

# *Insulinoterapia (después de 89 años)*

*José Esteban Costa Gil*

*Médico Especialista Consultor Nutrición Endocrinología*

*Presidente de Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología 1999 - 2002*

*Presidente de la Sociedad Argentina de Diabetes 2007-2008*

*Facultad de Ciencias Médicas de la UNLP*

*Postgrado de Nutrición – Universidad Favaloro*

*Postgrado de Endocrinología – Universidad Nacional de Tucumán*

## *El equilibrio del tratamiento en la diabetes*

- Lograr los objetivos
  - Glucemia
    - En ayunas y pre comidas
    - Prandial
    - Hemoglobina Glicosilada (A<sub>1c</sub>)
  - No glucemia
- Seguridad
  - *Hipoglucemia*
  - Inmunogenicidad
  - Mitogenicidad
- Disminuir la variabilidad en cada sujeto
  - Dentro del día
  - Entre los días

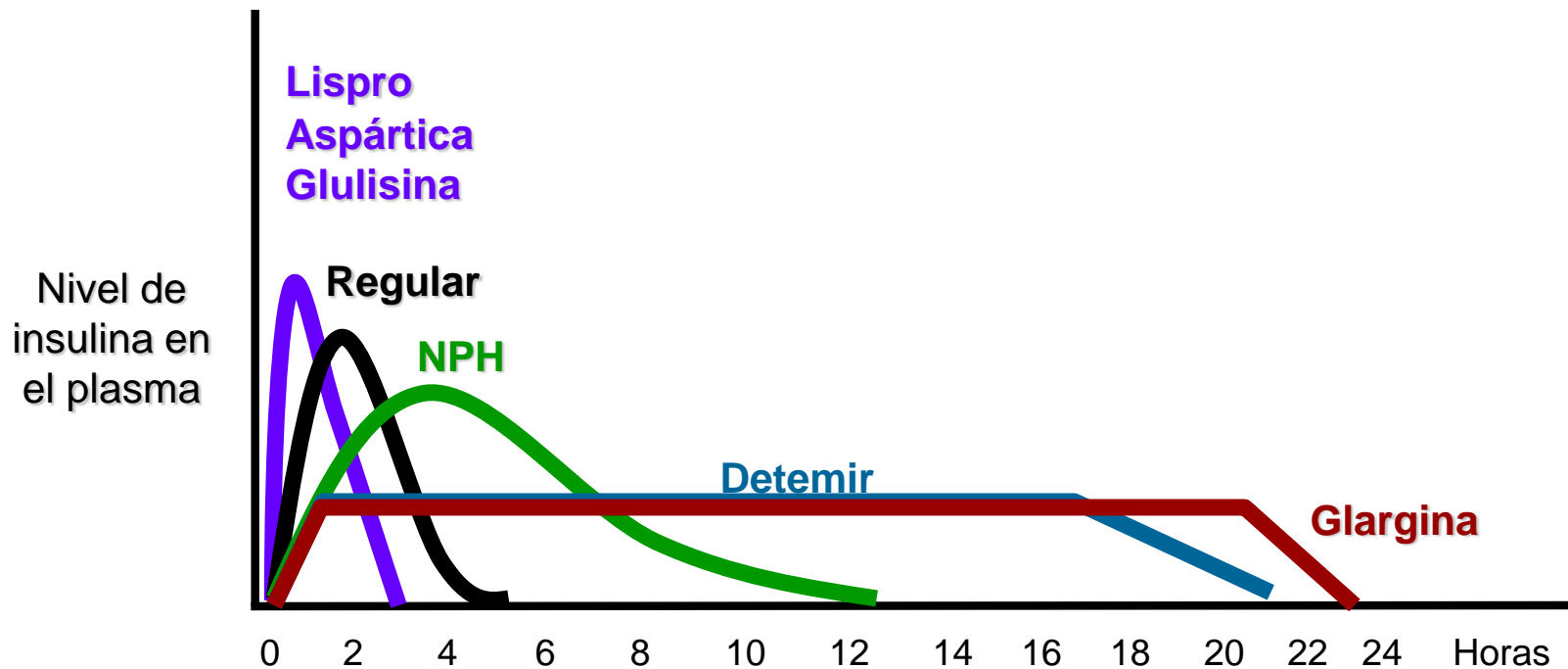
*La inquietud por las complicaciones crónicas abrió el camino de investigaciones que cambiaron los paradigmas del tratamiento de la DM*

## *Tiempos de acción de las insulinas*

<b>Actividad</b>	<b>Inicio</b>	<b>Máximo</b>	<b>Finaliza</b>
<i>Rápida</i>	10 min	1 h	2 - 3 hs
<i>Regular</i>	30 min	2 hs	5 - 7 hs
<i>Intermedia</i>	2 hs	5 - 7 hs	16 - 20 hs
<i>Prolongada</i>	4 hs	Estable	hasta 24 hs
<i>Premezcladas</i>	10 min	1 y 6 hs	14 - 24 hs

- La forma de actuar de la insulina puede variar entre individuos e incluso en la misma persona
- Las insulinas de depósito (intermedias o prolongadas) no se pueden usar por V.I.V

# *Insulinas: Modo en que actúan por inyección subcutánea (duración)*



Biodisponibilidad (niveles plasmáticos) de insulina después de una inyección subcutánea

## *Formas de presentación y concentraciones*

- La insulina se presenta en forma de
  - Frasco ampolla de vidrio con tapón de goma y con capacidad de 5 y 10 cm<sup>3</sup>
  - Cartuchos de 3 ml para ser utilizados en los sistemas de aplicación de tipo lapicera o lapiceras descartables
- Las insulinas se expenden en concentraciones: 40, 80 y 100 u por cc.
- Vías de Administración:
  - Subcutánea
  - Endovenosa (emergencias)
  - Intramuscular (emergencias)

## *Insulinoterapia: Indicaciones clásicas*

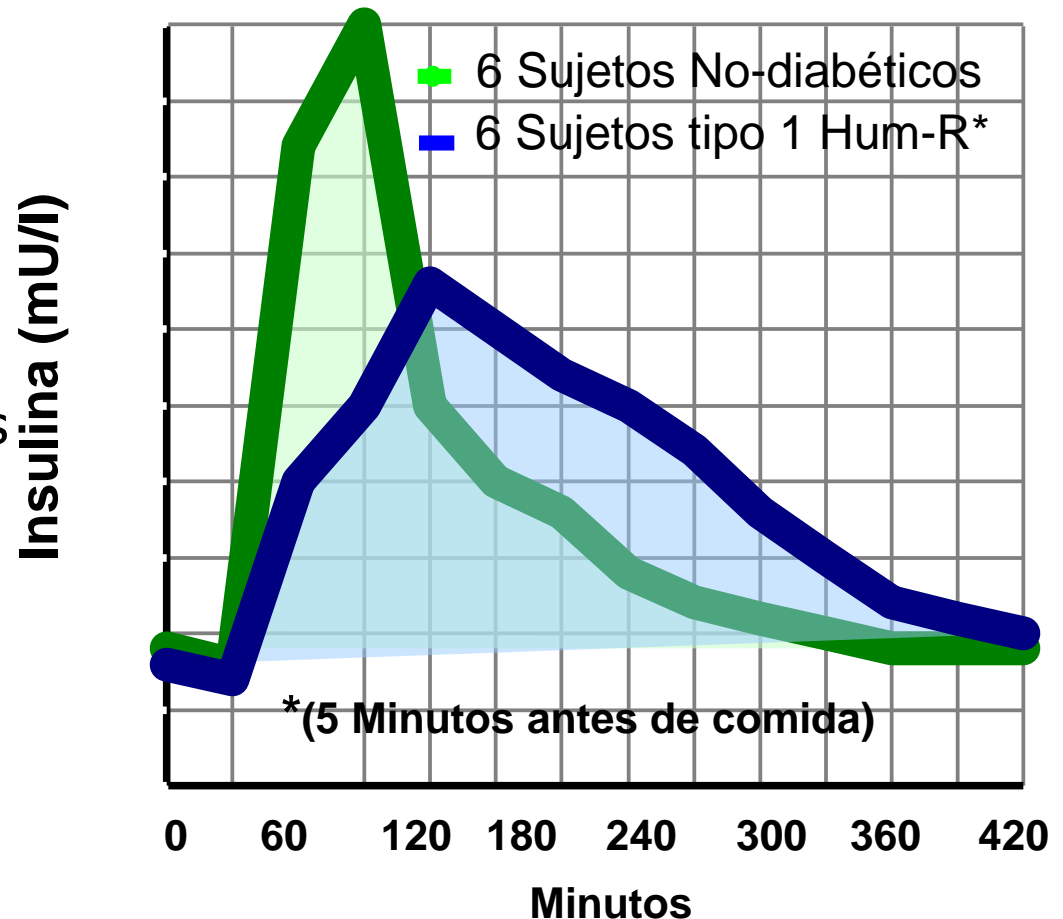
- Uso prolongado o crónico
  - Diabetes Mellitus tipo 1
    - De comienzo agudo
    - De comienzo lento
  - Diabetes Mellitus tipo 2
    - Hiperglucemia sintomática
    - Fallo de agentes orales
    - Complicaciones
  - Pancreatopatía o pancreatectomía
- Uso transitorio (por cortos períodos)
  - Estrés agudo que agrava una diabetes tipo 2
  - Diabetes gestacional
  - Síndromes endócrinos asociados
  - Diabéticos desnutridos

