

XVII Jornada de la SCFC

21 de juny de 2011

Taula rodona I

Sostenibilitat de la innovació en medicaments biotecnològics

Controvèrsies sobre la substitució de les
insulines convencionals pels nous
anàlegs de qüestionable valor innovador

dr jaume arroyo bros

servei d'endocrinologia i nutrició

evidències amb els anàlegs de la INS

(vs insulines humanes)

▶ reducció A_{1c} (DM1 i DM2):

ns

- Siebenhofer A i cols. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004
- Plank J, Siebenhofer A i cols. *Arch Intern Med*, 2005 (anàlegs curts)
- Waugh N i cols. *Health Technol Assess*, 2010

posicionament "glucocentrista"

Tractament multifactorial de la diabetis

la malaltia CV és la principal causa de mortalitat en la DM

HbA1c < 7%
(personalitzeu)

PA < 130/80 mm

Controleu pes

LDL < 100 mg



AAS

NO fumeu

Dieta

ADOs/INS

Exercici

Educació Sanitària

Controvèrsia

Discussió seguida entre dues o més persones sobre un punt de doctrina



“Full de ruta”

- **DM: objectius terapèutics i de control**
- **Insulines: pautes de tractament**
- **Què cal debatre sobre els anàlegs de la insulina ?**
- **Eficàcia dels anàlegs**
- **Seguretat dels anàlegs**
- **La visió del clínic**

Objectius terapèutics generals en la DM

- Milloreu els símptomes
- Eviteu complicacions agudes
- Eviteu o retardeu la progressió de les complicacions cròniques
- Disminuiu la morbi-mortalitat
- Manteniu una bona qualitat de vida

Objectius terapèutics generals en la DM

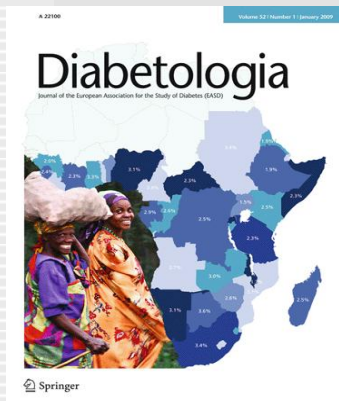
- Milloreu els símptomes
- Eviteu complicacions agudes
- Eviteu o retardeu la progressió de les complicacions cròniques
- Disminuiu la morbi-mortalitat
- **Manteniu una bona qualitat de vida**
a (+) complicacions, (-) qualitat de vida

Consens ADA / EASD 2009

(Clinical Practice Recommendations)

Objectiu A1c: **< 7%**

Intensifiquen intervencions
si **A1c > 7%**



Personalitzeu objectiu A1c

Considereu **objectius de control menys estrictes** si :

- risc d' hipoglucèmies
- expectativa de vida limitada (patologia associada greu)
- pacients amb malaltia CV
- ancians

Adaptat de: Consens ADA/EASD, 2009

document de consens SED 2010



Objectius de control glucèmic:

- objectiu “clàssic”: $A_{1c} < 7\%$

- diagnòstic DM: $A_{1c} < 6,5\%$

EDIC 2005/UKPDS 2008: “memòria glucèmica”

Excepcions:

- edat > 70 anys
- complicacions avançades
- si cal evitar hipoglucèmies
- patologies associades greus

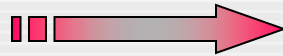
- $A_{1c} < 7,5\%$, si DM > 10 anys d'evolució

Quínes són les eines per assolir els objectius terapèutics ?

- ✓ canvi d'estil de vida
- ✓ educació diabetològica
- ✓ **fàrmacs:**

▶ **punxats**

• **INSULINES**



classificació

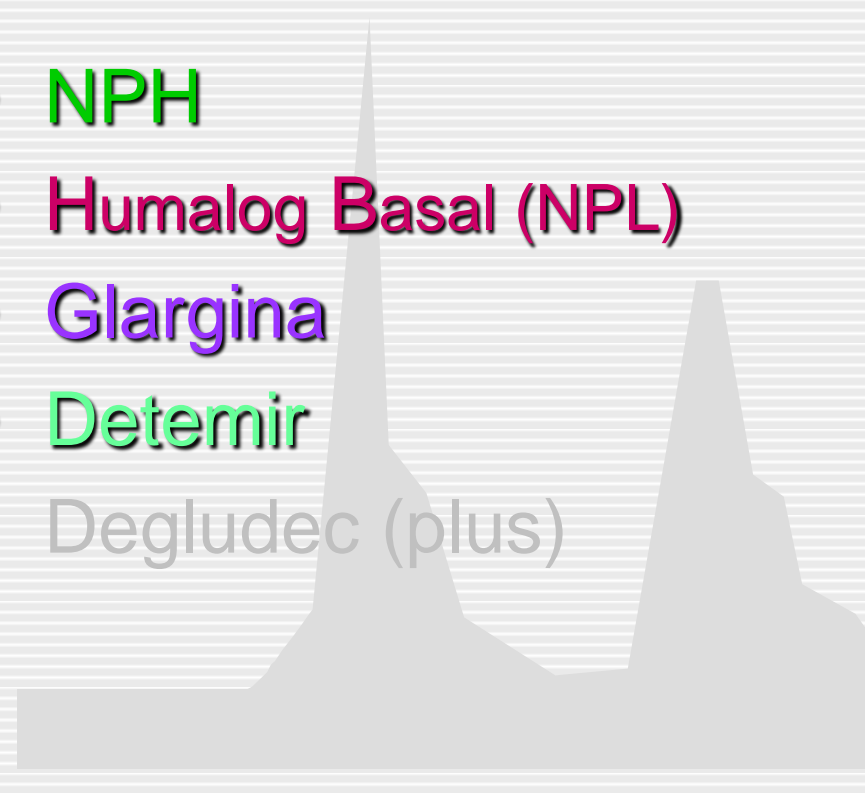
- anàlegs receptor GLP1

▶ **orals**


- secretagogs (sulfonilurees, repaglinida, nateglinida)
- sensibilitzadors (metformina, pioglitazona)
- inhibidors α -glucosidases (acarbosa, migritol)
- inhibidors DPP4 (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina)

