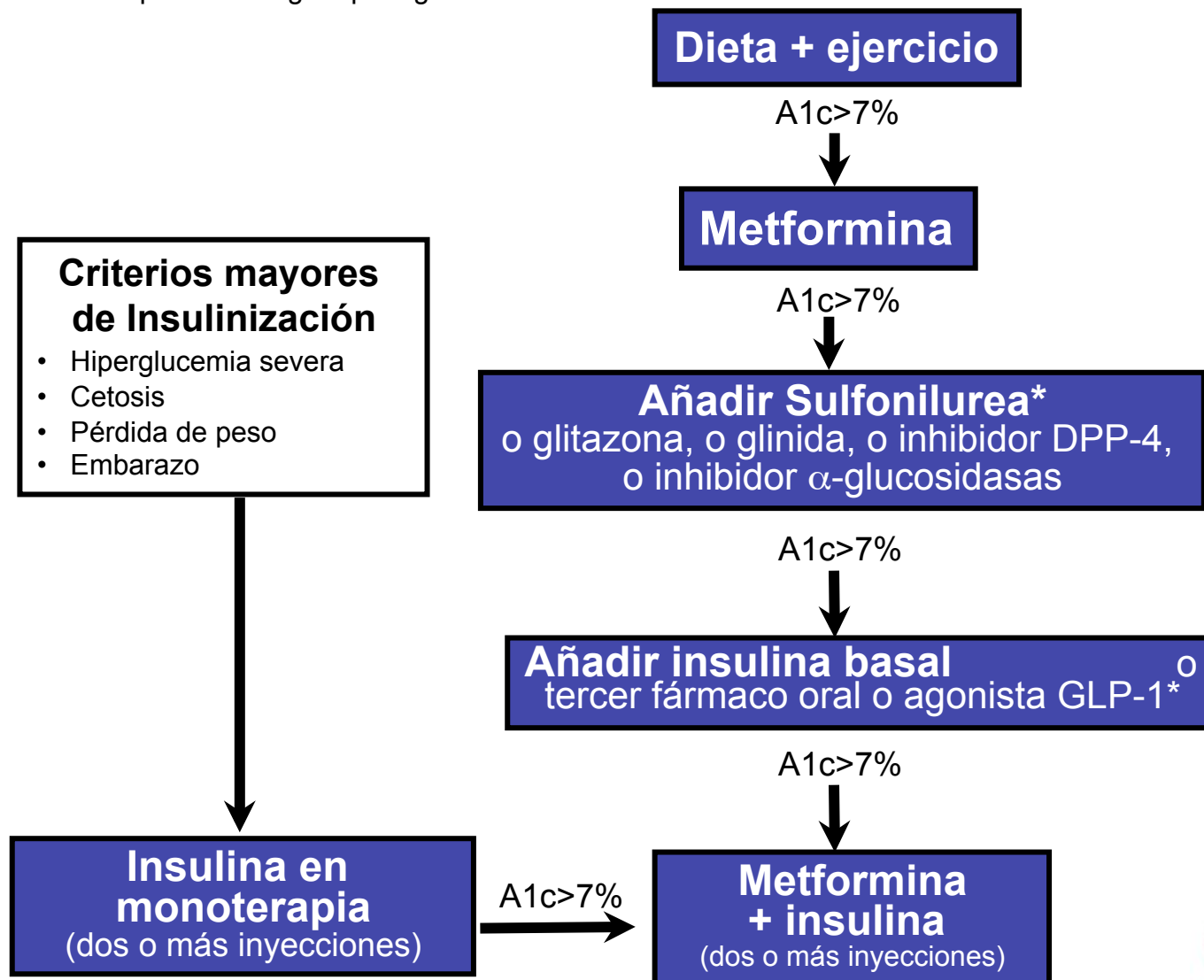
- El fármaco más antiguo, con más experiencia.
- A las dosis adecuadas el más efectivo.
- Combinable con a.o.
- No tiene dosis “techo”.
- Disponemos de diversos tipos de insulina
  - Diversas duraciones de efectos.
  - Diversas pautas

# Insulina en las guías



# Algoritmo de tratamiento de la DM2. GEDAPS 2009

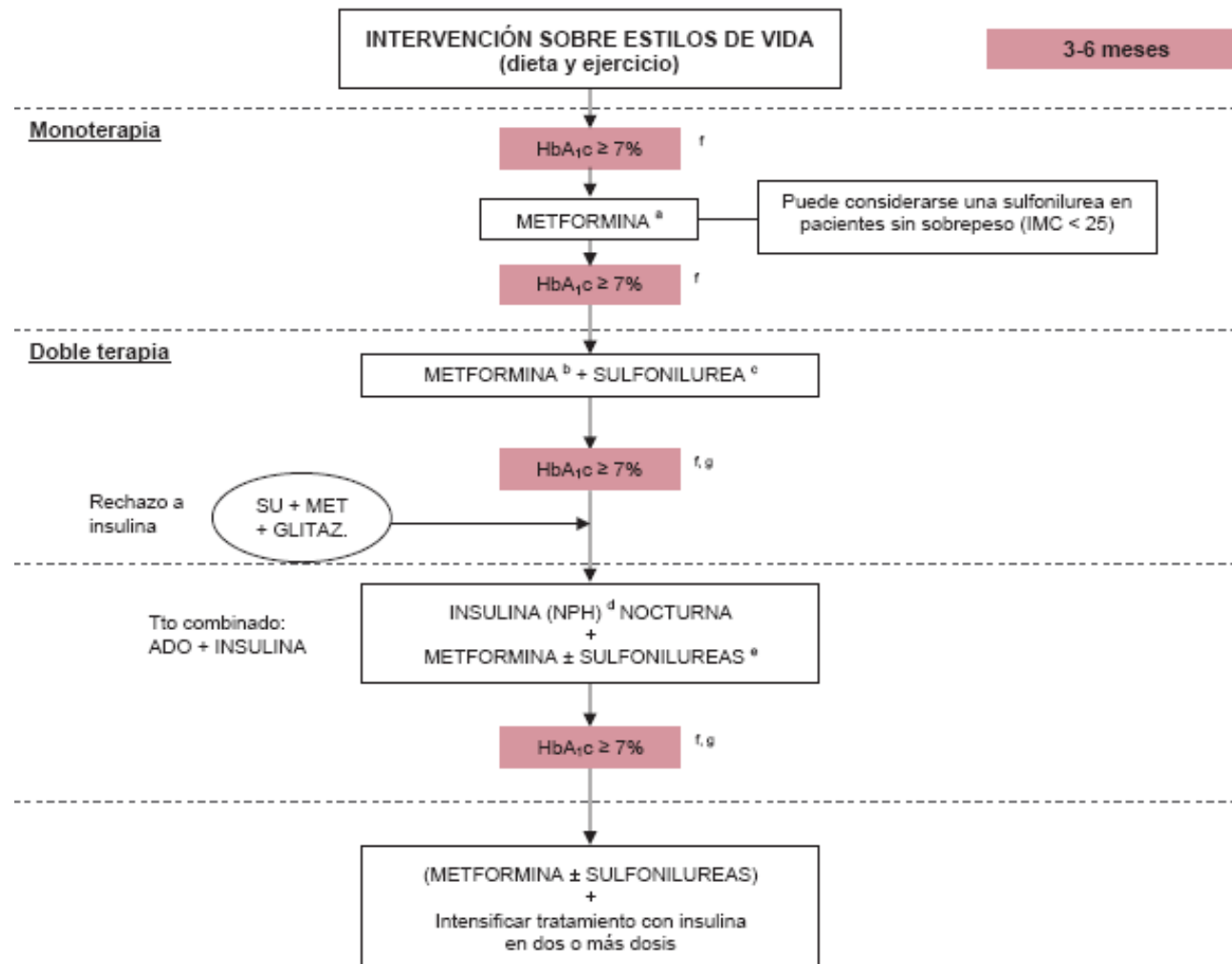
Disponible en <http://www.redgedaps.org>



El objetivo de A1c <7% (o <53 mmol/mol) se debe individualizar en cada paciente.

\* En algunos casos se puede optar por añadir insulina basal en el segundo escalón. Ocasionalmente, como alternativa a la insulinización, puede utilizarse un agonista de GLP1 en asociación con metformina y/o sulfonilurea si IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>

## Algoritmo-Control glucémico-I (Dieta + ADO)



<sup>a</sup> Si intolerancia a Metformina, utilizar Sulfonilureas.

<sup>b</sup> Si intolerancia a Metformina, utilizar Glitazonas (preferentemente Pioglitazona).