# *Insulina. Origen y preservación para el uso terapéutico*

- La insulina *para uso terapéutico* se obtiene por tres procedimientos:
  - Elaboración desde páncreas de origen animal (bovino o porcino)
  - Transpeptidación de insulina porcina (insulina semisintética)
  - Técnica de ADN recombinante
    - Insulina
    - Análogos de la insulina
- *Descartar la insulina que no se homogeniza por mala preservación o por expiración*

## Limitaciones de la Insulina Regular o Corriente

- Dificultad para el control de glucemia prandial
  - Hay que aplicar 30-45 min antes de comer
- No permite un cálculo preciso de dosis prandial
- Puede haber hipoglucemias
  - Si se retrasa la comida
  - Come menos de lo previsto
  - Extiende su tiempo de acción a mayor dosis
    - Hipoglucemia posprandial tardía
    - Hipoglucemia nocturna



# *Análogos de la insulina*

## *Algunas consignas*

- No existen en la naturaleza
- Se modificó su estructura para
  - Mejorar la actividad, el perfil de acción y el control metabólico
  - Reducir la variabilidad
    - Intersujeto
    - Intrasujeto
  - Disminuir y/o evitar las hipoglucemias
  - Aumentar la seguridad
    - Efectos mitogénicos
    - Inmunogenicidad
    - Estabilidad de los preparados

## *Análogos de acción rápida*

Se desarrollaron análogos de la insulina que actúan con un inicio más temprano, un pico más precoz y una actividad más corta

### ● *Objetivos*

- Administrar con las comidas
- Imitar el pico agudo de secreción de insulina
- Mejorar el control de la glucemia prandial
- Disminuir el riesgo de hipoglucemia

# *Factores que se relacionan a la actividad de la insulina*

## ● Absorción

- Estado físico de la insulina
- Volumen de la inyección
- Concentración
- Flujo sanguíneo
- Degradación en sitio de inyección

## ● Distribución

- Insulina endógena
- Catabolismo
- Anticuerpos antiinsulina

## ● Terapéutica

- Forma de preparación
- Combinación de insulinas
- Dosis y concentración de insulinas
- Sitio y método de la inyección
- Ejercicio
- Temperatura ambiente
- Masaje local

## *Limitaciones conocidas de la NPH*

- Duración de acción: 12 – 16 hs



- Pico de acción: 4 – 6 horas



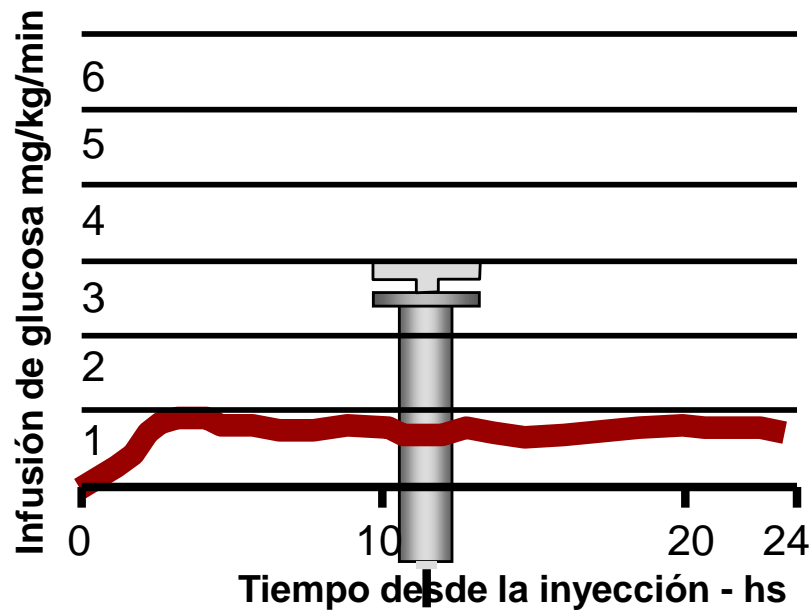
- Biodisponibilidad

- Alta variación inter e intra individuos
- Resuspensión y técnica de la inyección

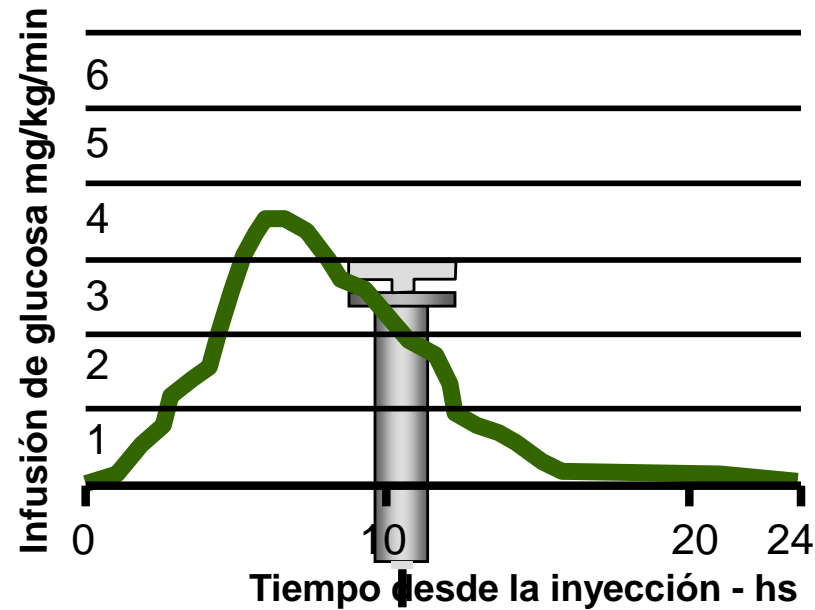


# Insulina NPH y Análogo Glargina

## Modo y tiempos de acción



■ Análogo GLARGINA



■ Insulina NPH

# Análogo Glargina: Dosis al inicio en DM1

## Se debe indagar

- Si se encuentra con 2 de NPH por día
  - Dosis de Glargina = 20–30% menos que la dosis total de NPH
- Si está con insulina intermedia/larga una por día
  - Usar una dosis equivalente del Análogo Glargina
- Si se encuentra con premezclada 2 veces/día
  - Dosis de Glargina = 20–30% menos que el componente intermedio o basal del compuesto
  - Se debe agregar tratamiento prandial adicional al mismo tiempo y titular según el criterio del profesional para lograr el objetivo de glucemia

