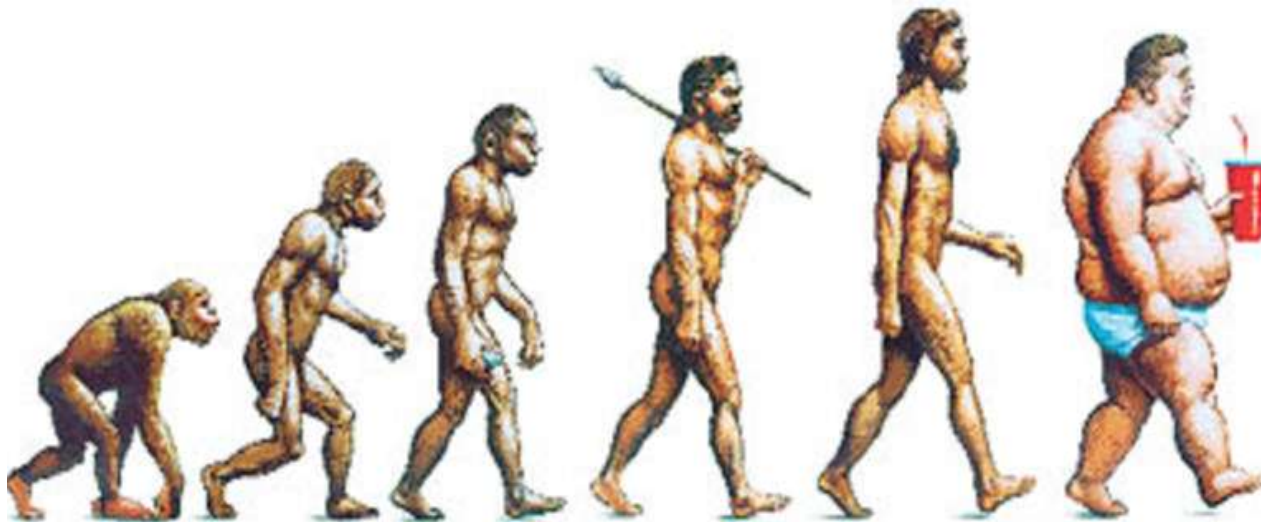


ACTUALIZACIÓN EN INSULINOTERAPIA EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2



Rafael Llanes
Julio Sagredo
Gustavo Mora
Rosario Iglesias

CONTENIDO

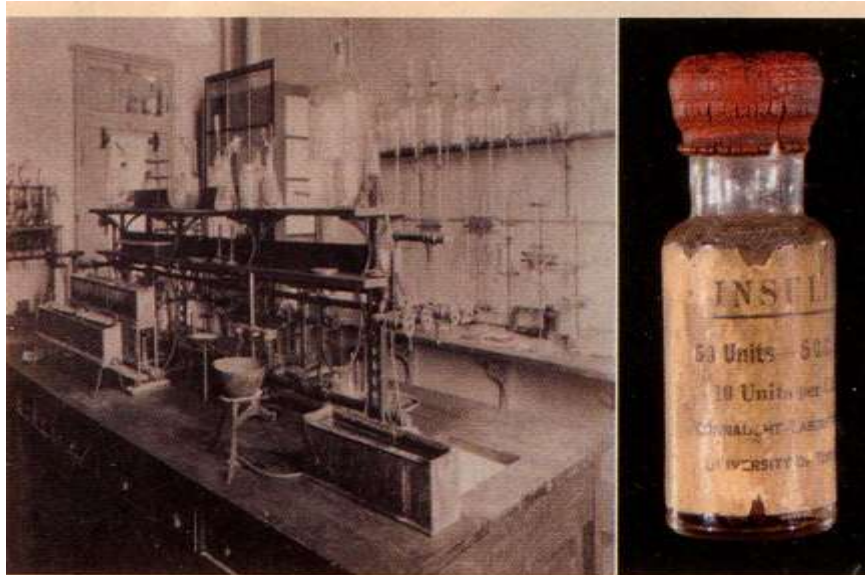
- **Concepto de DM2. Impacto. Vulnerabilidad. Objetivos terapéuticos. Necesidad e Indicaciones de INSULINIZACIÓN**
- **Tipos de insulinas. Actualización**
- **Pautas de inicio – Algoritmos**
- **CASOS CLÍNICOS**

- **Sistemas de administración y medidores de glucemia capilar. Manejo práctico**
- **Ajuste - modificación del tratamiento**
- **Complicaciones de la insulinización. Situaciones especiales**
- **CASOS CLÍNICOS**



I.1 CONCEPTO DE DIABETES TIPO2


1917: Dr. Pedro Gómez Carcedo



Instalaciones del Laboratorio 221 del Departamento de Fisiología que dirigía Macleod en la Universidad de Toronto, donde se descubrió la insulina, junto a uno de los envases etiquetados en 1923.

“una enfermedad grave, terrible, de origen incierto, de localización desconocida, de evolución anómala, de tratamiento casi cruel y a veces imposible y de terminación fatalmente funesta”





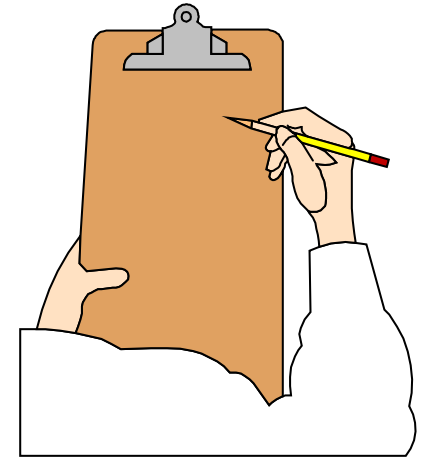
*¡Hola doctor!
Soy diabético porque
tengo el azúcar alto*

Diabetes Mellitus: “Alteración metabólica principalmente caracterizada por una elevación de la glucemia y por complicaciones microvasculares y cardiovasculares que incrementan sustancialmente la morbilidad y la mortalidad asociada con la enfermedad y que reducen la calidad de vida”

ADA 2000

I.2 IMPACTO DE LA DIABETES TIPO2

1. La epidemia de la diabetes
2. Morbimortalidad.
3. Vulnerabilidad: prevención y tratamiento.



I.2.1 LA EPIDEMIA DE LA DM2

“... las estimaciones y proyecciones coinciden todas ellas en que el número de personas con diabetes que puede alcanzarse en los siguientes 25 años es la mayor epidemia que haya experimentado nunca la humanidad.”

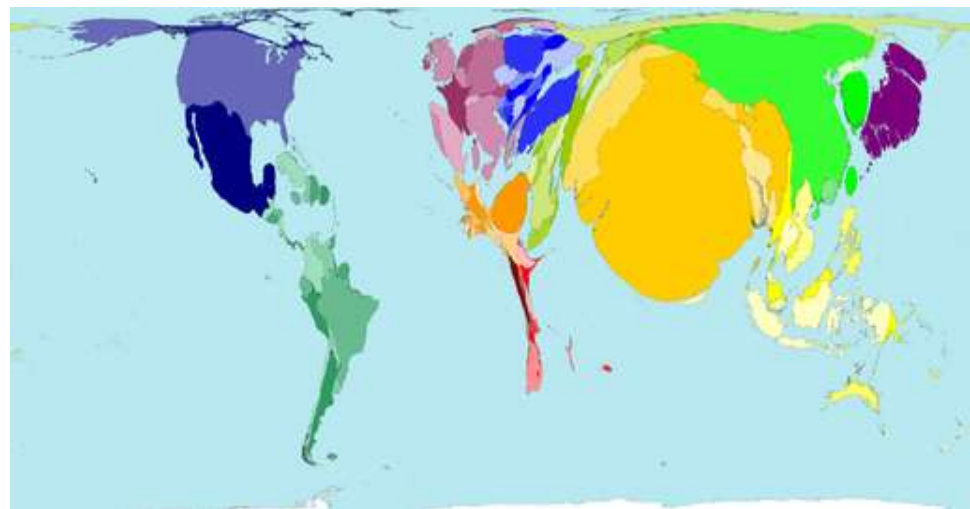
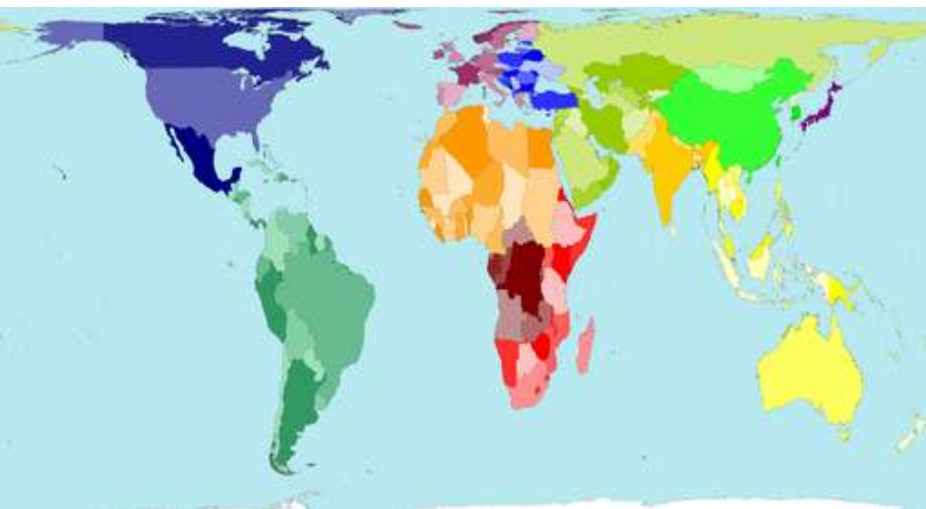
International Diabetes Federation, 2004

1. International Obesity TaskForce. *Obesidad en Europa 2002*.

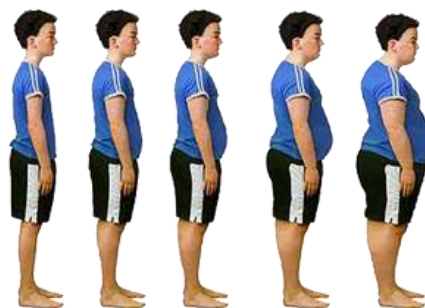
2. Presidencia del Consejo de la Unión Europea. *Diabetes – Información por la Presidencia*. Mayo de 2004.



La diabetes en el mundo: 1995-2010



EL MUNDO

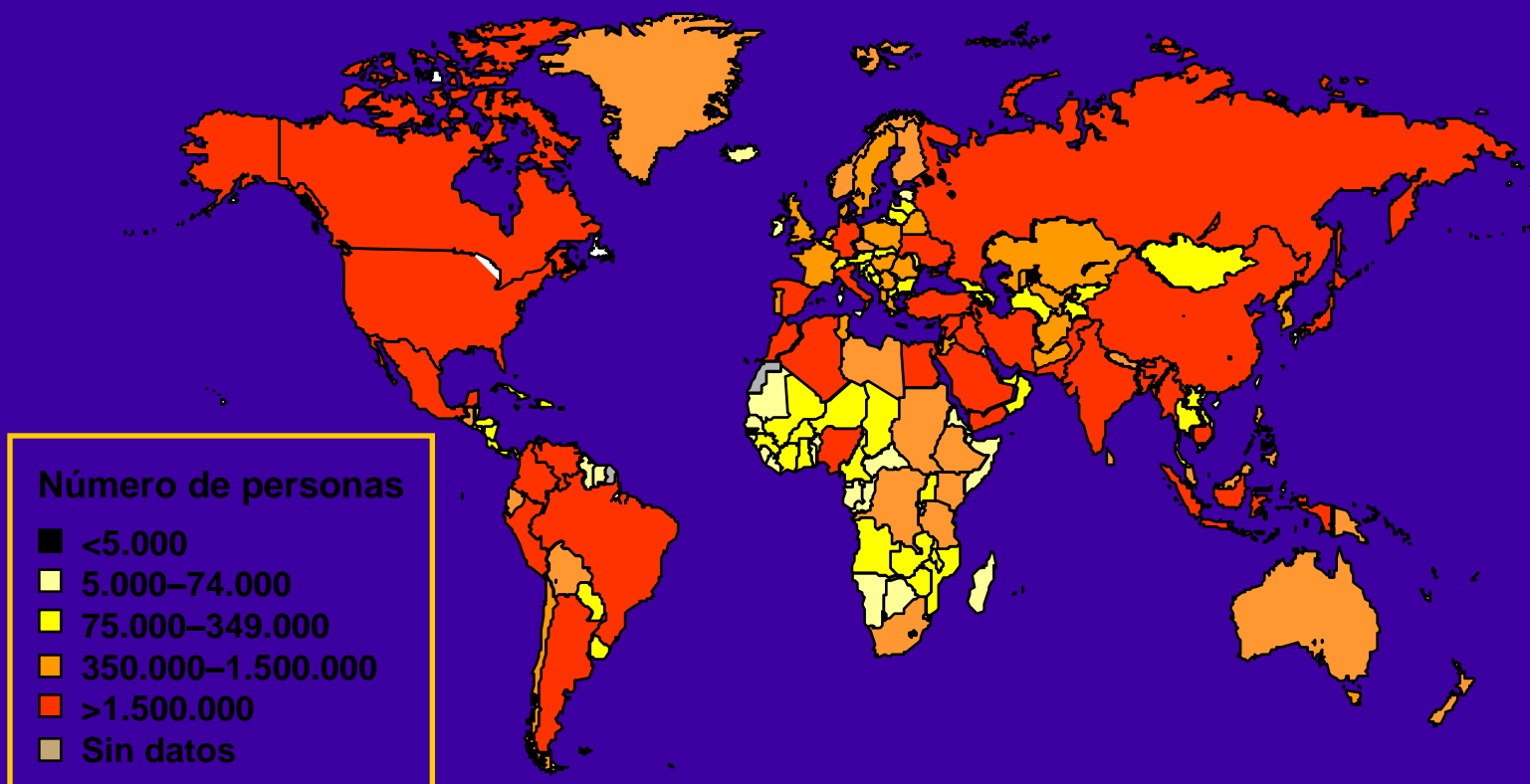


LA DIABETES EN EL MUNDO

- 1995 = 118 millones
 - 2010 = 221 millones
- Aumento 87%*

La diabetes en el mundo: 2025

Casos totales = 300 millones de adultos



Adaptado de World Health Organization.

The World Health Report: life in the 21st century, a vision for all. Ginebra: OMS, 1998





Riesgo de desarrollar DM2 en población normoglicémica: Find Risk

- ▶ Edad: 0-5 puntos
- ▶ IMC: 0-3
- ▶ Circunferencia de cintura: 0-4
- ▶ Toma de medicación antihipertensiva: 2
- ▶ Episodios de hiperglucemia, incluida DMG*: 5
- ▶ Inactividad física: 2
- ▶ Bajo consumo de frutas y verduras: 1

Puntuación obtenida: 0-25. Se clasifica el riesgo como:

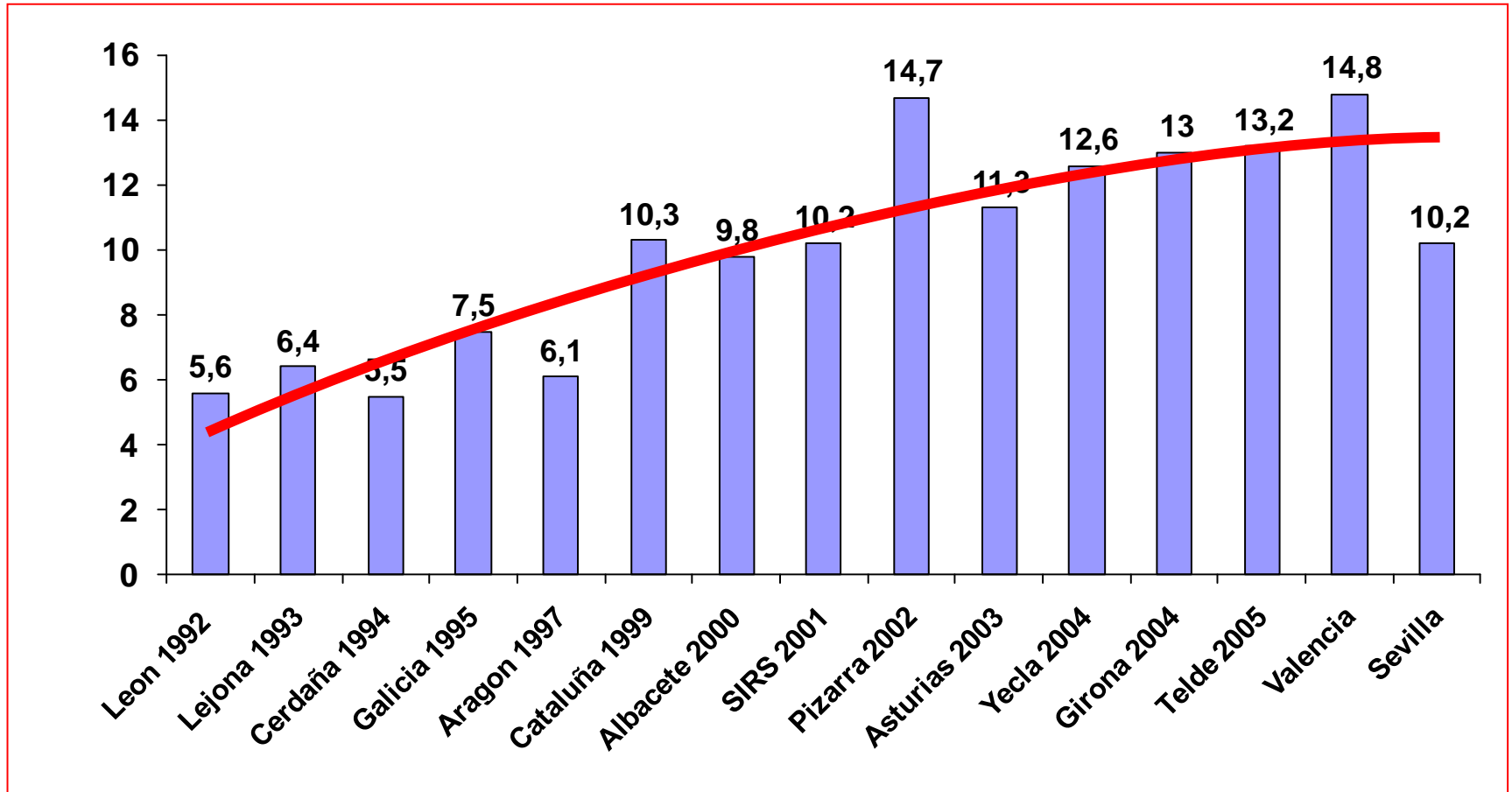
- Bajo: <7
- Ligeramente elevado: 7-11
- Moderado: 12-14
- Alto: 15-20
- Muy alto: >20

** Con puntuaciones ≥ 15 se recomienda TTOG

Prevalencia de DM2 en España

Estudio	Ámbito	Población	Diabetes: prevalencia	
			Total	Ocultas
Franch Nadal J, 1992	León	n= 572 18 ó más años	5,6 %	1,7 %
Bayo J, 1993	Lejona (Vizcaya)	n= 862 > 30 años	6,4 %	3,6 %
Tamayo B, 1997	Aragón	n= 935 10-74 años	6,1 %	3,1 %
Castell C, 1999	Cataluña	n= 3.839 30-89 años	10,3 %	3,5 %
Botas P, 2000	Asturias	n= 1034 30-75 años	9,9 %	5,9 %
Medrano MJ, 2005	España	Metaanálisis de 48 estudios (n= 30.945)	Varones:12 % Mujeres: 8 %	-
Predimerc, 2007	Madrid	n= 2268 30-74 años	8,1 %	1,8 %
DRECA 2 2009	Andalucía	N= 1332 20-74 años	11,4 %	-

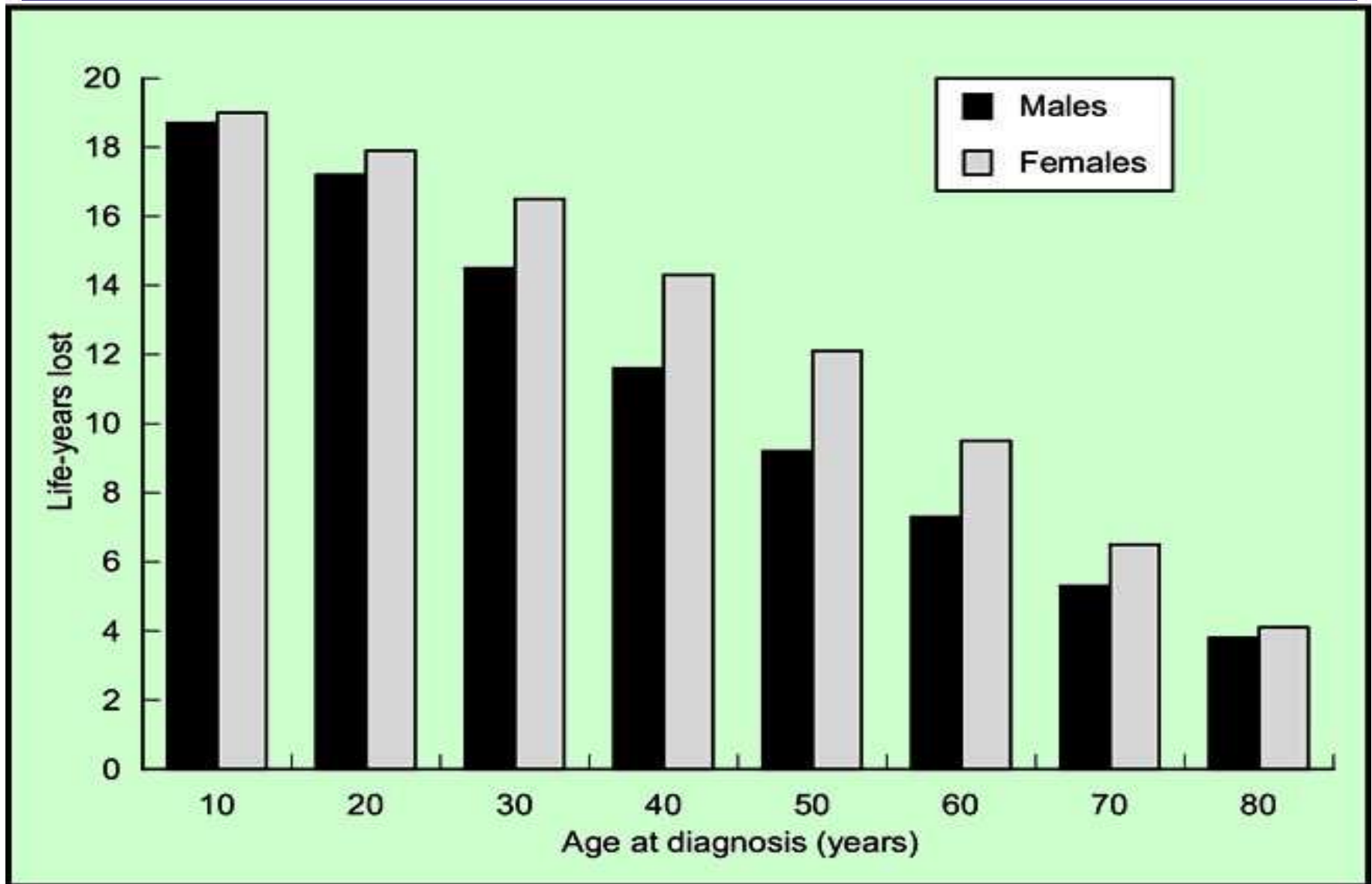
Conocimiento de las prevalencias de DM2 en España antes de 2010



Prevalencia de Trastornos del metabolismo de los CHO (\cong 25 % de la población)

	Prevalencia	IC 95 %
DM total	12,00	11,00-13,00
DM conocida	8,07	7,22-8,92
DM desconocida	3,93	3,35-4,50
Tol.anormal de la Glucosa	7,86	6,91-8,81
Glucemia basal alterada	3,63	3,06-4,20
TAG+GBA	1,75	1,27-1,2.23