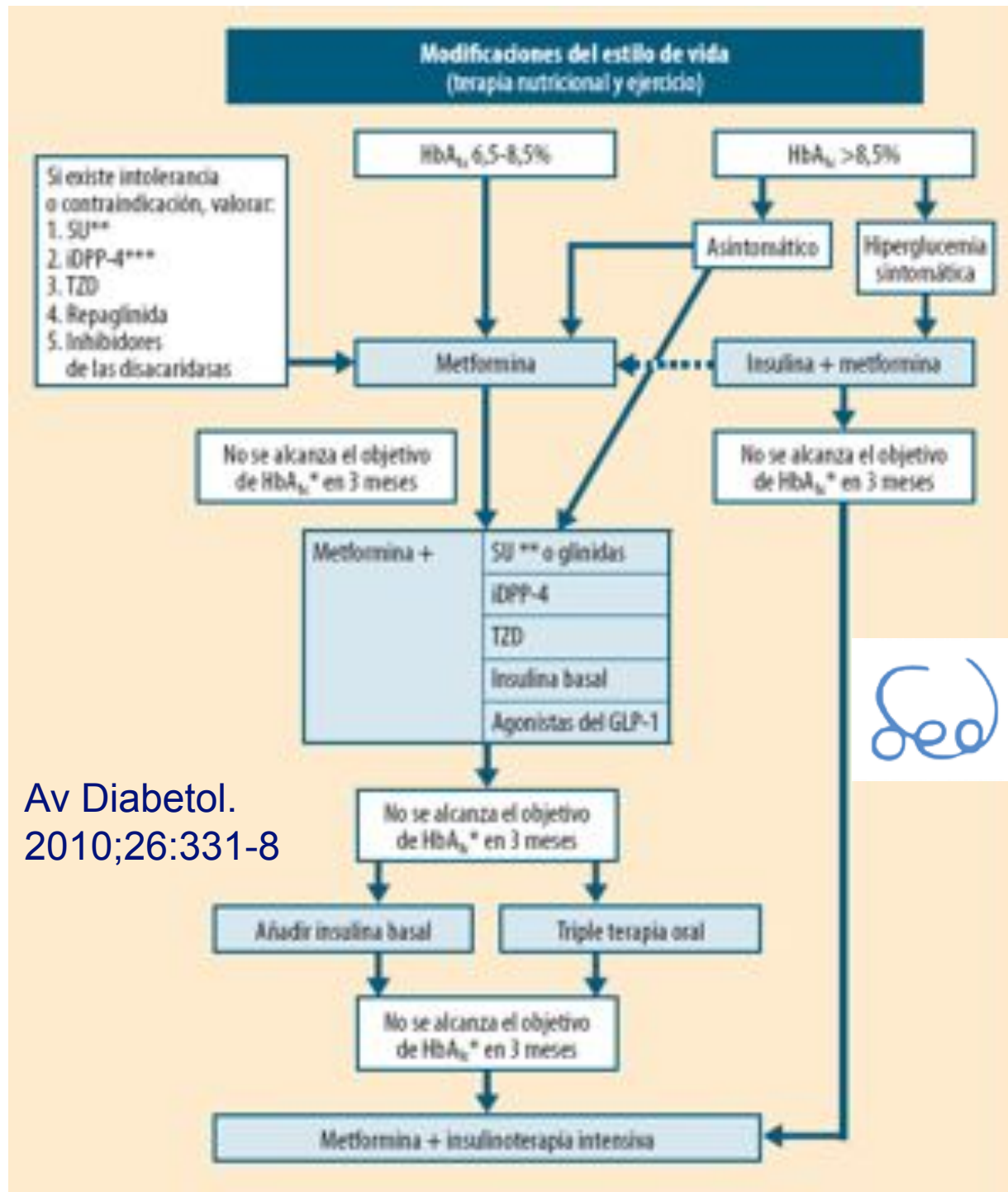
<sup>c</sup> Si Sulfonilureas contraindicado o comidas irregulares, utilizar Glinidas (Repaglinida, Nateglinida).

<sup>d</sup> Si hipoglucemias nocturnas, insulina análoga lenta (Glargina o Detemir).

<sup>e</sup> Revisar la necesidad de continuar con sulfonilureas o de disminuir su dosis por el riesgo de hipoglucemias.

<sup>f</sup> La cifra de HbA<sub>1c</sub> ≥ 7% es orientativa. El objetivo debe individualizarse en función del riesgo cardiovascular, comorbilidad, años de evolución de la enfermedad, esperanza de vida y preferencias de los pacientes.

<sup>g</sup> Para el inicio e intensificación de la insulinización pueden considerarse objetivos menos estrictos.



Av Diabetol.  
2010;26:331-8

**\*Objetivos de HbA1c.:**

- **menor de 70 años**, sin complicaciones ni comorbilidades y con menos de 10 años de evolución: **<6,5%**;

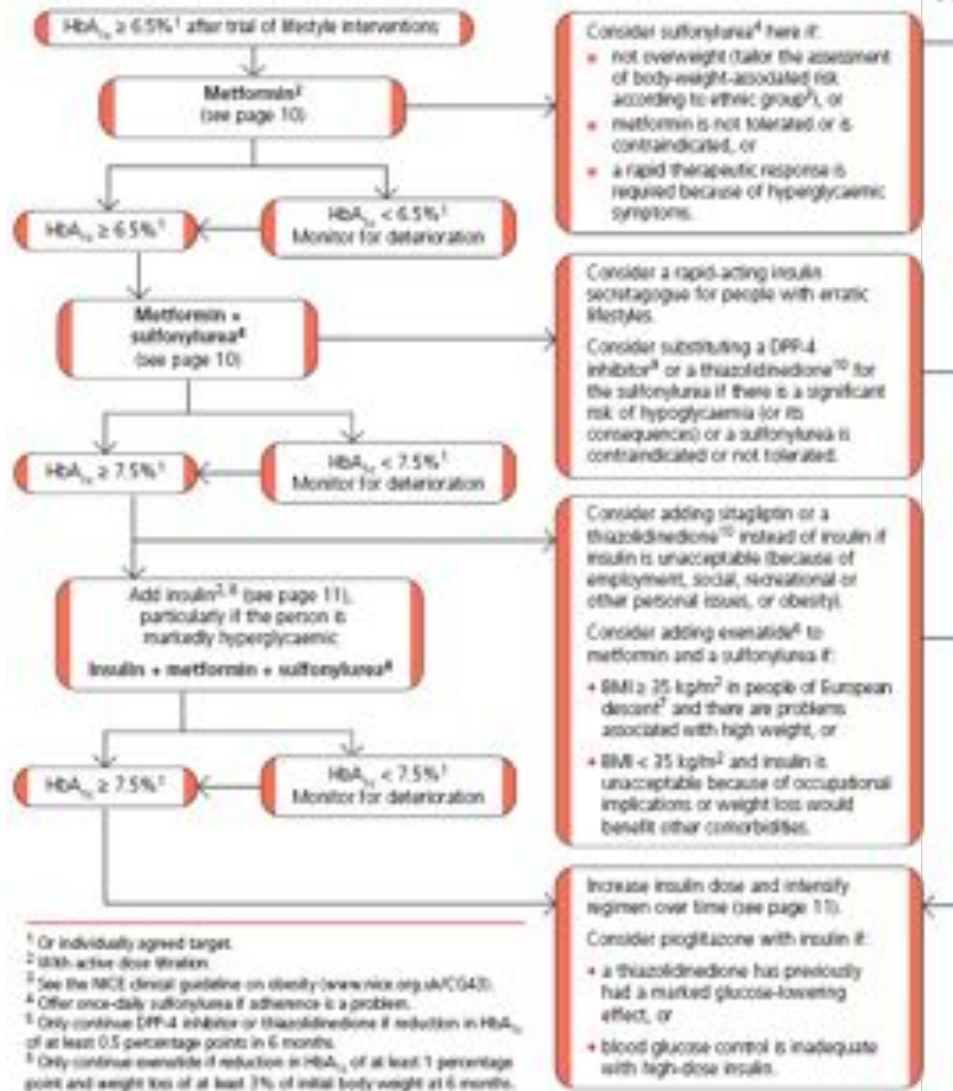
- **mayor de 70 años**, con complicaciones o comorbilidades avanzadas, con más de 10 años de evolución: **<7,5%**.

\*\*Gliclazida o glibeprida.

\*\*\*Sitagliptina. SU: sulfonilureas; iDPP-4: inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4; TZD: tiazolidindionas; GLP1: *glucagon-like peptide 1*.