Diseño AT.LANTUS

# Análogo Glargina: Dosis al inicio en DM2

## Se debe indagar

- En pacientes naives o vírgenes de tratamiento con insulina
  - Algoritmo 1: 10 UI/día
  - Algoritmo 2: equivalente numérico al valor más elevado de la glucemia en ayunas de los últimos (o previos) 7 días *en mmol* (se multiplica el valor de la glucemia en mg/dL 0.055) por ejemplo para 180 mg/dL = 9.9 mmol o sea 10 UI

# Análogo Glargina

## Algoritmos y objetivos

Media la glucemia en ayunas por 3 días previos consecutivos	Aumento en la dosis diaria de Glargina <sup>a</sup> (ajuste de dosis 2 veces por semana hasta que se alcance el objetivo de glucemia en ayunas (continuar semanalmente))	
	Algoritmo 1	Algoritmo 2
>100 y ≤ 120 mg/dl (>5.5 y ≤ 6.7 mmol/l)	1 o 2 U <sup>b</sup>	1 o 2 U <sup>b</sup>
>120 y ≤ 139 mg/dl (>6.7 y ≤ 7.7 mmol/l)	≥ 10% (no exceder 4 U)	2 – 4 U
>139 mg/dl (>7.7 mmol/l)	≥ 10% (no exceder 4 U)	4 – 6 U

AT.LANTUS type 1

<sup>A</sup> Objetivo de GA 80–120 mg/dL (4.4–6.7 mmol/L); <sup>b</sup> Magnitud de dosis diaria según el criterio del investigador: la titulación se realizó solo cuando la GA fue < 80 mg/dL (<4.4 mmol/L)

# Farmacología clínica de Insulina Glargina

## Conclusiones

- Posee la misma actividad intrínseca que la insulina regular humana
- Absorción lenta y suave desde sitio de inyección por vsc
- Efecto continuo de 24 hs
- Sin diferencia de absorción entre pierna, abdomen, brazo
- Induce menos hipoglucemias nocturnas que NPH
- *No puede mezclarse con otra insulina*

- HOE 901 e IR humana son equipotentes
- Perfil sin picos ni valles
- Eficaz una vez/día
- Moderada variabilidad intrasujeto
- Tiene perfil favorable riesgo-beneficio comparada con NPH
- Más efectiva que 2 – 3 inyecciones de NPH en personas con DM1

# Análogo Detemir

## Resumen

- Soluble a PH neutro:
  - No requiere resuspensión
  - Perfil cinético reproducible
  - Escaso dolor con la Inyección
  - Puede mezclarse con otras Insulinas
- Novedoso mecanismo de retardo
  - Actividad por unión con albúmina
  - Perfil de acción predecible
  - Eficaz en una o dos inyecciones/ día

- Baja variabilidad intra-paciente
- Seguridad a corto plazo:
  - Menos hipoglucemia vs. NPH
- Seguridad a largo plazo:
  - Baja afinidad con el receptor IGF-1 (bajo riesgo de mitogénesis)
  - *Menor aumento de peso*
- La proporción molar de la dosis en las dosis aplicadas fue detemir : NPH = 3.9 : 1

## *DM2: Candidatos y ventajas de la terapia con productos premezclados*

- Pacientes con DM 2 que inician insulinoterapia
- Con mal control ( $A_{1c} \geq 8\%$ ) en cualquiera de las siguientes medicaciones:
  - 1 o 2 tipos de AOD
  - Insulina bifásica 70/30
  - NPH Sola
  - Régimen combinado de Insulina y AOD
- *Necesidad de tratamiento ordenado y poco flexible (ajustar al ritmo alimentario)*

- Pacientes con dificultad para preparar mezclas de insulinas en jeringa
- Comodidad y precisión en la combinación de una insulina premezclada
- Inyección más cercana a la comida
  - Inicio de acción del análogo rápido en la mezcla
  - Mejor control de la glucemia prandial
- Bajo riesgo de hipoglucemia

## *Algunas conclusiones sobre limitaciones de las insulinas premezcladas*

- Se dificulta
  - El ajuste preciso de la dosis por el tipo de mezcla de acción corta e intermedia
  - Tratamientos flexibles en personas con ritmo de vida cambiante
- No siempre imita el patrón fisiológico de la liberación de insulina y en algunas personas aumenta la posibilidad de
  - Hiperglucemia prandial
  - Hipoglucemia interpandial
  - Hipoglucemias nocturnas
- Para lograr su máxima eficacia se debe cumplir con horarios prácticamente fijos

# *Factores que se relacionan a la actividad de la insulina*

## ● Absorción

- Estado físico de la insulina y de agregación (suspensión, solución)
- Volumen de la inyección
- Dosis y concentración
- Mecanismo de retardo
  - Polimerización
  - Polimerización+precipitación
  - Principios retardantes
- Flujo sanguíneo y/o degradación en sitio de inyección

## ● Distribución

- Insulina endógena
- Catabolismo
- Anticuerpos antiinsulina

## ● Terapéutica

- Forma de preparación
- Combinación de insulinas
- Dosis y concentración de insulinas
- Sitio y método de la inyección
- Ejercicio
- Temperatura ambiente
- Masaje local

# *Tratamiento convencional con insulina en diabetes insulino tratados*

- La terapéutica convencional de inyecciones de insulina con
  - 1 inyección de acción prolongada
  - 2 inyecciones de acción intermedia
- Propicia que el diabético viva en función de la insulina
  - Tratamiento rígido
  - Varias comidas y en horarios determinados
  - Sólo actividad planificada
  - Alto riesgo de hipoglucemias
  - Inestabilidad metabólica

## *¿Todos los días son iguales?*

- La insulina se aplica *antes que ocurran las cosas, por lo que se supone que va a suceder...*
- Hay situaciones que se podrían prever. Pero otras son imponderables

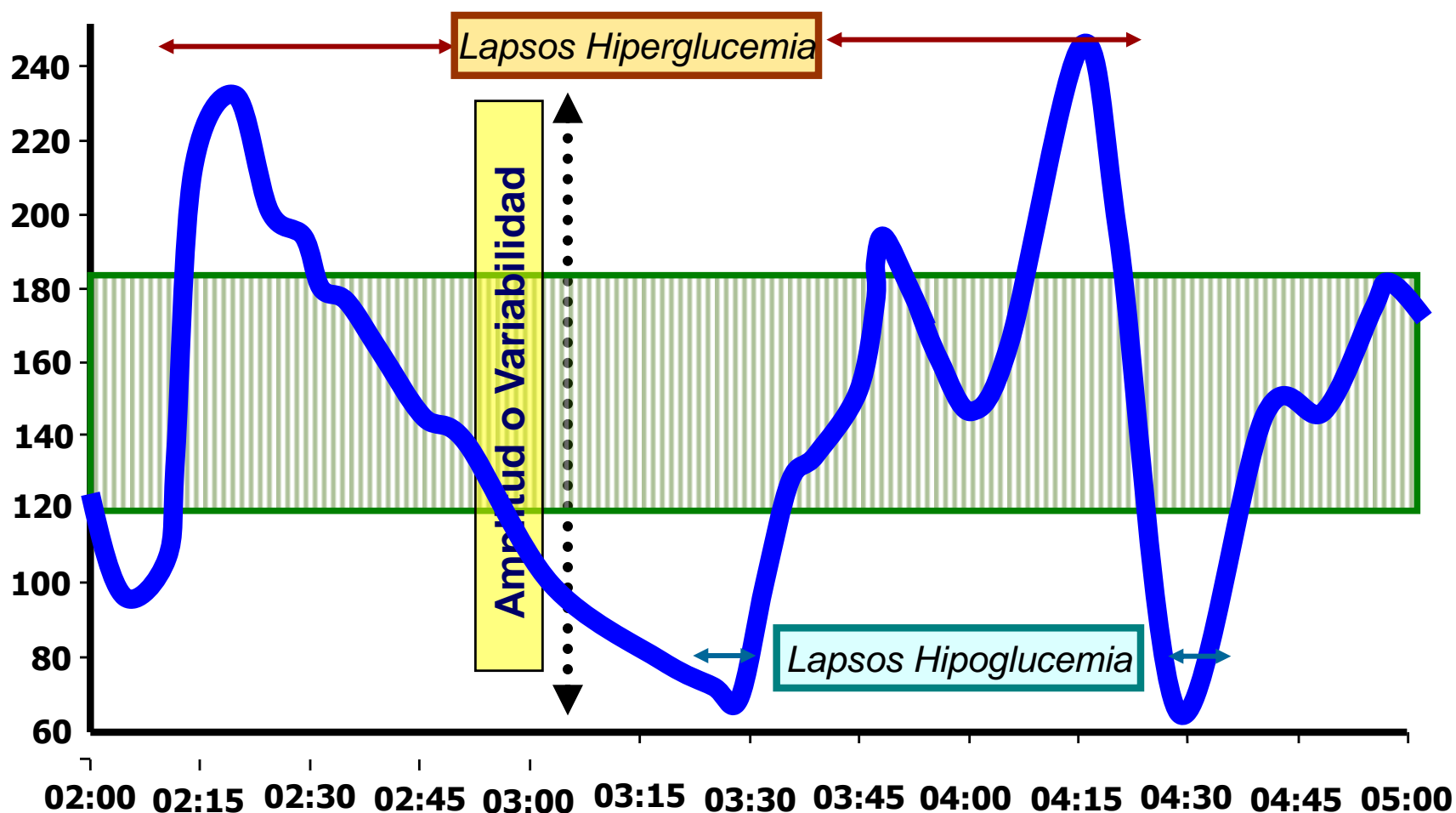
*La persona con diabetes debe saber como y poder actuar frente a cada circunstancia*