INSULINES: una classificació pràctica i actual

INSULINES BASALS

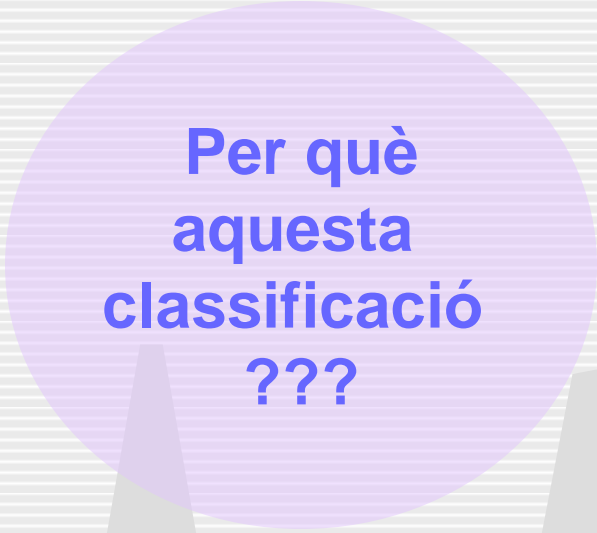
- NPH
 - Humalog Basal (NPL)
 - Glargina
 - Detemir
 - Degludec (plus)
- 

INSULINES PRANDIALS

- Ràpides (regular/soluble)
 - Anàlegs curts-ràpids (lispro, aspàrtica, glulisine)
- 

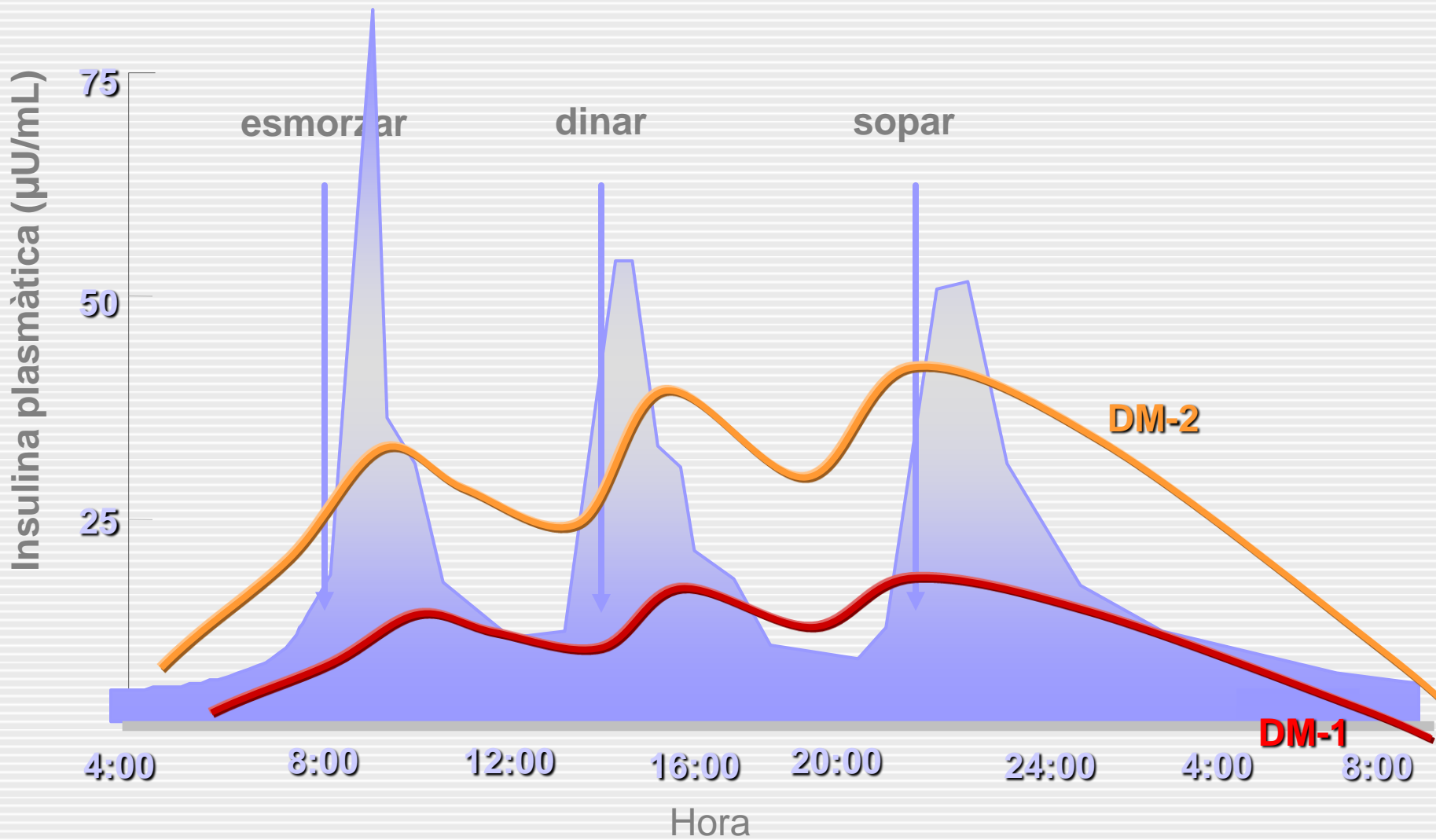
INS MIXTES (prandials + basals)