# NICE clinical guideline 87

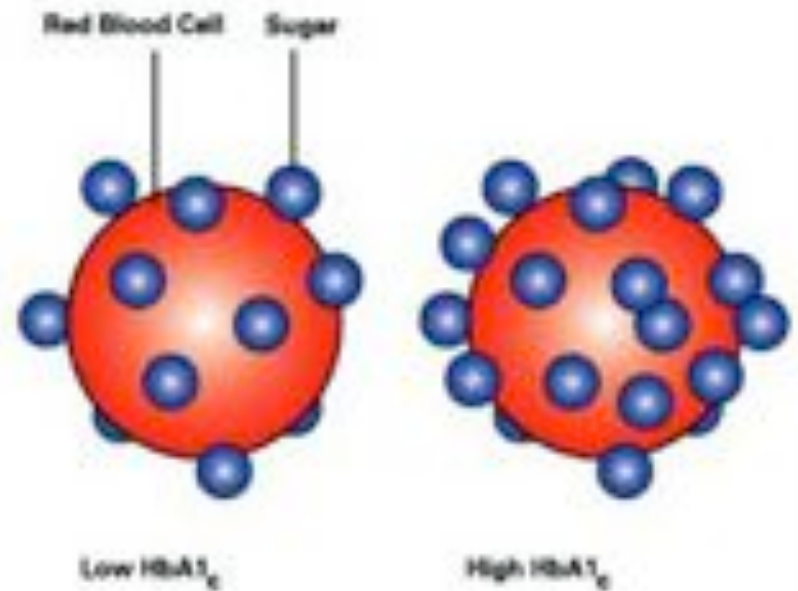
## Blood-glucose-lowering therapy



✘ No se puede mostrar la imagen. Puede que su equipo no tenga suficiente memoria para abrir la imagen o que ésta esté dañada. Reinicie el equipo y, a continuación, abra el archivo de nuevo. Si sigue apareciendo la x roja, puede que tenga que borrar la imagen e insertarla de nuevo.



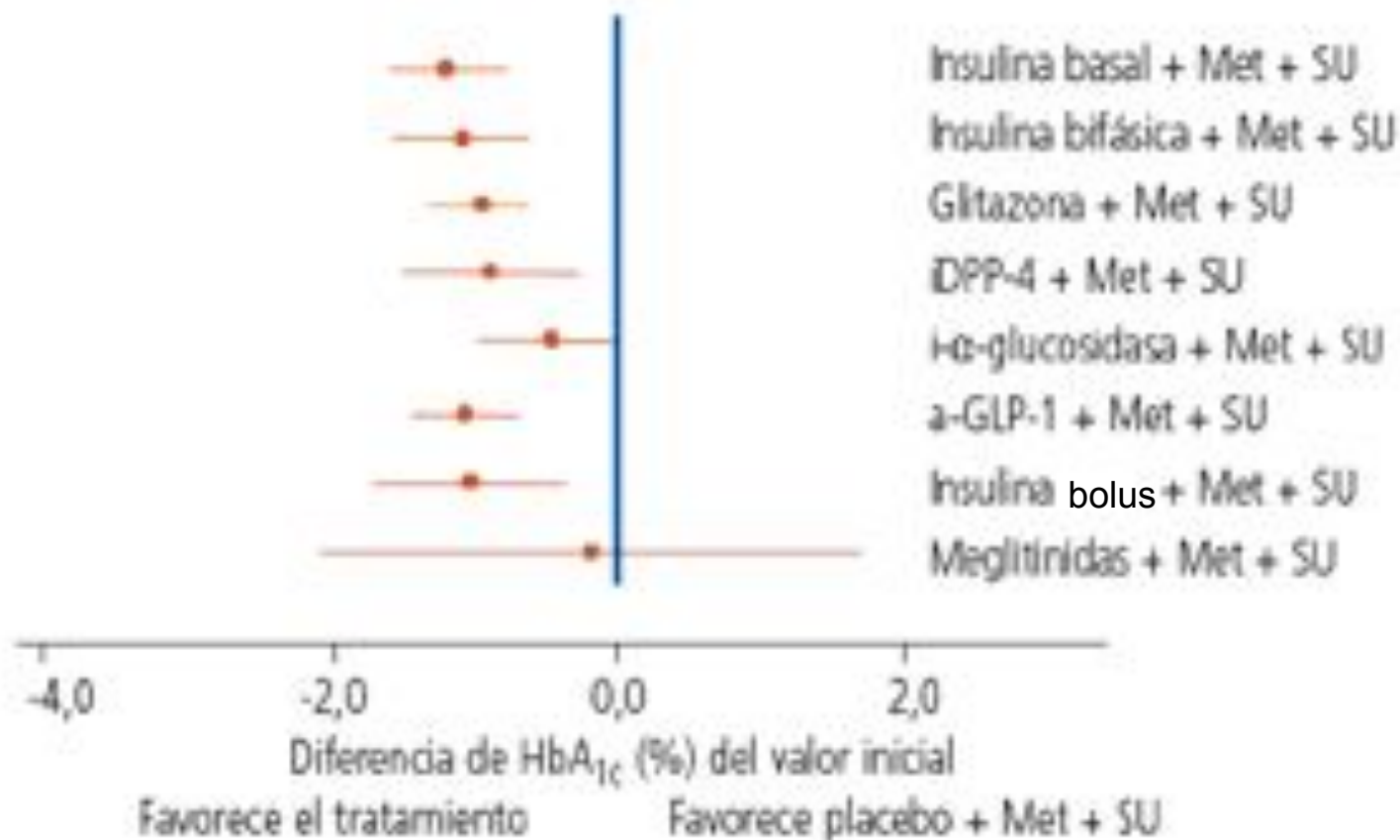
# Insulina y Control de HbA1c en el tercer escalón





## Diferencias de HbA1c entre el tratamiento con un tercer fármaco y placebo, ambos en combinación con metformina (Met) y sulfonilurea (SU).

Resultados de los análisis primarios de comparaciones de tratamientos combinados.



[http://www.cadth.ca/media/pdf/Diabetes\\_TR\\_Clinical\\_Report\\_Final\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/Diabetes_TR_Clinical_Report_Final_e.pdf).

# Control según tratamiento de la Diabetes

Año p: 0,000  
Tto p: 0,000  
Inter. P: 0,018

GedapsNa

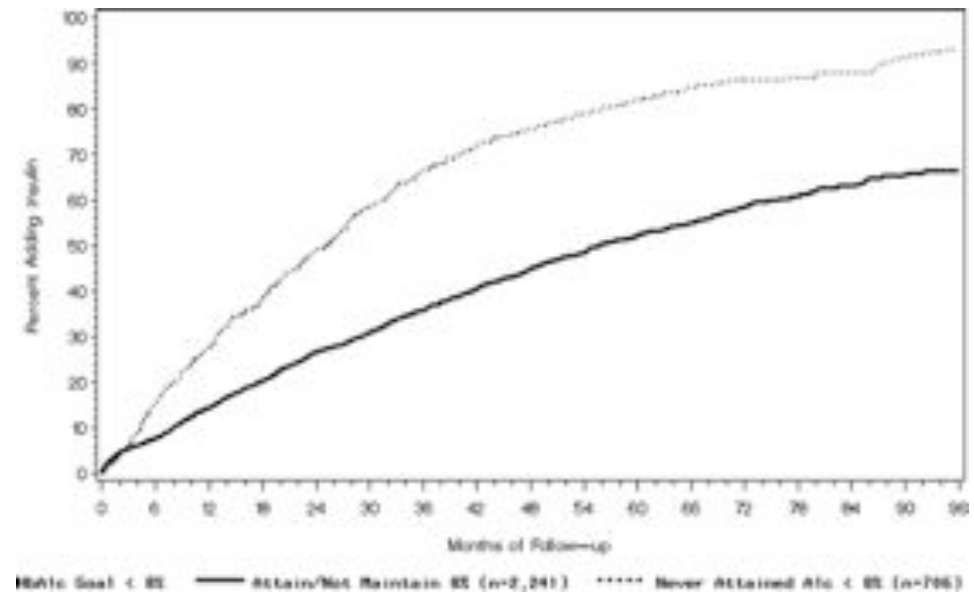
**Indicadores de resultados:  
% de pacientes con HbA1c < 8% según grupos de  
tratamiento**

<b>Año</b>	<b>Dieta</b>	<b>ADO</b>	<b>Insulina</b>	<b>Insulina + ADO</b>
1996	90,4	66,3	48	42,9
1998	91,9	67,3	48,8	52
2002	95,7	78,6	53	44,4
2004	98,4	78,6	51,8	53.1
2006	94,6	75,5	44,4	39

**GEDAPSNA**

## Demora en la adición de insulina a la terapia oral combinado a pesar del control glucémico inadecuado

- Kaiser Permanente
- 3891 pacientes con met/su
- Seguidos durante  $54,6 \pm 28,6$  m.
- Objetivo HbA1c < 8%
- 41,9% con insulina al final
- 11,8 reciben dosis máximas de or.
- 50% lo consiguen pero lo pierden
  - 32 meses con niveles de 9%
- 18% nunca lo consiguen
  - 30 meses con niveles de 10%



# Insulina

- **Pacientes con más años de evolución**
- **Pacientes de más edad.**
  - Limitaciones sensoriales
  - Problemas cognitivos
  - Problemas sociales
- **Con más complicaciones.**
- **Con otras patologías.**
- **Con polifarmacia.**
- **Con limitación de objetivos terapéuticos**
- **Con resistencia por paciente y profesional**



El que llega al rescate,....