## *Nicole aclara los componentes de la insulinoterapia intensificada*

- Comunes del tratamiento de la DM
- Alimentación adecuada
- Actividad Física
- Insulinas de diferente origen, concentración y tipo
- Educación diabetológica apropiada a cada caso
- Controles periódicos
  - Clínicos
  - Métodos complementarios de diagnóstico

- Específicos de la terapia intensificada
  - Insulina
    - Administración dinámica (flexible y decisional)
    - Métodos adecuados
      - Inyecciones múltiples
      - Bombas de Insulina
  - Monitoreo de la glucemia capilar
  - *Objetivos clínicos y bioquímicos determinados*
  - *Toma de decisiones*
  - *Conteo de carbohidratos*

## 2 dimensiones en el control de la glucosa: Exposición y Variabilidad



# *Advertencias: La glucosa que enferma*

- La media de la glucemia no explica por si sola el riesgo ni la severidad de las complicaciones o la mortalidad por la DM
- Importan
  - Los “picos” de hiperglucemia
  - La duración de las hiperglucemias
  - Las hipoglucemias
  - La velocidad de variación de glucosa
  - La condición de persona con DM: antigüedad, comorbilidades, momento biológico, etc.

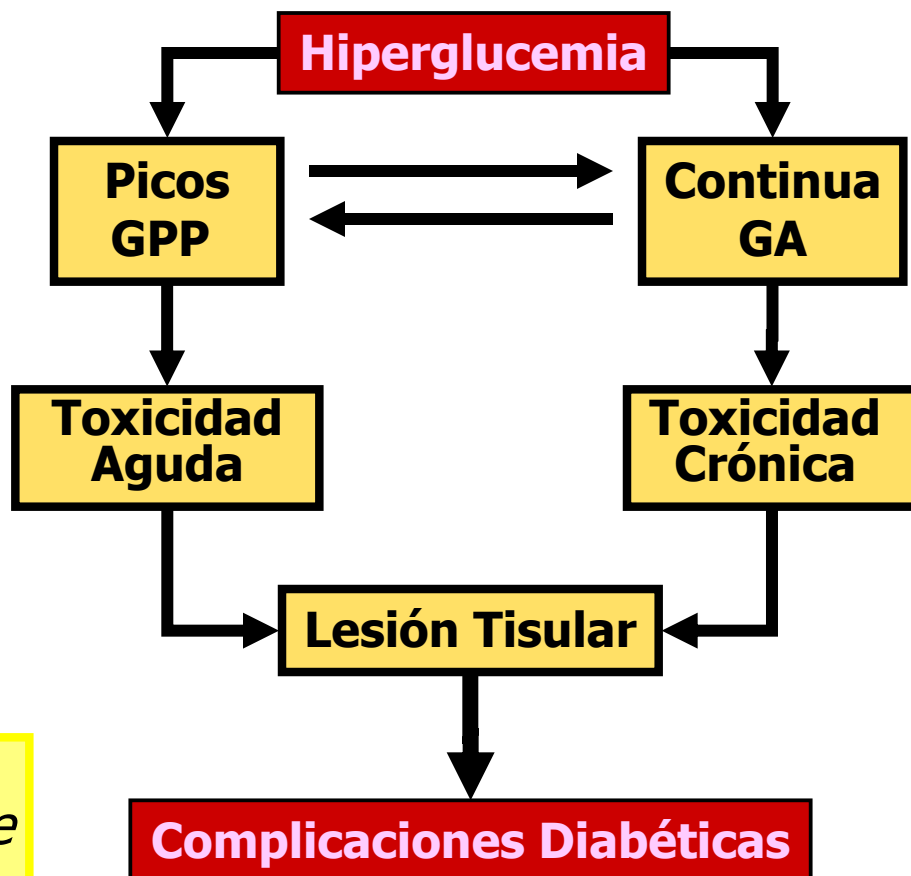
# Efecto tóxico agudo y crónico de hiperglucemia

La hiperglucemia crónica continua produce complicaciones

## Evidencias de efectos de la hiperglucemia aguda

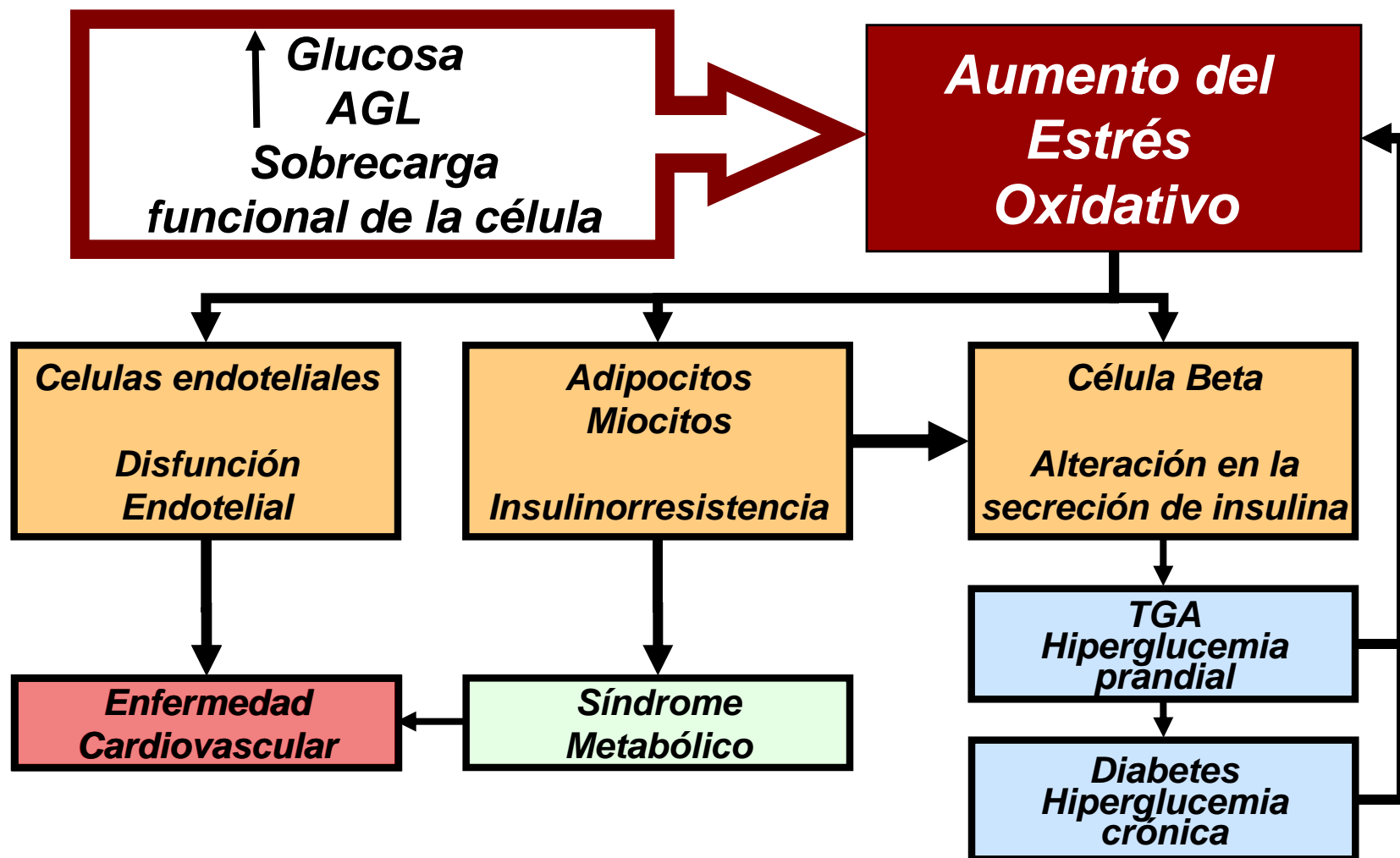
- > Circulación (hiperemia)
  - Retinal
  - Renal (> FGR y FPR)
- <Velocidad de conducción nerviosa
- Función endotelial mediada por ON
- Estado pro-coagulativo
- Glicación proteica

