

# Quan i com insulinitzar?

Dr. Jaume Puig de Dou  
Servei d'Endocrinologia i  
Nutrició  
Hospital del Mar

# CAS 1

- Malalta de 52 anys, fumadora de 10cig/dia, HTA tractada amb ARA-2.
- DM2 coneguda fa 15 anys, actualment tractada amb metformina(850mg) 1-1-1 i glibenclamida(5mg) 1-1-1. Dieta hipocalòrica amb bon seguiment.
- Complicacions microvasculars: Retinopatia moderada-severa fotocoagulada fa 3 anys. Mau/creatinina negativa. No clínica de PNP.

# CAS 1

- Complicacions macrovasculars: Claudicació intermitent a 100mts.
- A l'exploració IMC 29, pes 80kg, cintura de 105 cm. Manca de polsos perifèrics.
- Deteriorament progressiu de la HbA1c amb un últim control de 8,5%. Resta d'analítica sense alteracions.

# CAS 1

- Aporta controls de glucèmia capil.lar:
  - Basals: 240mg/dl
  - Dinar 200mg/dl
  - Sopar 198mg/dl

# CAS 1

- *Quin és l'objectiu terapèutic?*
  - **HbAc1 <7%**
- *Quin tractament plantejaries per millorar el seu control glucèmic?*
  - **Insulinització (tractament mixte)**
  - **Triple teràpia oral**
    - TZD o incretines

# CAS 1

## Insulinització

- Tipus d'insulina
  - NPH o levemir nocturna (ressopó)
  - Glargina (nocturna o diurna)
- Dosi d'insulina
  - Inici 0,1-0,2ui
  - Ajustarem en funció de les glucèmies basals
    - Intentar basals entre 80-130mg/dl

# CAS 1

## Insulinització

- **NPH**
  - Avantatges:
    - Més econòmica
  - Inconvenients:
    - Augment de pes
    - Risc d'hipoglucèmies
- **Levemir**
  - Avantatges
    - Menys guany de pes (?)
    - Sistema innolet
  - Inconvenients
    - Més cara (x2)