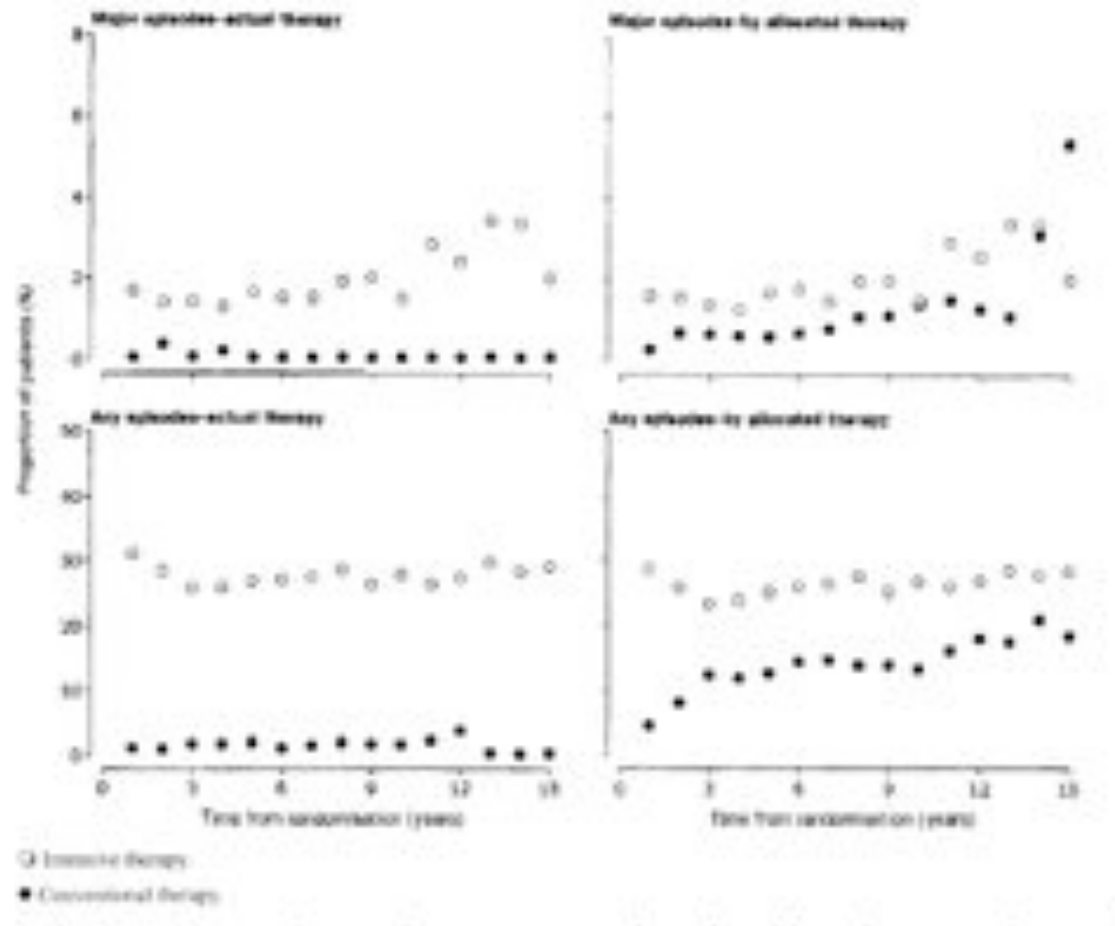




# Insulina e Hipoglicemia



# Hipoglucemias en UKPDS 33



(UKPDS 33). *Lancet*  
352:837–852, 1998

# UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and type 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration.

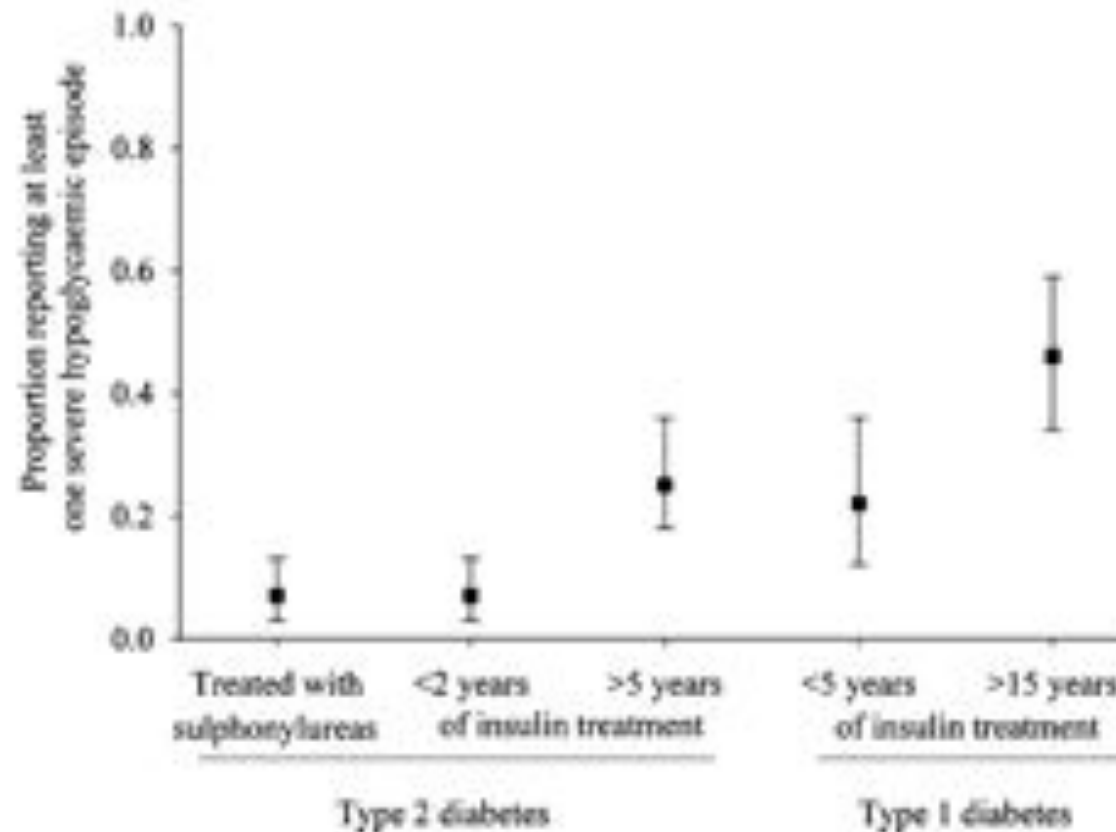


Fig. 2 Proportion of each group experiencing at least one severe self-reported hypoglycaemic episode during 9–12 months of follow-up. Vertical bars, 95% CI