*La hiperglucemia prandial favorece de manera independiente las complicaciones en la DM*



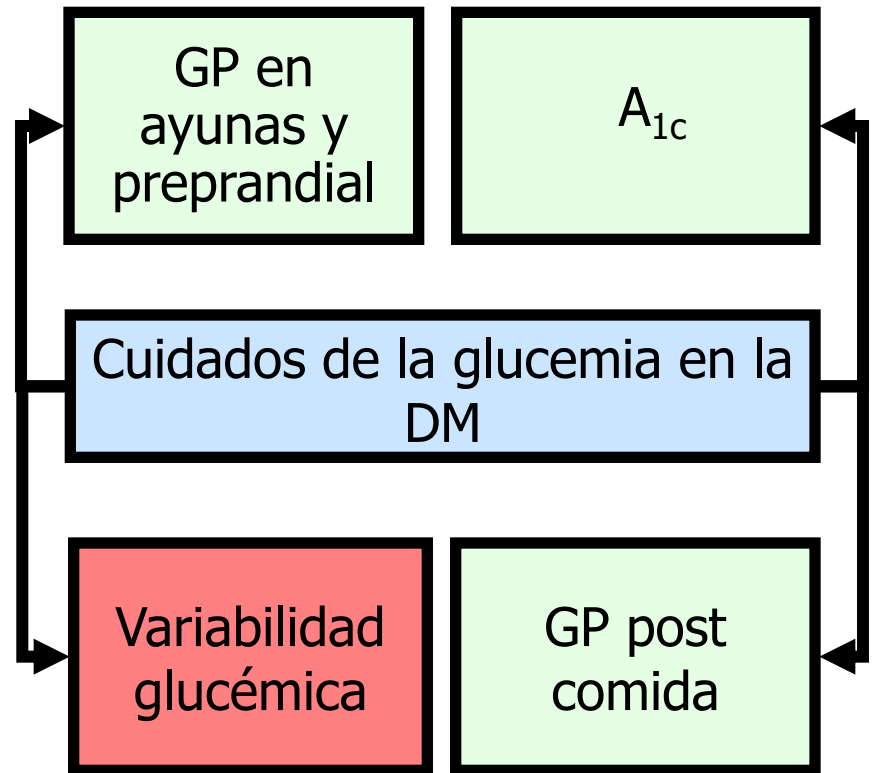
# TGA, DM2 y Estrés Oxidativo

## Hipótesis fisiopatológica de Ceriello



## Modos para evaluar los objetivos de control de la glucosa

- El tratamiento de la DM2 ha cambiado de “evitar los síntomas” por los propósitos de
  - Retardar la progresión
  - Evitar las complicaciones
  - Aplicar con fundamentos
  - Minimizar los efectos secundarios de la terapéutica
- *La evolutividad y las complicaciones dependen (total o parcialmente) de la hiperglucemia*
  - *Crónica o sostenida*
  - *Aguda*



# *AMGC: Análisis rápido y fácil*

## *Registro*

- Tan importante como realizar el AMGC es hacer su registro
  - Diario
  - Semanal
  - Mensual
- En diversos estudios se demostró que molesta menos a los diabéticos jóvenes pinchar el dedo para obtener una gota de sangre, que hacer su planilla de glucemias

*BBC*

*¿British Broadcasting Corporation?*

**B**asal

**B**olo

**C**orrección

# DM1

## Método de basal + bolo

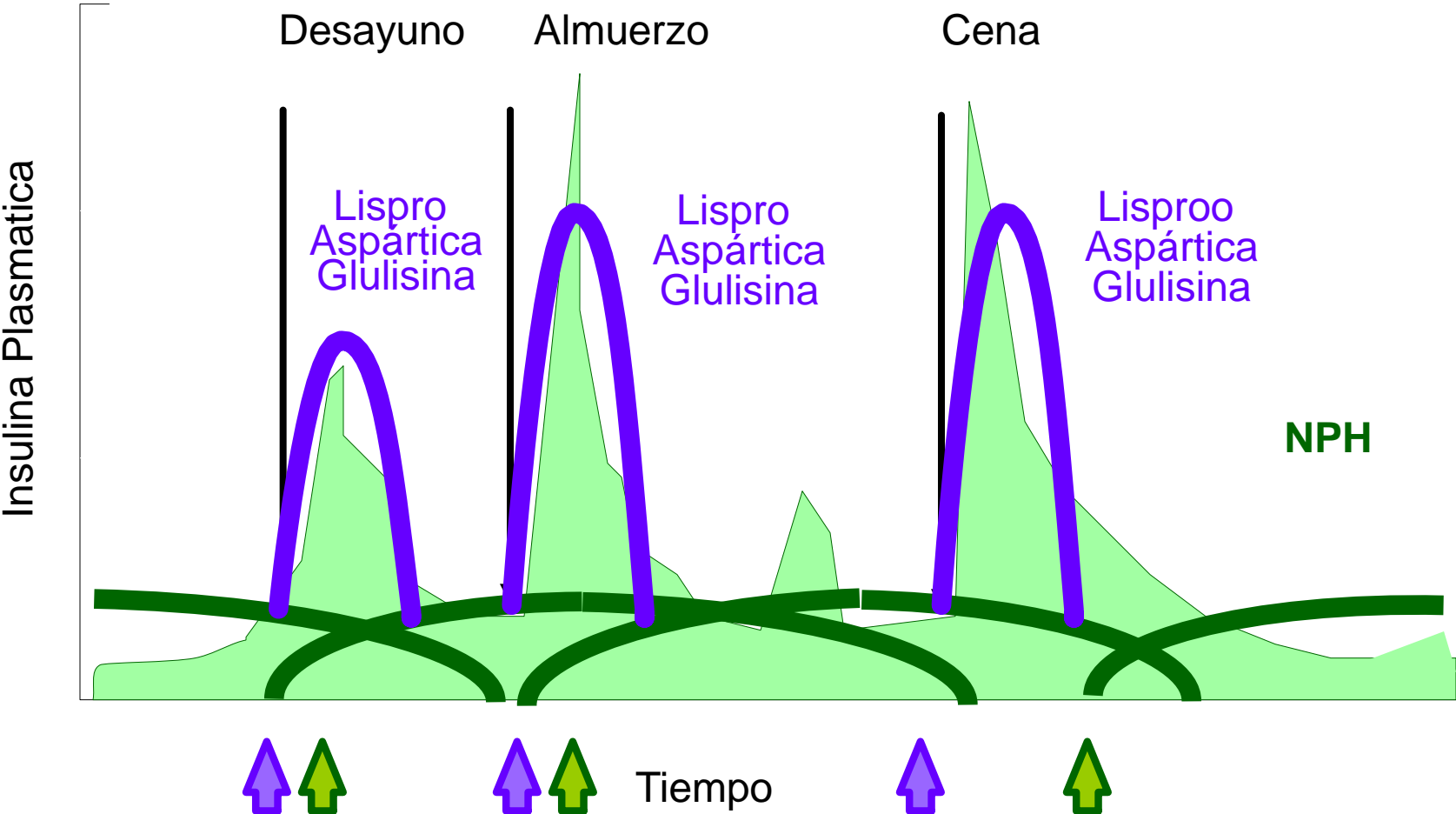
Aporte de glucosa a la sangre		
Desde las comidas (depende de alimentación)	Liberación bi-fásica desde páncreas	Inyección o bolo con bomba de insulina rápida: 50%
Fuera de las comidas Desde el hígado (no depende de alimentación)	Sale una baja cantidad en suaves ondas	Inyección de insulina de depósito o dosis basal con bomba: 50%