INSULINES: una classificació pràctica i actual



**Per què
aquesta
classificació
???**

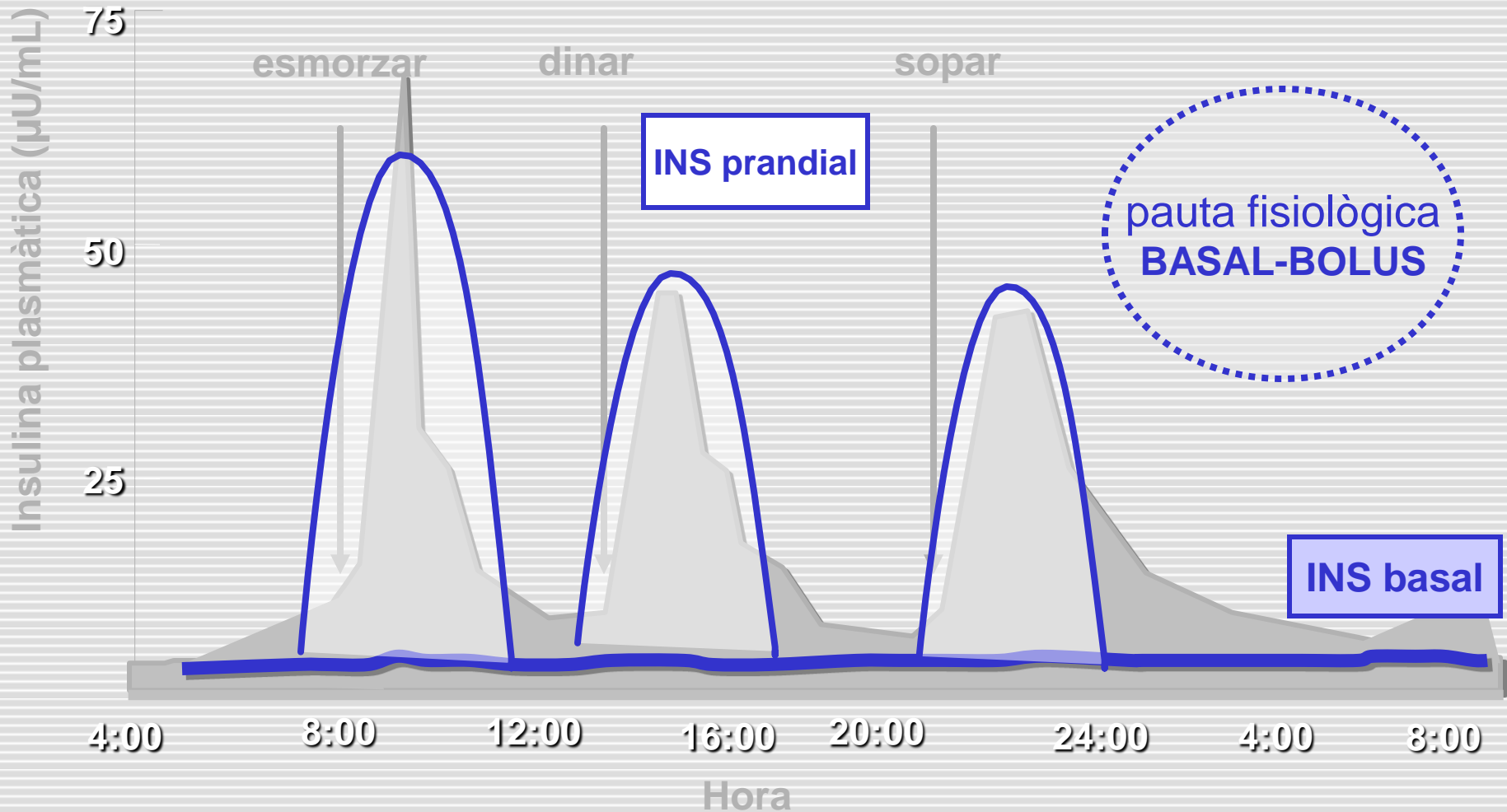
secreció de insulina



**“estàndar OR”
de la insulinoteràpia**

**“reproduïu la secreció
fisiològica de la cèl.lula β ”
(pauta basal – bolus)**

Secreció fisiològica de insulina



Insulinoteràpia avui

Pauta “Insulina Basal- bolus prandial”

- **Insulina Basal** (anàlegs i INS basals)
 - » Suprimeix la lipòlisi i la producció endògena de glucosa entre àpats i durant la nit
 - » Representa entre el 40-50% del total de la insulina 24h.
- **Insulina Prandial** (bolus amb anàlegs i INS prandials)
 - » Controla la glucèmia posprandial
 - » Representa entre 50 - 60% del total de la INS 24 h.
(10-20% en cada àpat)

Hipoglicèmia: principal barrera per millorar control DM amb TCI

Eficàcia pauta basal-bolus

Efficacy of insulin analogs in achieving the hemoglobin A1c target $< 7\%$ in type 2 diabetes: **meta-analysis** of randomized controlled trials

(Giugliano D i cols. *Diabetes Care* 2011; 34: 510-517)

Insulin analogs and glycosilated hemoglobin target of less than 7% in type 2 diabetes: a **systematic review** of randomized trials

(Esposito K i cols. *Metab Syndr Relat Disord* 2011; 9: 167-176)

Proporció de pacients amb A1c $< 7\%$ (95% CI)

- INS basal: 37,2%
- INS bifàsica: 35,3%
- INS prandial: 37,5%
- Pauta **basal-bolus: 51,2%**

Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 surgery).

(Unpierrez GE i cols. *Diabetes Care* 2011; 34: 256-61)