**Table 15: Pairwise Comparisons of Studies Reporting Overall Hypoglycemia**

Intervention 1	Intervention 2	No. of RCTs	N	Direct Estimates OR (95% CI)	I <sup>2</sup> (%)
<b>Placebo comparisons (intervention 1 versus intervention 2)</b>					
Basal Insulin + Met + SU	Placebo + Met + SU	1 <sup>35</sup>	346	2.03 (1.15, 3.58)	—
TZD + Met + SU	Placebo + Met + SU	2 <sup>20,22</sup>	664	5.62 (2.81, 11.25)	33
DPP-4 Inhibitors + Met + SU	Placebo + Met + SU	1 <sup>41</sup>	229	21.94 (2.88, 167)	—
GLP-1 + Met + SU	Placebo + Met + SU	2 <sup>18,35</sup>	1324	2.07 (1.54, 2.77)	—
<b>Active comparisons (intervention 1 versus intervention 2)</b>					
Biphasic Insulin + Met + SU	Basal Insulin + Met + SU	1 <sup>43</sup>	469	4.01 (2.31, 6.96)	—
Biphasic Insulin + Met + SU	Basal Insulin + Met + SU	1 <sup>43</sup>	469	1.29 (0.90, 1.86)	—
TZD + Met + SU	Basal Insulin + Met + SU	4 <sup>13,17,31,36</sup>	413	0.40 (0.21, 0.75)	22
GLP-1 + Met + SU	Basal Insulin + Met + SU	1 <sup>35</sup>	462	0.93 (0.62, 1.39)	—
Bolus insulin + Met + SU	Basal Insulin + Met + SU	1 <sup>43</sup>	402	8.97 (4.34, 18.56)	—
Biphasic Insulin	Basal Insulin + Met + SU	1 <sup>11</sup>	236	1.32 (0.86, 2.03)	—
GLP-1 + Met + SU	Biphasic Insulin + Met + SU	1 <sup>14</sup>	105	0.33 (0.19, 0.55)	—
Bolus insulin + Met + SU	Biphasic Insulin + Met + SU	1 <sup>43</sup>	445	2.24 (0.99, 5.05)	—
Biphasic insulin + Met	Biphasic Insulin + Met + SU	1 <sup>14</sup>	248	1.26 (0.76, 2.09)	—
Biphasic insulin + Met	GLP-1 + Met + SU	1 <sup>14</sup>	112	3.87 (2.28, 6.58)	—
Biphasic insulin + Met	Basal Insulin + Met	1 <sup>24</sup>	56	1.32 (0.40, 4.33)	—
Basal insulin + Meg. + Met	Basal Insulin + Met	1 <sup>24</sup>	55	0.57 (0.15, 2.23)	—
Basal insulin + Meg. + Met	Biphasic insulin + Met	1 <sup>24</sup>	53	0.43 (0.11, 1.66)	—
Basal insulin	Basal Insulin + Met	1 <sup>39</sup>	174	1.08 (0.01, 218.9)	—
Biphasic Insulin	Basal Insulin + Met	1 <sup>39</sup>	173	1.12 (0.01, 115.9)	—
Biphasic Insulin	Basal insulin	1 <sup>72</sup>	175	1.04 (0.09, 12.34)	—

CI = confidence interval; DPP-4 = dipeptidyl peptidase-4; GLP-1 = glucagon-like peptide-1; IAsp = insulin aspart; Meg = meglitinide; Met = metformin; N = total sample size; No. = number; OR = odds ratio; RCTs = randomized controlled trials; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinediones.

**A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes**

**Table 3** Glycaemic control in type 2 diabetic patients treated with insulin detemir or insulin glargine

Parameter	Detemir						Glargine		Difference (95% CI) (detemir/glargine)	P value
	Completers on once-daily		Completers on twice-daily		All		All			
	n	Mean	n	Mean	n	Mean	n	Mean		
HbA <sub>1c</sub> % (SD) <sup>a</sup>	104	7.12 (0.11)	127	7.06 (0.10)	248	7.16 (0.08)	279	7.12 (0.08)	0.03	–
Chol FPG (mmol/L) <sup>b</sup>	104	7.27 (0.31)	127	6.73 (0.27)	248	7.14 (0.21)	272	6.98 (0.21)	0.16	–
HbA <sub>1c</sub> ≤7.0%, n (%)	103	52 (51)	127	69 (54)	248	129 (52)	259	135 (52)		
HbA <sub>1c</sub> ≤7.0% without hypoglycaemia, n (%)	103	31 (30)	127	48 (38)	248	82 (33)	259	90 (35)		
variation (mmol/L)										
Pre-breakfast (mmol/L) <sup>b</sup>	101	0.93 (17.0)	123	1.11 (19.6)	238	1.06 (17.5)	257	1.00 (17.3)	–	0.40
Pre-dinner (mmol/L) <sup>b</sup>	100	1.27 (19.8)	123	1.84 (26.4)	238	1.60 (23.6)	258	1.55 (22.0)	–	0.61

<sup>a</sup>Mean (SD), n=number of patients for whom data are available

<sup>b</sup>Within-participant SD (CV%)

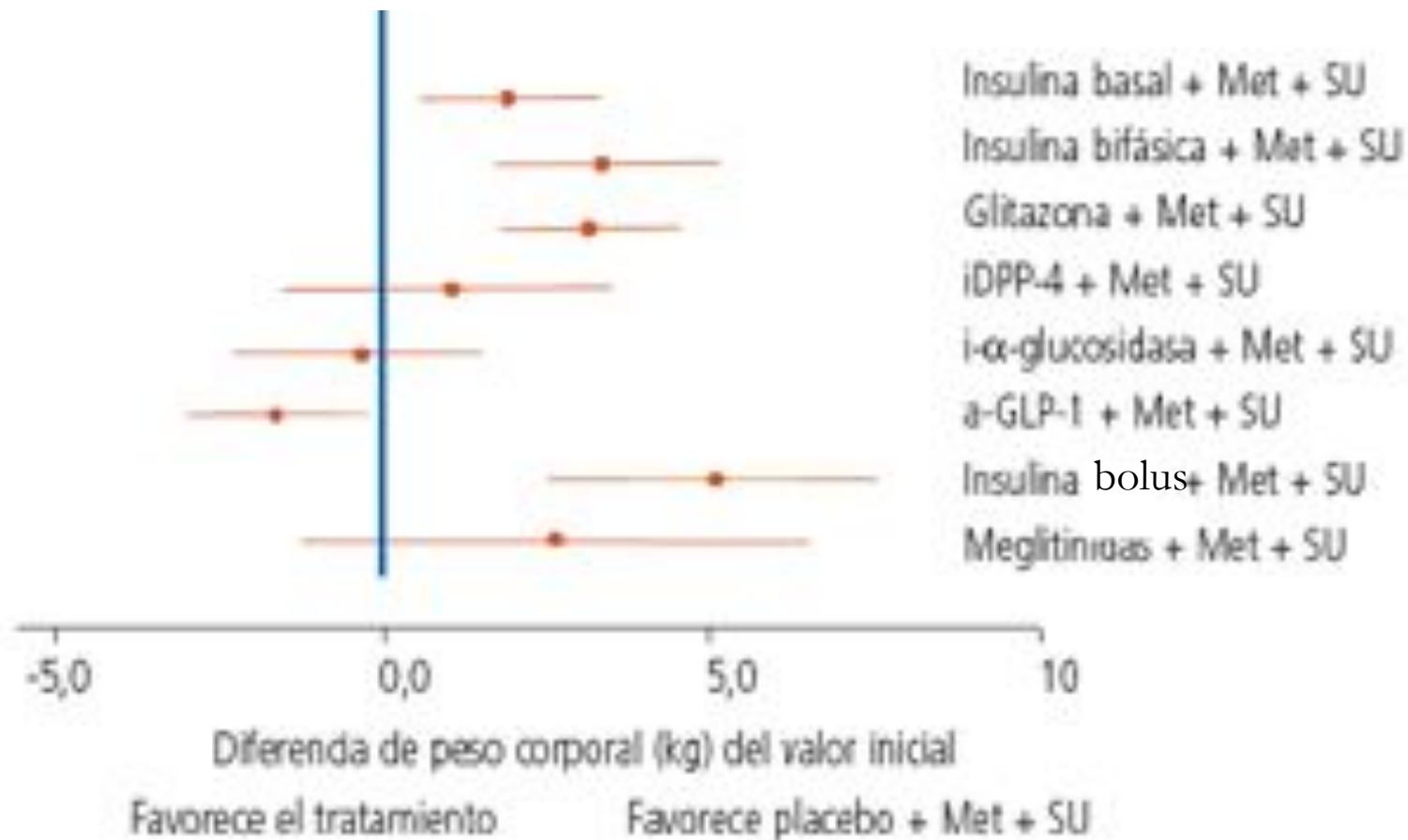
# Insulina y Aumento de peso





## Diferencias en el cambio de peso corporal entre el tratamiento con un tercer fármaco y placebo, ambos en combinación con metformina (Met) y sulfonilurea (SU)