*En la DM1 es mandatorio el uso del método de insulina basal, Bolo y Corrección*



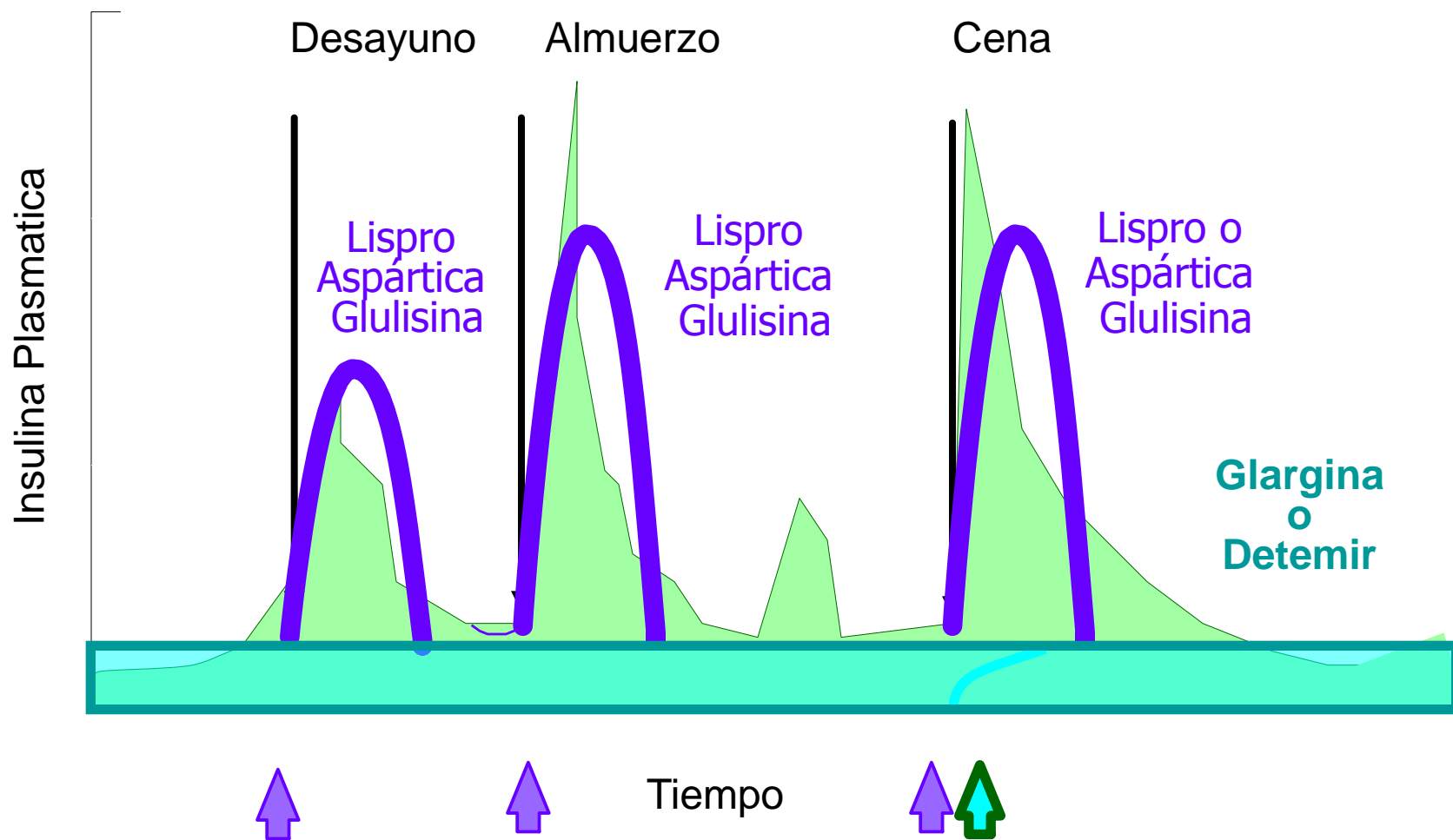
# Programa de basal y bolo

## IMI: Análogos rápidos y lentos

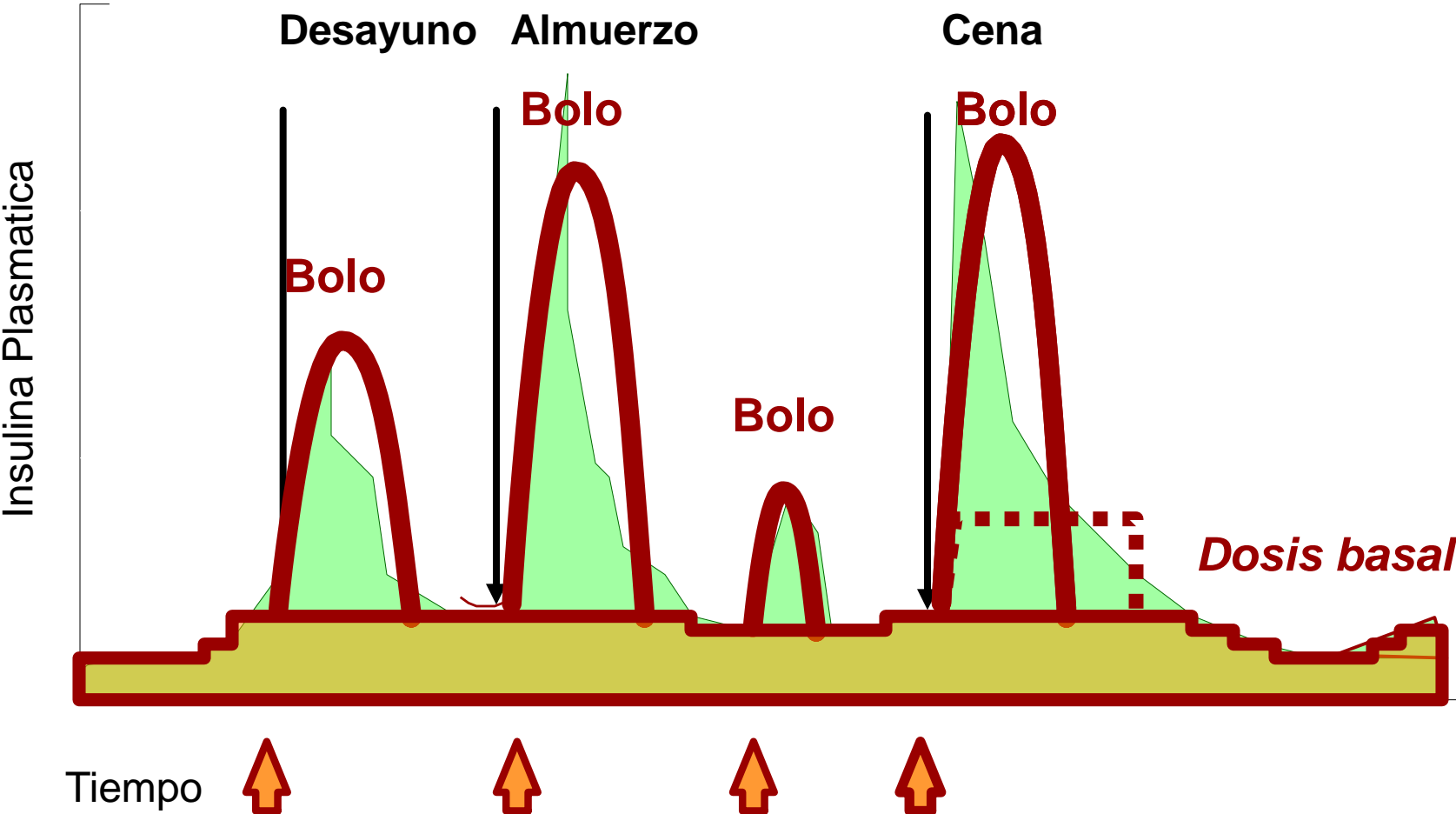


# Programa de basal y bolo

## IMI: Análogos rápidos y lentos



# Programa de basal y bolo ICIS: Análogos rápidos



## Propuestas para el bolo y la corrección

### Bolo

*10 g de carbohidratos (aumenta promedio la glucemia alrededor de 45 mg/dL) requieren de 1 UI de insulina*

### Corrección

GP actual – GP Ideal

---

Factor de corrección de Glucosa

Ejemplo:

GP Actual:	220	mg/dL
GP ideal (objetivo):	100	mg/dL
FC Glucosa:	50	mg/dL

$$\frac{220 - 100}{50} = 2.4 \text{ U}$$

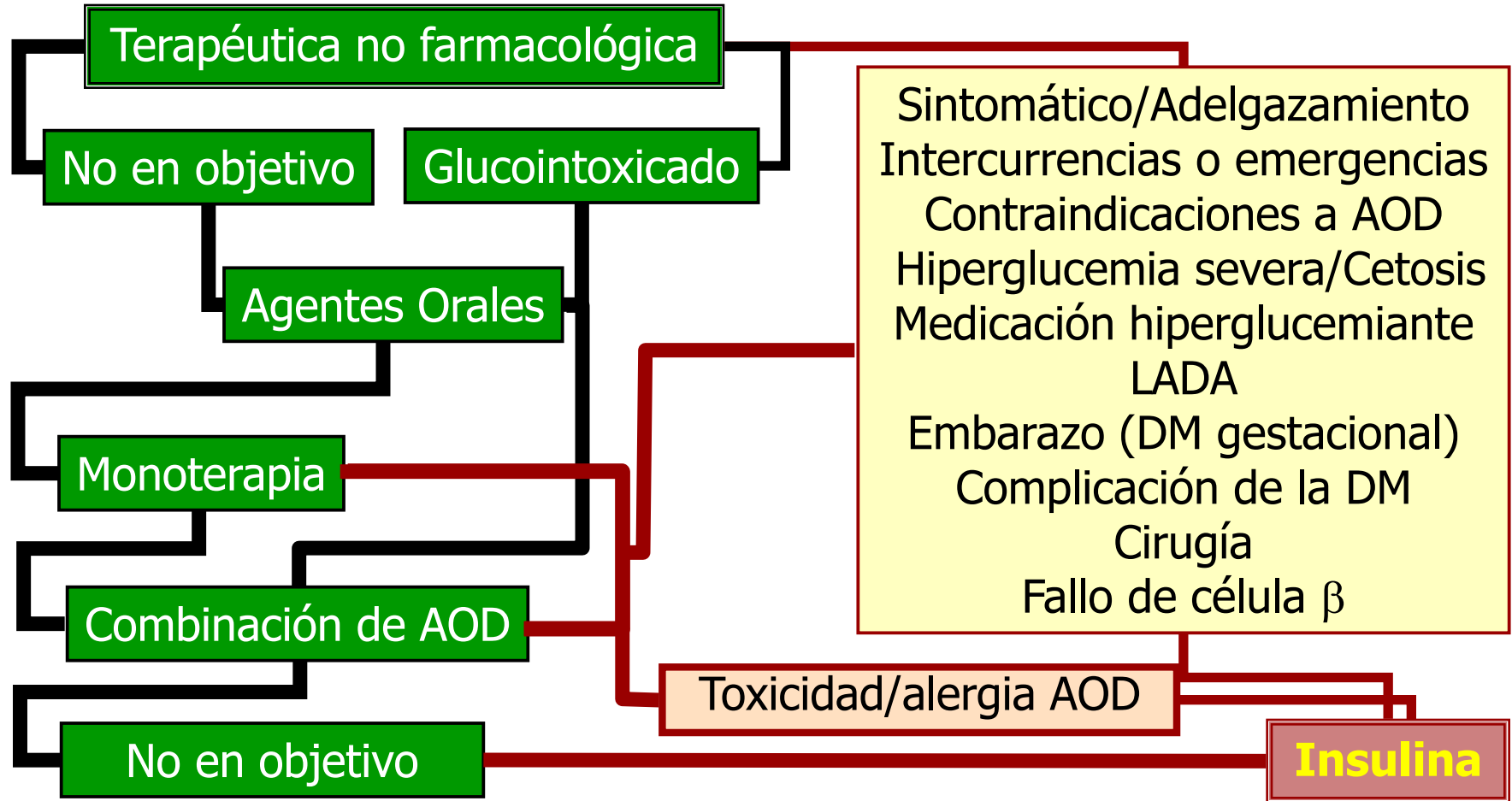
# DM2

## Estrategias actuales

- Tratamiento agresivo de la hiperglucemia
  - Cambios en el estilo de vida
  - Agentes orales (¿incretinas?)
  - Uso temprano de la insulina
- *La DM2 tiene alto riesgo de ECV*
- El 1er y más simple cambio es comenzar con insulina de base por la noche para normalizar la glucemia en ayunas
  - NPH
  - Análogos (50% menos hipoglucemias)
- Si fallan los AOD, la insulina mantiene la  $A_{1c}$  < 7.0% y se titula para el objetivo
- Agregar insulina es más costo/efectivo que adicionar un 3er AOD

# DM2 e insulinoterapia

## Cuando se necesita indefectiblemente



# *Insulinopenia*

## *Diagnóstico correcto*

- ¿En qué momento predomina la descompensación de la glucosa?