# CAS 1

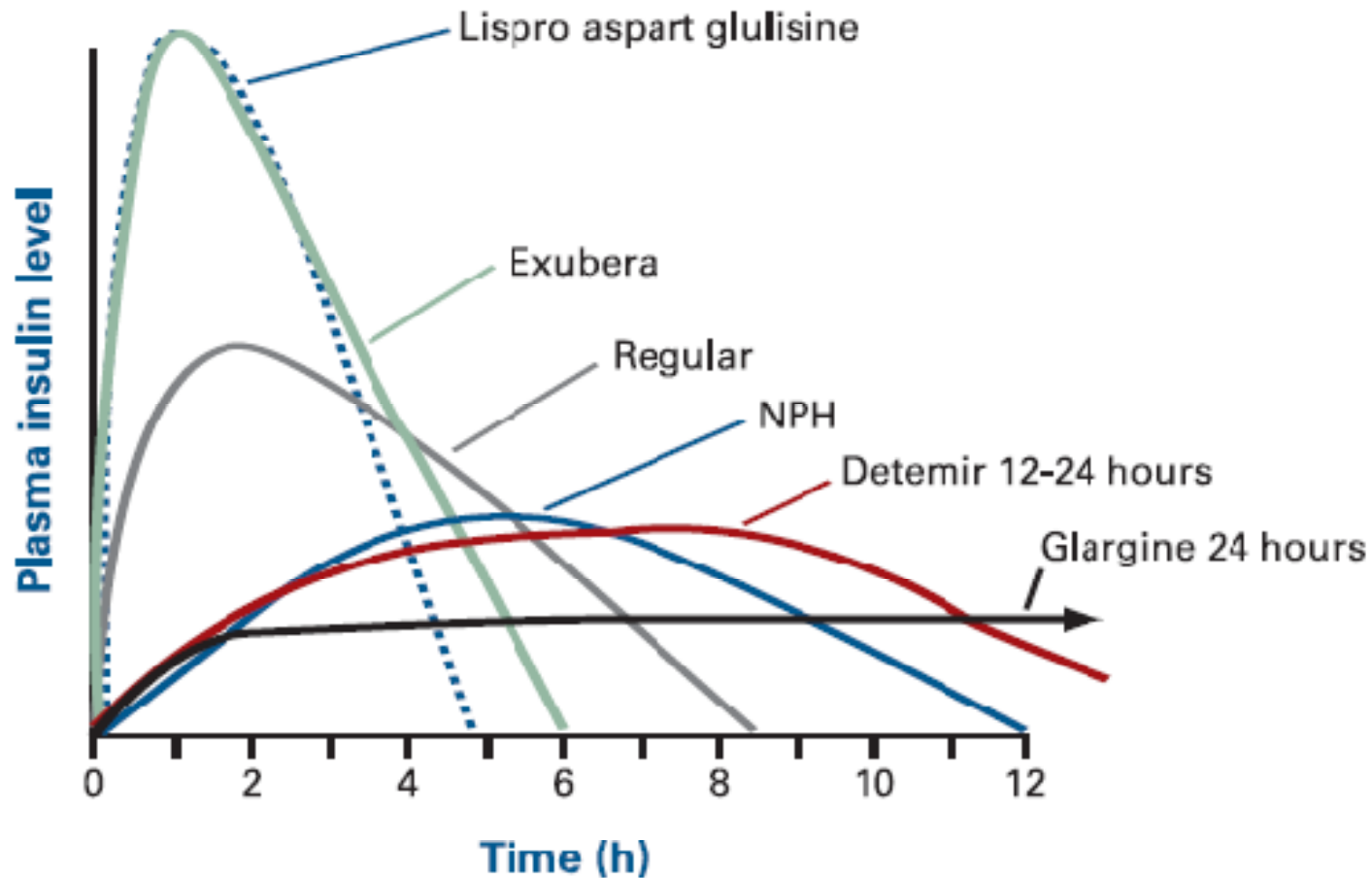
## Insulinització

- **Glargina**
  - Avantatges
    - Menys risc d'hipoglucèmies
    - Pel seu perfil es pot administrar a l'esmorçar
  - Inconvenients
    - Més cara (x2)





■ Figure 2. Pharmacokinetics of Different Forms of Insulin



NPH indicates neutral protamine Hagedorn.

Sources: References 4-6.

# CAS 1

## Triple teràpia

- **Tiazolindiones (pioglitazona, rosiglitazona)**
  - Despesa molt superior (x4)
  - Augment de pes i LEC
  - Rosiglitazona (alguns meta-anàlisi): Augment del risc MI
  - Pèrdua de massa òssia
- **Incretines (GLP-1, inhibidors DPP-IV)**
  - Despesa superior (x3-4)
  - Intolerància GI (30-45%)
  - No hipoglucèmies
  - Disminució de pes (GLP-1)

# **Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy**

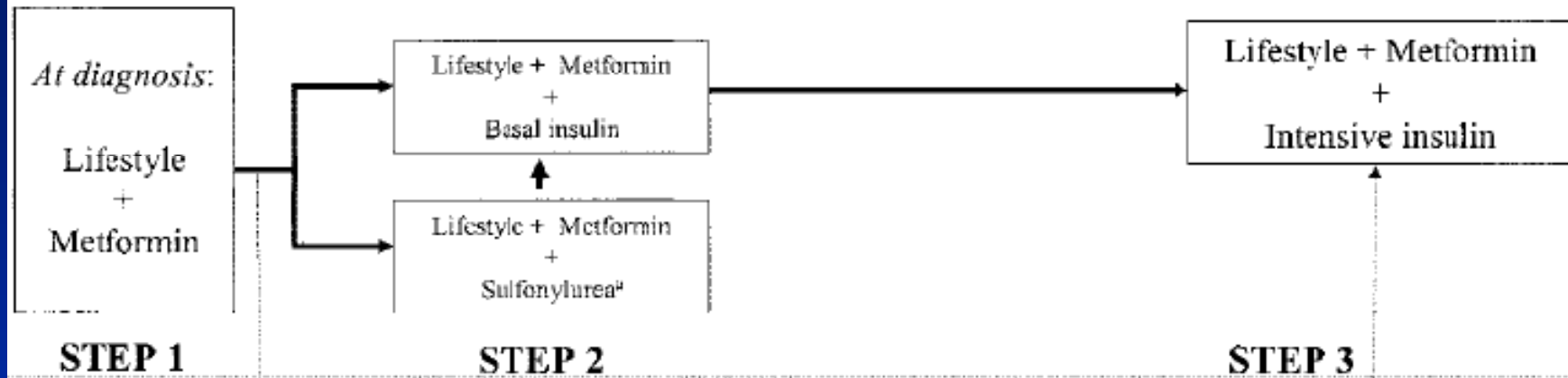
A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes