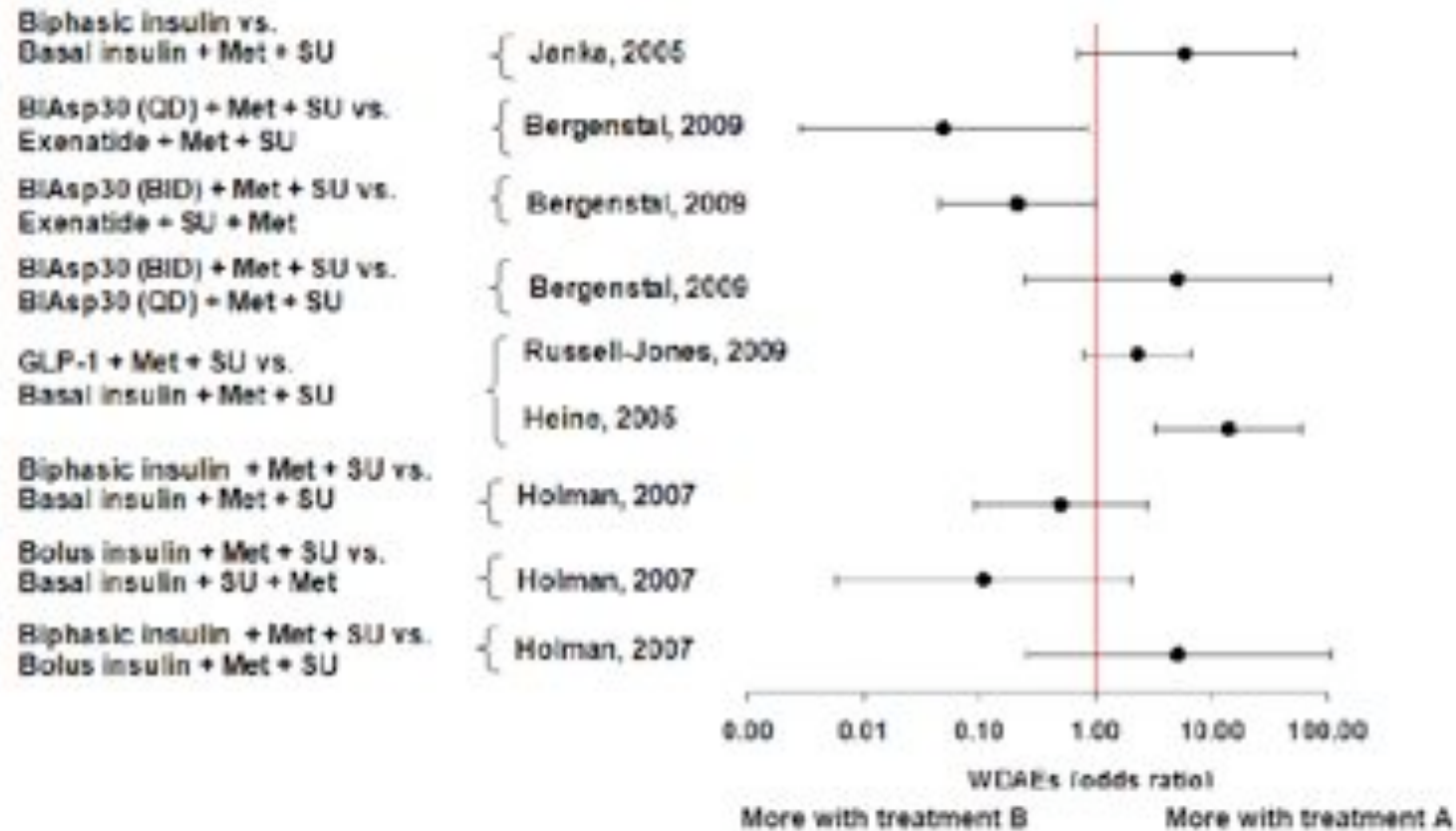
Resultados de los análisis primarios de comparaciones de tratamientos combinados.



**Abandonos debidos a efectos  
adversos en comparaciones de dos  
tratamientos activos de tercera línea**

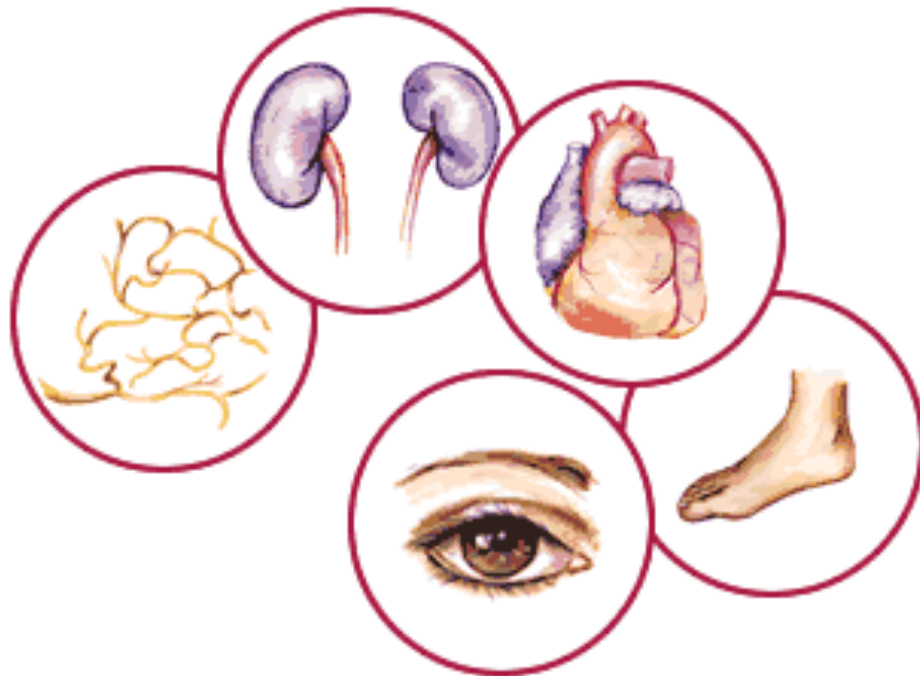


## Abandonos debidos a efectos adversos en comparaciones de dos tratamientos activos de tercera línea



AGI = alpha glucosidase inhibitor; DPP-4 = dipeptidyl peptidase-4; GLP-1 = glucagon-like peptide-1; Met = metformin; q.d. = once daily; SU = sulfonylurea; TZDs = thiazolidinediones; vs. = versus.

# Insulina y Complicaciones de Diabetes



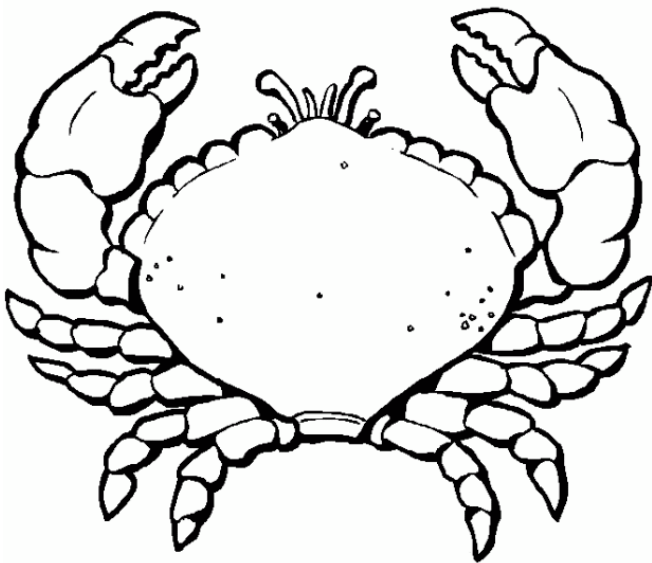
# Comparación de los estudios ACCORD, ADVANCE, VADT

	ACCORD	ADVANCE	VADT
<b>Participant characteristics</b>			
n	10,251	11,140	1,791
Mean age (years)	62	66	60
Duration of diabetes (years)	10	8	11.5
Sex (% male/female)	39/61	42/58	97/3
History of CVD (%)	35	32	40
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	32	28	31
Median baseline A1C (%)	8.1	7.2	9.4
On insulin at baseline (%)	35	1.5	52
<b>Protocol characteristics</b>			
A1C goals (%) (I vs. S)*	<6.0 vs. 7.0–7.9	≤6.5 vs. "based on local guidelines"	<6.0 (action if >6.5) vs. planned separation of 1.5
Protocol for glycemic control (I vs. S)*	Multiple drugs in both arms	Multiple drugs added to gliclazide vs. multiple drugs with no gliclazide	Multiple drugs in both arms
Management of other risk factors	Embedded blood pressure	Embedded blood pressure trial	Protocol for intensive

# Comparación de los estudios ACCORD, ADVANCE, VADT

	ACCORD	ADVANCE	VADT
<b>On-study characteristics</b>			
Median duration of follow-up (years)	3.5 (terminated early)	5	5.6
Achieved median A1C (%) (I vs. S)*	6.4 vs. 7.5	6.3 vs. 7.0	6.9 vs. 8.5
On insulin at study end (%) (I vs. S)*	77 vs. 55*	40 vs. 24	89 vs. 74
On TZD at study end (%) (I vs. S)*	91 vs. 58*	17 vs. 11	53 vs. 42
On statin at study end (%) (I vs. S)*	88 vs. 88*	46 vs. 48	85 vs. 83
On aspirin at study end (%) (I vs. S)*	76 vs. 76*	57 vs. 55	88 vs. 86
Smokers at study end (%)	10	8	8
Mean blood pressure at study end (mmHg)			
Intensive glycaemic control arm	126/67	136/74	127/68
Standard glycaemic control arm	127/68	138/74	125/69
Weight changes (kg)			
Intensive glycaemic control arm	+3.5	-0.1	+7.8
Standard glycaemic control arm	+0.4	-1.0	+3.4
Severe hypoglycaemia (participants with one or more episodes during study) (%)			
Intensive glycaemic control arm	16.2	2.7	21.2
Standard glycaemic control arm	5.1	1.5	9.9
<b>Outcomes</b>			
Definition of primary outcome	Nonfatal MI, nonfatal stroke, CVD death	Microvascular plus macrovascular (nonfatal MI, nonfatal stroke, CVD death) outcomes	Nonfatal MI, nonfatal stroke, CVD death, hospitalization for heart failure, revascularization
HR for primary outcome (95% CI)	0.90 (0.78–1.04)	0.9 (0.82–0.98); macrovascular	0.88 (0.74–1.05)