1.2.2 Morbimortalidad de la DM2



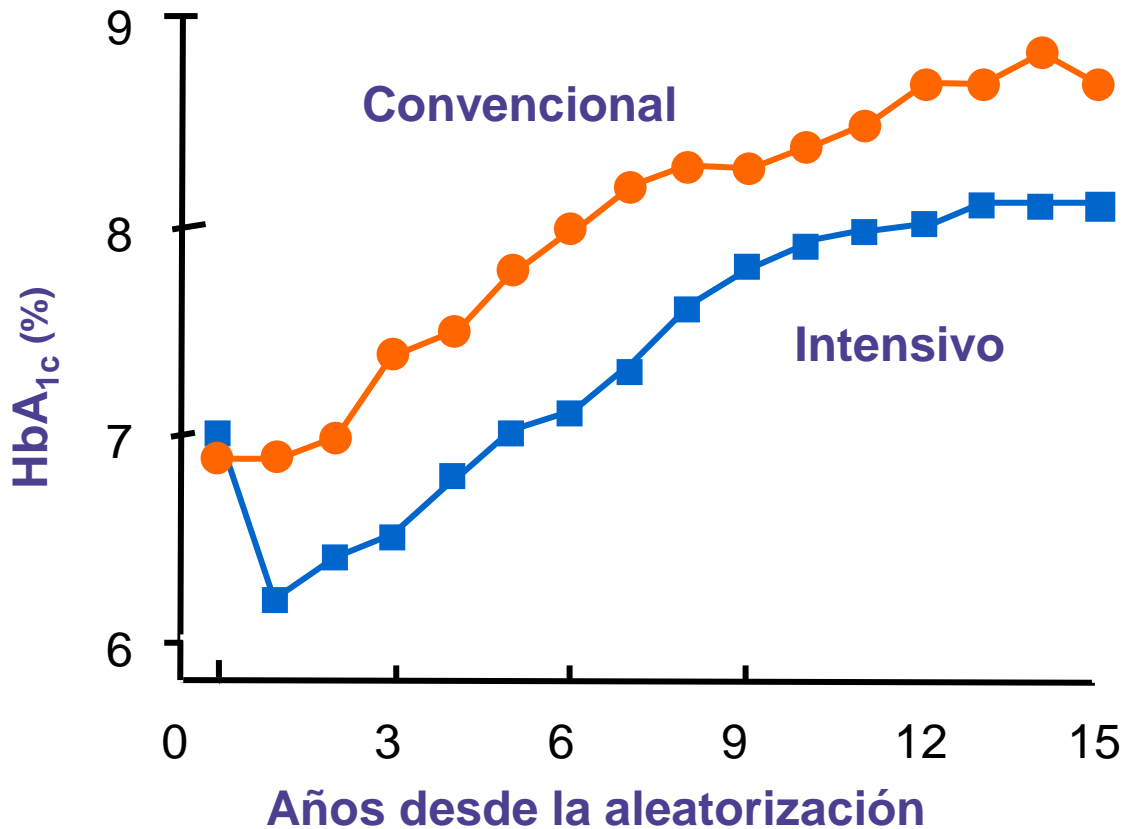
I.2.3 Vulnerabilidad de la DM2

- La DM2 es una enfermedad **prevenible**¹ mediante la modificación de estilos de vida y, quizás, con el uso de metformina.
- La DM2 es una enfermedad **tratable**: la reducción de la glucemia obtiene beneficios a largo plazo². Y acaba requiriendo el uso de más de un fármaco oral³ y, finalmente, **insulina**.
- Es imprescindible el **abordaje de todos los FRCV**⁴

1. Llanes de Torres R, Arrieta F, Mora Navarro G. Prediabetes en atención primaria: diagnóstico... ¿y tratamiento? Aten Primaria 2006; 37 (7): 400-406.
2. The DCCT Research Group. Diabetes 1995; 44: 968-83.
3. Turner RC et al. (UKPDS 49). JAMA 1999; 281: 2005-12.
4. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2003;348(5):383-93

Niveles de HbA1c en el estudio UKPDS

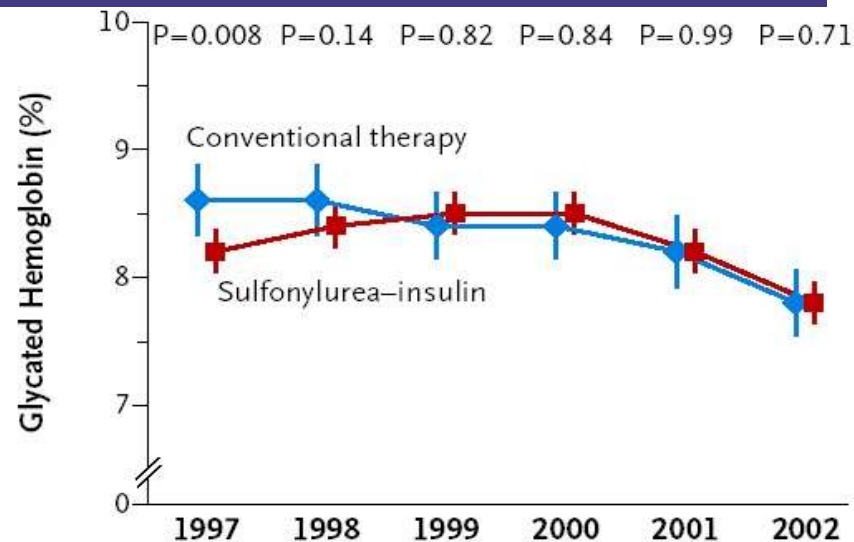
Medianas en los cortes transversales



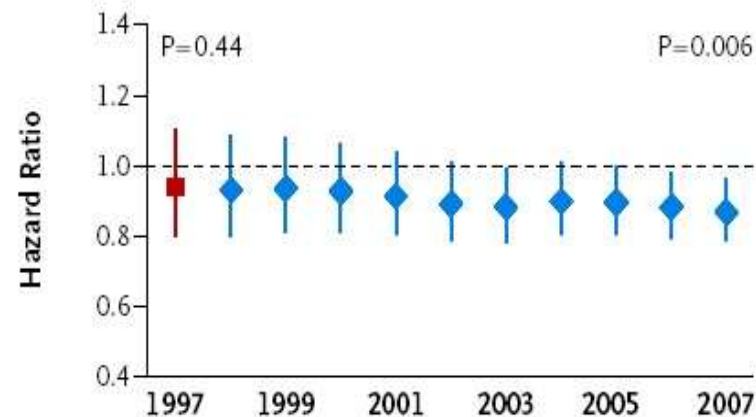
12 % cualquier indicador diabetes	p=0,03
25 % indicadores microvasculares	p=0,01
16 % infarto de miocardio	p=0,05
24 % extracción de catarata	p=0,05
21 % la retinopatía a 12 años	p=0,02
33 % la albuminuria a 12 años	p<0,001

Importancia del control glucémico precoz

- ▶ UKPDS 80: A los 10 años post-ensayo se observó, pese a una pérdida de las diferencias de control glucémico:
 - Una **reducción continuada en el riesgo microvascular**.
 - Aparición de **reducciones de riesgo para IAM y muerte** por cualquier causa.
- ▶ Se ha propuesto el concepto de “**memoria metabólica**” o “**efecto legado**” para explicar el fenómeno:
 - **El control precoz de la glucemia, aún cuando no logre mantenerse en el tiempo, tendría efectos beneficiosos persistentes.**



Death from Any Cause

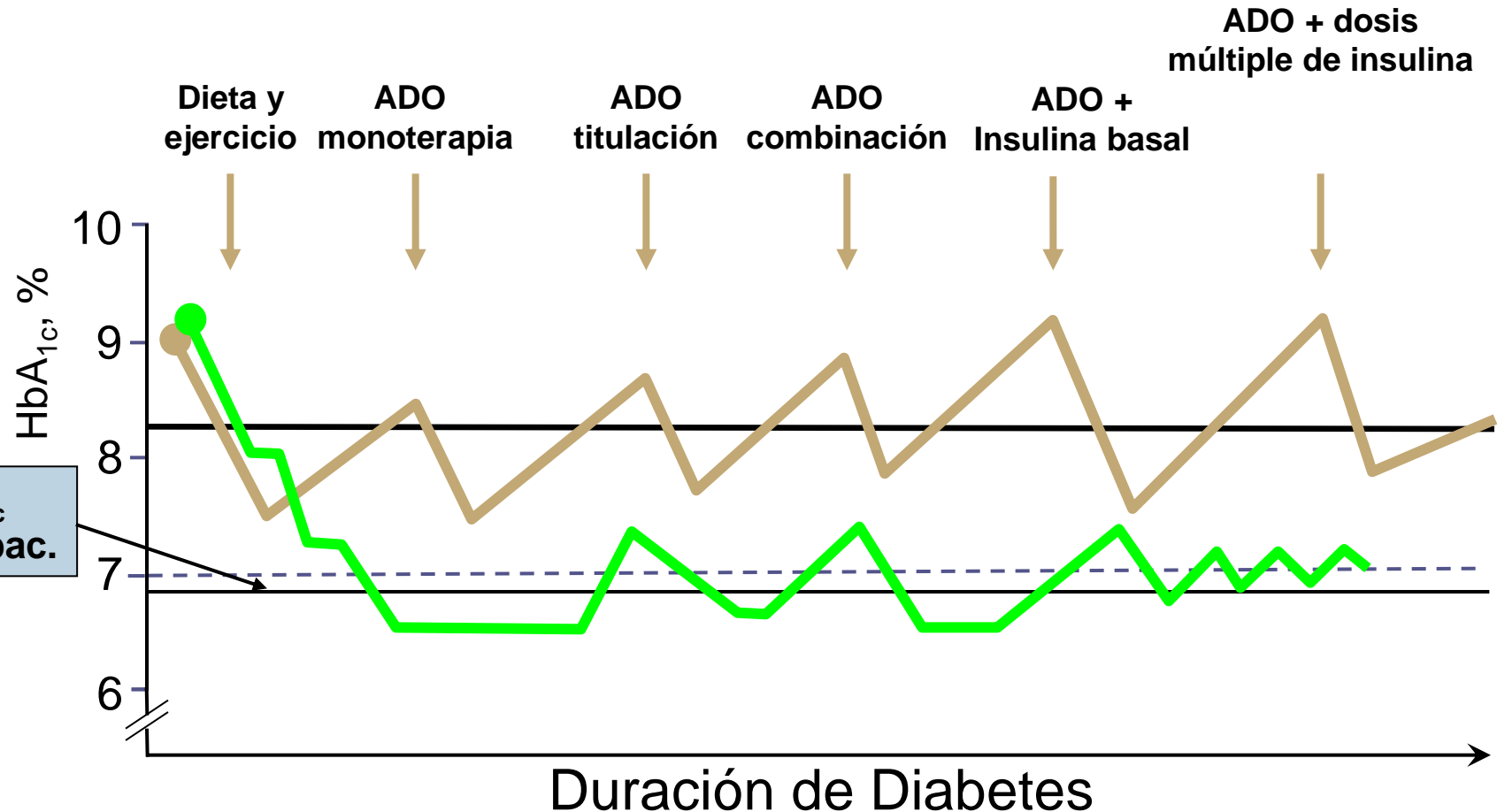


No. of Events

Conventional therapy	213	267	330	400	460	537
Sulfonylurea-insulin	489	610	737	868	1028	1163

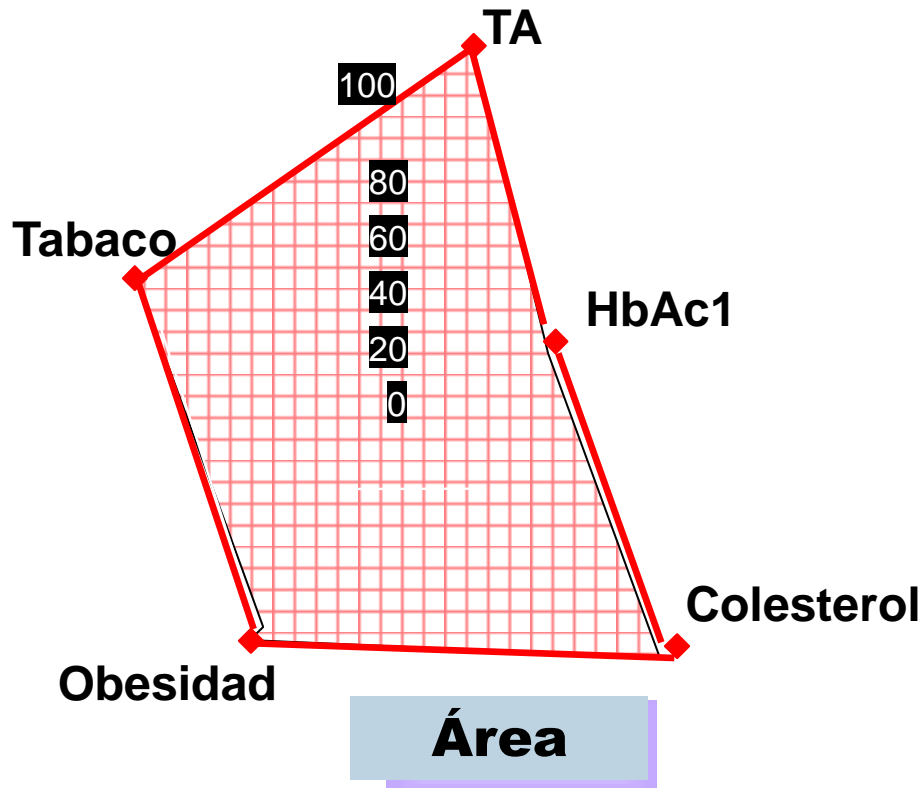
Necesidad de terapia combinada

Las modificaciones terapéuticas no deben esperar

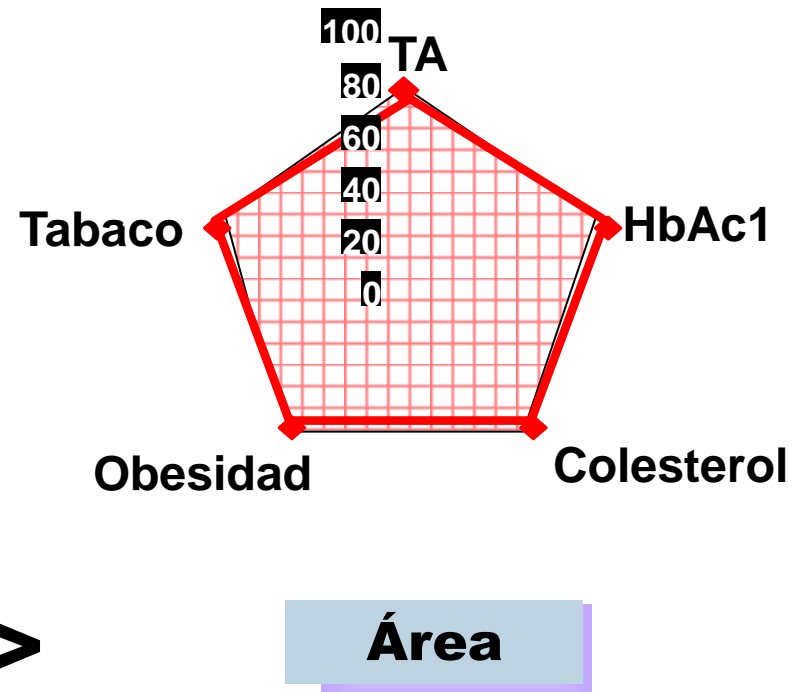


REDUCCIÓN DEL RCV GLOBAL EN LA DM 2

Controlando mucho un FRCV
(reducción al **25%**)

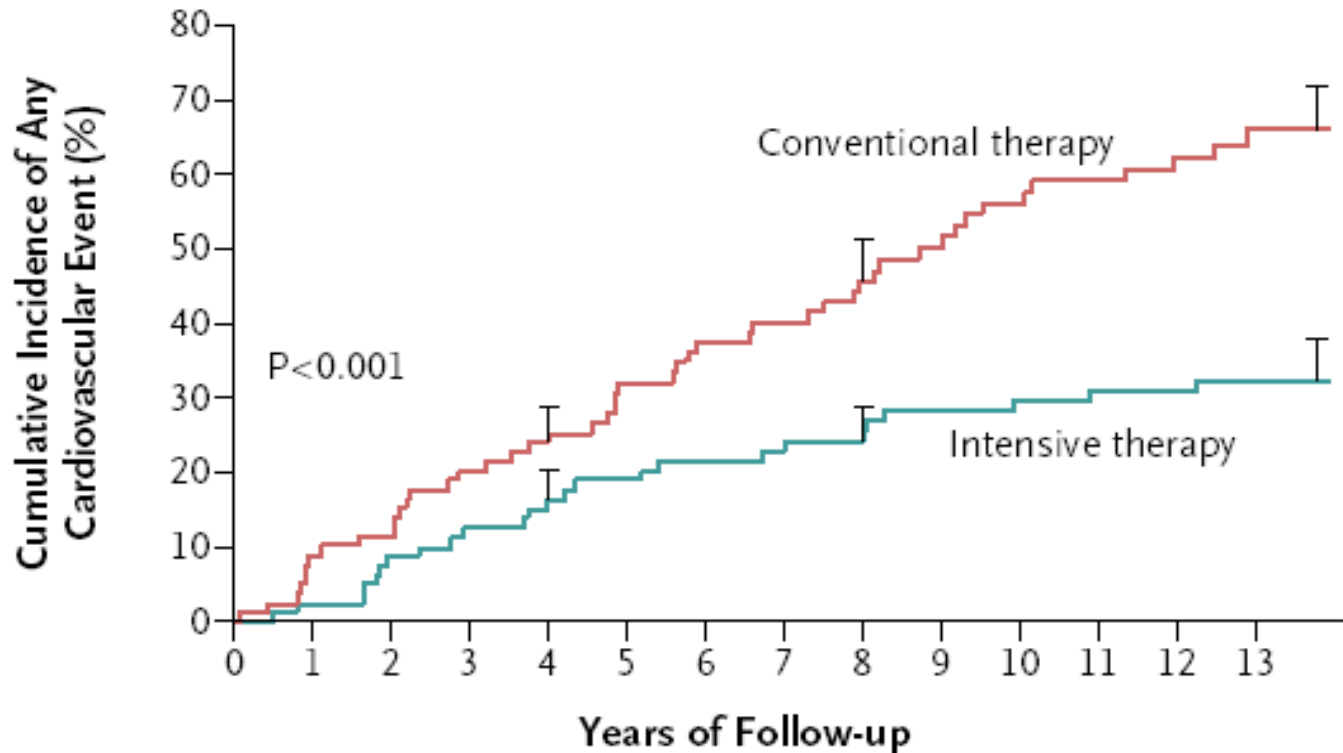


Controlando un poco
todos los FRCV
(reducción al **75%**)



>

Estudio STENO-2: Intervención multifactorial en DM 2 con microalbuminuria



No. at Risk

Intensive therapy	80	72	65	61	56	50	47	31
Conventional therapy	80	70	60	46	38	29	25	14

Variable primaria: muerte de causa CV, IM no fatal, *bypass*, angioplastia, ICTUS no fatal, amputación o cirugía para enfermedad aterosclerosis periférica

I.3 Objetivos terapéuticos ADA 2011

Control glucémico

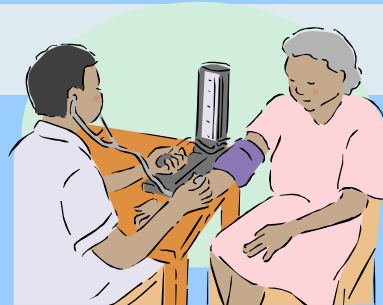
- Glucohemoglobina (HbA1c)
- Glucemia preprandial
- Glucemia posprandial

< 7.0%
70-130 mg/dl
<180 mg/dl



Normalización lipídica

- LDL
- Triglicéridos
- HDL



< 100 mg/dl (< 70, si ECV
ó ↓30-40%)
< 150 mg/dl
> 40 mg/dl

Control de la presión arterial

< 130/80 mmHg

Prohibición de fumar



Pérdida de peso

> 5% peso corporal (si IMC > 25)

Ejerc. físico aeróbico regular

150 min/sem (50-70% FCM)

Antiagregantes (AAS)

(V > 50 a; M > 60 a) + 1FRCV



A1C



GB



Gpp



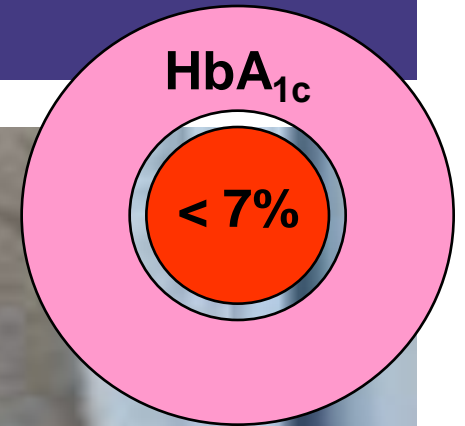
LDL



TA

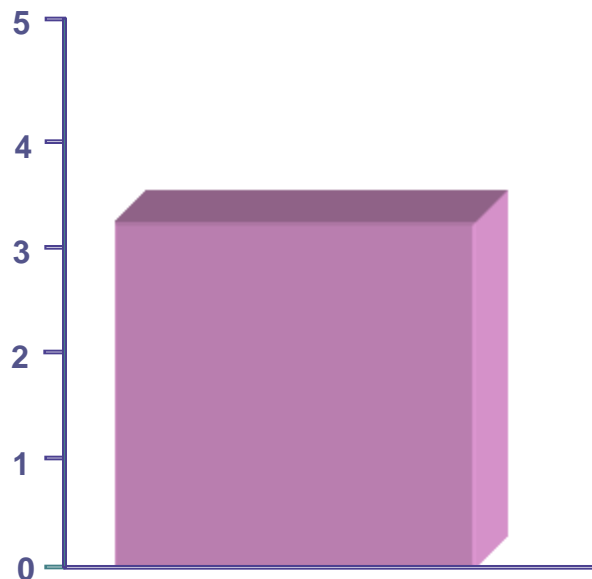


I.4 NECESIDAD E INDICACIONES DE INSULINA



Resistencia al cambio de tratamiento

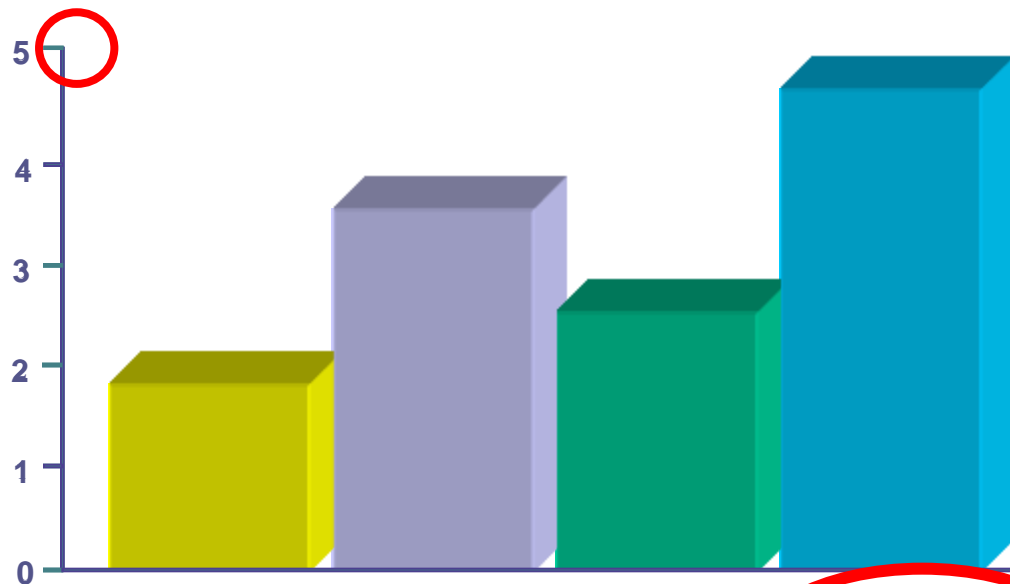
Años con HbA_{1c} >7%



Tratamiento tradicional*

*Incluidos los tratados con dieta y ejercicio, monoterapia con sulfonilureas, monoterapia con metformina y sulfonilureas y metformina en combinación

Años con HbA_{1c} >7%



Dieta y ejercicio

Sulfonilurea monoterapia

Metformina monoterapia

Terapia de combinación con metformina Y sulfonilurea

Brown JB y cols. *Diabetes Care* 2004; 27: 1535–1540

Estudio Diamond. Resultados



Contents lists available at ScienceDirect

Diabetes Research
and Clinical Practice

journal homepage: www.elsevier.com/locate/diabres



International
Diabetes
Federation



Degree of control and delayed intensification of antihyperglycaemic treatment in type 2 diabetes mellitus patients in primary care in Spain

- HbA_{1c} media en el momento del cambio de monoterapia a terapia de combinación hipoglucemiante:

$$\text{HbA}_{1c} = 8,1 \pm 1,2 \%$$

*media \pm DE [IC₉₅%]

- Tiempo desde que la cifra de HbA_{1c} alcanza un valor $\geq 7\%$, hasta que se produce el cambio de tratamiento de monoterapia a terapia combinada:

$$\text{Tiempo} = 2,0 \text{ años} [0,0-29,7]^*$$

*mediana [Rango]

Momento de insulinización

```
graph TD; A[Momento de insulinización] --> B[Insulinización al Diagnóstico]; A --> C[Insulinización en el Seguimiento];
```

**Insulinización al
Diagnóstico**

**Insulinización en el
Seguimiento**



Insulinización al diagnóstico

Criterios mayores

(al menos uno)

- ▶ **Cetonurias intensas**
- ▶ **Embarazo**

Criterios menores

(al menos dos)

- ▶ **Clínica de corta evolución**
- ▶ **Pérdida de peso intensa**
- ▶ **DMI en familiar de 1° grado**
- ▶ **Otra enf endoc autoinmune**
- ▶ **Poliuria nocturna intensa**
- ▶ **Edad ≤ 40 años.**

Insulinización en el Seguimiento

▶ Situaciones de Insulinización **Transitoria:**

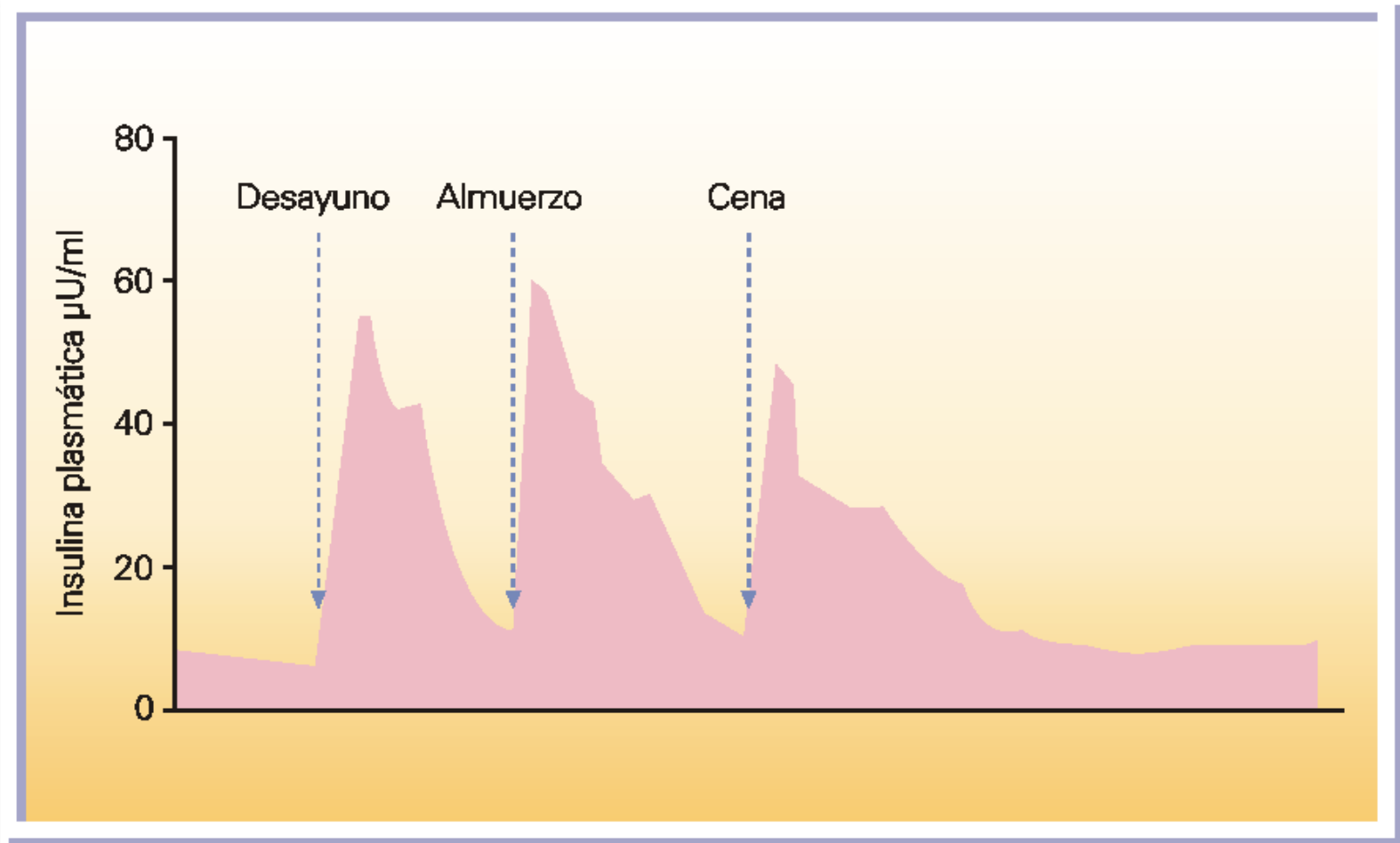
- IAM
- Enfermedad febril intercurrente
- Tratamiento con corticosteroides
- Descompensaciones agudas hiperglucémicas
- Traumatismos graves
- Cirugía mayor
- Embarazo y/o lactancia.