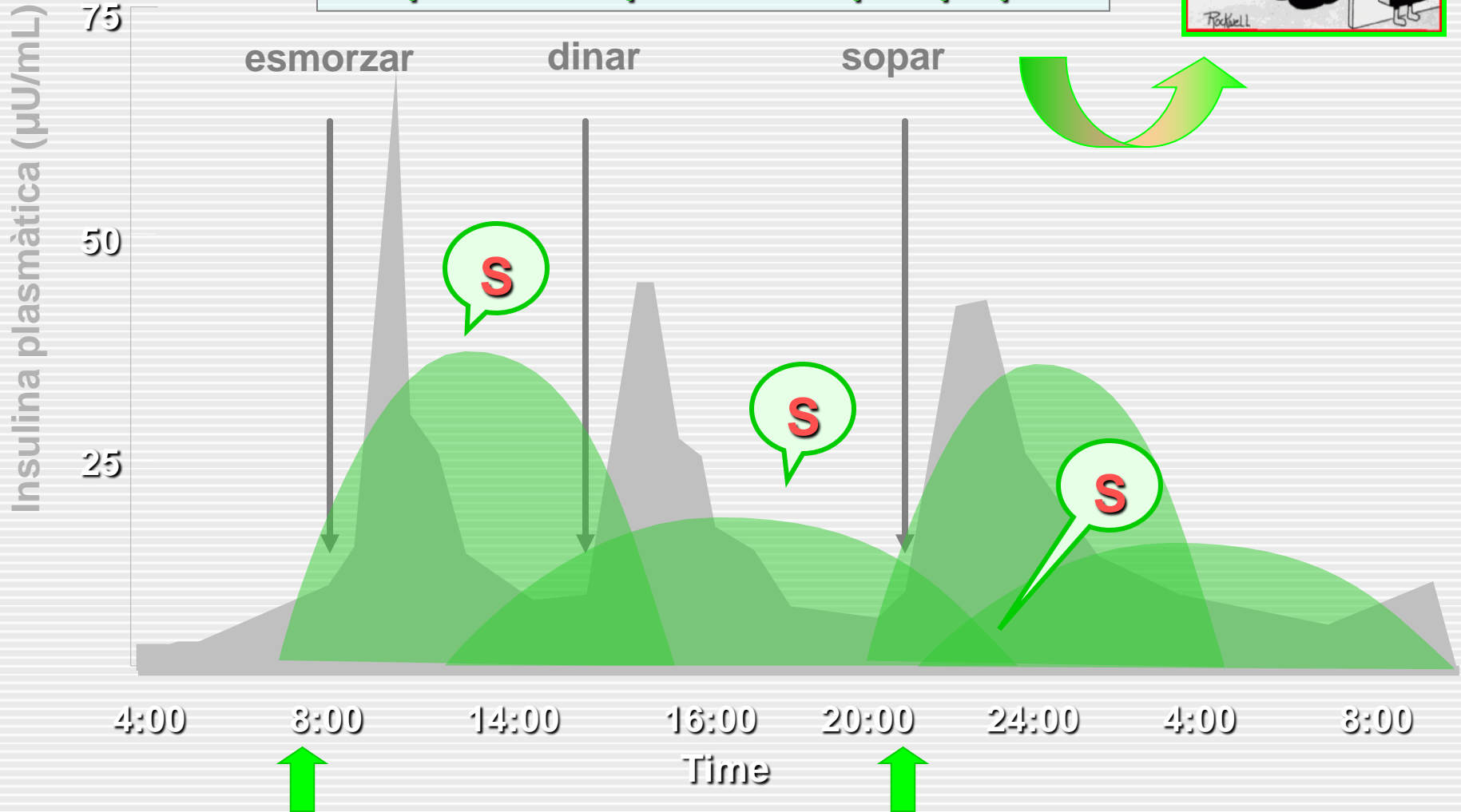


Insulinització basal "clàssica" amb NPH

NPH = *Insulatard / Humulina NPH* (2-4 h / 4-10 h / 12-18 h)

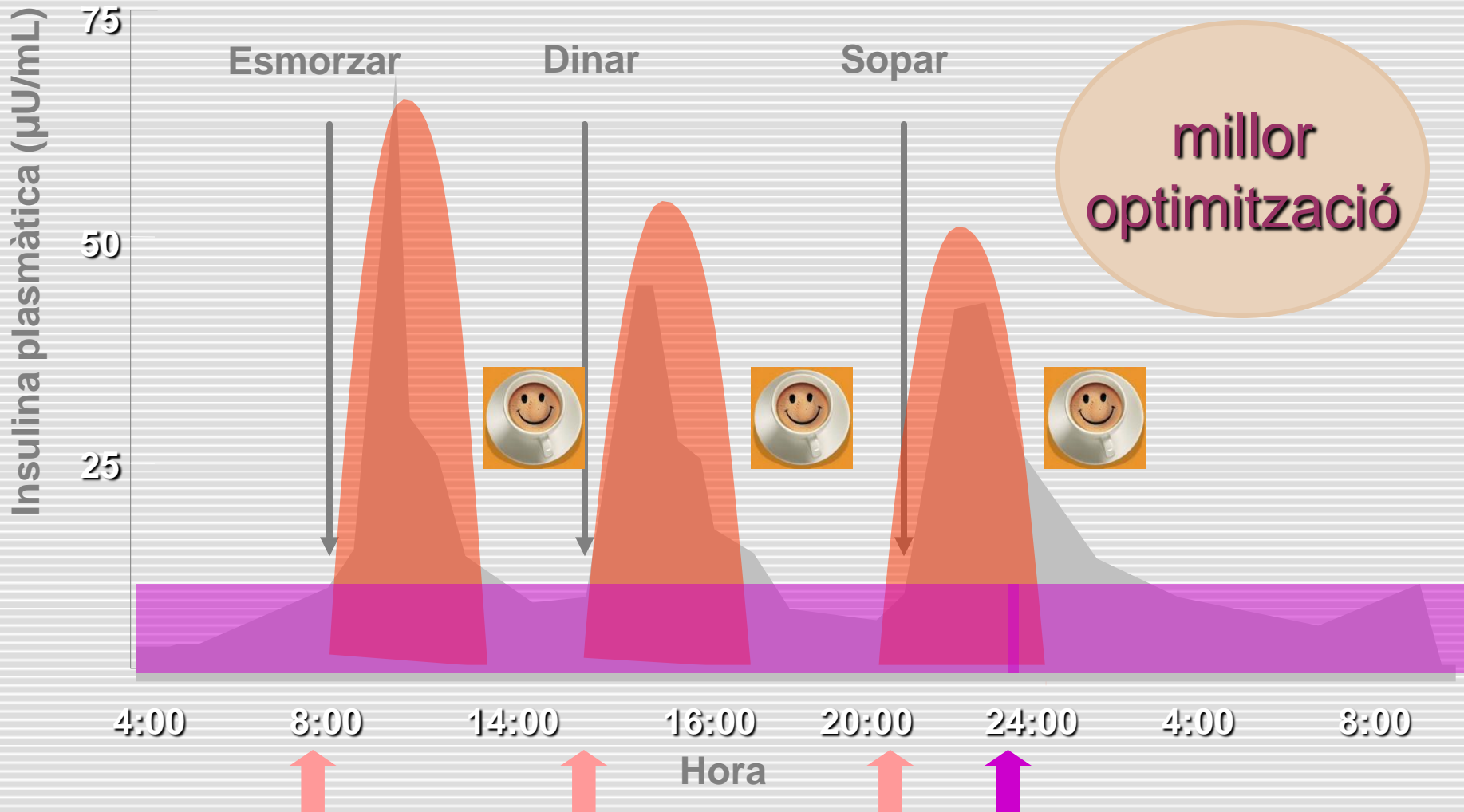


- ✓ hipoins prandial = hiperG posprandial
- ✓ **hiperINS interprandial = hipoG prep**



anàleg ràpid + anàleg lent (basal-bolus)

- ✓ + INS prandial = menys hiperG pp
- ✓ menys INS interprandial = menys hipoG



Què cal debatre sobre els anàlegs de la INS ?