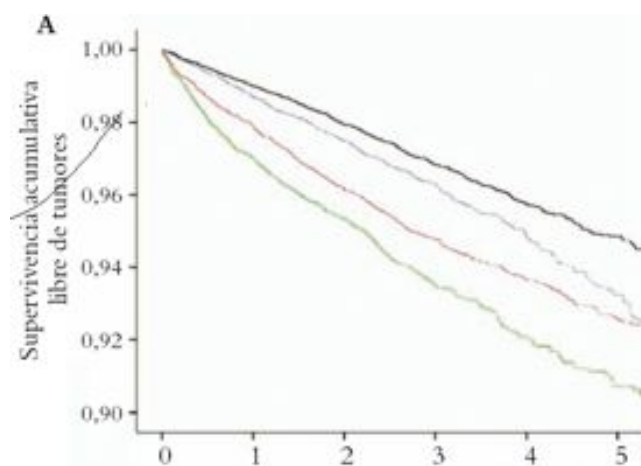
# Insulina y Cáncer



# Estudios de riesgo de cáncer para insulina glargina

	Cualquier cáncer HR (IC: 95%)	Cáncer de mama HR (IC: 95%)
Hemkens, et al. <sup>12</sup>	1,18 (1,08-1,28)*	No valorado
Currie, et al. <sup>3</sup>	0,81 (0,59-1,11) <sup>a</sup> 1,14 (0,84-1,52) <sup>b</sup>	0,86 (0,42-1,75) <sup>c</sup>
Colhoun, et al. <sup>17</sup> (cohorte insulina)	0,87 (0,63-1,21) <sup>d</sup>	1,47 (0,59-3,64) <sup>d</sup>
Jonasson, et al. <sup>28</sup>	1,06 (0,90-1,25) <sup>d</sup>	1,97 (1,30-3,00) <sup>d</sup>

Grupo comparador: \*insulina humana sola; <sup>a</sup>insulina humana retardada; <sup>b</sup>insulina humana bifásica; <sup>c</sup>todas las insulinas; <sup>d</sup>insulina no-glargina.  
HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza.



# Costes de Insulina





# Costes económicos

**Table 7: Average Daily Costs of Treatments with and without the Additional Costs of Blood Glucose Test Strips, Stratified by Source of Insulin Dose**

Treatment	Insulin Dose from British Columbia Convenience Sample <sup>a</sup>		Insulin Dose from Included RCTs <sup>b</sup>	
	Daily treatment cost without test strips <sup>c</sup> (\$)	Daily treatment cost with test strips <sup>d</sup> (\$)	Daily treatment cost without test strips (\$)	Daily treatment cost with test strips (\$)
Insulin NPH	1.95	3.60	1.08	2.72
Pioglitazone <sup>e</sup>	2.60	3.41	2.60	3.41
Rosiglitazone	5.00	5.92	5.00	5.92
Biphasic human insulin	3.81	5.45	1.88	3.52
DPP-4 inhibitors	2.88	3.80	2.88	3.80
Long-acting insulin analogues	3.04	4.69	2.04	3.68
Biphasic insulin analogues	4.34	5.96	1.88	3.51

[http://www.cadth.ca/media/pdf/Diabetes\\_TR\\_Economic\\_Evaluation\\_Final\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/Diabetes_TR_Economic_Evaluation_Final_e.pdf)

# Calidad de vida y costes

Table 9. Total Lifetime Costs, Quality-Adjusted Life Years, and Incremental Cost-

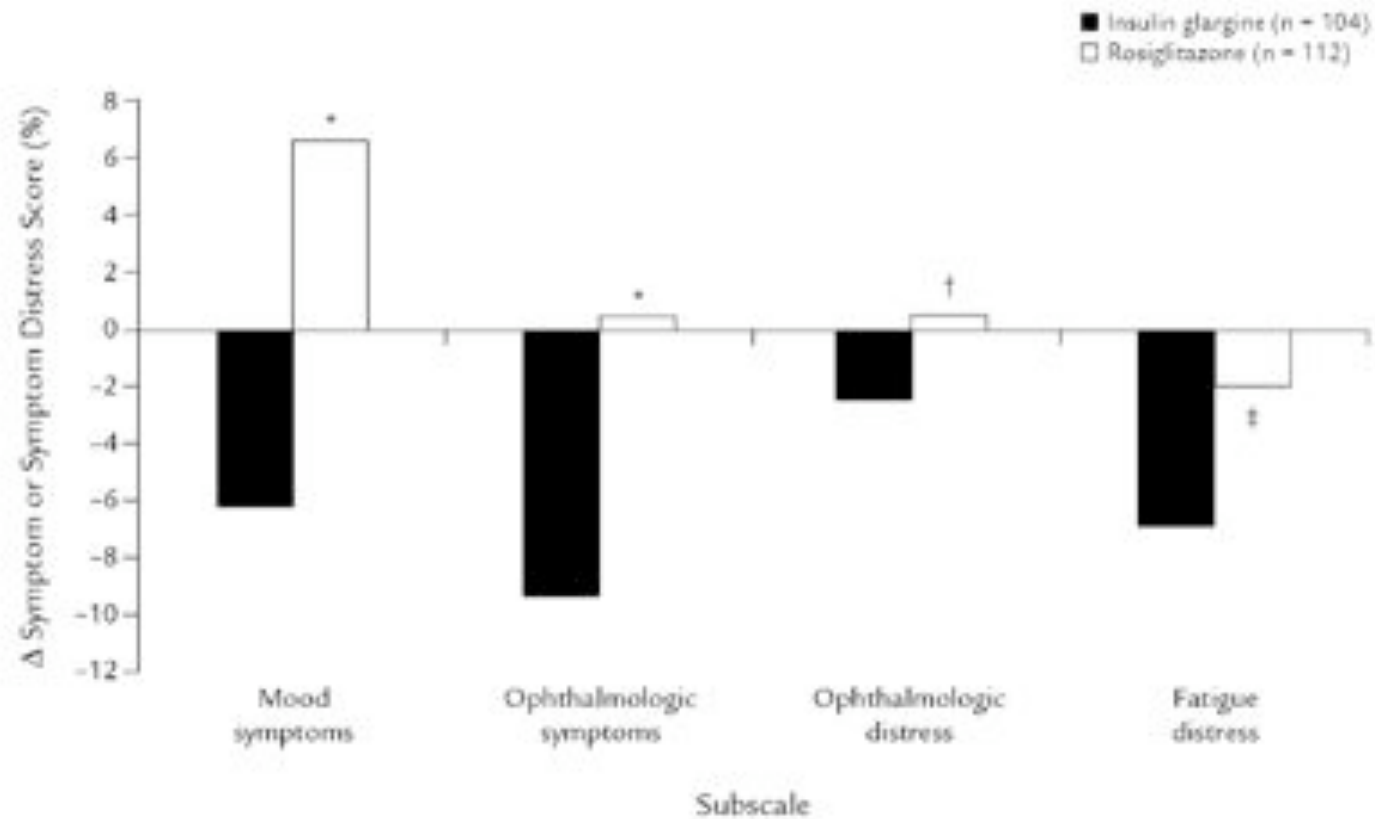
Treatment	Incremental Cost	Quality-Adjusted Life Years Gained (relative to SU)
Met + SU		
Met + SU + Basal		
Met + SU + DPP-4 (sitagliptin)		
Met + SU + TZD		
Met + SU + Basal + DPP-4		
Met + SU + Basal + TZD		

with Among the active treatments, basal insulin was associated the lowest total lifetime costs (\$44,206), while use of biphasic insulin incurred the highest lifetime costs (\$48,317). With the exception of TZDs, there were very small differences in QALYs gained between active treatments

Basal = basal insulin; DPP-4 = dipeptidyl peptidase; Met = metformin; NA = not applicable; QALY = quality-adjusted life-year; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinedione.