▶ Situaciones de Insulinización **Definitiva:**

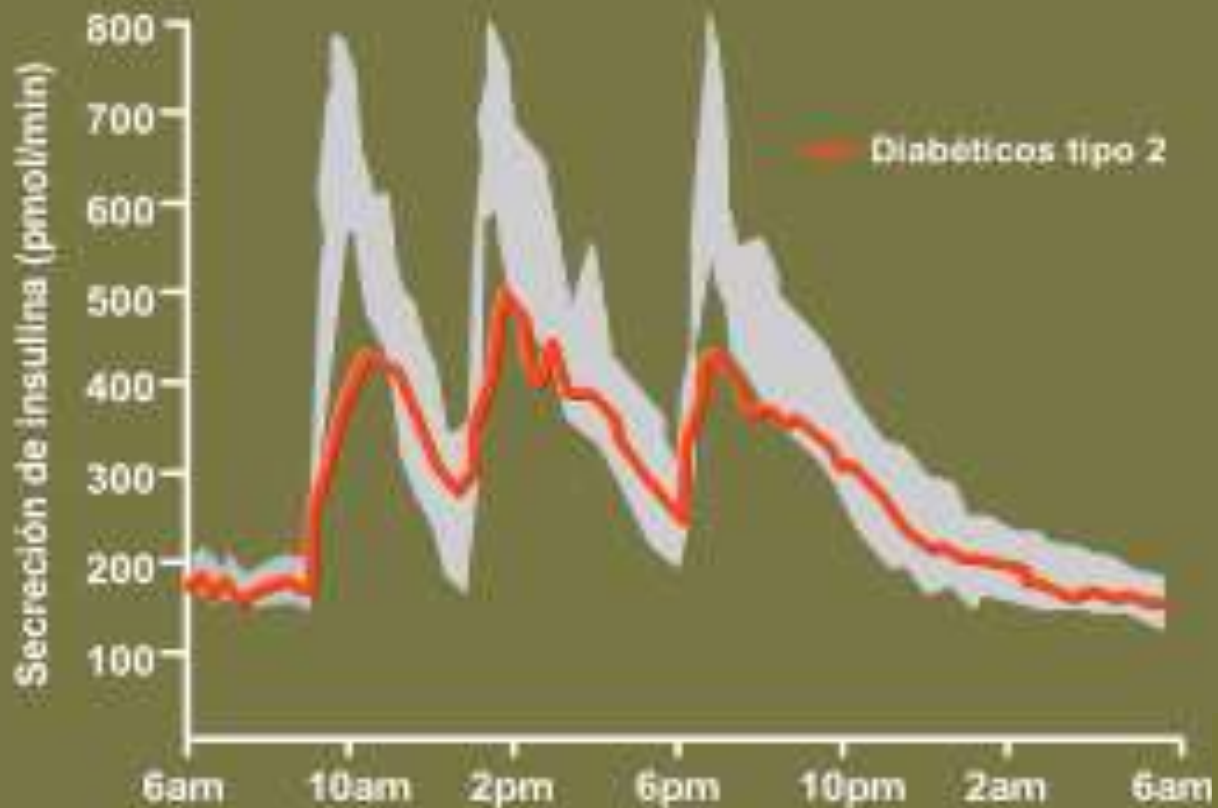
- Control metabólico deficiente ($HbA1c > 7-7,5\%$) en pacientes tratados con ADOs a dosis plenas.
- Pérdida de peso no atribuible a dieta hipocalórica.
- Persistencia de clínica típica y/o cetonurias.

Tipos de insulinas

Perfil fisiológico de secreción de insulina

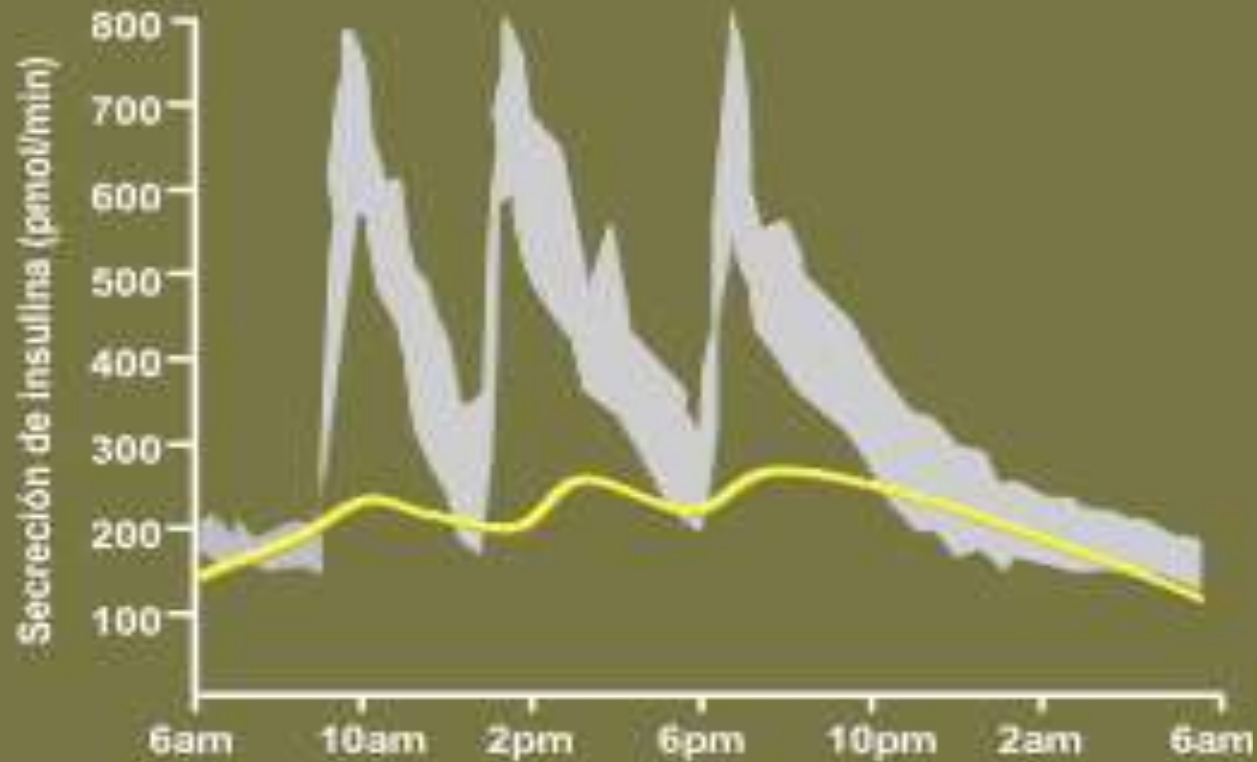


Secreción de insulina a lo largo del día en diabéticos tipo 2

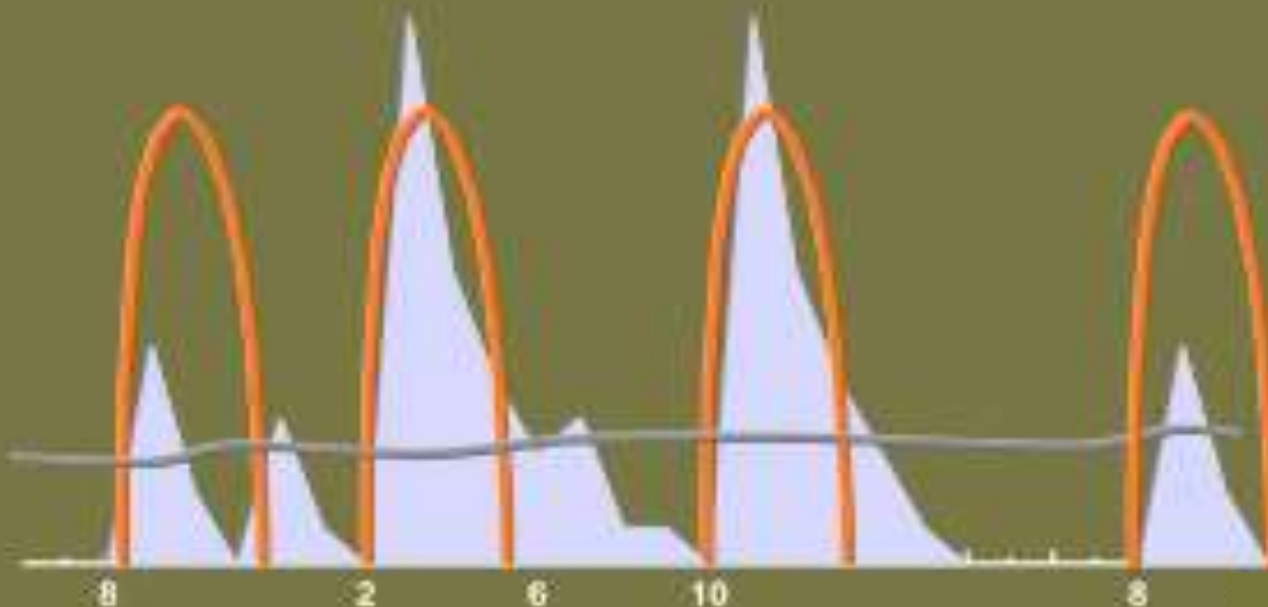


Polonsky y cols. *New England Journal of Medicine*: 1988; 318: 1231-1239.

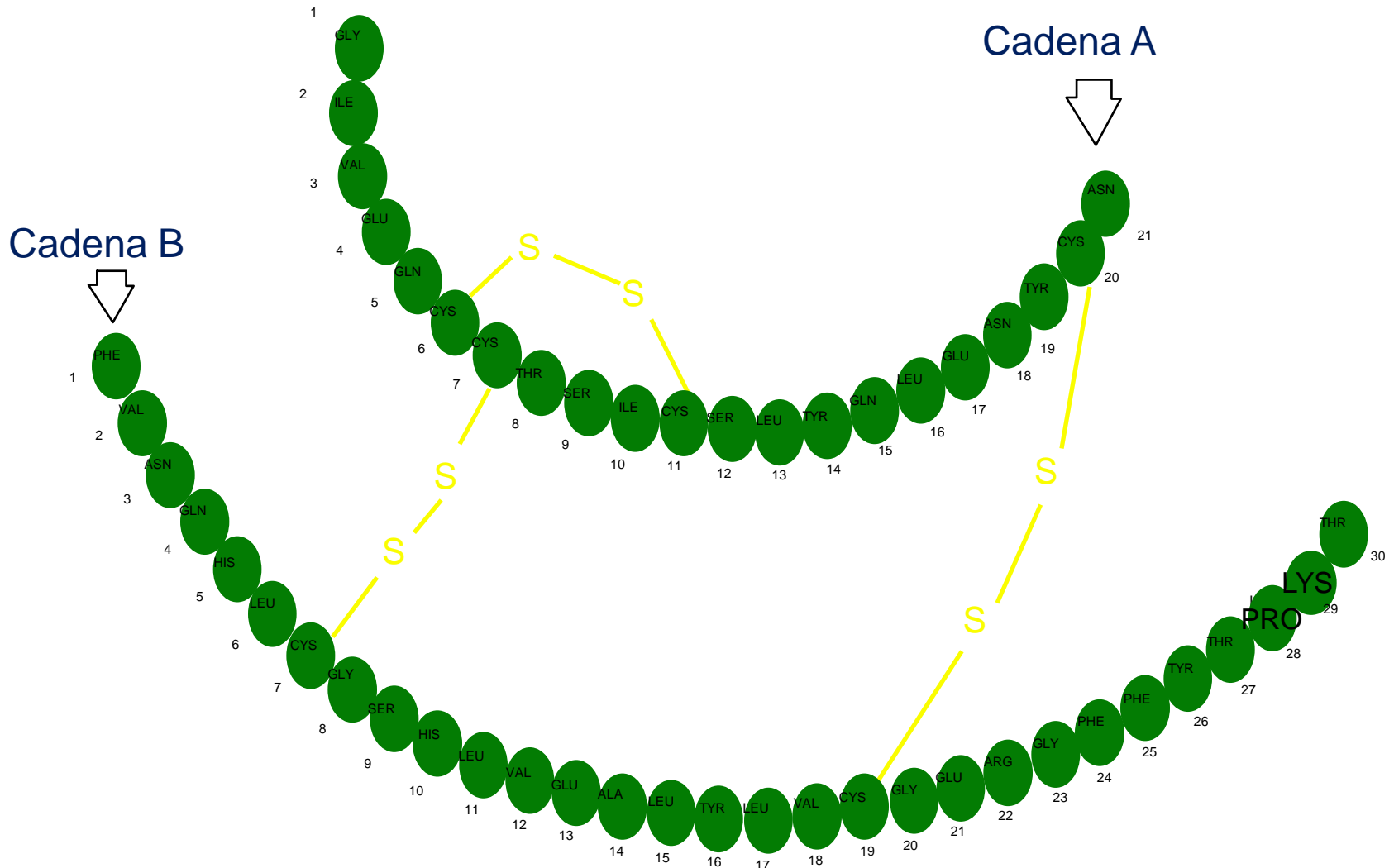
Secreción de insulina a lo largo del día en diabéticos tipo 1



Nuestro objetivo terapéutico será ...
... un perfil como el siguiente



Molécula de Insulina humana



Insulinas humanas

(cadena no modificada)

Rápida, regular o soluble

(Actrapid®, Humulina®)

NPH

Insulatard®, Humulina NPH®

Neutral Protamine Hagedron.

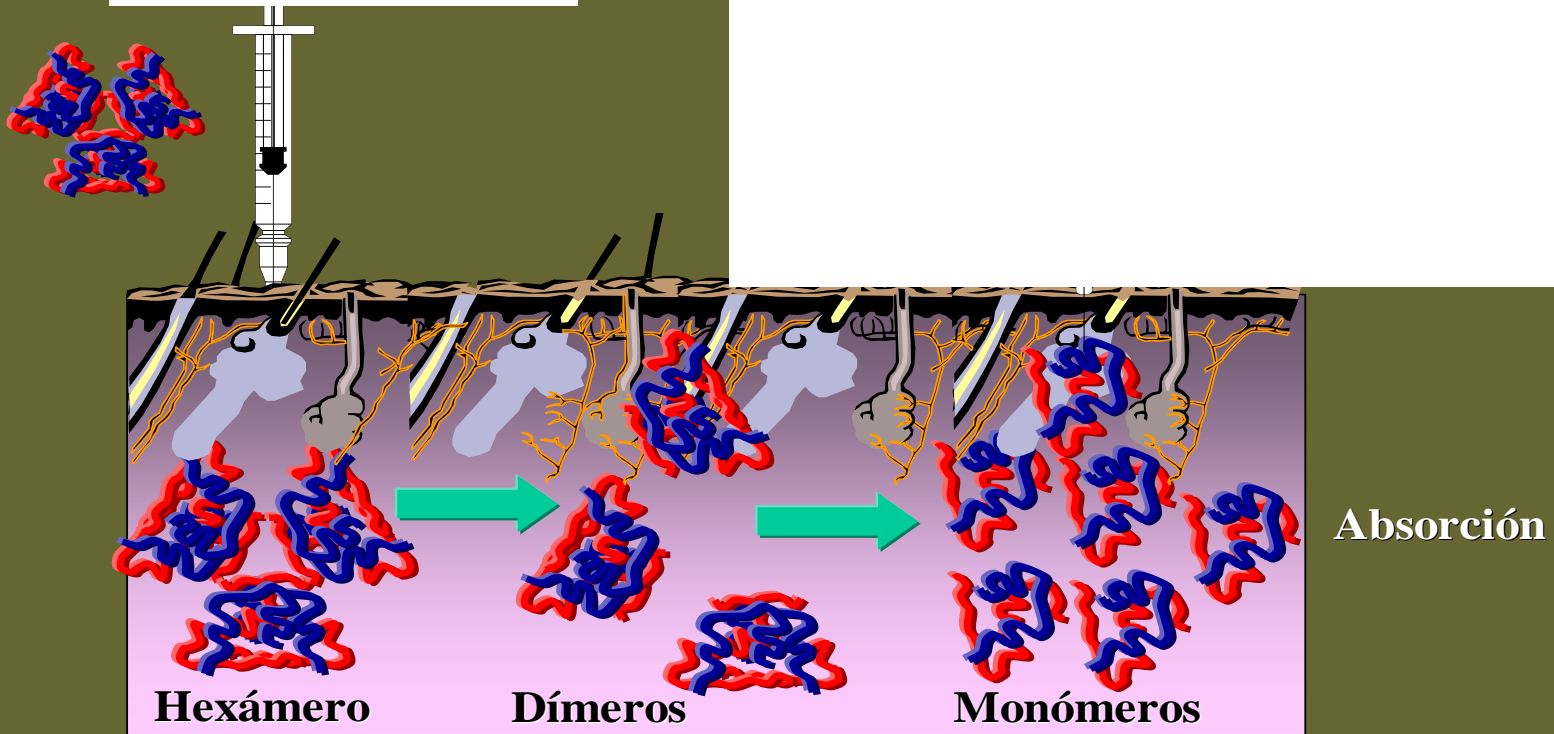
Isofana.

Es insulina rápida "suspendida" con protamina

Mezclas Rápida + NPH

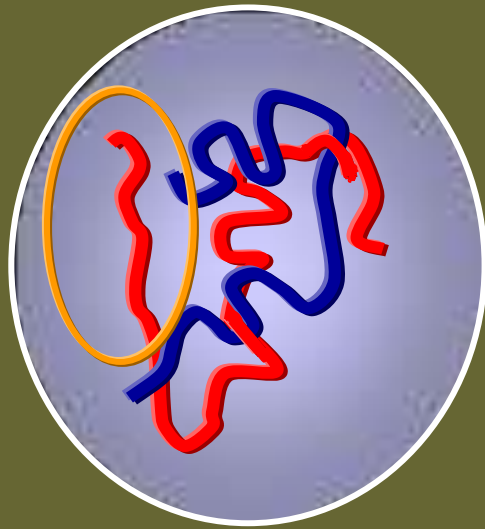
Insulina rápida, regular o soluble

Insulina rápida

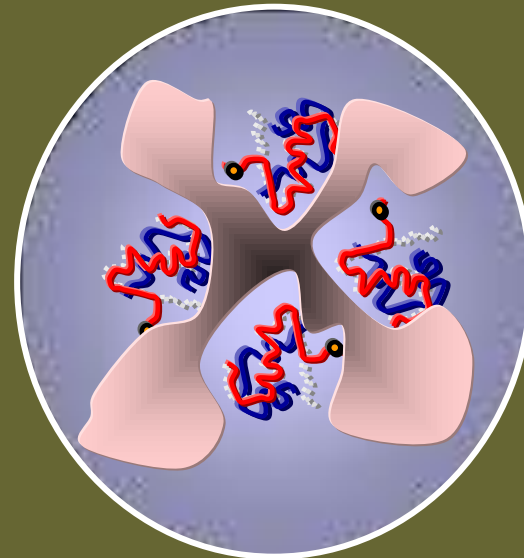


30 minutos

Insulina NPH



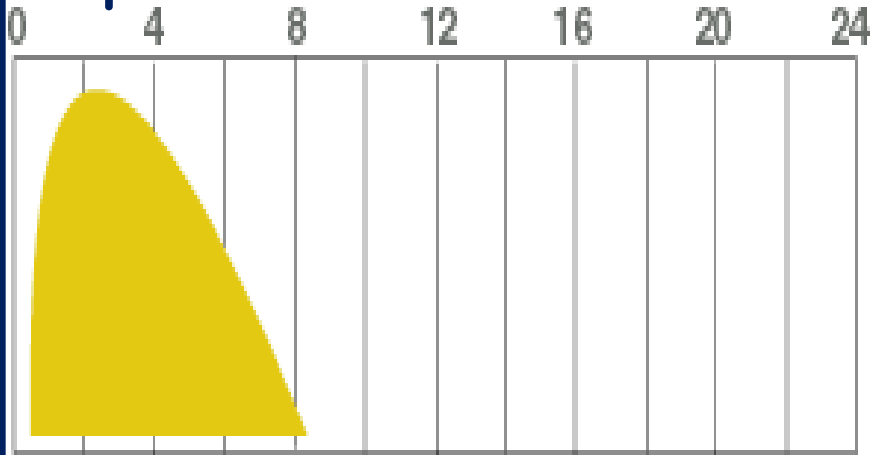
**Insulina humana
no modificada:
rápida, regular o soluble**



**Insulina NPH
(Neutral Protamine Insuline)
ó Isofana**

Perfiles

Rápida:

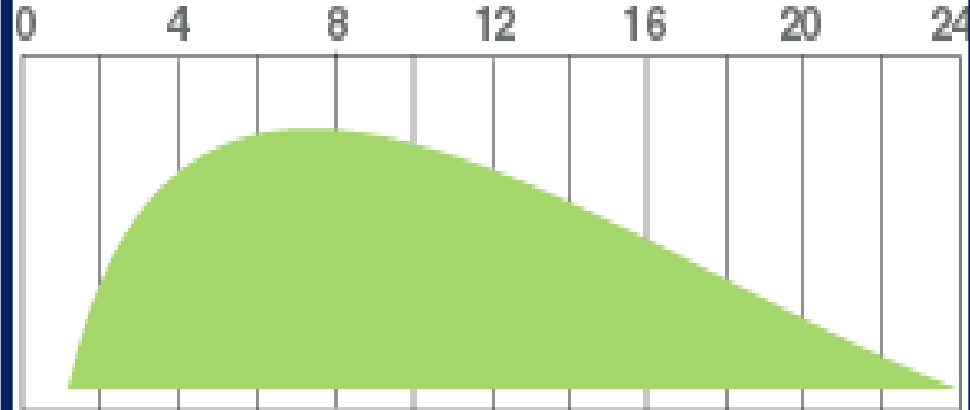


Inicio: 30 min

Pico: 2 - 4 horas

Duración: 6 horas

NPH:

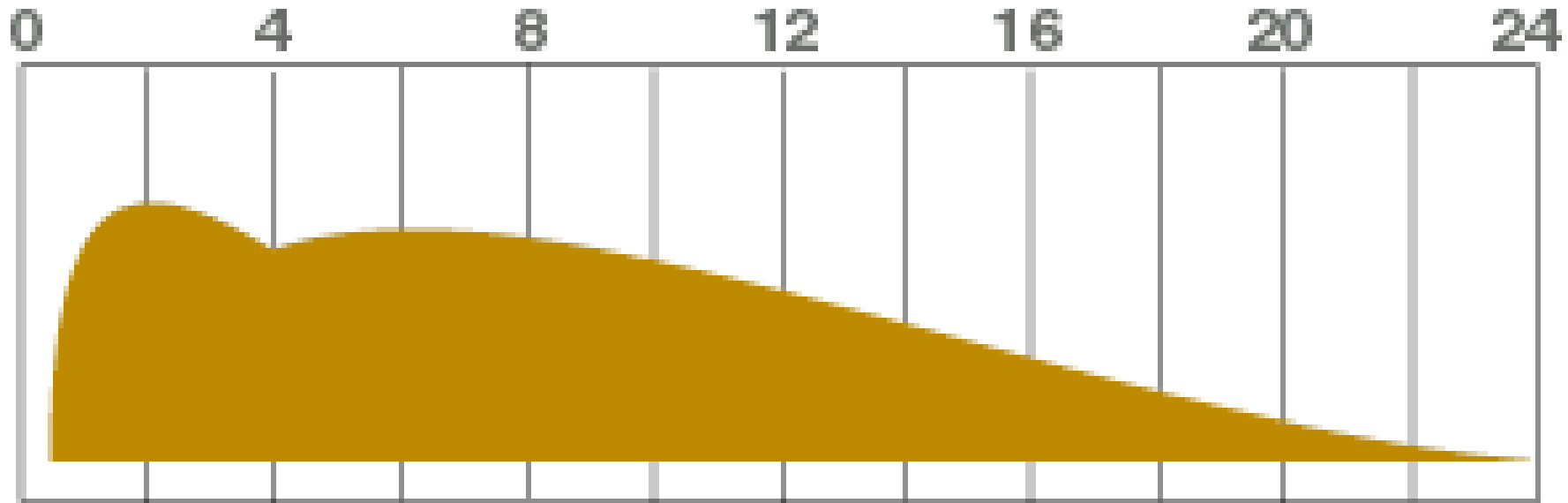


Inicio: 1 - 2 horas

Pico: 4- 8 horas

Duración: 12 horas

Mezclas de Rápida + NPH



Inicio: 30 minutos

Pico: Doble

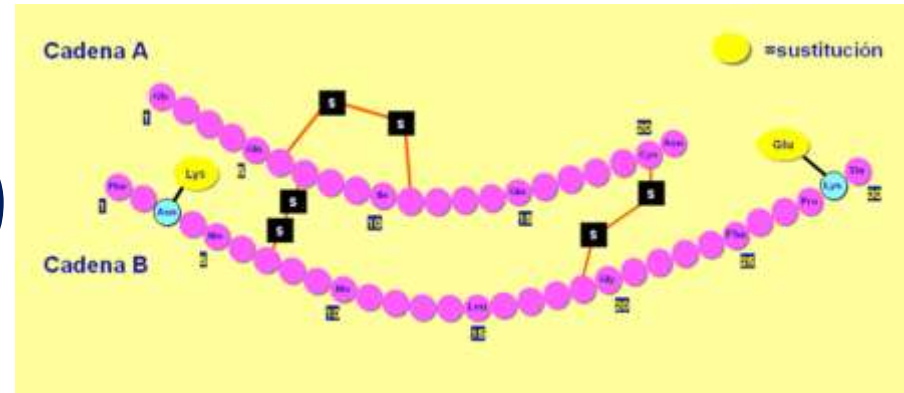
Duración: 12 horas

Análogos de Insulina

- De acción ultrarrápida
- De acción intermedia
- Mezclas
- De acción prolongada

Análogos de acción ultrarrápida

Lispro (Humalog®)

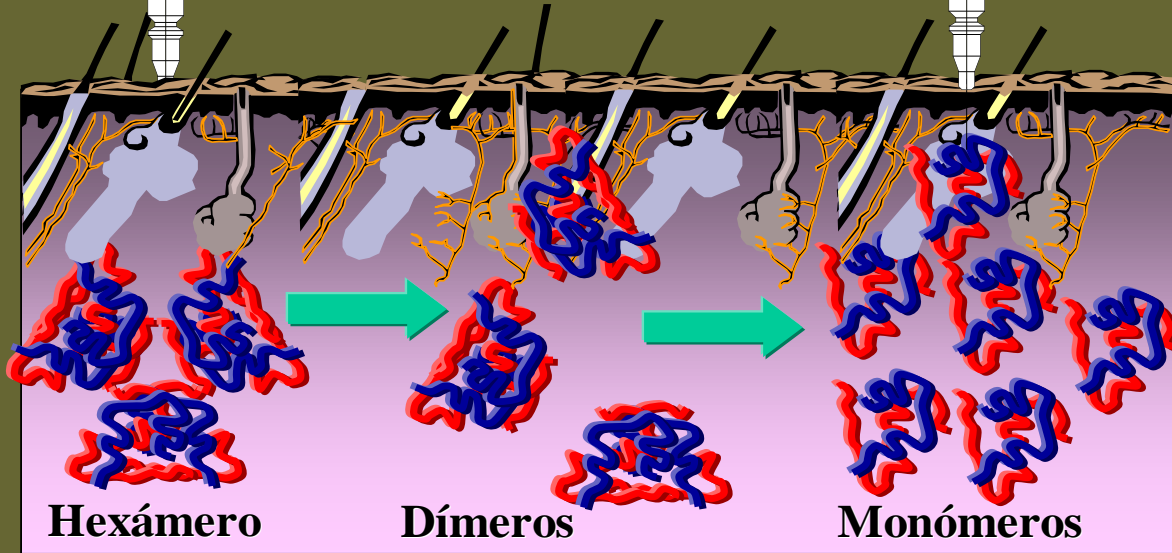
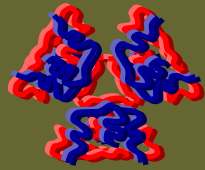


Aspart (Novorapid®)

Glulisina (Aprida®)

Insulina rápida

Análogo Ultrarrápido



Hexámero

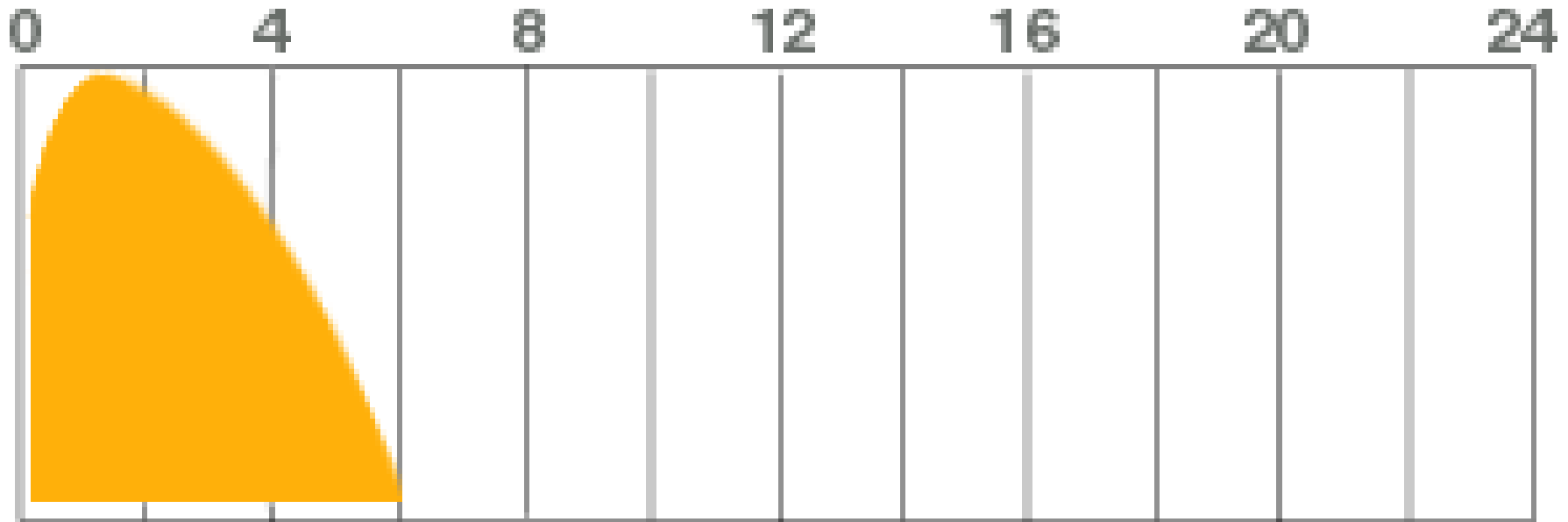
Dímeros

Monómeros

Absorción

30 minutos

Perfil de los análogos ultrarrápidos

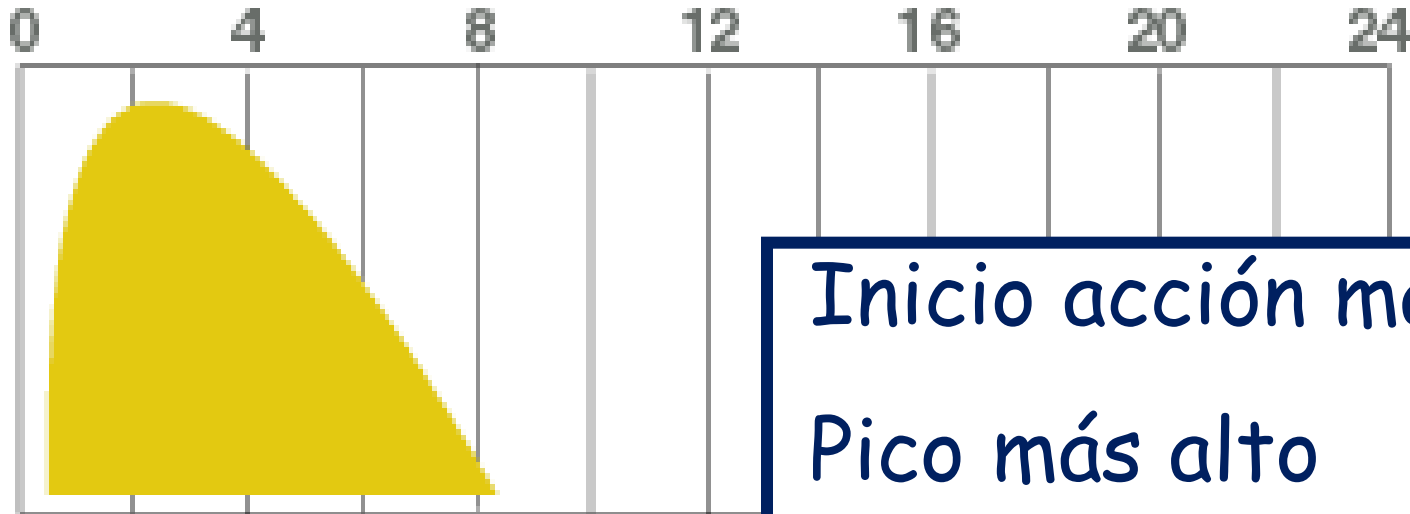


Inicio: 10 - 15 min

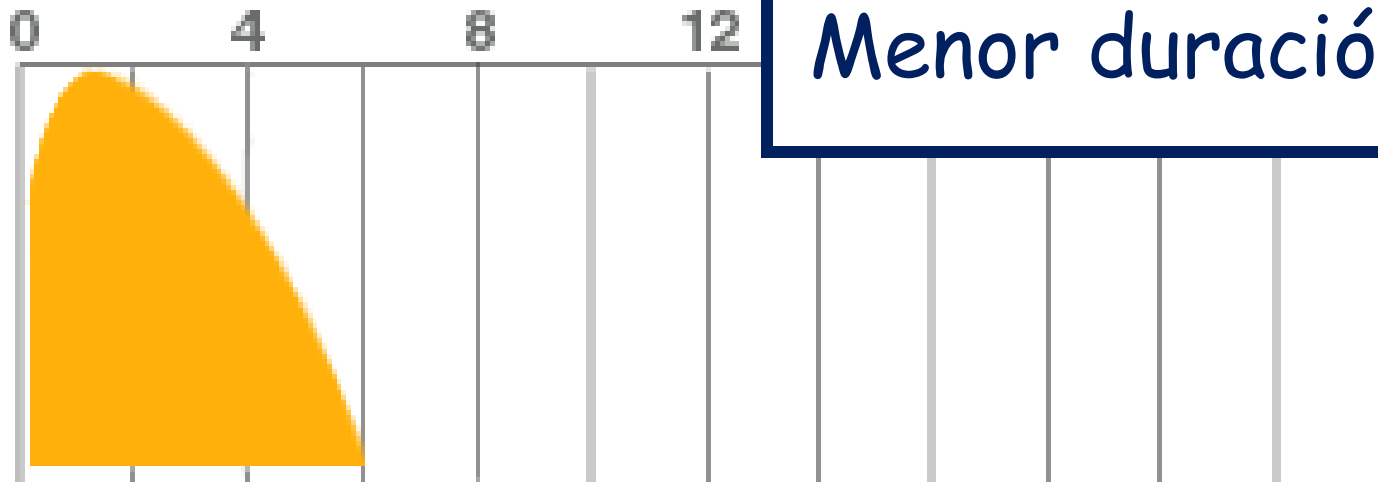
Pico: 1 -2 horas

Duración: 3 -5 horas

Comparación rápida - ultrarrápida



Inicio acción más precoz
Pico más alto
Menor duración acción



Ventajas de los análogos de acción ultrarrápida

1. Efecto hipoglucemiante es más precoz:

- Administración inmediata antes de comer.
- Mejor control de glucemia postprandial.
- Perfil más fisiológico.

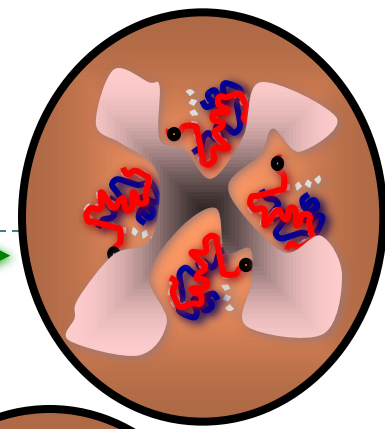
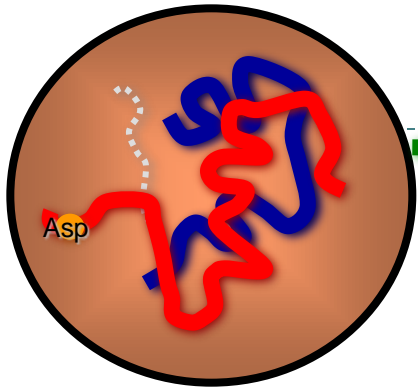
2. Seguridad similar a insulina rápida.

3. Menor incidencia de hipoglucemias, no estadísticamente significativa.

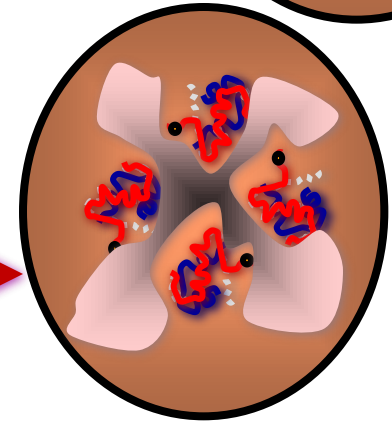
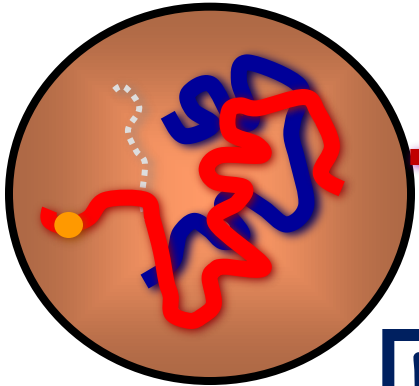
Análogos de acción intermedia

- NPL
 - Análogo lispro retardado.
- NPA
 - Análogo aspart retardado.
 - No existe comercializada como tal; solo en mezcla.

Aspart + protamina = NPA



Lispro + protamina = NPL



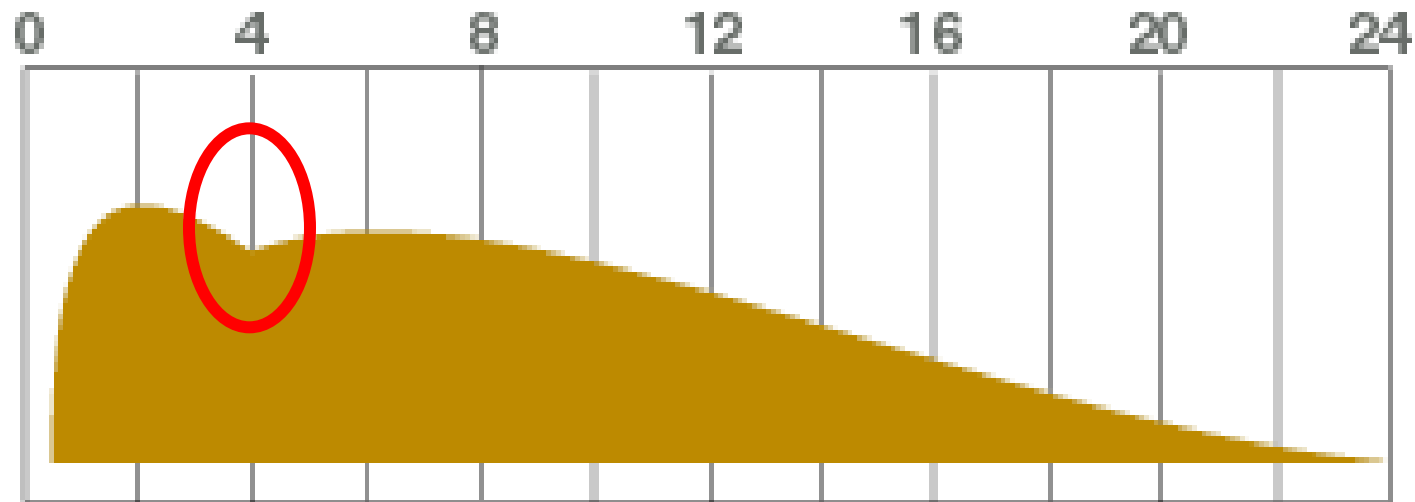
NPL y NPA (similar a NPH)

Inicio: 1 - 2 horas

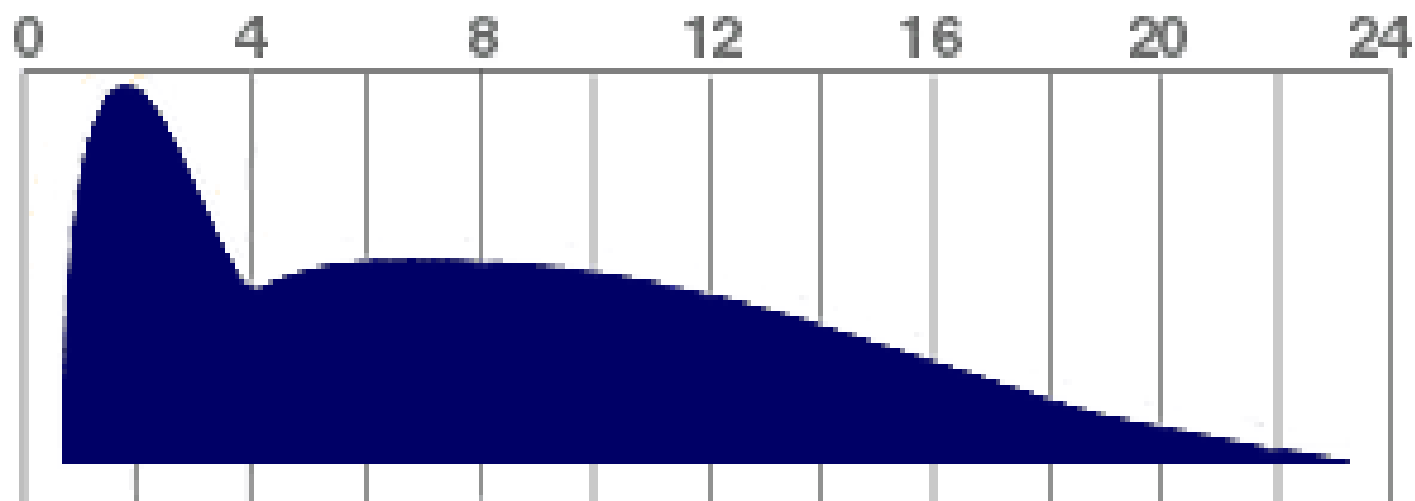
Pico: 4- 8 horas

Duración: 12 horas

Comparación mezclas



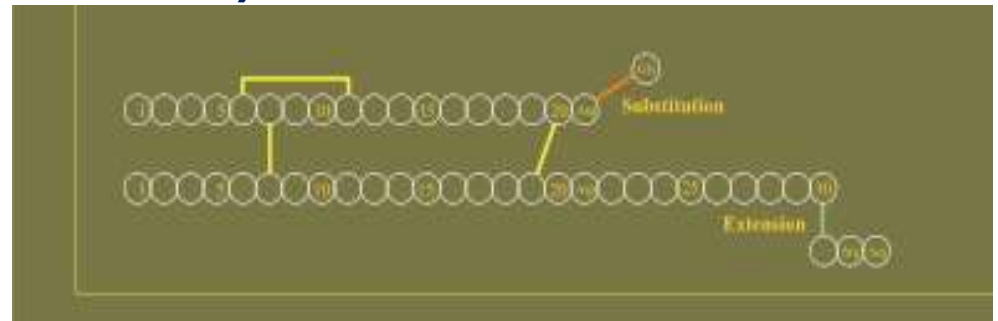
Rápida - NPH



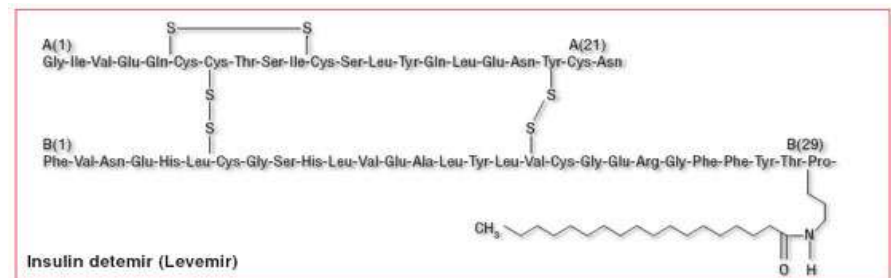
Lispro + NPL
ó
Aspart + NPA

Análogos de acción prolongada

- Glargina (Lantus®)

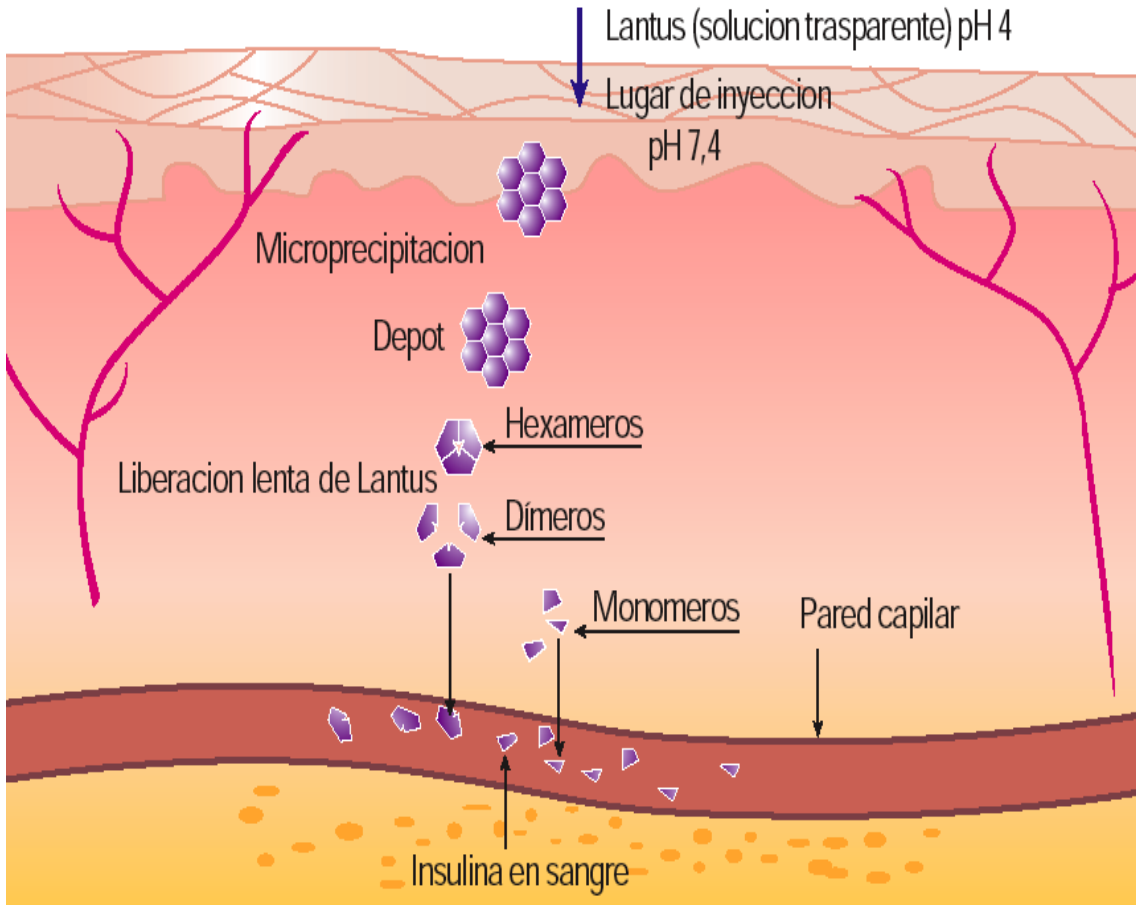


- Detemir (Levemir®)



Insulina Glargina

El mecanismo de liberación sostenida^{4,7}



- Inyección de la solución ácida (pH 4,0)
- Microprecipitación en tejido subcutáneo (pH 7,4)
- Liberación lenta de hexámeros a partir de los microprecipitados (agregados estables)
- Acción prolongada.