- Disminució de la mortalitat
- Disminució de les complicacions tardanes

NO ESTUDIS DISPONIBLES

- Efectes sobre A1c : **ns**
- Milloria de la qualitat de vida
- Freqüència i gravetat de les hipoglucèmies
- Efectes sobre el pes ?

Què cal debatre sobre els anàlegs de la INS ?

- Disminució de la mortalitat

NO ESTUDIS DISPONIBLES

- Disminució de les complicacions
- Efectes sobre A1c (anàlegs vs Ins humana: **ns**)

- **Milloria de la qualitat de vida**

- **Freqüència i gravetat de les hipoglucèmies**

- Efectes sobre el pes ?

Adaptat de: Pieber TR. EASD 2005



Valoració de la qualitat de vida (QdV): qüestionaris **genèrics** vs **específics**

- **Qüestionaris genèrics** (qualitat de vida entre diferents patologies cròniques): SIP, NHP, SF-36, SF-12, **EQSD**, **PMS**, **CFQ (UKPDS)**
- **Qüestionaris específics DM**: DSQOLS, ADDQoL, D-39, **DQoL (DCCT)**, PedsQL, KINDL-R
- **Qüestionaris específics tractament DM**: **DTSQ**, ITAS, ITEQ, D-FISQ, DSCh

Missatges clau:

- ✓ els qüestionaris genèrics són menys sensibles per detectar potencials beneficis dels tractaments
- ✓ cal homogenitzar els qüestionaris específics
- ✓ cal **estandaritzar qüestionaris** per poder comparar

Systematic review and meta-analysis of short-acting insulin analogues in patients with diabetes mellitus *(Plank J i cols. Arch Intern Med 2005; 165: 1337-44)*

Table 3. Quality of Life and Treatment Satisfaction: Results of DTSQ*

Anàlegs curts i qualitat de vida:

- estudis “open-label”: milloria en DM1 (més **flexibilitat**)
- estudis “doble-cec” : no milloria en DM1
- no milloria en DM2

Systematic review and meta-analysis of short-acting insulin analogues in patients with diabetes mellitus (*Plank J i cols. Arch Intern Med 2005; 165: 1337-44*)

Table 3. Quality of Life and Treatment Satisfaction: Results of DTSQ*

DTSQ Domains	Johansson, et al, ²³ 2000	Renner et al, ²⁵ 1999	Gale, ³² 2000	U... et al, ³⁶ 2000	Bott et al, ⁶² 2003	Ferguson et al, ³¹ 2001	Annuzzi et al, ⁴¹ 2001
Satisfaction with current treatment	↔	Not reported	↔	↔	↔	↔	+
Unacceptably high blood glucose	↔	Not reported	↔	↔	↔	↔	Not reported
Unacceptably low blood glucose	↔	Not reported	↔	↔	↔	↔	Not reported
Convenience of treatment	↔	Not reported	↔	+	+	↔	+
Flexibility of treatment	↔	Not reported	↔	+	+	↔	+
Understanding of diabetes	↔	Not reported	↔	↔	↔	↔	Not reported
Recommendations for treatment	↔	Not reported	↔	↔	+	↔	Not reported
Continuation of treatment	↔	Not reported	↔	+	+	↔	+

Valoració del clínic

Injecció anàleg curt : immediatament abans - durant - després dels àpats

Abbreviations: DTSQ, Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire; i, immediately before meals.
 *↔ Indicates no difference; +, improvements in favor of analogue treatment.
 †Double-blind design.

Ràpida o Regular = Actrapid® / Humulina® regular (30-60 min / 2-3 h / 8-10 h)

Lispro = Humalog® /Aspart = Novorapid®/Glulisine = Apidra® (5-15 min / 1-2 h / 2-5 h)

insulinoteràpia **DM1**: més “satisfacció” amb anàlegs ?

Witthaus E i cols 2001. Diabet Med; 18: 619-625

(DM1: Glargina vs NPH)

més satisfacció = més flexibilitat terapèutica

Ashwell SG i cols 2008. Diabetes Care; 31: 1112-1117

(DM1: Glargina + Lispro vs NPH + Regular)