  - Todo el día
  - En ciertos períodos
    - En ayunas
    - Al atardecer
    - Postprandial
- ¿Cuál sería el fenómeno fisiopatológico preponderante?
  - Hiperglucemia en Ayunas o fuera de las comidas: Escaso freno a la producción hepática de glucosa
  - Postprandial: pobre respuesta de célula  $\beta$  a nutrientes
- Es importante efectuar el diagnóstico correcto para iniciar la insulinoterapia en forma apropiada

## DM2

### Tratamiento combinado de insulina y AOD

- Se combinan AOD e insulina
- Requieren de titulación y altas dosis de insulina principalmente Db2 obesos
- Hay que moderar el aumento del peso
  - Continuar con sensibilizadores de la insulina (MET 2 g/día)
  - Determir (vs NPH o Glargina)
- Se tienen que evitar las hipoglucemias: los insulino secretagogos se continúan o suspender de acuerdo a la posibilidad de secreción endógena de insulina
  - Con insulina de base usar secretagogos de acción rápida
  - Con análogos rápidos usar SU con actividad media o prolongada

# *Dificultades y complicaciones de la Insulinoterapia*

- Retraso para iniciar el tratamiento
  - Temor, mitos, desconocimiento
    - Paciente
    - Equipo de salud
- Trastornos de refracción del cristalino
- Insulinorresistencia
- Hipotensión arterial
- Destrucción local de la insulina

## *El temor a la hipoglucemia*

*El riesgo de hipoglucemias, es la principal limitación para lograr un buen control metabólico*