Perfil de Glargina

Perfil de la Insulina Glargina (análogo)



Inicio: 1 – 2 horas.

Pico: No tiene

Duración: 20 -24 horas

Ventajas de Glargina

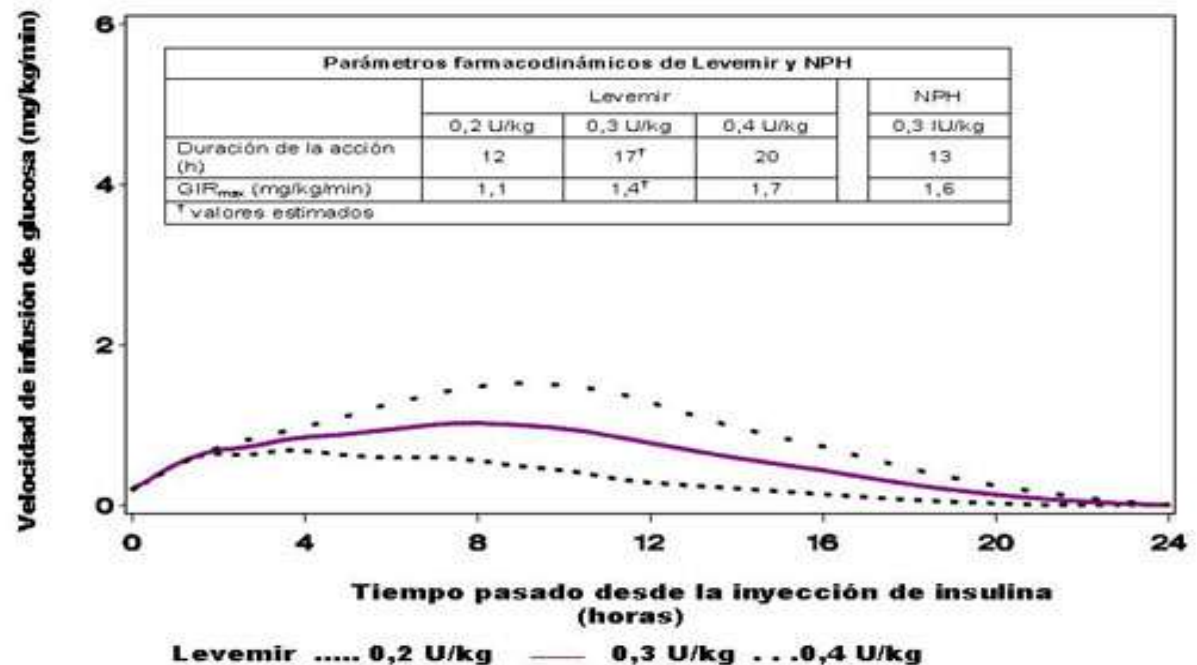
1. Menor ganancia de peso que NPH.
2. Menos hipoglucemias nocturnas que NPH.
3. Una sola dosis diaria a cualquier hora.
4. No precisa resuspensión antes de la inyección.
5. Perfil de seguridad similar.

Insulina Detemir

Inicio: 1 – 2 horas.

Pico: ¿No tiene?

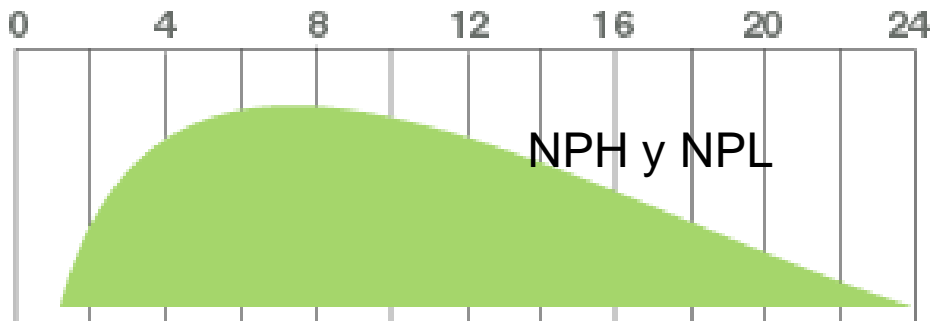
Duración: 20 -24 horas



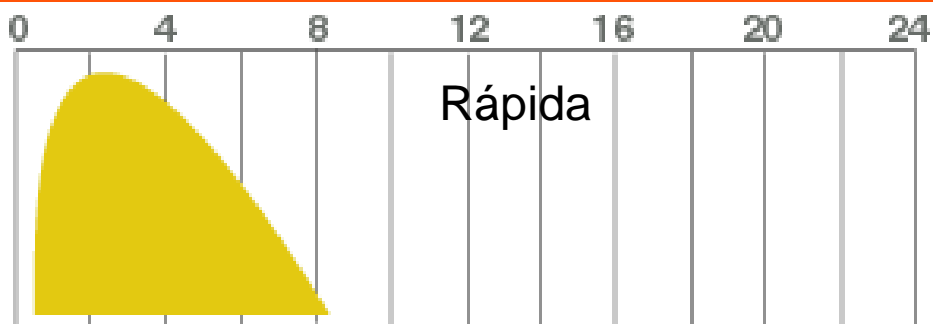
Ventajas de Detemir

1. Menor ganancia de peso NPH.
2. Menos hipoglucemias nocturnas que NPH.
3. No precisa resuspensión.
4. Perfil de seguridad similar.

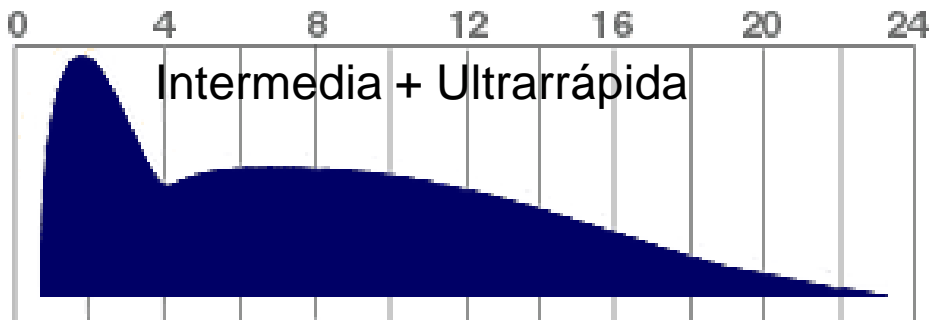
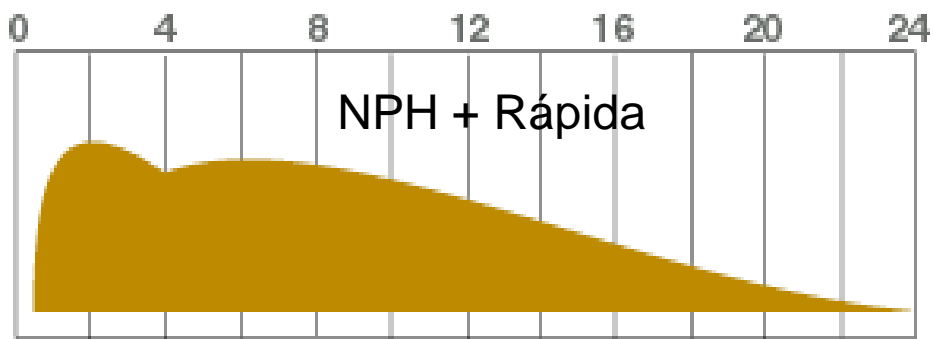
Insulinas basales



Insulinas prandiales



Mezclas



Presentaciones de insulina

		Vial	Innolet	Plumas precargadas					Cartuchos
				Flexpen	Kwikpen	Pen	Solostar	Optiset	
Prandiales	Rápida	· Actrapid · Humulina Regular	· Actrapid Innolet						
	Análogos rápidos	Aspart			· Novorapid Flexpen				
		Glulisina	· Apidra				· Apidra Solostar		
		Lispro	· Humalog			· Humalog Kwikpen			
Basales	NPH	· Insulatard · Humulina NPH		· Insulatard Flexpen		· Humulina NPH Pen			
	Análogos retardados	NPL			· Humalog Basal Kwikpen				
		Detemir		· Levemir Innolet	· Levemir Flexpen				
		Glargina	· Lantus				· Lantus Solostar	· Lantus Optiset	· Lantus Opticlik
Mezclas	NPH + rápida	· Mixtard 30 · Humulina 30/70	· Mixtard 30 Innolet			· Humulina 30/70 Pen			
	Mezclas de análogos	NPL + lispro			· Humalog mix 25 Kwikpen · Humalog mix 50 Kwikpen				
		NPA + aspart			· Novomix 30 Flexpen · Novomix 50 Flexpen · Novomix 70 Flexpen				

INSULINA			VIALES	JERINGA PRECARGADA (plumas)	Inicio	Pico máx	Dura ción	Aspec to
PRANDIA LES	ULTRA RRÁPIDAS	ASPART		NovoRapid Flexpen	10-15 m	1-2 h	3-5 h	Claro
		LISPRO	Humalog	Humalog Kwik Pen				
		GLULISINA	Apidra	Apidra Solostar Apidra Optiset				
	RÁPIDA		Actrapid Humulina Regular	Actrapid Innolet	30 m	2 - 4 h	6 h	Claro
BASALES	INTERMEDIAS	NPH	Insulatard Humulina NPH	Insulatard FlexPen Humulina NPH Pen	1-2 h	4 - 8 h	12 h	Turbio
		NPL		Humalog Basal KwikPen	1-2 h	4 - 8 h	12 h	Turbio
	PROLON GADAS	GLARGINA	Lantus	Lantus Optiset Lantus Solostar Lantus OptiClick (cartucho)	1-2 h	Sin pico	20-24 h	Claro
		DETEMIR		Levemir Flexpen Levemir Innolet	1-2 h	Sin pico	12-18 h	Claro
MEZCLAS	CON RÁPIDA		Mixtard 30 Humulina 30/70	Mixtard 30 Innolet Humulina 30:70 Pen	30 m	Doble	12 h	Turbio
	CON ASPART			NovoMix 30 Flexpen NovoMix 50 Flexpen NovoMix 70 Flexpen	10-15 min	Doble	12 h	Turbio
	CON LISPRO			Humalog Mix 25 KwiKPen Humalog Mix 50 KwikPen	10-15 min	Doble	12 h	Turbio

Inicio Insulinización

1. **¿CUANDO?**
2. ¿QUE PAUTA?
3. CONSEJOS AL PACIENTE AL INICIAR INSULINIZACIÓN



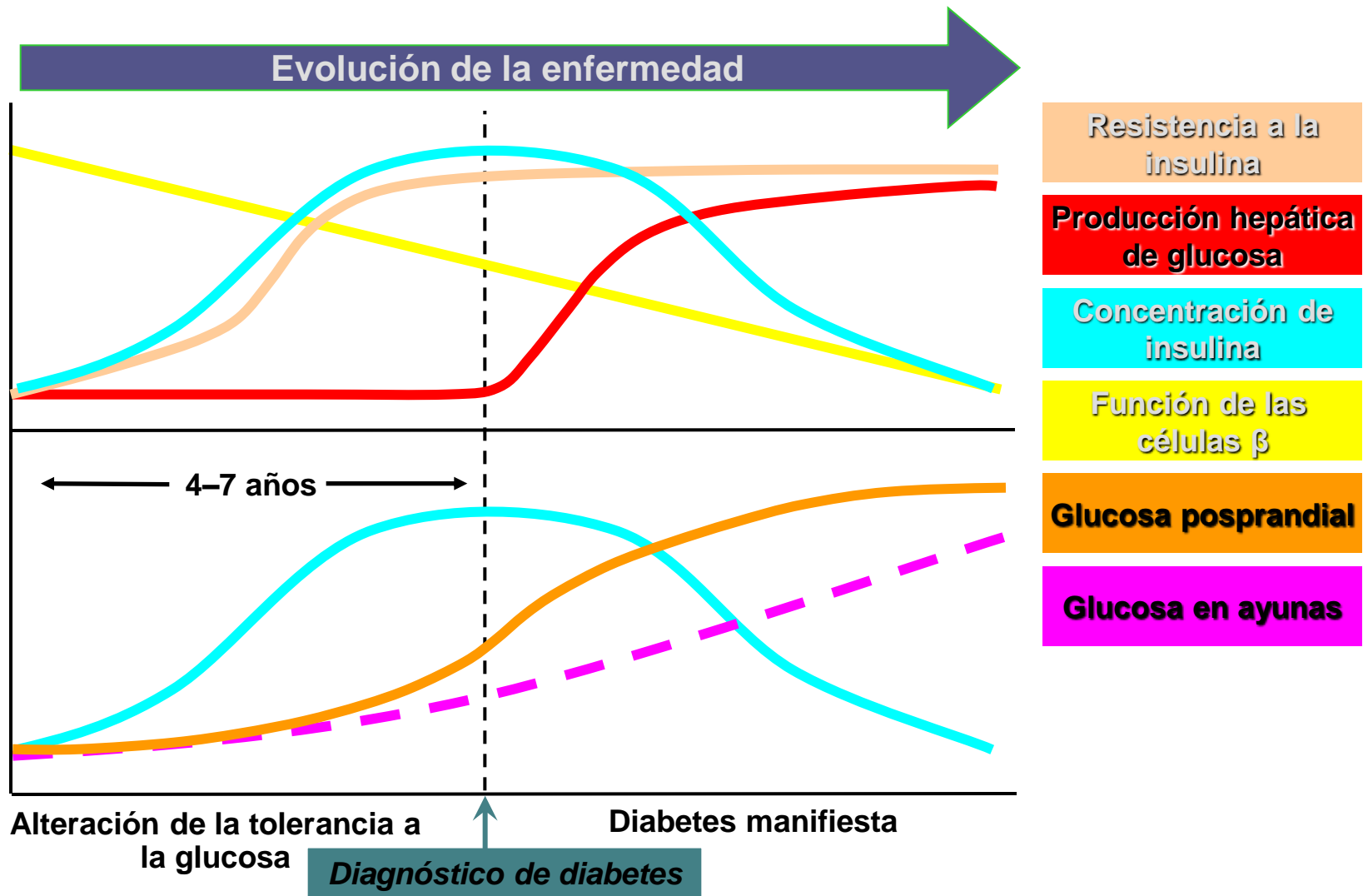
1. ¿Cuándo insulinar?



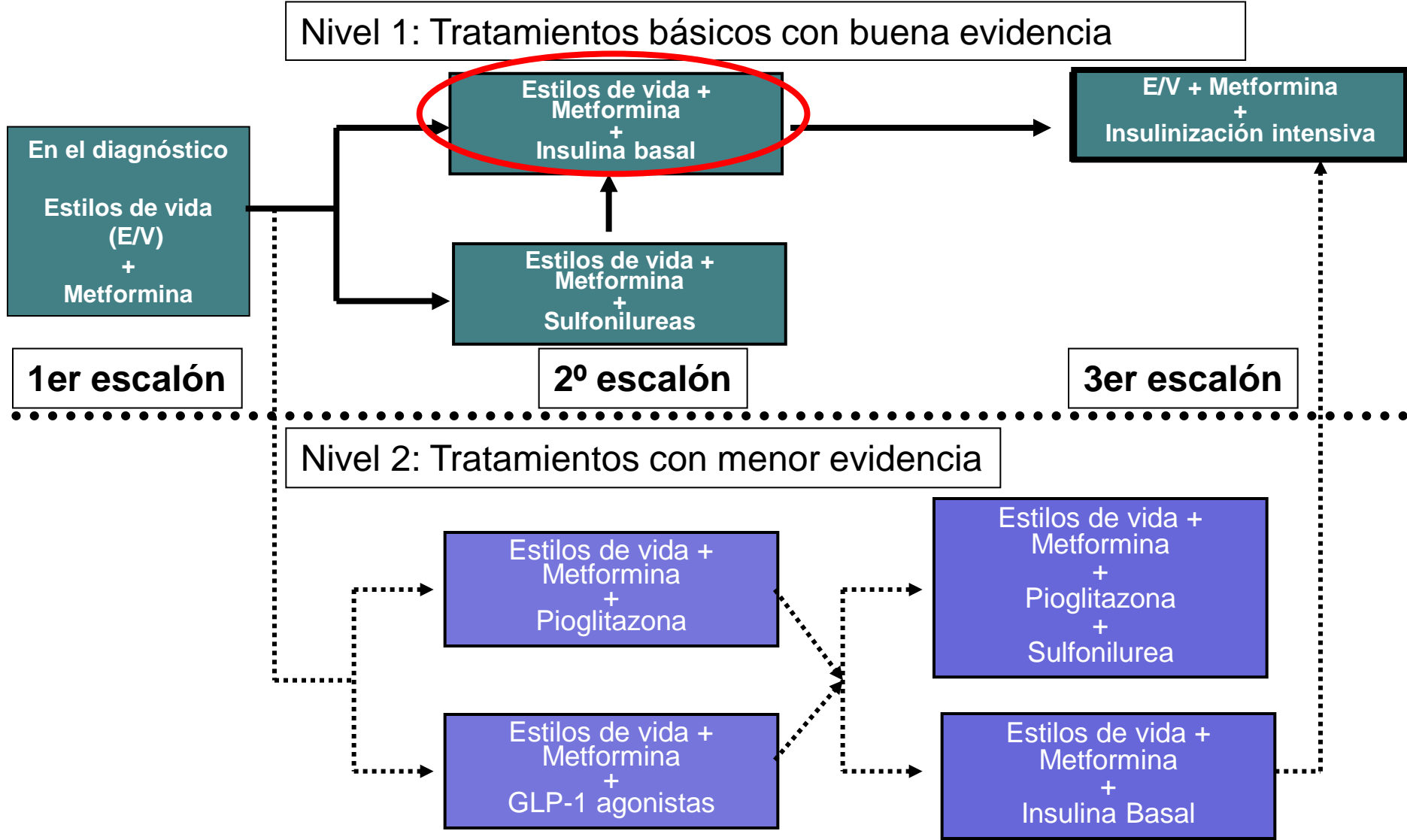
**Insulinización al
Diagnóstico**

**Insulinización en el
Seguimiento**

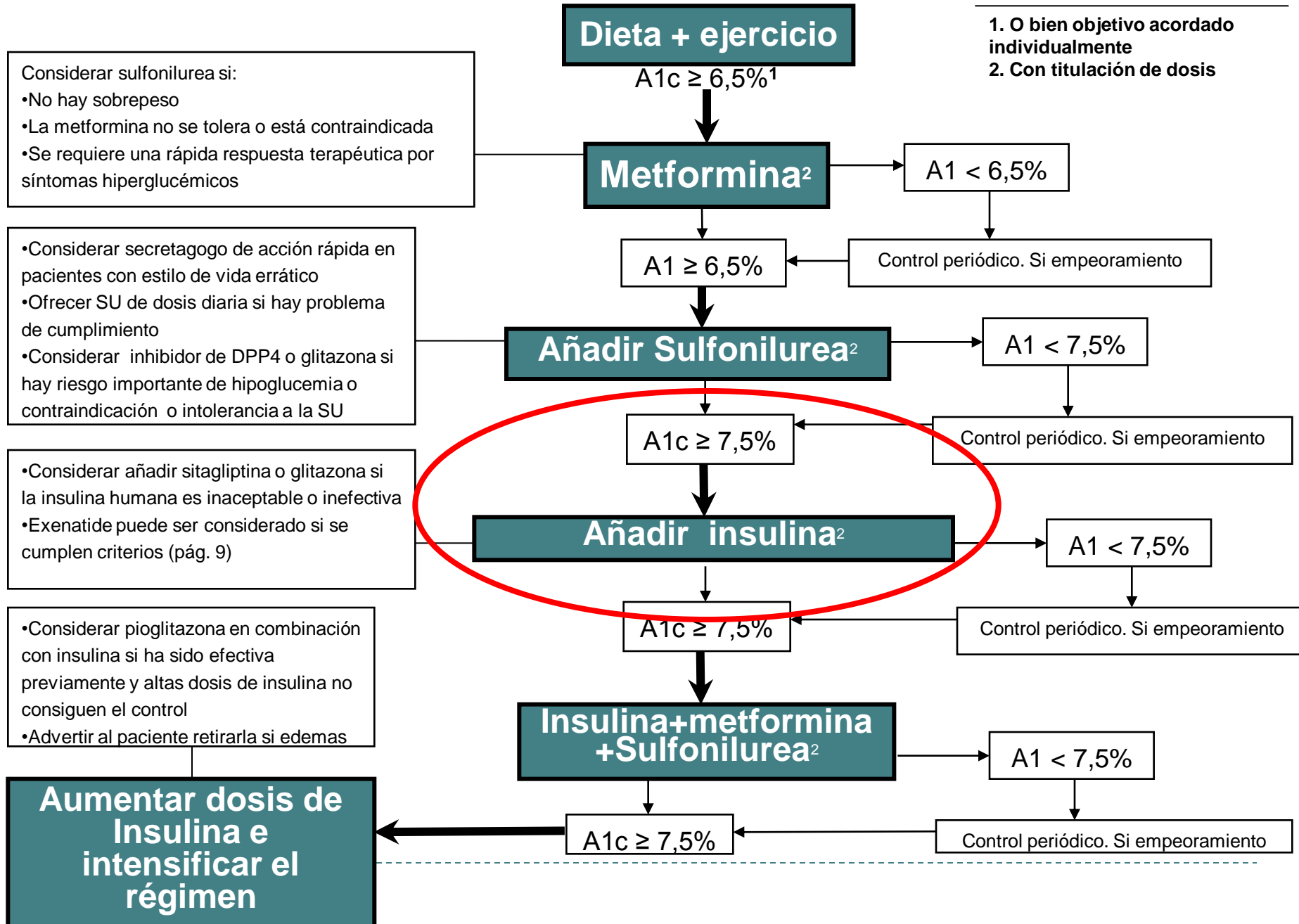
Desarrollo y evolución de la DM2



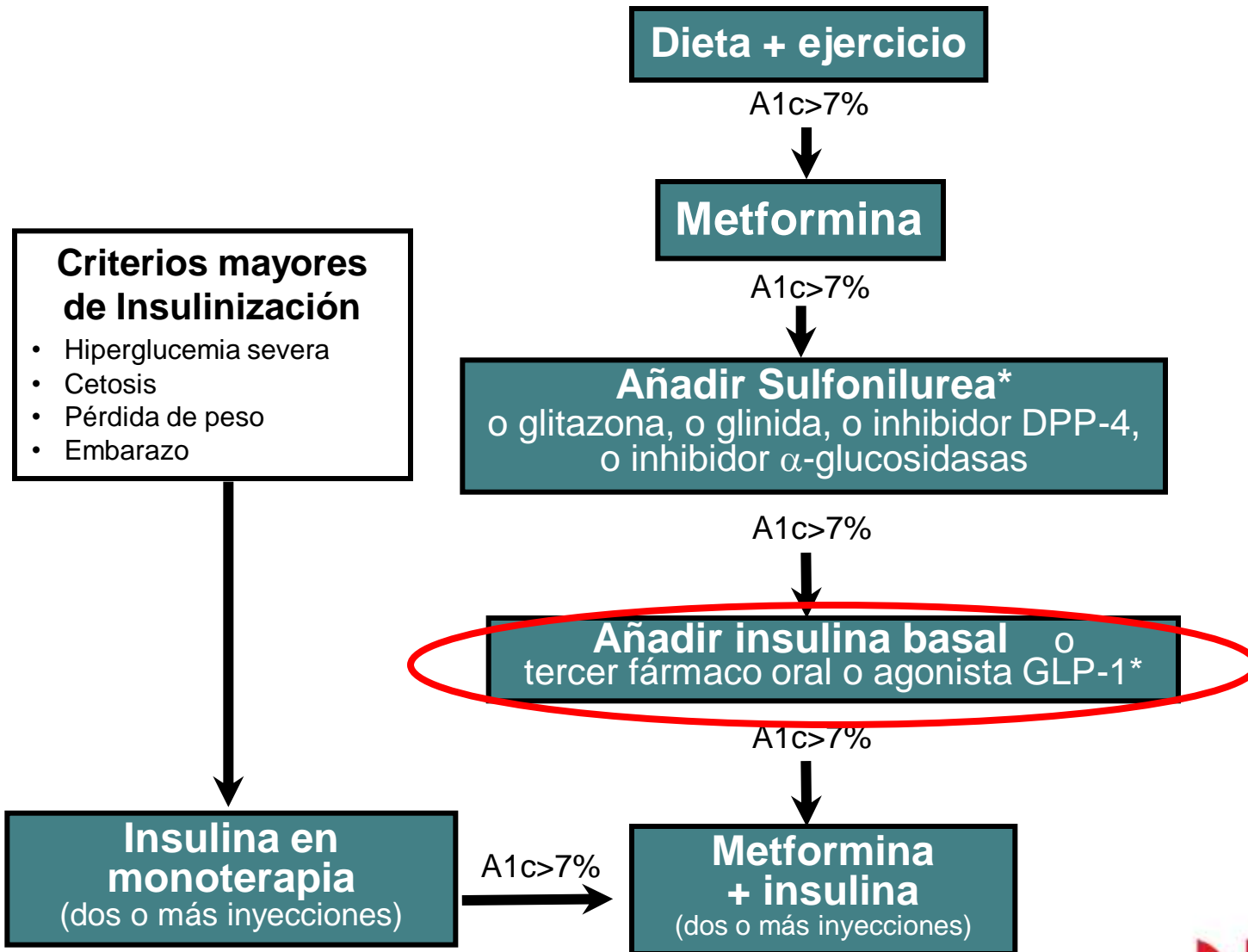
Algoritmo de tratamiento DM2 ADA/EASD 2010