DAVID M. NATHAN, MD<sup>1</sup>  
JOHN B. BUSE, MD, PHD<sup>2</sup>  
MAYER B. DAVIDSON, MD<sup>3</sup>  
ELE FERRANNINI, MD<sup>4</sup>

RURY R. HOLMAN, FRCP<sup>5</sup>  
ROBERT SHERWIN, MD<sup>6</sup>  
BERNARD ZINMAN, MD<sup>7</sup>

DIABETES CARE, VOLUME 32, NUMBER 1, JANUARY 2009

### Tier 1: Well-validated core therapies



### Tier 2: Less well-validated therapies

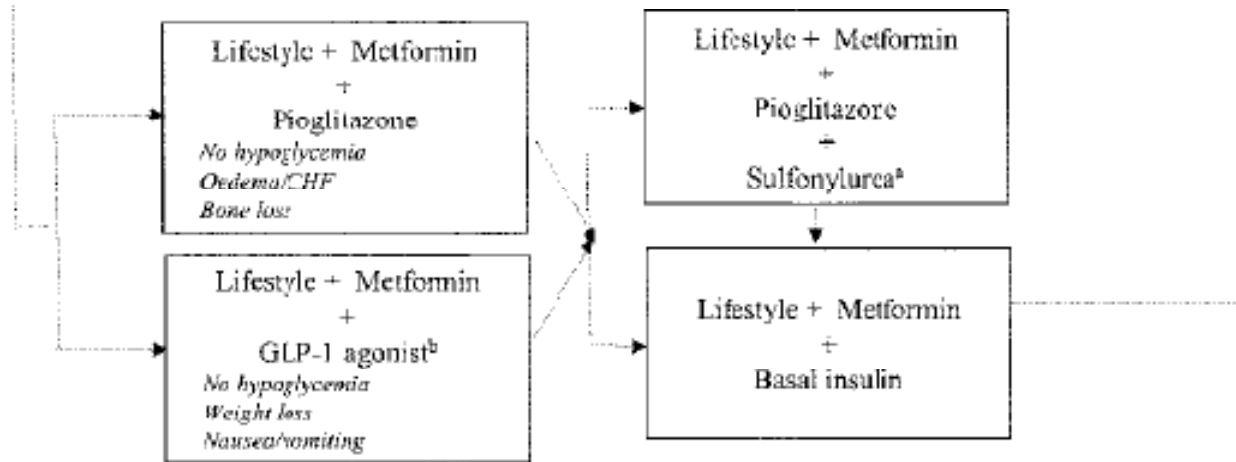


Table 1—Summary of glucose-lowering interventions

Intervention	Expected decrease in A1C with monotherapy (%)	Advantages	Disadvantages
Tier 1: well-validated core			
Step 1: initial therapy			
Lifestyle to decrease weight and increase activity	1.0–2.0	Broad benefits	Insufficient for most within first year
Metformin	1.0–2.0	Weight neutral	GI side effects, contraindicated with renal insufficiency
Step 2: additional therapy			
Insulin	1.5–3.5	No dose limit, rapidly effective, improved lipid profile	One to four injections daily, monitoring, weight gain, hypoglycemia, analogues are expensive
Sulfonylurea	1.0–2.0	Rapidly effective	Weight gain, hypoglycemia (especially with glibenclamide or chlorpropamide)
Tier 2: less well validated			
TZDs	0.5–1.4	Improved lipid profile (pioglitazone), potential decrease in MI (pioglitazone)	Fluid retention, CHF, weight gain, bone fractures, expensive, potential increase in MI (rosiglitazone)
GLP-1 agonist	0.5–1.0	Weight loss	Two injections daily, frequent GI side effects, long-term safety not established, expensive
Other therapy			
α-Glucosidase inhibitor	0.5–0.8	Weight neutral	Frequent GI side effects, three times/day dosing, expensive
Glinide	0.5–1.5*	Rapidly effective	Weight gain, three times/day dosing, hypoglycemia, expensive
Pramlintide	0.5–1.0	Weight loss	Three injections daily, frequent GI side effects, long-term safety not established, expensive
DPP-4 inhibitor	0.5–0.8	Weight neutral	Long-term safety not established, expensive

\*Repaglinide more effective in lowering A1C than nateglinide. CHF, congestive heart failure; GI, gastrointestinal; MI, myocardial infarction.

# CAS 1

## Resposta

---

Insulinització nocturna

## CAS 2

- Home de 65 anys, ex-fumador amb antecedents de HTA i DLP en tractament farmacològic.
- DM2 coneguda fa més de 10 anys, actualment tractat amb metformina (850mg) 1-0-0. No control mèdic l'últim any.
- No complicacions microvasculars.