\*The reference case assumes that TZDs are associated with an increased risk of CHF based on evidence from the RECORD trial.<sup>49</sup>

# El impacto sobre calidad de vida de la introducción de insulina glargina vs rosiglitazona



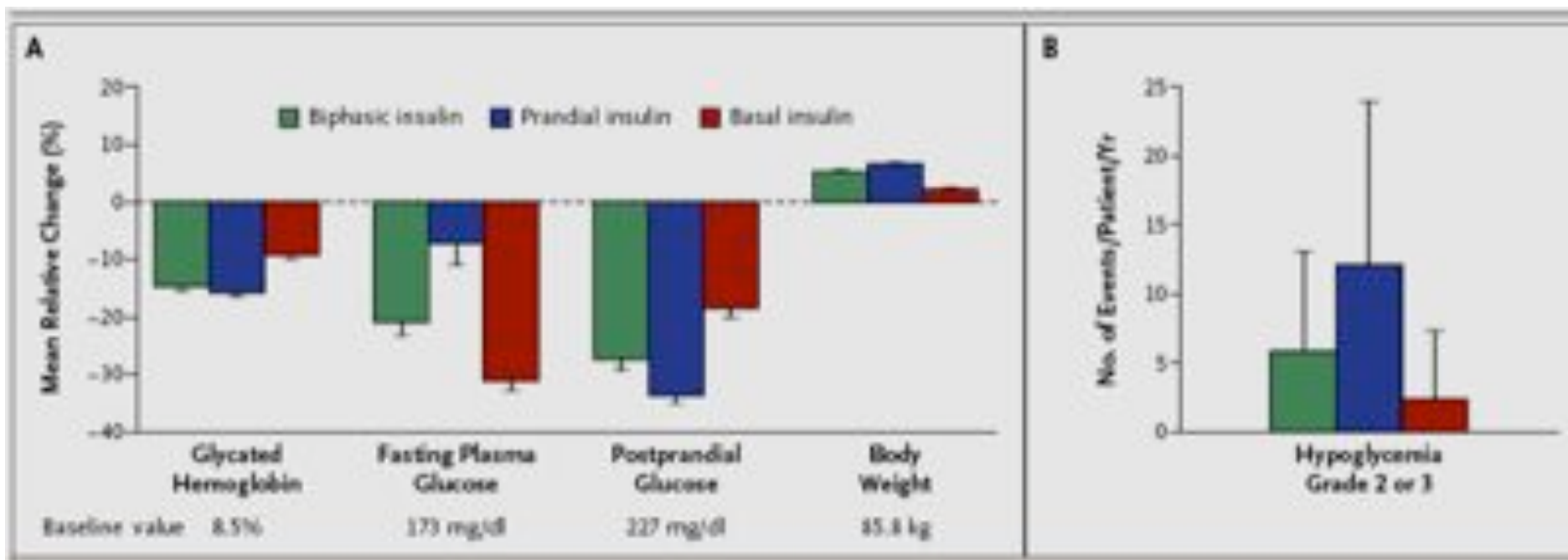
Vinik AI, Zhang Q. Adding insulin glargine versus rosiglitazone: Healthrelated quality of life impact in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30:795-800.

Tratamiento escalonado vs practica clinica RedGedaps

¿qué tipo de insulina?



## Adición de insulina bifásica, prandial o basal al tratamiento oral en Diabetes Tipo 2 4T



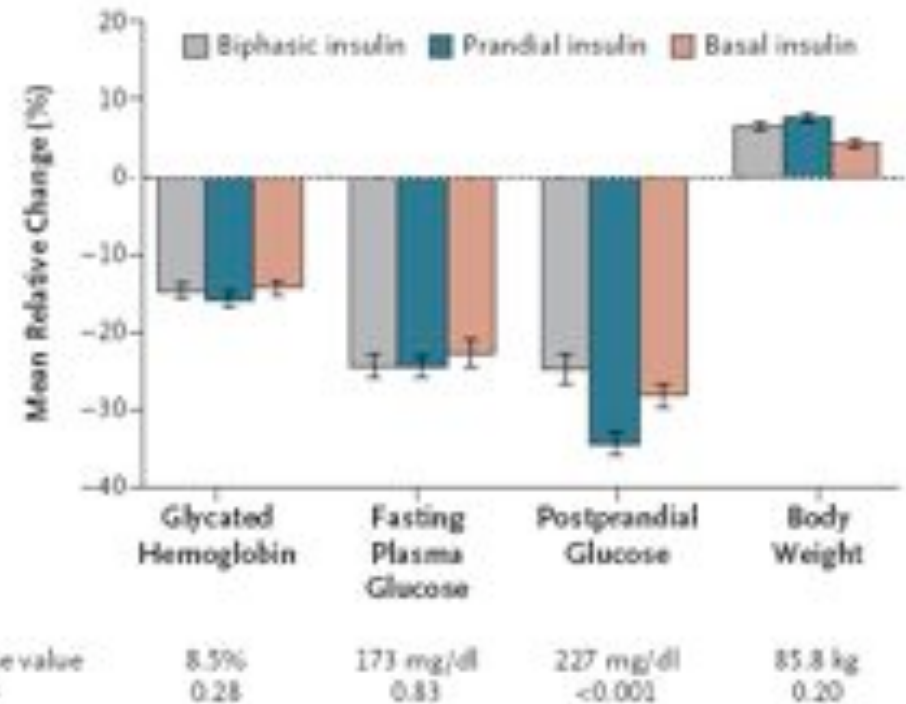
N.E.J.M. 2007; 357: 1716 - 1730

## Three-Year Efficacy of Complex Insulin Regimens in Type 2 Diabetes

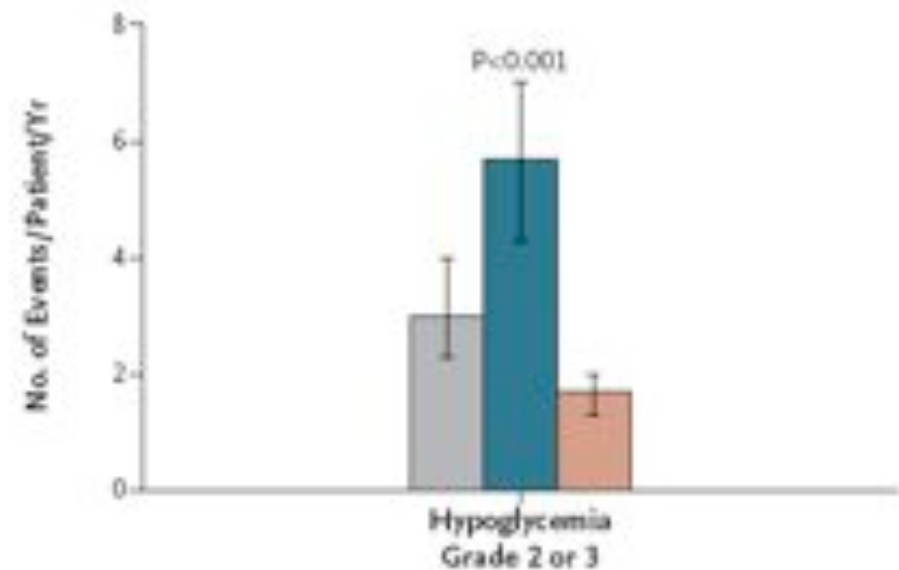
Rury R. Holman, M.B., Ch.B., F.R.C.P., Andrew J. Farmer, D.M., F.R.C.G.P.,  
 Melanie J. Davies, M.D., F.R.C.P., Jonathan C. Levy, M.D., F.R.C.P.,  
 Julie L. Darbyshire, M.A., M.Sc., Joanne F. Keenan, B.A., and Sanjoy K. Paul, Ph.D.,  
 for the 4-T Study Group\*

N Engl J Med 2009;361:1736-47.

A



B



**Los análogos de insulina basales (glargina y detemir) son más caros que la insulina NPH lo que hace recomendar a la guía NICE su uso frente a glargina.**

- valorar su indicación de insulina glargina en las siguientes situaciones:
  - en pacientes que requieren la asistencia de personal sanitario para la administración de insulina,
  - pacientes con limitaciones de estilo de vida debido a hipoglucemias recurrentes
  - los que necesiten de dos inyecciones de insulina basal en terapia combinada con antidiabéticos orales.

# **Conclusiones sobre el empleo de insulina en tercer escalón**

- **Es eficaz en el control de la glucemia como fármaco de tercera opción tras MET y SU.**
- **Tiene un riesgo superior de hipoglucemia y de incremento ponderal al de otras opciones terapéuticas, aunque es inferior en el caso de las insulinas de acción prologada (glargina y detemir).**
- **El uso NPH es coste-efectivo.**
- **En un determinado paciente debe valorarse su empleo según los objetivos a conseguir, el riesgo de hipoglucemias, las complicaciones de la DM2 y polipatología que presente, así como las limitaciones físicas y psicosociales que puedan limitar su uso.**
- **A día de hoy existen evidencias contradictorias sobre el empleo de insulina (concretamente glargina) y el riesgo de cáncer.**



# ¡MUCHAS GRACIAS