Algoritmo de tratamiento DM2 - NICE 2009



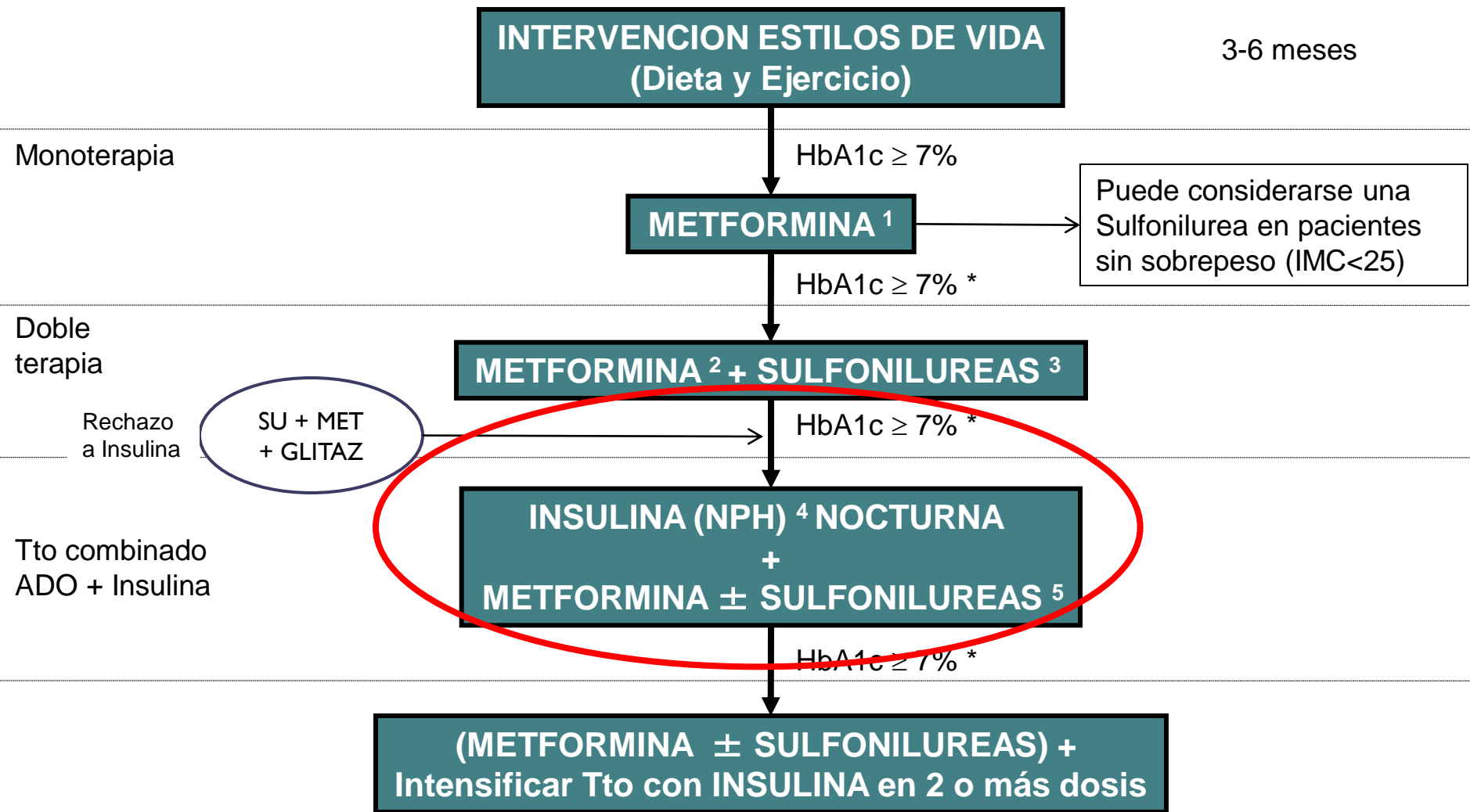
Algoritmo tratamiento de DM2. GEDAPS 2009



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/m²

Guía Ministerio Sanidad 2008



1- Si intolerancia a Metformina, utilizar Sulfonilureas

2- Si intolerancia a Metformina, utilizar Glitazonas (preferentemente Pioglitazona)

3- Si Sulfonilureas contraindicado o comidas irregulares, utilizar Glinidas (Repaglinida, Nateglinida)

4- Si hipoglucemias nocturnas, insulina análoga lenta (Glargina o Detemir)

5- Revisar la necesidad de continuar con sulfonilureas o de disminuir su dosis por el riesgo de hipoglucemias.

* La cifra de HbA1c ≥ 7 es orientativa

• El objetivo debe individualizarse en función del riesgo cardiovascular, comorbilidad, esperanza de vida y preferencias de los pacientes

Algoritmo de la Sociedad Española de Diabetes

Modificaciones del estilo de vida (MEV) (Dieta y ejercicio)

HbA1c 6,5 - 8,5 %

HbA1c > 8,5 %

Si existe intolerancia o contraindicación valorar:

- 1.- SU**
- 2.- Sitagliptina
- 3.- TZD
- 4.- Repaglinida
- 5.- inh. de las disacaridasas

Metformina

Asintomático

Hiperglucemia sintomática

Insulina + Metformina

No se alcanza el objetivo de HbA1c * en 3 meses

No se alcanza el objetivo de HbA1c * en 3 meses

Metformina +

SU ** o Glinida

IDPPIV

TZD

Insulina basal

Análogo GLPI***

No se alcanza el objetivo de HbA1c * en 3 meses

Metformina + Insulina basal

TRIPLE TERAPIA (MET+SU+TZD)

No se alcanza el objetivo de HbA1c * en 3 meses

Metformina + Insulinoterapia intensiva

* Objetivos de HbA1c

Menor de 75 años, sin complicaciones ni comorbilidades y menos de 10 años de evolución	6,5%
> 75 Años	7,5%
Con complicaciones o comorbilidades avanzadas	
> 10 años de evolución	

** Gliclazida o glibepirida

*** Si IMC > 35 Kg/m²

SU : Sulfonilureas

IDPPIV : Inhibidores de la dipeptidilpeptidasa IV

TZD : Tiazolidindionas

GLPI : Glucagon-like peptide I

Modificaciones del estilo de vida (MEV)

2. Pautas de insulina

Guia de inicio de insulinización

1. CUÁNDO
2. **CON QUÉ PAUTA DE INSULINA**
3. CONSEJOS AL PACIENTE AL INICIAR INSULINIZACIÓN

Algoritmo para la insulinización ADA/EASD 2010

Empezar con **I. intermedia** nocturna o
I. prolongada nocturna o por la mañana:
10 UI ó **0,2 UI/Kg**

Hacer autoanálisis diariamente y aumentar la dosis **2 UI cada 3 días** hasta niveles de **GA en rango objetivo** (70-130 mg/dl); se puede aumentar la dosis en incrementos mayores, v.g. 4 UI cada 3 días si $GA > 180$ mg/dl

Si hipoglucemia o
GA < 70 mg/dl
reducir la dosis
nocturna ≥ 4 UI o 10%
si dosis > 60 UI

Hb A1c $\geq 7\%$
en 2-3 meses

No

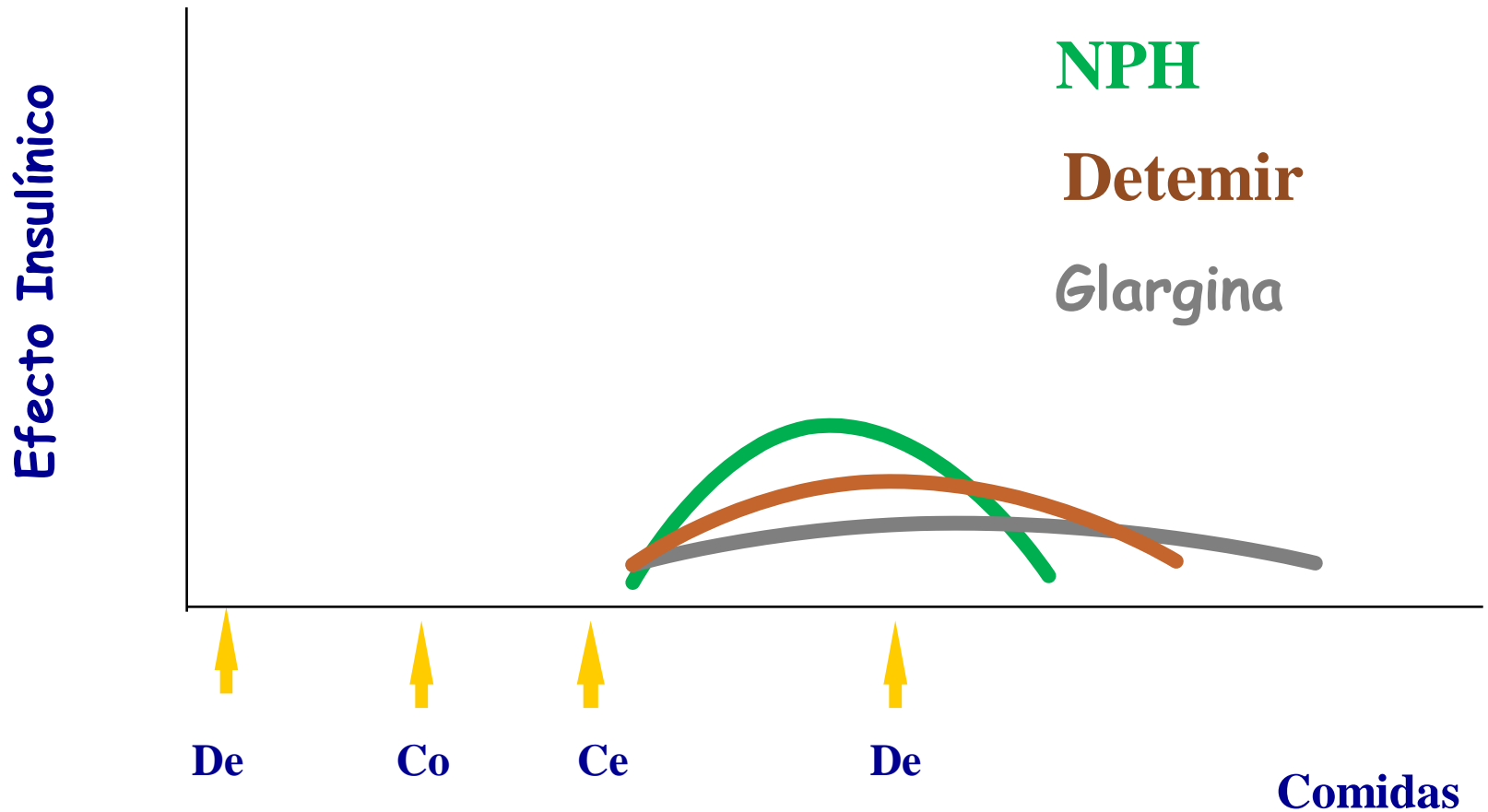
Continuar la pauta
Hb A1c cada 3 meses

-
- ▶ La mejor opción, **cuando se produce el fallo secundario de los fármacos orales**, es añadir una dosis de insulina nocturna.

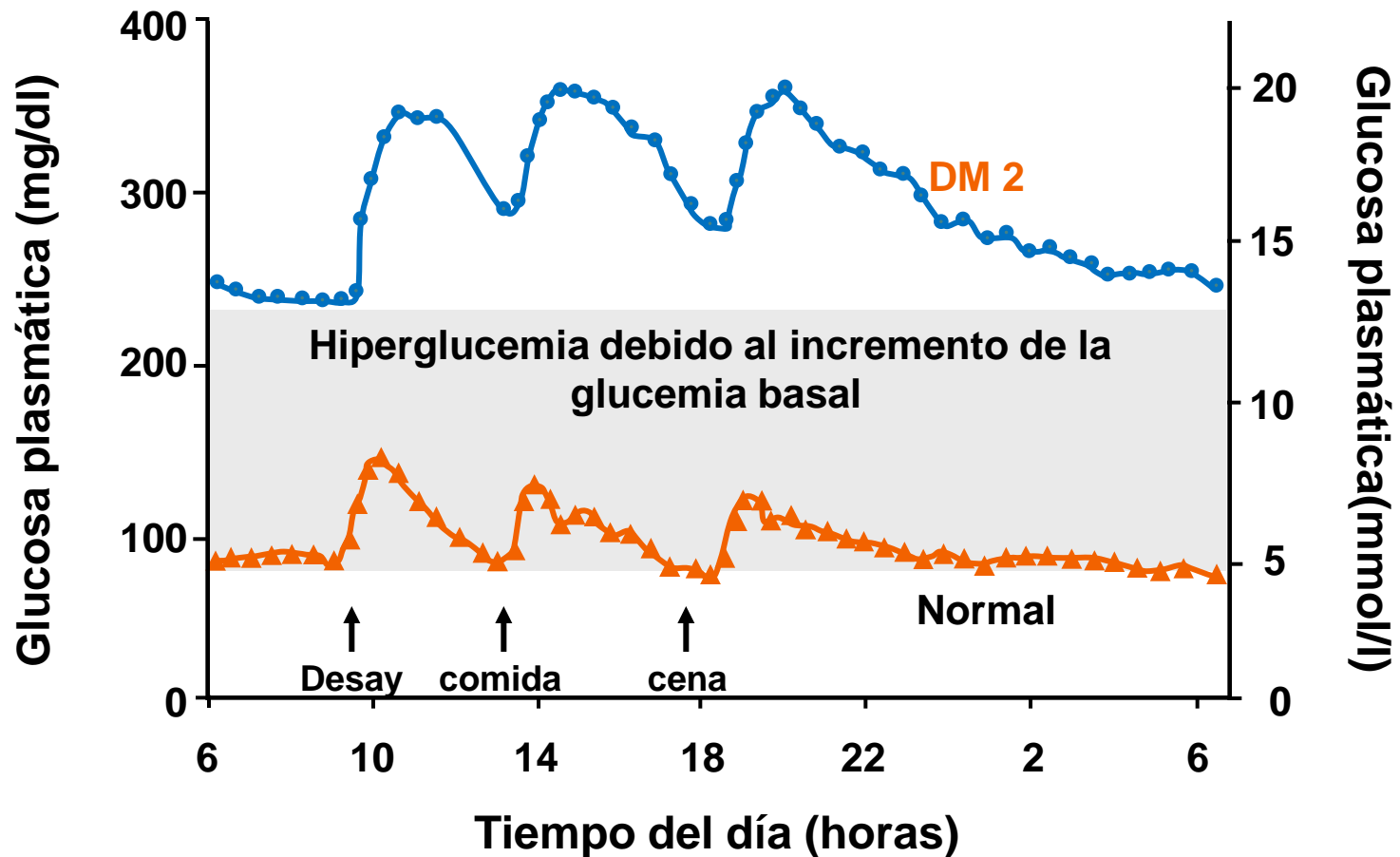


- ▶ Fundamento fisiopatológico: la **dosis única de Insulina basal, al acostarse** (*bedtime*) reduce la producción hepática nocturna de glucosa y disminuye la hiperglucemia basal.
- ▶ **Reducción de la HbA1c**: similar o mayor al tratamiento con dos o más dosis de insulina.
- ▶ **El aumento de peso y las hipoglucemias son menores** que con la insulinización en monoterapia. Esta pauta no precisa administrar un suplemento de HC antes de acostarse.

Pauta de 1 dosis de insulina basal al acostarse

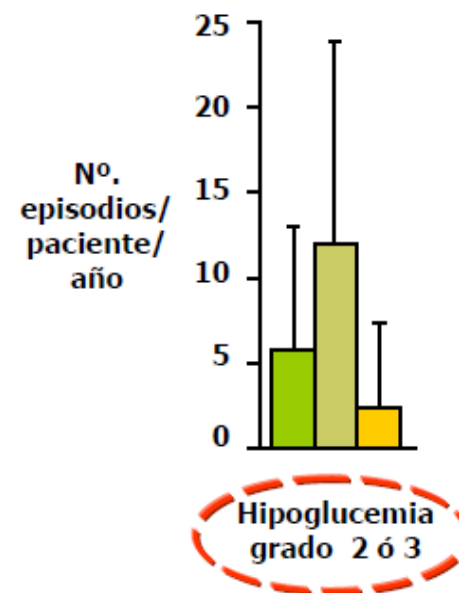
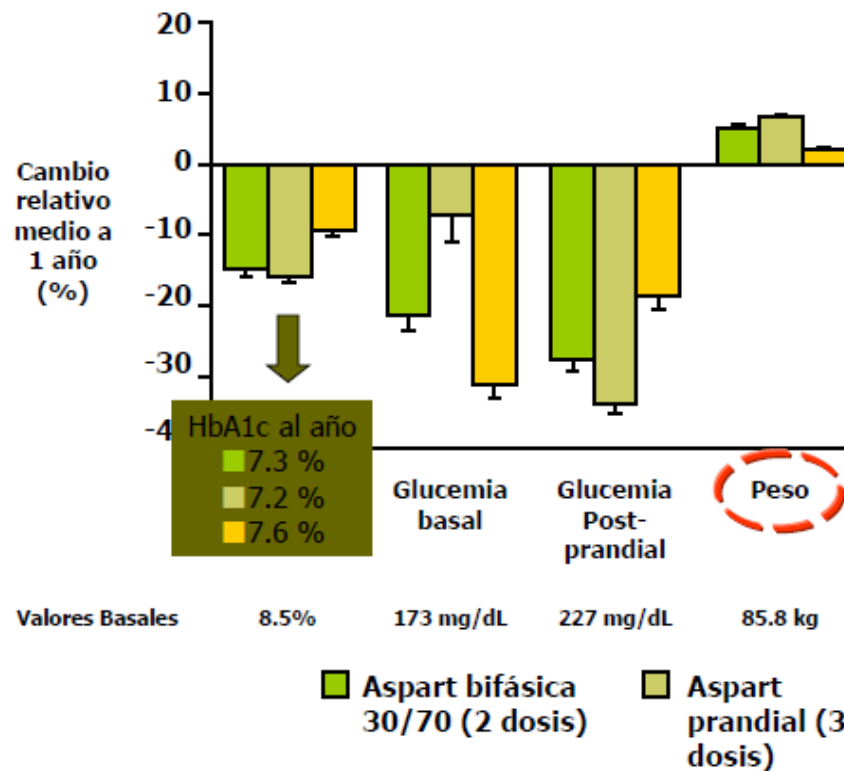


El tratamiento de la hiperglucemia basal descende el perfil glucémico de 24 h.



Polonsky et al. NewEngl Med 1988;318:1231-9

Estudio 4-t: adicción de insulina basal, prandial o bifásica 30/70 al tratamiento con metformina y sulfonilureas en DM2

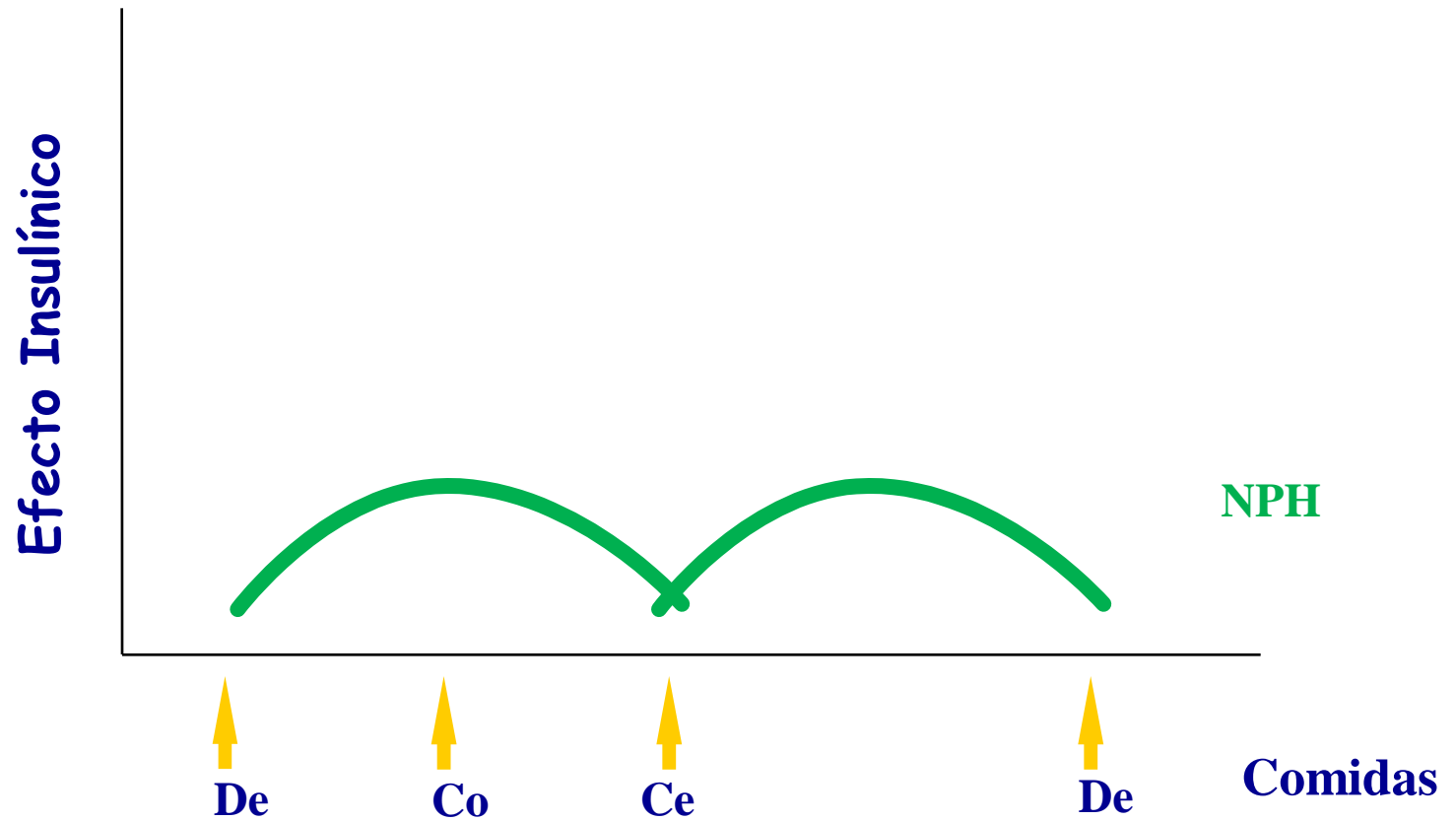


Estudio 4t: resumen de resultados

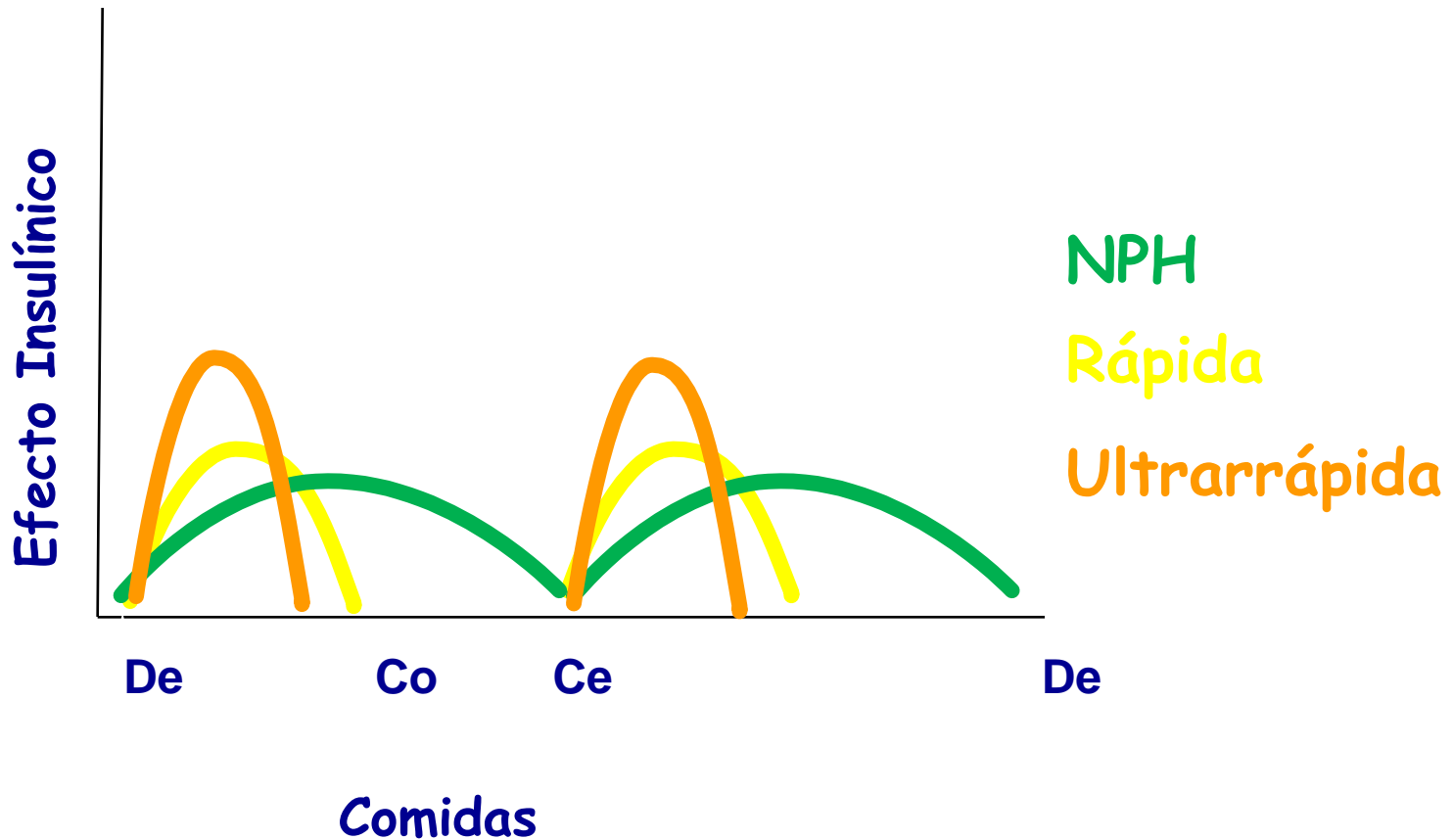
	Bifásica	Prandial	Basal
HbA _{1c} media alcanzada	+	+	+
Objetivo HbA _{1c} alcanzada	+	++	++
Glucemia media alcanzada	+	++	++
Menos hipoglucemias	++	+	+++
Menor ganancia peso	+	+	++
Menor incremento perimetro cintura	+	+	++