Adaptat de: Garg SK i cols. Diab Tech Therap 2010; 12: 835-846

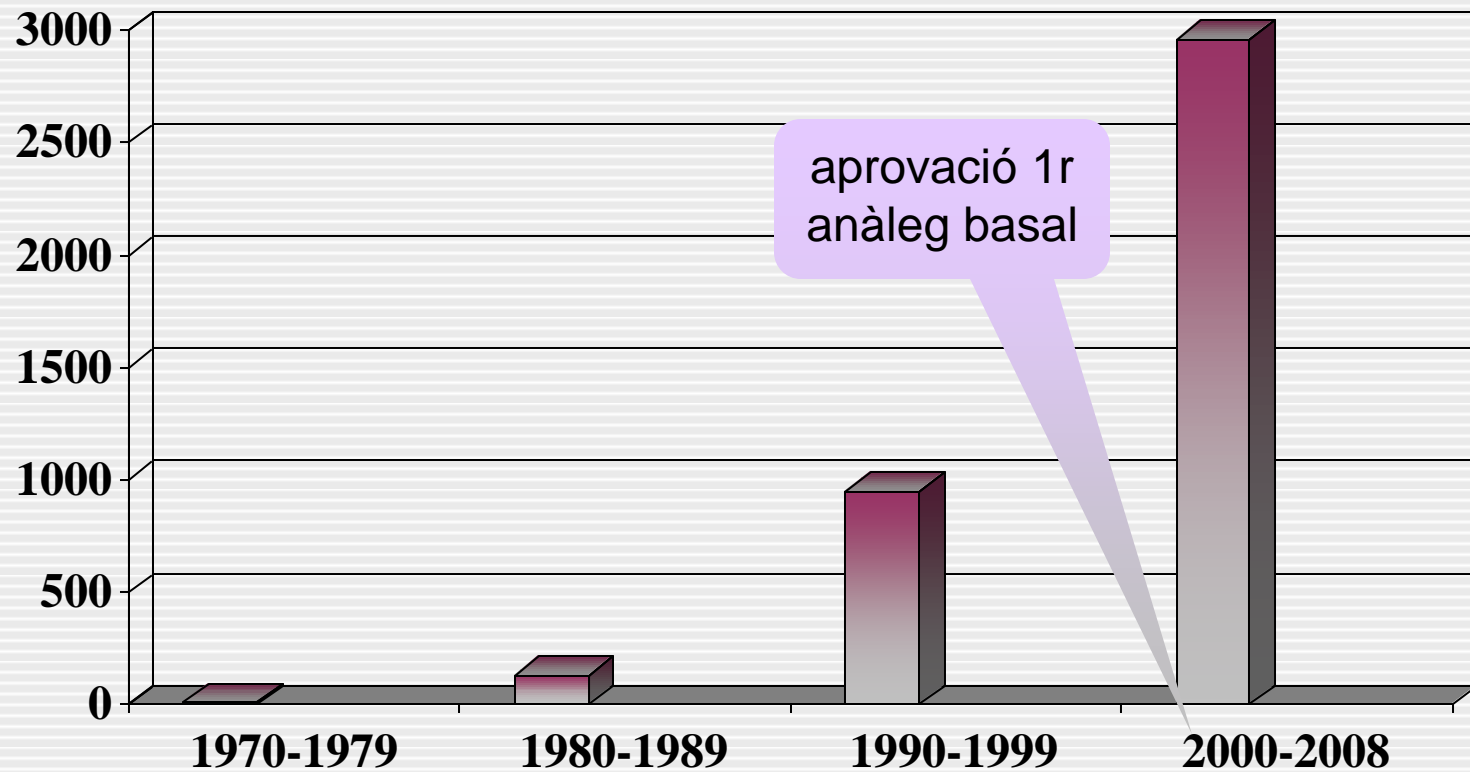
Health Technology Assessment

(conclusions anàlegs basals vs NPH)

Waugh N i cols. Health Technol Assess 2010; 14: 35-77

- ✓ A1c: anàlegs basals \approx NPH
- ✓ Hipoglucèmia: millor els anàlegs
- ✓ **QdV: ?** (satisfacció tractament: **glargina** $>$ NPH)

Evolució del nombre de publicacions amb les “paraules clau” **diabetis i qualitat de vida**





avaluació complicada:

- ▶ no hi ha estandarització dels qüestionaris de QdV
- ▶ pocs estudis avaluan QdV

hipoglucèmia

mitogenicitat



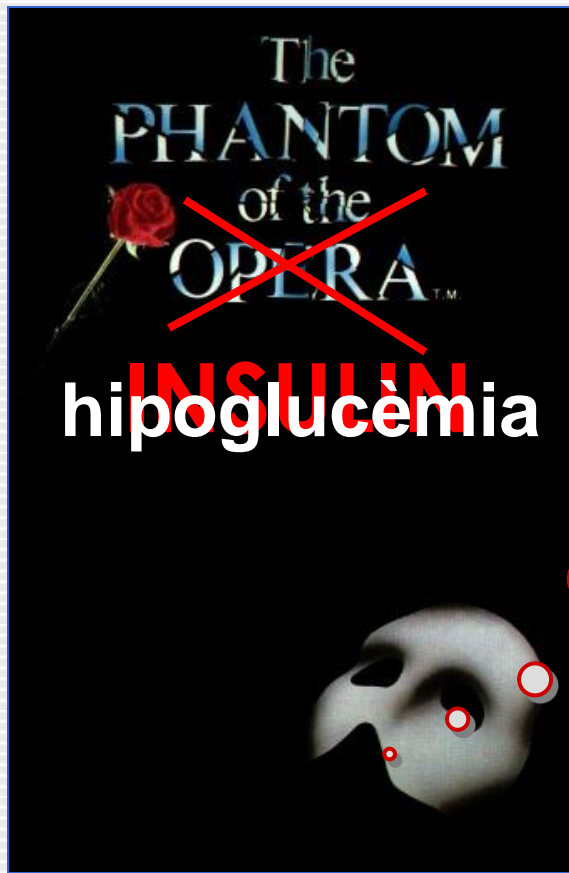
dels anàlegs

soc
la
HIPOGLUCÈMI
A !!!



insulina \approx hipoglucèmia

insulinoteràpia inicial



- el pacient té por
- els familiars tenen por
- el metge (a vegades)
tambè té “pooooor”

Quina
“pooooor”
!!!

Insulinoteràpia: quins **objectius** cal marcar-se ?

- ▶▶ Assolir el **nivell de control marcat** (A1c), ...
- ▶▶... **individualitzant** objectius (gent gran, complicacions, patologies associades, esperança de vida,...)
- ▶▶... amb poques **hipoglucèmies**, ...
- ▶▶... amb poc increment de **pes**, ...
- ▶▶ i amb poca **complexitat** (si és possible).

Prioritats per a l'ajust de les dosis

- **Corregir hipoglucèmia nocturna**
- Corregir hiperglucèmia de dejú
- Corregir les hiperglucèmies postprandials
- Corregir les hipoglucèmies nocturnes
- Corregir les hiperglucèmies nocturnes
- Corregir les hipoglucèmies diürnes
- Corregir les hiperglucèmies diürnes

Prioritat terapèutica:
prevenció i correcció
de la **hipoglucèmia**

Estudis d'intervenció en DM: algunes lliçons

- **ACCORD**: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
- **ADVANCE**: Action in Diabetes and Vascular disease ...
- **VADT**: Veterans Affairs Diabetes Trial

Bloomgarden ZT. Diabetes Care 2001; 24: 336-344

la malaltia CV és la principal causa de mortalitat en la DM2

- Un control glucèmic estricta no és garantia de milloria cardiovascular (UKPDS, Lancet 1998 / Steno 2, NEJM 2003)
- **Les hipoglucèmies poden estar relacionades amb les complicacions cardiovasculars**