- El *temor médico* de inducir hipoglucemias, es una razón primaria para retardar el inicio de la insulinoterapia y además no permite obtener un control óptimo de la glucosa en sangre
- El *temor del paciente* a sufrir de hipoglucemias, impide el logro de los objetivos de glucemia (niveles adecuados de  $A_{1c}$ )

Es mayor el miedo a las hipoglucemias (y al aumento del peso), que a futuras complicaciones neurovasculares por la DM

## *El descenso de la glucosa va activando diferentes mecanismos de defensa*

83 mg/dL disminución de secreción de insulina

68 mg/dL secreción adrenalina

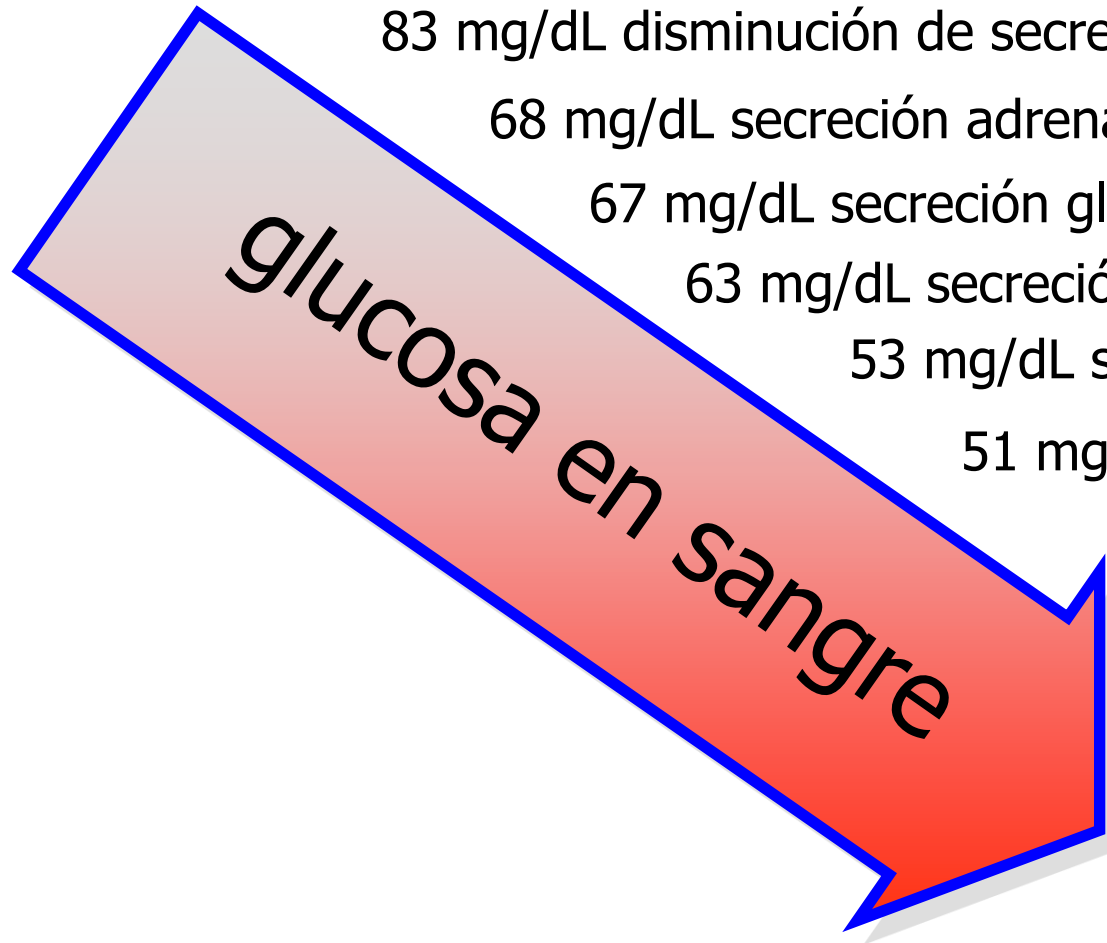
67 mg/dL secreción glucagon

63 mg/dL secreción de somatotrofina

53 mg/dL secreción de cortisol

51 mg/dL manifestaciones

49 mg/dL conciencia



## *Hipoglucemia en la DM1*

- Es un evento común en la vida de las personas con DM1
- Aquellos que intentan optimizar/mantener su control de la glucemia sufren un *cierto número de episodios de hipoglucemias asintomáticas*
  - La glucemia plasmática se ubica entre 50 y 60 mg/dL el 10% del tiempo
- Sufren un promedio de 2 episodios de hipoglucemia sintomática por semana
- *Se producen cientos de episodios a través de la vida con la diabetes*

## *Hipoglucemia leve o moderada*

- Las hipoglucemias leves causan síntomas molestos y alteran las actividades cotidianas de las personas
- Los episodios recurrentes de hipoglucemias leves pueden alterar la respuesta contra-reguladora y conducir a hipoglucemias inadvertidas

## *Hipoglucemia sin advertencia o sin aviso*

- En la hipoglucemia “sin aviso” el diabético no percibe las alarmas por la baja del azúcar
- La “advertencia” subjetiva de la caída de la glucosa permite actuar
- Influye
  - La antigüedad de la DM
  - La repetición y severidad de las hipoglucemias
  - “Sobre-ajuste” de la glucemia
  - La edad (mayor en niños y jóvenes)
- “Fenómeno mal-adaptativo”
- Si se evita la reiteración de hipoglucemias, suelen reaparecer las manifestaciones de defensa

## *Hipoglucemias en la diabetes de tipo 2*

- En contraste con la DM1, la hipoglucemia en la DM2 es solo un factor mas que perturba el logro de los objetivos.
- El temor a la hipoglucemia entorpece la llegada a las metas y con poca frecuencia el médico y el diabético 2 discuten sobre hipoglucemias
- En DM2 es más limitante
  - El rechazo para iniciar el tratamiento
  - El aumento de peso
  - Los costos de los fármacos
- La principal causa de hipoglucemias en la DM2 es la medicación, principalmente los que favorecen la liberación de insulina en forma independiente de glucosa



## *Análogos SI...* *Análogos NO*

- No habría diferencias en el grado de control con análogos cuando se valora por la  $A_{1c}$
- No hay experiencia con análogos a largo plazo
- Los análogos provocan mayores costos
- Críticas:
  - No es el único parámetro para evaluar el control de la DM
    - Hipoglucemias ("barrera" principal para lograr adecuado control)
    - Reproducibilidad de efectos (variabilidad inter e intrasujetos)
    - Calidad de vida
  - *Ausencia de evidencias no es evidencia de ausencia*
    - No se pueden realizar ensayos ciegos con insulina (sesgo)
    - Los estudios de "evidencias" no representan cada paciente
  - *"Costo es lo que se paga, valor es lo que se obtiene "*

## *Características principales de la bomba de insulina*

- La bomba usa únicamente insulina rápida, como el páncreas
- Sólo mantiene pequeñas dosis cuando no come o trabaja o duerme: provee de 0.1 U/h en adelante
- Tienen entre 24 y 48 perfiles, según marca y modelo
- La persona programa la infusión basal que no depende del tipo de insulina que se inyectó
- Es sencilla y segura de operar, pero hay que primero aceptarla, luego aprender y entrenarse

# Sistema integrado con sensor de glucosa a tiempo real

Alarmas: Alerta al paciente de hiperglucemias o de hipoglucemias.

*Las alarmas no son los objetivos*

Provee el valor de la glucosa con determinación del momento y se actualiza cada 5 minutos

(288/día)



Flechas: Revelan la dirección y el grado de cambio

Gráficos de tendencia:  
Cada 3 hs para valores de glucosa pre y pos prandiales -  
24 hs o todo el día

## *Realidad*

- Hoy existen “bombas inteligentes” que pueden calcular la dosis en bolo
- Disminuyen significativamente la variabilidad de la glucemia
- Disminuyen el riesgo de hipoglucemias
- Próximo paso: circuitos semi – cerrado, en el que la bomba se detenga ante el riesgo de hipoglucemias
- La investigación se dirige a obtener un sistema “cerrado”