N Engl J Med 2009;361:1736-47

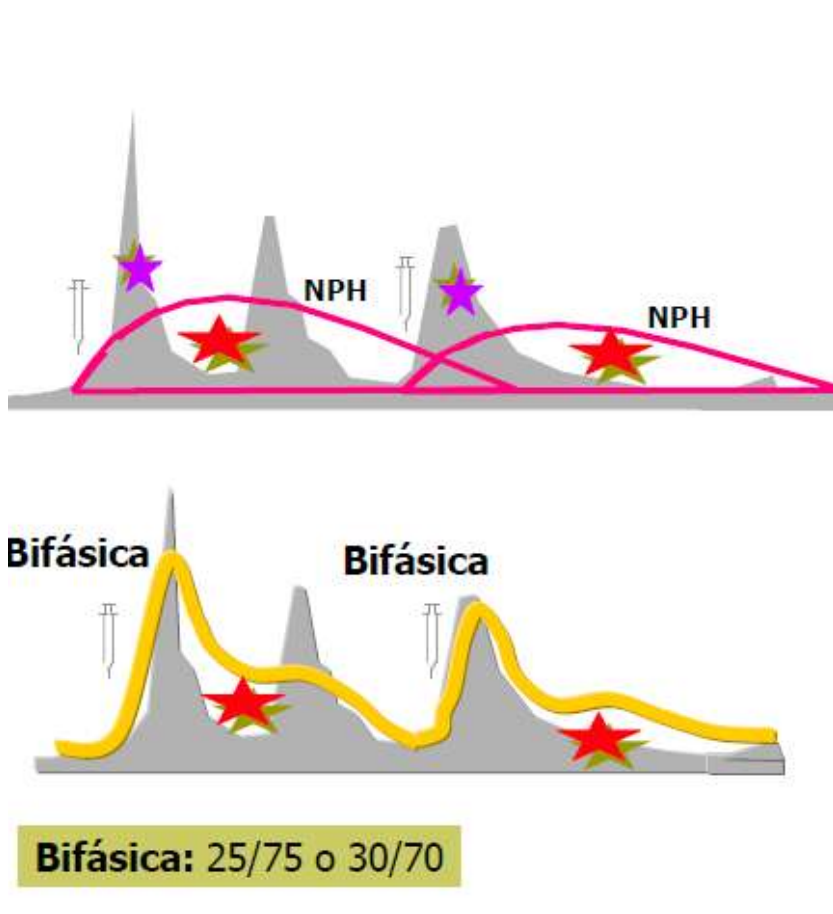
Otra pauta de inicio posible: 2 dosis de NPH





Otra pauta de inicio posible: 2 dosis de mezcla



Desventajas de estas pautas de dos dosis



- Riesgo de hiperglucemia postprandial. 

- Riesgo de hipoglucemia preprandial y nocturna 

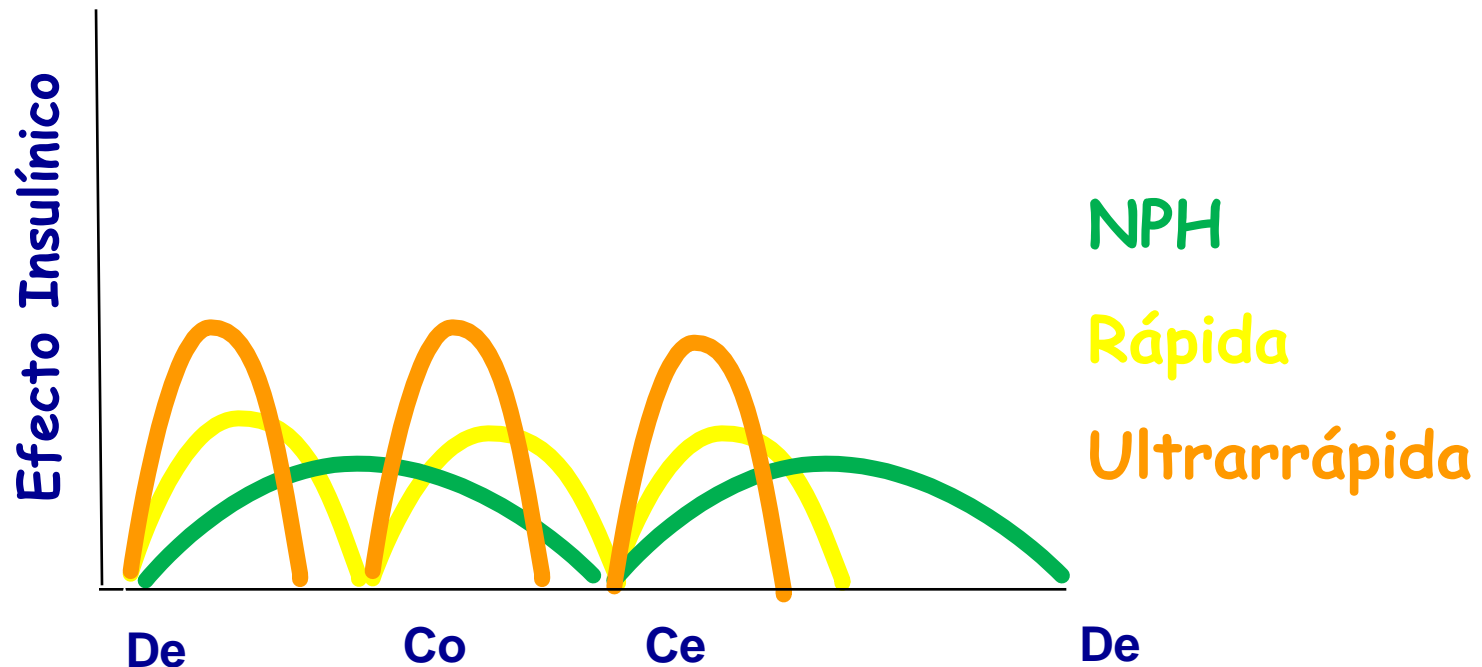
- Se necesitan suplementos de hidratos de carbono

- Mayor ganancia de peso

- Dos pinchazos

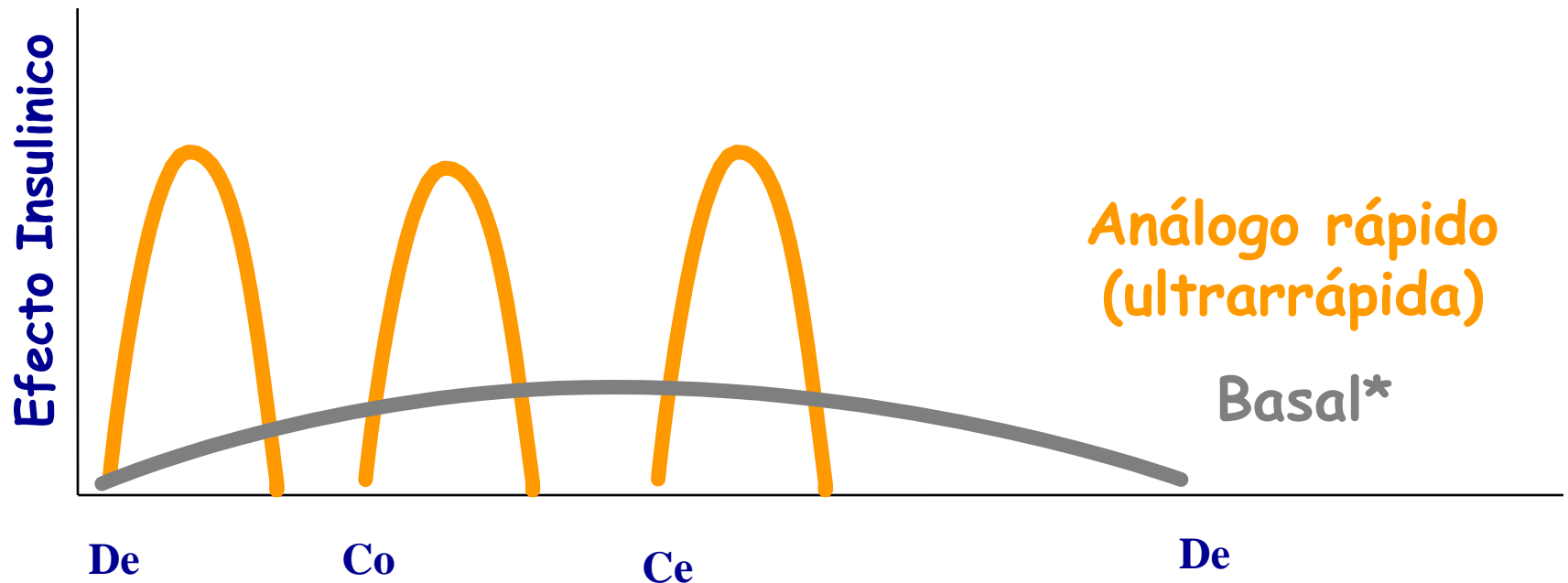
Otras pautas de inicio posibles

- 2 dosis de NPH + 3 dosis Rápida/Ultrarrápida
- 3 dosis de mezcla



Otras pautas de inicio posibles

Pauta bolus-basal (**4** inyecciones)



*La basal puede ponerse por la mañana o por la noche

3. Consejos al insulinar

Guia de inicio de insulinización

1. CUÁNDO
2. CON QUÉ PAUTA DE INSULINA
3. **CONSEJOS AL PACIENTE AL INICIAR INSULINIZACIÓN**



▶ **Primer día:**

- ▶ Empatizar, aclarar conceptos, eliminar temores.
- ▶ Explicar/Recordar síntomas de **hipoglucemia** y como corregirla.
- ▶ Revisar el material para la insulinización.
- ▶ Glucemia capilar (por el paciente).
- ▶ Pauta de autoanálisis.
- ▶ Administración de la primera dosis.

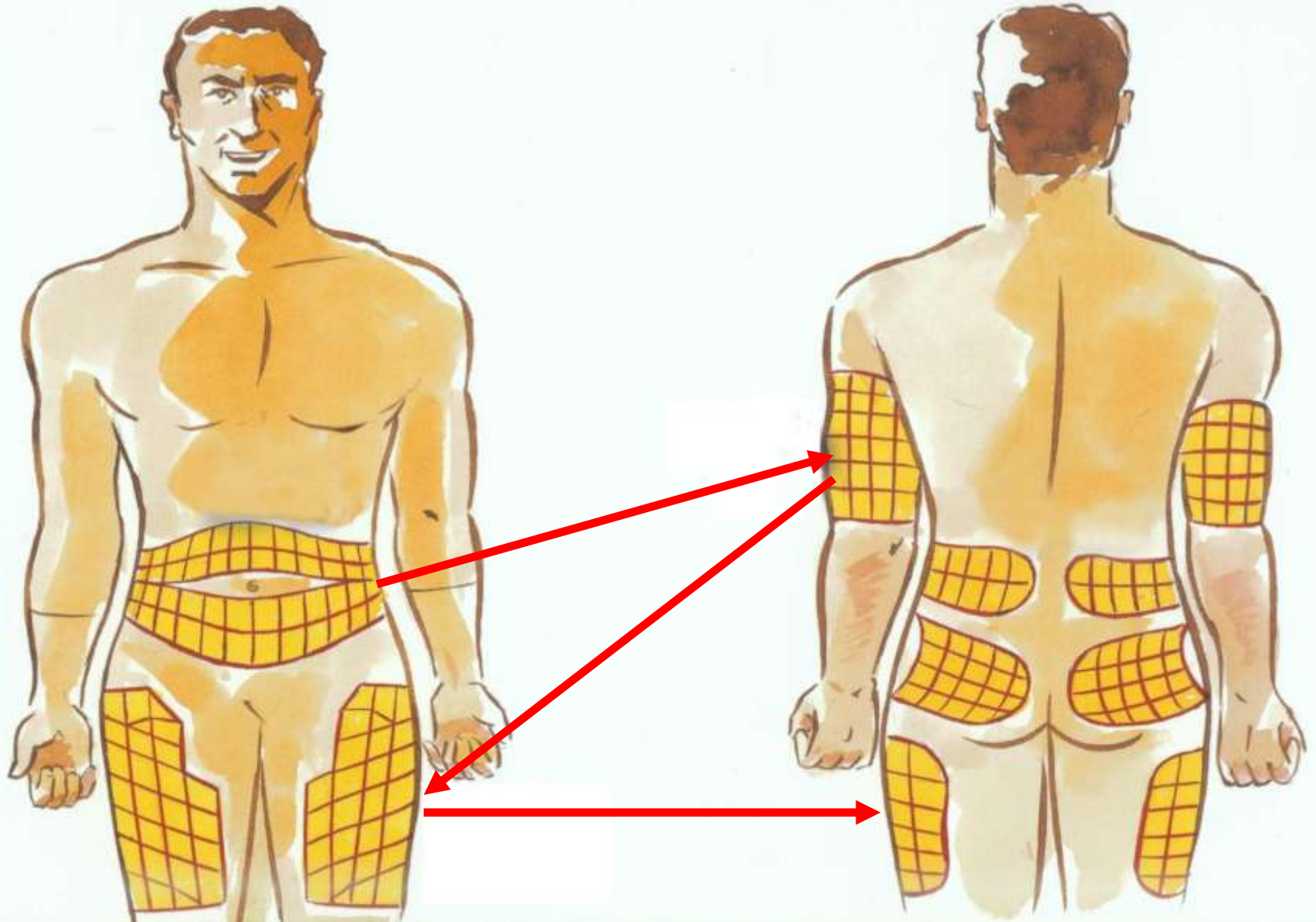
▶ Segundo día:

- Revisar contenidos del primer día.
- Preguntar por **hipoglucemias**.
- Evaluar libreta de autoanálisis y ajustar la dosis.
- Enseñar técnica de la inyección.
- Auto-administración de la dosis.
- Evaluar plan dietético.

▶ 3° a 5° días:

- ▶ Revisar los contenidos y técnicas.
- ▶ Profundizar conocimientos dietéticos (horario, número ingestas, suplementos...)
- ▶ Conservación y transporte de la insulina.
- ▶ Reutilización del material

Consejos al paciente al iniciar insulinización



Zonas de inyección

▶ Factores que modifican la absorción

- **Lugar** de la inyección (absorción de + a - rápida): abdomen, brazos, piernas, glúteos.
- **Lipodistrofia u obesidad**: Enlentecen la absorción.
- **Profundidad**: Más profunda=más rápido.
- **Temperatura** del cuerpo: Más calor=más rápido.
- **Ejercicio** o masaje de la zona: mayor absorción.
- **Factores sistémicos**: hipoglucemia y tabaco reducen absorción.
- **Variaciones** inter e intraindividuales.

Autoanálisis



Autoanálisis

- Es la determinación por el propio paciente en su domicilio de las concentraciones de glucosa en sangre capilar, glucosa y/o cuerpos cetónicos en orina.
- La realización de autoanálisis es un herramienta útil para sensibilizar, educar y motivar al paciente en el control de su diabetes.
- El autocontrol capacita a la persona con diabetes para ajustar el tratamiento.

Indicaciones

- Prevenir y detectar descompensaciones agudas: hipoglucemias e hiperglucemias graves
- No haber conseguido los objetivos de control y antes de plantearse un cambio de escalón terapéutico.
- Ajustar el tratamiento en función de los cambios de estilo de vida. Por parte del médico o el propio paciente.

Indicaciones (cont.)

Consenso ADA-EASD 2006

- La automonitorización de la glucemia es importante para ajustar o añadir nuevas medicaciones y, en particular, para titular las dosis de insulina
- Los regímenes de ADO que no incluyen SU y, por tanto, no son susceptibles de causar hipoglucemias, generalmente no requieren automonitorización.
- La terapia con insulina requiere monitorización más frecuente.

Recomendaciones CAM 2009

Insulinizados

Recomendaciones	
DM 1 o 2 en fase de ajuste*	Hasta un perfil completo (6 puntos) de forma diaria, incluyendo cada 3 días el punto nocturno.
DM 1 o 2 (con múltiples dosis de insulina) en fase estable**	3 ó 4 controles al día.
DM 2 con una sola dosis de insulina y por encima de objetivos de control glucémico	2 controles al día.
DM 2 con una sola dosis de insulina y dentro de objetivo glucémico	1 control al día.
Diabético con infusión continua subcutánea de insulina (ICSI)	Entre 4 y 7 monitorizaciones al día. Estos pacientes requieren seguimiento hospitalario.
Diabético en edad pediátrica	En general de 3 a 7 determinaciones al día. Estos pacientes requieren seguimiento hospitalario.
Diabetes gestacional	Tres determinaciones preprandiales diarias y tres posprandiales en días alternos, con una determinación nocturna según necesidades.
Durante enfermedades intercurrentes como infecciones, diarreas o fiebre	Incrementar el número de controles.
Pacientes conductores	Se aconseja monitorización de glucemia antes del inicio del viaje y a intervalos regulares si se trata de un viaje largo.

Recomendaciones CAM 2009

No insulinizados

DM 2 en pacientes que NO SIGUEN un plan de educación sanitaria integral

No se recomienda.

DM 2 en pacientes que SIGUEN un plan de educación sanitaria integral

DM 2 con fármacos secretagogos* en fase de ajuste

Desde 2 perfiles semanales hasta 2 determinaciones al día.

DM 2 con fármacos secretagogos que puedan producir hipoglucemia en fase estable

Desde un perfil semanal hasta una determinación al día.

DM 2 tratados con hipoglucemiantes orales que no sean sulfonilureas ni metiglinidas

Al INICIO del TRATAMIENTO:
Un perfil semanal (6 puntos) permaneciendo en esta situación hasta que el personal sanitario considere que el paciente ha comprendido la estrategia del tratamiento, o retomándola cada vez que juzgue necesario un refuerzo como estrategia de formación

Diabetes en tratamiento con dieta

No se recomienda

Durante enfermedades intercurrentes como infecciones, diarreas o fiebre

Incrementar el número de controles

* Fármacos secretagogos que puedan producir hipoglucemia: Sulfonilureas, metiglinidas (Repaglinida, Nateglinida).

Material y técnica de autoanálisis

■ Materiales:

- ✓ Agua y jabón
- ✓ Algodón o celulosa.
- ✓ Tiras reactivas.
- ✓ Dispositivo de punción:
 - Lancetas.
 - Automáticos.
- ✓ Medidor de glucosa:
 - Reflectómetro.



Material y técnica de autoanálisis (cont.)

■ **Técnica:**

- ✓ Lavar las manos con agua y jabón, **no usar alcohol.**
- ✓ **Colocar las tiras** reactivas en el aparato medidor y las lancetas en el dispositivo automático.
- ✓ **Pinchar** la cara lateral de las falanges distales de los dedos de las manos tras masaje.
- ✓ Presionar ligeramente el dedo hasta obtener una gota de sangre suficiente.
- ✓ Depositar o **acercar la gota** a la zona de reacción.
- ✓ **Esperar el resultado.**

Material y técnica de autoanálisis (cont.)

■ Errores relacionados con la técnica:

✓ **Muestra de sangre insuficiente:**

- Falta de masaje previo.
- La lanceta no atraviesa la piel.

✓ **Falta de higiene** de la piel

✓ Problemas con las **tiras reactivas:**

- Código incorrecto.
- Tiras caducadas.
- Conservación del material inadecuadamente.

✓ Problemas con el **medidor:**

- Medidor mal colocado (mantenerse sobre una superficie plana.)
- Batería agotada.

Ajustes de la pauta de insulina



Ajustes de la pauta de insulina

■ **Prioridades:**

- ✓ **Corregir la hipoglucemia** (sobre todo si es nocturna).
- ✓ Corregir la **hiperglucemia mantenida global**.
- ✓ Corregir la **hiperglucemia basal** (en ayunas).
- ✓ Corregir la hipo o hiperglucemia **puntuales** (media mañana, nocturna...).

Ajustes de la pauta de insulina (cont.)



- **Antes de cambiar la dosis, comprobar:**
 - ✓ La alteración persiste **más de 3 días**.
 - ✓ El **cumplimiento de la dieta** es aceptable y no hay omisiones (suplementos).
 - ✓ El **ejercicio físico** es regular.
 - ✓ Las **técnicas de autoanálisis e inyección** son correctos.
 - ✓ Se respeta el intervalo inyección-ingesta (si se requiere).

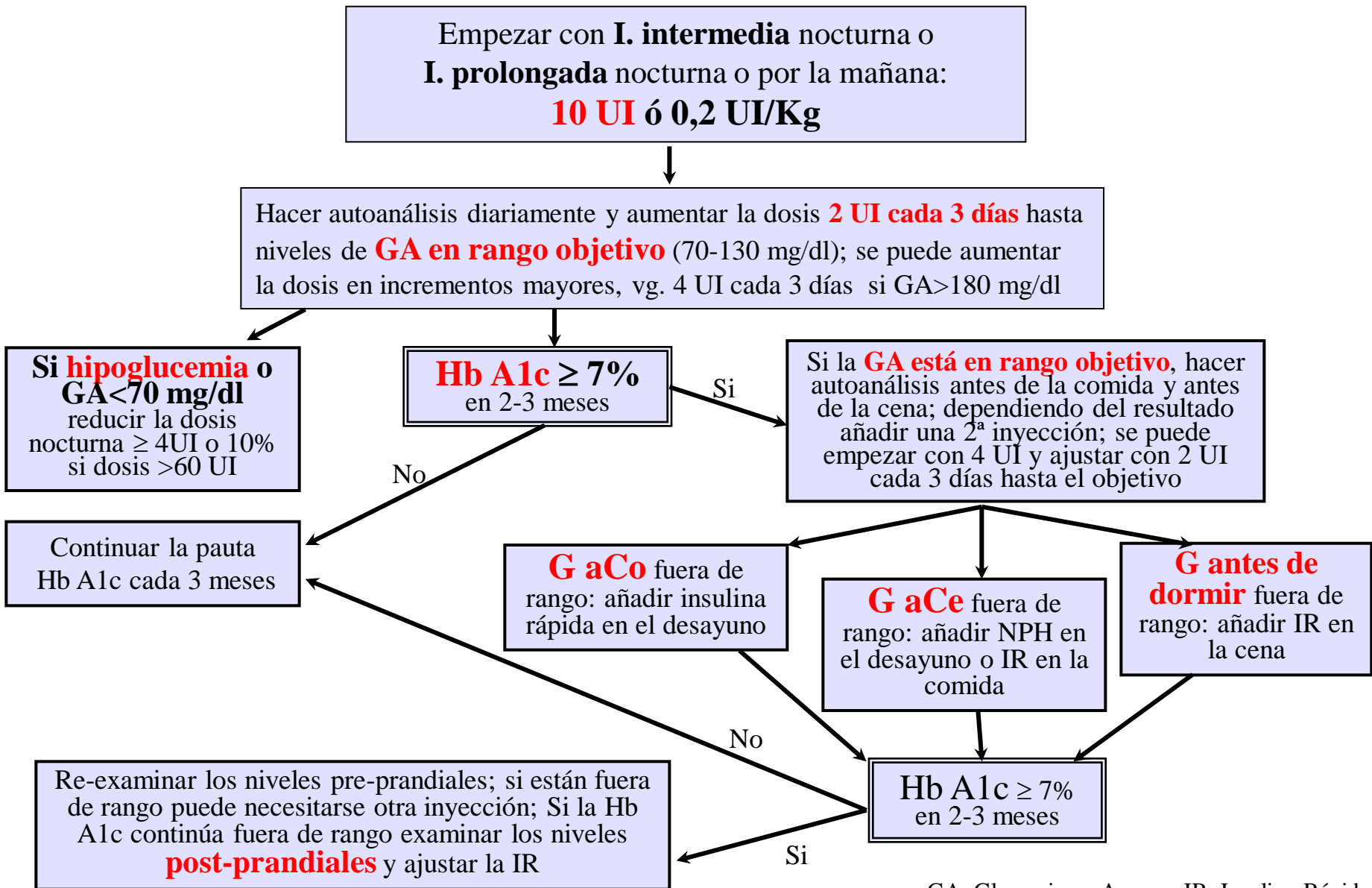
Ajustes de la pauta de insulina (cont.)