## CAS 2

- Macrovascular: IAM antero-septal feia 6 anys amb lesió DA amb col·locació d'un STENT. No angor post-IAM. No disfunció ventricular.
- Tractament habitual: AAS, metformina, simvastatina i IECAs.
- El malalt consulta per poliúria-polidípsia amb pèrdua espontànea de pes no quantificada en els últims 2 mesos.

# CAS 2

- Exploració física
  - Pes 85kg, IMC 32, TA 120/80, cintura 110cm
- Analítica:
  - Glucèmia 395 mg/dl, creat 0,9 mg/dl, AST 30 UI/dl, ALT 20 UI/dl. Colest total 175 mg/dl, LDL 90 mg/dl, HDL 45 mg/dl, TG 95 mg/dl. Cetonúria +/-+. MAU/Creat 8. HbAc1 13%.

# CAS 2

- *Quin tractament iniciaries?*
  - **Insulinització**
  - **Criteris d'insulinització**
    - Cetosis
    - Clínica d'insulinopènia
    - Severitat de l'alteració metabòlica
      - Glucèmia basal > 250-300mg/dl, HbA1c > 10%

# CAS 2

- *Quina pauta d'insulina iniciaries?*
  - **Insulinització complerta**
    - 2 dosis de NPH o Mix
    - 0,3-0,4ui/dia (2/3-0-1/3) que ajustarem en funció de la glucèmia capil.lar
  - **Altres opcions**
    - Monodosi: Probablement insuficient
    - Múltiples dosis (3-4 dosis d'insulina):
      - Cal valorar les característiques del malalt i el grau de control metabòlic

## CAS 2

- Passats 3 mesos el malalt presenta controls glucèmics òptims amb Mix 30/70 68-0-44 ui. La HbA1c és de 6,9%.
- Pes actual 91kg, IMC 34

# CAS 2

- *Valoraries alguna modificació de la seva pauta?*
  - **Associar un sensibilitzador**
    - Per intentar reduir dosi d'insulina (actualment 1,5ui/kg/dia), mantenint un control bo i evitar que l'augment de pes sia tant important
    - Opcions: Metformina vs TZD

# CAS 2

- **Metformina**

- Cost baix
- Intolerància digestiva (dosi-depenent)
- Contraindicacions:
  - Insuficiència renal
  - Situacions que predisposin a l'àcidosi làctica (sèpsi, IRA, ICC aguda, IAM recent)
- Risc acidosi làctica 1-5/100.000 malalts tractats

## **TITRATION OF METFORMIN**

1. Begin with low-dose metformin (500 mg) taken once or twice per day with meals (breakfast and/or dinner) or 850 mg once per day.
2. After 5–7 days, if gastrointestinal side effects have not occurred, advance dose to 850, or two 500 mg tablets, twice per day (medication to be taken before breakfast and/or dinner).
3. If gastrointestinal side effects appear as doses advanced, decrease to previous lower dose and try to advance the dose at a later time.
4. The maximum effective dose can be up to 1,000 mg twice per day but is often 850 mg twice per day. Modestly greater effectiveness has been observed with doses up to about 2,500 mg/day. Gastrointestinal side effects may limit the dose that can be used.
5. Based on cost considerations, generic metformin is the first choice of therapy. A longer-acting formulation is available in some countries and can be given once per day.



# CAS 2

---

- TZD
  - Cost alt
  - Augment de pes
  - Contraindicacions:
    - ICC
    - Rosiglitazona risc de MI (?)

# CAS 2

## Resposta

Insulinització amb dos dosis  
d'insulina + metformina a  
dosis plenes si tolera

# CAS 2

- Si el malalt presentés una disfunció ventricular moderada-severa. Amb una FE 30%, sense ingressos per ICC en l'últim any. *Canviaries el tractament actual?*
  - *Controvèrsia pel risc d'acidosis làctica?*
    - *Eurich et al, diabetes care 2005*, disminueix mortalitat i ingrés en malalts amb ICC ja tractats amb metformina
    - Per fitxa tècnica: "enfermedad aguda o crónica capaz de provocar hipoxia tisular, como: insuficiencia cardíaca,...."

# CAS 2

- *Quin és l'objectiu terapèutic en aquests malalts amb ICC?*
  - *No per sota del 7%*
    - Grau control en malalts amb ICC
      - Tema controvertit
      - *Eshaguian et al, Am Heart J.2006*: Grup intensificat (HbA1c <7%) mortalitat global major (34 vs 20%)