■ Recomendaciones:

- ✓ Modificar **sólo una de las dosis** cada vez.
- ✓ El cambio de dosis **no será superior a 2-4 UI.**
- ✓ **Esperar 3-4 días** antes de valorar el resultado del cambio.
- ✓ **Intensificar el autoanálisis** en los momentos afectados por la variación de la dosis.



Algoritmo de insulinización ADA/EASD 2006



Ajustes de la pauta de insulina (cont.)

Cambio de NPH a Lantus

1 NPH

Dosis inicial de **Lantus**=
100% de la dosis de NPH

2 NPH al dia

Dosis inicial de **Lantus**=
Dosis total de NPH
Reducida en un 20-30%

Ajustes de la pauta de insulina (cont.)

Cambio de basal a mezcla

1 Basal

2 Basales

Dosis: ↑ 20%
60% - 0 - 40%

2 Mezclas

Mantener dosis

- **Suspender secretagogos**
- **Dosificar: desayuno y cena**

- **Dosificar: desayuno y cena**

Tratamiento combinado: ¿Insulina con pastillas?



Sulfonilurea	Metformina	Dos ó más fármacos	
↓ 1-2%	↓ 1-2%	↓ 0.5 - 2%	NPH nocturna
Similar a NPH, con mayor coste			Glargina / Detemir

Tratamiento combinado

- Cuando con la dieta, las modificaciones del estilo de vida y la monoterapia con fármacos orales a dosis máximas no se alcanza los objetivos de control debe iniciarse el **tratamiento combinado**.
- La **mayoría de los pacientes, con el tiempo, precisarán de asociaciones farmacológicas** para alcanzar los objetivos de control.
- La terapia combinada puede realizarse mediante:
 - La asociación de **dos** (o incluso **tres**) fármacos orales
 - La asociación de fármaco oral e insulina.
 - La asociación de fármaco oral y exenatida, si **IMC>35**.

- La mejor opción, **cuando se produce el fallo secundario de los fármacos orales**, es añadir una dosis de insulina nocturna.



- Fundamento fisiopatológico: la dosis de **NPH al acostarse** (*bedtime*) reduce la producción hepática nocturna de glucosa y disminuye la hiperglucemia basal.
- **Reducción de la HbA1c**: similar o mayor al tratamiento con dos o más dosis de insulina.
- **El aumento de peso y las hipoglucemias son menores** que con la insulinización en monoterapia. Esta pauta no precisa administrar un suplemento de HC antes de acostarse.

a. Metformina + Insulina

- En paciente tratados con metformina y con mal control metabólico, es posible la adición de insulina nocturna.
- Es de elección en el diabético obeso, en el que proporciona un **mejor control que** el obtenido con **dos dosis de insulina**, con **insulina + SU**, o con **metformina + SU**.
- No es preciso modificar la dosis de metformina.

b. Sulfonilureas + Insulina

- En paciente tratados con sulfonilureas y con mal control metabólico, la dosis nocturna de insulina consigue un **control similar al obtenido con dos dosis de insulina** y tiene una **mejor relación coste-efectividad**, con **menor aumento de peso** y **menos hipoglucemias**.
- Si el paciente toma dosis máximas de sulfonilureas parece prudente disminuir/suspender la de antes de la cena.

c. Insulina + otros fármacos

- La asociación de **acarbosa + insulina** es cara, poco efectiva y con efectos secundarios.
- La asociación de **glitazonas + insulina** es una alternativa cara y con riesgo de efectos secundarios (edemas, ICC)
- La asociación de **insulina + inhibidores de DPP-4**, está aprobada solo con sitagliptina.
- La asociación **glinida + insulina** carece de indicación en ficha técnica, aunque algunos estudios¹ comprueban su eficacia.
- La asociación **análogos GLP-1 + insulina** aún no está autorizada.

1. Yamada S, Watanabe M, Funae O et al. Effect of combination therapy of a rapid-acting insulin secretagogue (glinide) with premixed insulin in type 2 diabetes mellitus. *Intern Med* 2007;46(23):1893-7.

Conclusiones:

¡Insulina con pastillas!

- En el paciente tratado **con dos ó más fármacos orales**, la opción con más experiencia es **mantener la metformina** y suspender los demás, pero es **posible mantenerlos todos**, ó el más potente, si no tomaba metformina.
- También es posible **añadir un fármaco oral a un paciente previamente insulizado** que no alcance sus objetivos de control.

Complicaciones de la insulinoterapia



COMPLICACIONES DE LA INSULINOTERAPIA

1. No Inmunológicas:

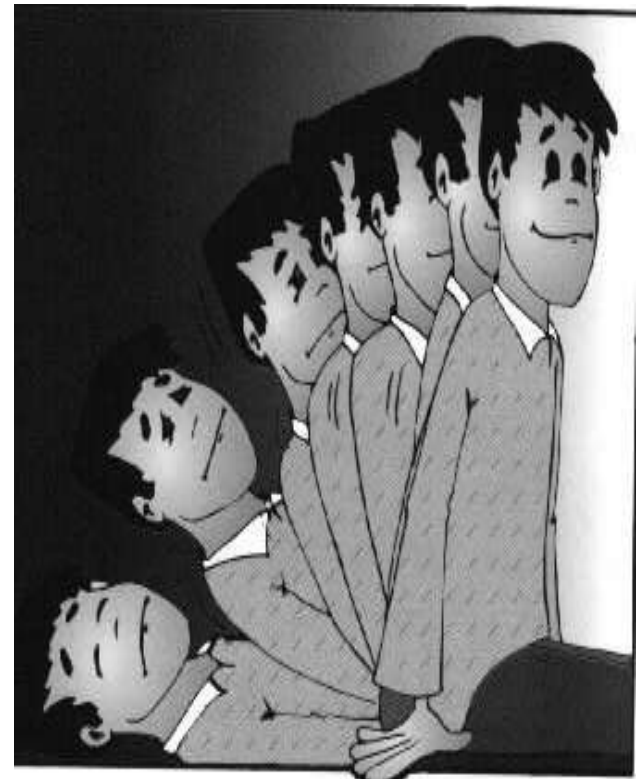
- Hipoglucemia
- Aumento de peso
- Lipodistrofia hipertrófica
- Abscesos
- Edema insulínico , Presbiopía
- Otras

2. Inmunológicas:

- Alergia insulínica
 - -Local
 - -Sistémica
- Lipodistrofia atrófica
- Resistencia insulínica (IgG)

Hipoglucemia

- **Complicación más frecuente**
- **Hipoglucemia exógena o por el tratamiento**
- **< 60 mg/dl (glucosa plasmática); < 50 mg/dL (glucosa capilar)**
- **DM tipo 2 < DM tipo 1**
- **Más frecuente en la terapia intensiva. A mayor control, más riesgo de hipoglucemias (UKPDS)**



Desencadenantes de hipoglucemia

- **Ingesta inadecuada en cantidad y horario**
- **Cambios en la farmacocinética de la insulina (aumento de la absorción, presencia de anticuerpos antiinsulina)**
- **Ejercicio no regulado**
- **Disminución de las necesidades de insulina**
- **Consumo de alcohol o drogas (aas, beta bloqueantes).**

Estudio DCCT: prevalencia de hipoglucemias

3788 Episodios de HG severas

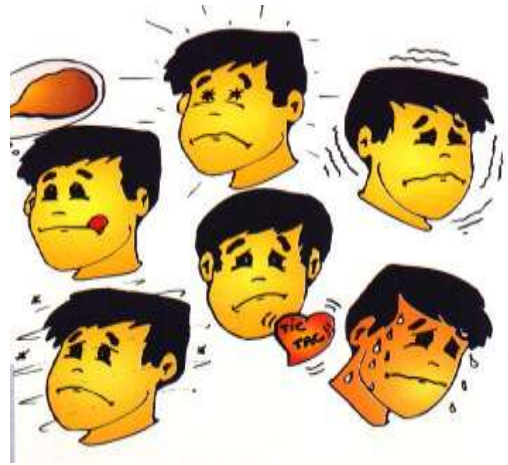
1027 asociadas a convulsiones o coma

Tasa total:

- **61,2/100 pacientes/año por T. intensiva**
- **18,7/100 pacientes/año por T. convencional**

RR.: 3,28

Hipoglucemias, síntomas



Triada de Whipple:
- síntomas hipo
- hipo bioquímica
- corrección con TTo

ADRENÉRGICOS

Cosquilleos
Sudoración
Temblor
Ansiedad
Palpitaciones
Sensación de calor
Hambre

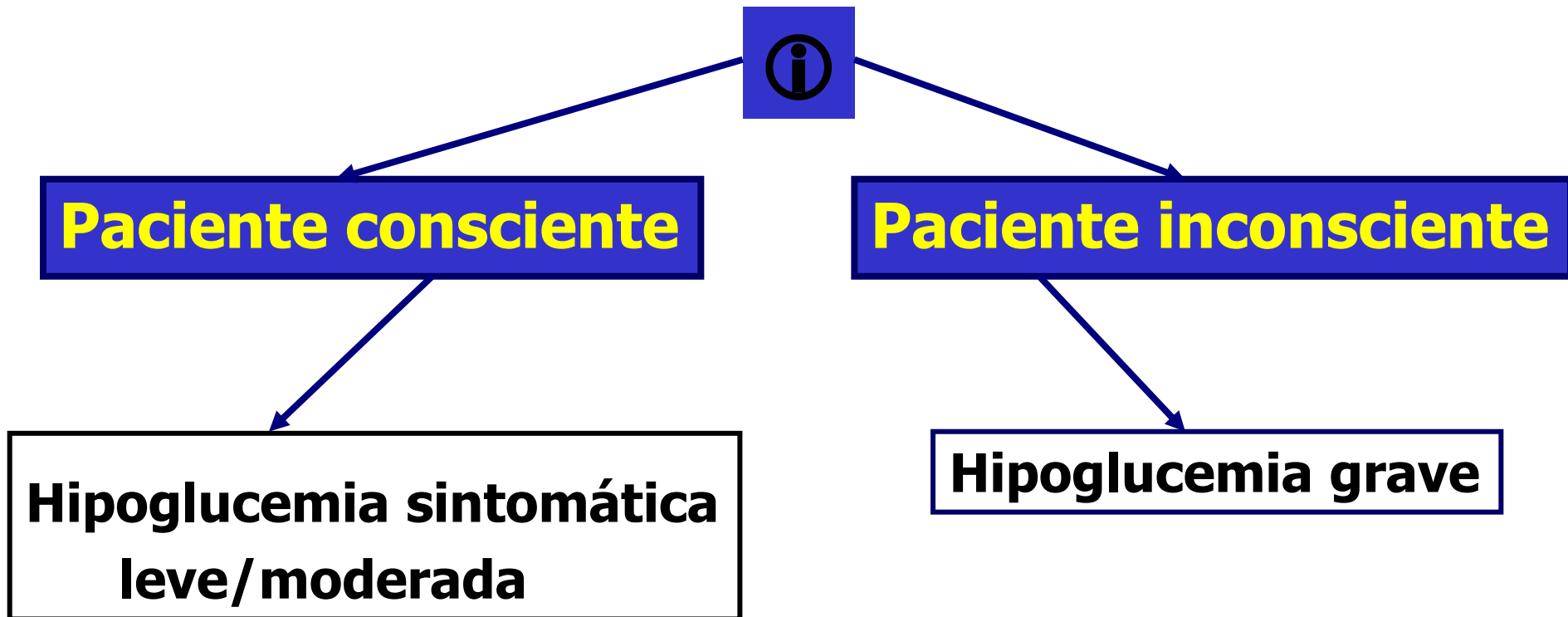
NEUROGLUCOPÉNICOS

Mareo
Somnolencia
Confusión
Comportamiento anormal
Falta de Concentración
Dificultad para hablar
Diplopía

INESPECÍFICOS

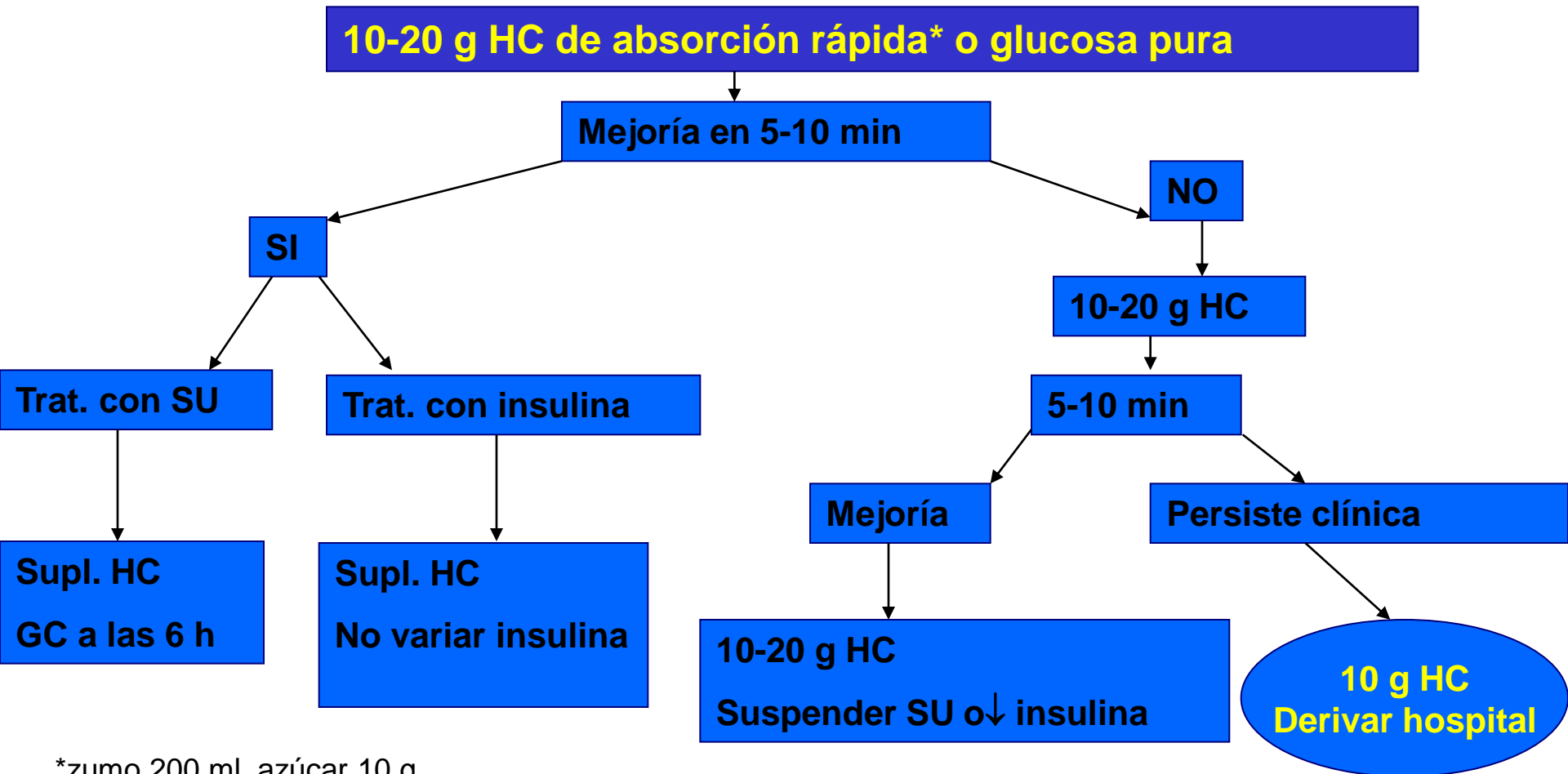
Visión borrosa
Debilidad
Cefalea
Náuseas

Tratamiento de la HIPOGLUCEMIA



Tratamiento de la hipoglucemia

Paciente consciente



*zumo 200 ml. azúcar 10 g

GC= glucemia capilar

Alimentos para tratar la hipoglucemia

10 gr de HC, en:



- **150 cc zumo natural**
- **2,5 cucharaditas de azúcar**
- **2 comprimidos de glucosa pura**
- **1 sobre de azúcar de cafetería**
- **2 caramelos**
- **90 cc de coca cola**
- **200 cc de leche**
- **1,5 uu de galletas**
- **1 pieza de fruta**

Tratamiento de la hipoglucemia

Paciente inconsciente



Glucagón 1 mg IM o SC o Glucosmón R50 rectal o i.v.

Tratados con insulina

Mejoría en 5 min

SI

20 g HC

Reducir insulina

Glucagón

o Glucosmón R50 rectal o i.v.

Mejoría en 5 min

SI

20 g HC

Reducir insulina

NO

Suero gluc. 10-20%
Derivar hospital

Tratados con SU

Mejoría en 5 min

NO

SI

20 g HC
Derivar hospital



061

¿Qué debe saber el paciente sobre hipoglucemias?



- **Síntomas de alerta**
- **Causas de hipoglucemias**
- **Llevar HC y estar identificado**
- **Valoración de la hipoglucemia**
- **Auto-tto según lugar y horario de la ingesta**
- **Apoyo familiar y de amigos**
- **Registro de hipoglucemias**
- **Autocontroles frente a sospecha**
- **Normas de prevención**

Tratamiento urgente de la hipoglucemia

Con paciente consciente

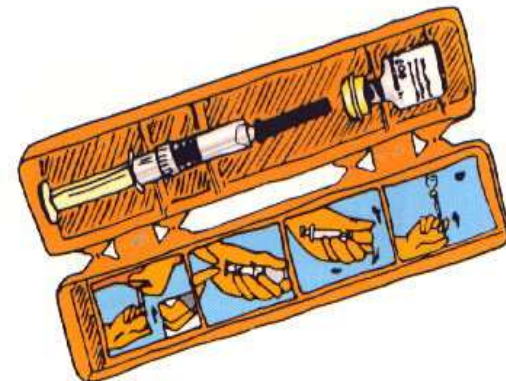
 10-20 gr de HC, vo

 **Reposo**

 **> Autocontroles**

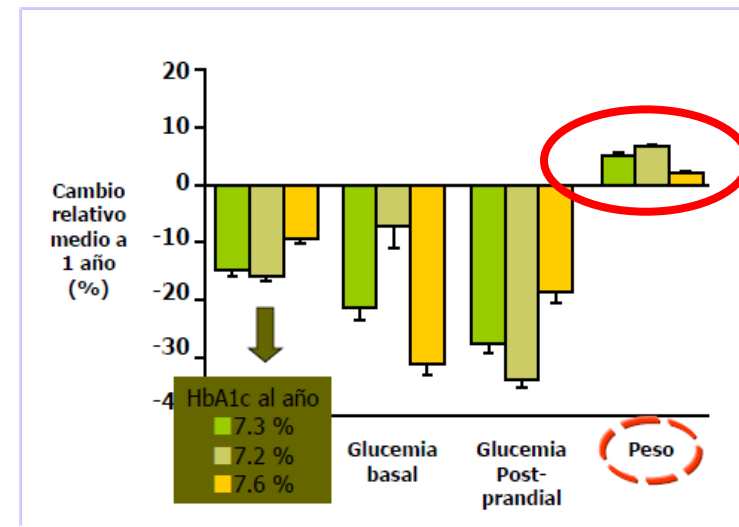
Con paciente inconsciente

- **Glucagón, SC, IM o IV**
- **Glucosa IV, 33-50%, o rectal o/y hospital**
- **Ajuste del tratamiento**



Aumento de peso

- Demostrado en estudios mayor ganancia ponderal con insulina que con ADOs.
- Menor ganancia ponderal con unas pautas que con otras:
 - NPH nocturna frente a otras pautas.
 - Glargina y Detemir frente a NPH
 - Basales frente a insulina rápida.



Lipodistrofia hipertrófica

- Causa: Inyección reiterada en la misma zona.
- Patogenia: Proliferación local del tejido adiposo. por la acción lipogénica de la insulina.
- En esa zona:
 - Menos dolor al inyectarse.
 - Peor absorción de insulina.
- Rotación del punto de inyección.

Retención hidrosalina

- Manifestaciones:
 - Edemas localizados: palpebrales.
 - Edemas generalizados.
- Mecanismo: acción antinatriurética de la insulina.
- En diabéticos descompensados o al iniciar el tratamiento.

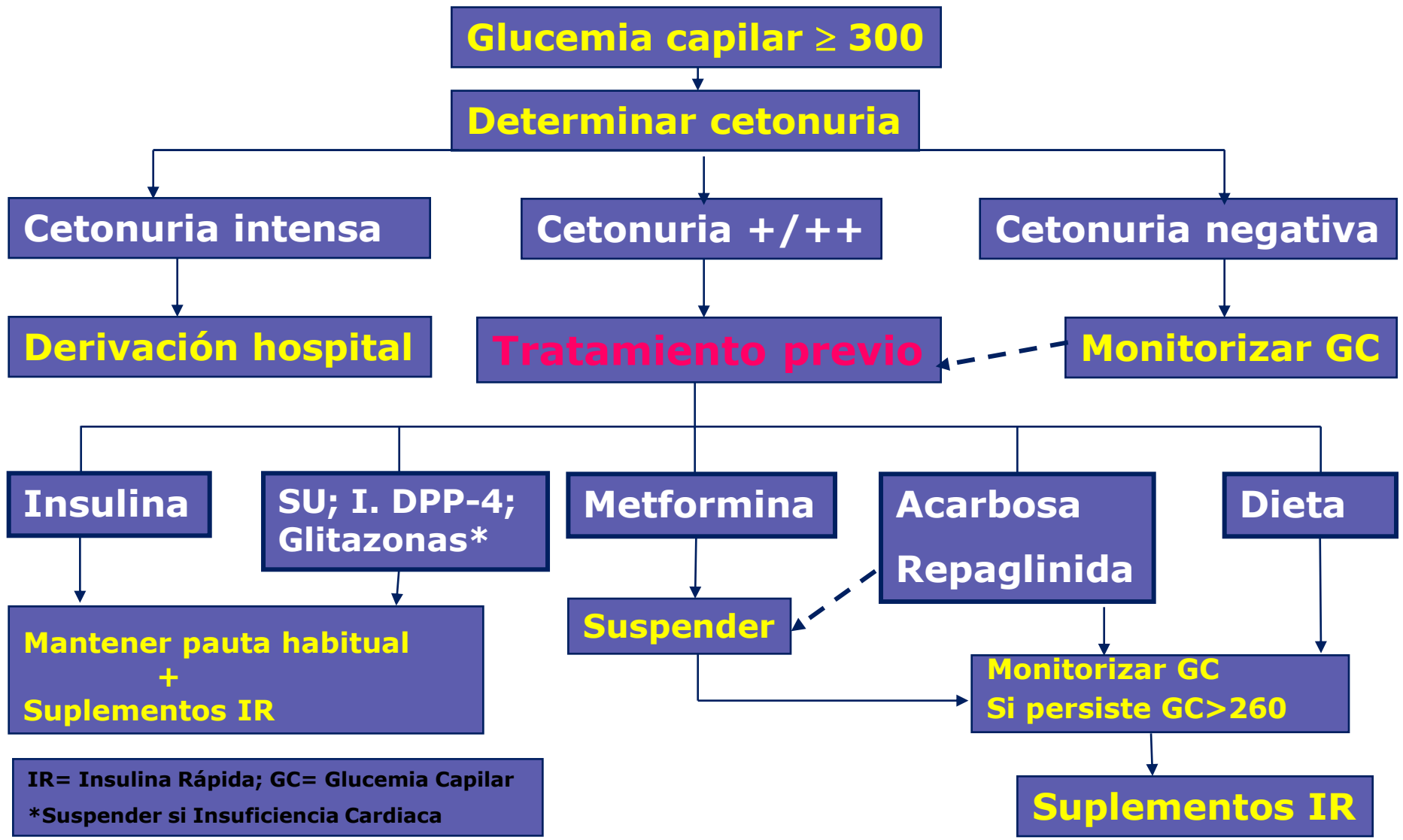
Cambios de refracción del cristalino (presbiopía insulínica)

- Mecanismo: variaciones rápidas de glucemia:
 - Descensos rápidos: cambios miópicos.
 - Elevaciones rápidas: cambios hipermetrópicos.
- Resolución espontánea en 2-4 semanas.

Empeoramiento transitorio de retinopatía diabética

- Por aparición de exudados algodonosos, secundario a rápida normalización de la glucemia.
- Mayor riesgo en pacientes con:
 - HbA1c <10%.
 - Retinopatía proliferativa.
- En estos casos, se recomienda reducción lenta de la HbA1c (2 % por año) con revisiones semestrales por oftalmólogo.

Situaciones especiales: Enfermedad Febril



IR= Insulina Rápida; GC= Glucemia Capilar
*Suspender si Insuficiencia Cardiaca

Suplementos de Insulina Rápida

➔ **Tratados con insulina**

- Suplementos de IR antes de las 3 comidas principales
- Supl.= 20% de la dosis total previa
- Supl.= 10% si cetonuria negativa

➔ **Tratados con SU**

- Supl. IR = 4-6 UI antes de las 3 comidas principales
- Mantener tto. previo

➔ **Tratados con dieta u otros ADO**

- Supl. IR = 4-6 UI antes de las 3 comidas principales
- Suspender metformina, glinidas e inh. alfa-glucosidasas

Mantener supl. de IR mientras persista fiebre, cetonurias + y/o GC>300
Si se normaliza la GC y persiste cetonuria +, aumentar el aporte de HC