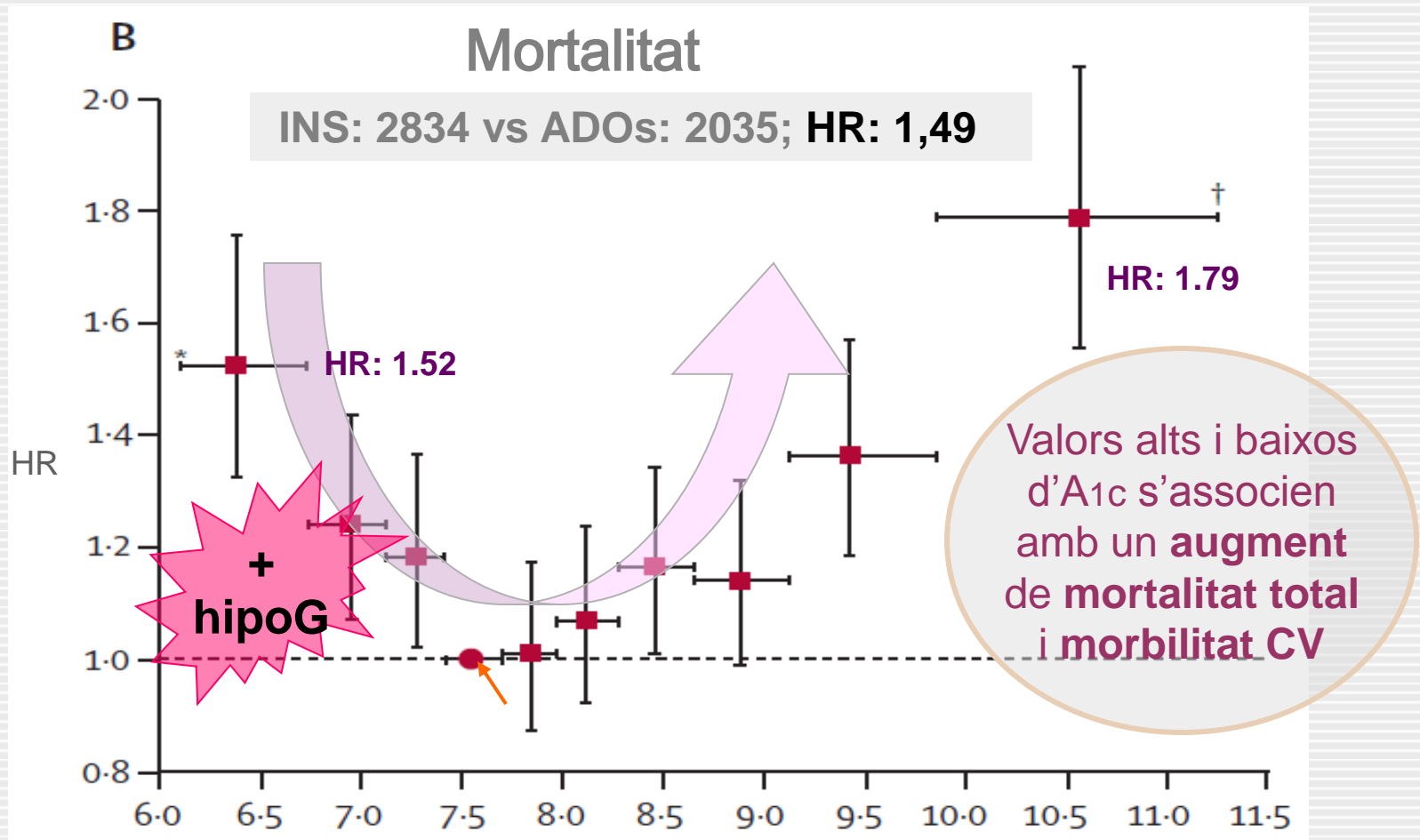
Hipoglicèmia, Diabetis i esdeveniments CV

Hipoglicèmia i morbiditat CV

- cardiopatia isquèmica
- arítmies
- “dead-in-bed” syndrome (mort sobtada nocturna)
- isquèmia cerebral (temporal i reversible)
- deteriorament cognitiu (si hipoG greus i/o recurrents)

Survival as a function of Hb A_{1c} in people with type 2 DM : a retrospective cohort study (Currie CJ i cols. Lancet 2010; 375: 481-489)

UK General Practice Research Database (1986-2008): 27.965 + 20.005 patients (DM2 > 50 a)



valors baixos d'Hb A_{1c} = més risc d'hipoG = més morbi-mortalitat

Mecanismes pels que la hipoglicèmia pot augmentar el risc CV

una hipòtesi

Alteracions coagulació

- activació de neutròfils
- activació de plaquetes
- augment de Factor VII

Inflamació

- augment PCR
- augment VEGF
- augment IL6

risc CV +++

Disfunció endotelial

amb disminució de la vasodilatació

Resposta adrenal/simpàtica

arítmies

Canvis hemodinàmics:

- ↑ adrenalina
- ↑ contractibilitat
- ↑ consum O₂
- ↑ esforç cardíac

Altres conseqüències de la hipoglucèmia

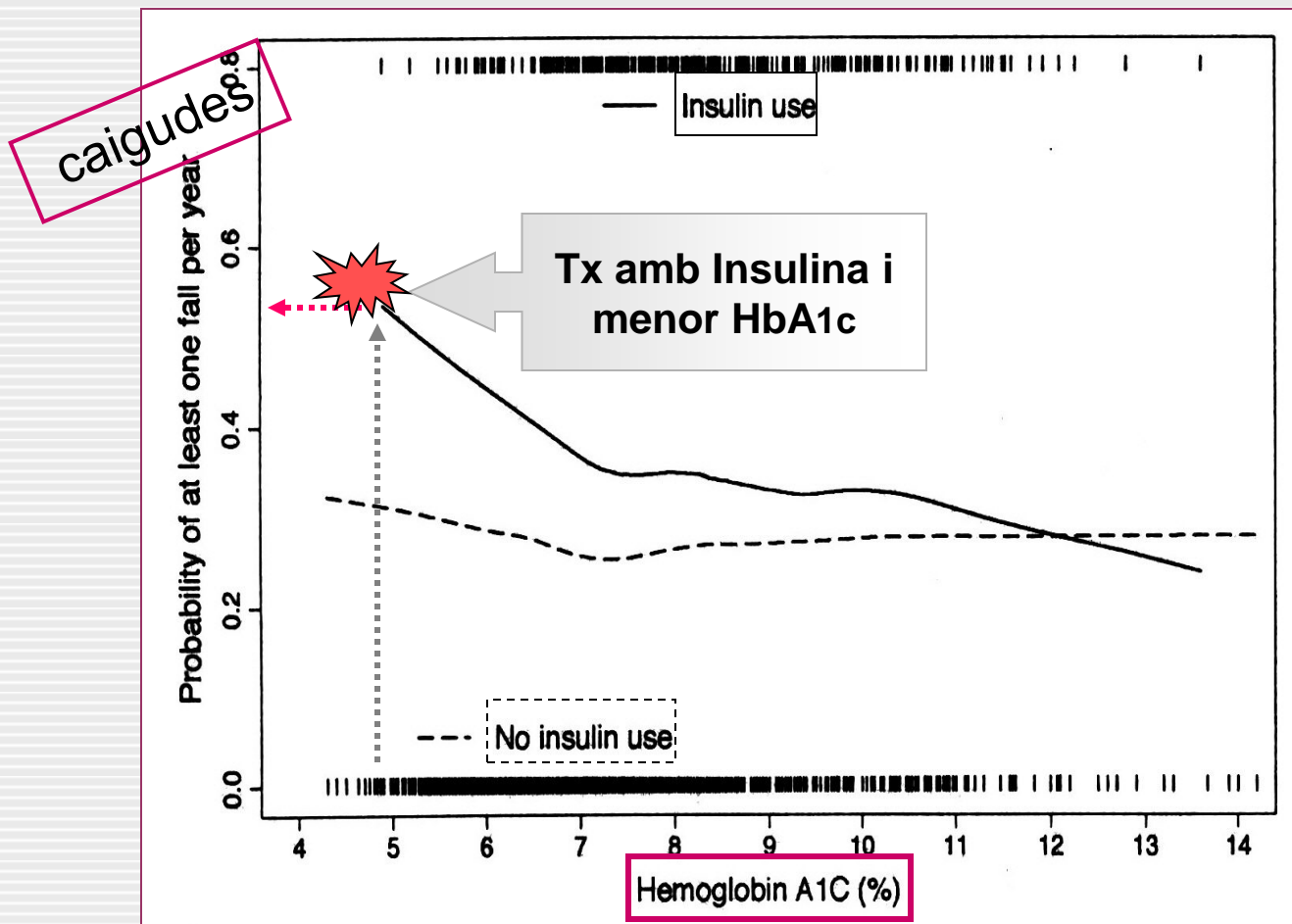
Repercussió en la vida quotidiana:

- entorn personal-familiar
- entorn laboral
- conducció
- viatges
- esport
- activitats recreatives

Repercussió en la salut:

- CV: arítmies, isquèmia, insuficiència cardíaca, ...
- neurològiques: convulsions, coma, parèsies, ↓ cognició, ...
- **caigudes: risc de fractures +++**

A1c baixa: més probabilitat de caigudes en ancians tractats amb Insulina



més
morbi-
mortalitat
i més risc CV



menys hipoG:
millor pronòstic
DM

hipoglucèmia i diabetis

evidències amb els anàlegs de la INS ?

pacients < 65 a



- **A1c i hipoG (DM1 i DM2)** *A.Siebenhofer i cols. Cochrane Database Syst Rev 2004*

- **significatiu per hipoG greu (DM1 i DM2)**

Siebenhofer i cols. Cochrane Database Syst Rev 2006 i Horvath i cols. Cochrane Database Syst Rev 2007.

- **cost-efectivitat:** molt sensible al canvi de precepta "por a la hipoG"

E.Warren i cols. Health Technol Assess 2006

- **anàlegs llargs (glargina): cost-efectius**

D.Grima i cols. Pharmacoeconomics, 2007 i CJ Currie i cols. Curr Res Opin, 2006.

- **anàlegs llargs (glargina/levemir):** cert benefici per hipoG greus i hipoG nocturnes; precaució pel què fà a eficàcia a llarg termini.

K Horvath i cols. Cochrane Database Syst Rev 2007.

- **Aspart 30 bifàsica vs Humana 30 bifàsica (metanàlisi):** reducció significativa d'hipoG nocturnes i greus; augmenta risc d'hipoG diurnes

JA Davidson i cols. Clin Ther 2009

Evidències (+) per a hipoG (nocturnes/greus)

UK Health Technology Assessment



anàlegs basals vs NPH

- A1c: ns
- Menys freqüència d'hipoglucèmies greus :
 - GLARGINA (OR 0.74)
 - DETEMIR (OR 0.51)
- Menys hipoglucèmies nocturnes
 - GLARGINA (OR 0.47)
 - DETEMIR (OR 0.48)
- Canvi de pes (NPH vs anàlegs lents)
 - GLARGINA: - 0.28 kg
 - DETEMIR: - 1,2 kg (1dosis)



**Mitogenicitat
de les
INSULINES**

Dubtes sobre la **seguretat** dels anàlegs de la insulina

- ✓ Inducció de càncer de mama en rates (Asp B-10) 
- ✓ Progresió de RD ? (Lispro, Glargina)
- ✓ Insulina inhalada i càncer de pulmó (Exubera) 
- ✓ **Glargina i associació amb càncer (mama)**

Diabetes i risc de càncer

Excés de risc per càncer de: {
Pàncrees (50%)
Colon (30%)
Mama (20%)

Càncer de pàncrees (estudi cas-control):

- **MTF** vs no fàrmacs: **OR = 0,38**
- **Secretagogs** vs no fàrmacs: **OR = 2,52**
- **INS** vs no fàrmacs: **OR = 4,99**

Li D i cols. Gastroenterology 2009; 137: 482-8

Metformina: possible efecte protector/antitumoral en augmentar la senyalització de la via AMPK

Estudis sobre la seguretat dels anàlegs de la insulina

- ✓ Kurtzhals P i cols. Diabetes 2000; 49: 999-1005
- ✓ Ciaraldi TP i cols. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 5838-47
- ✓ Kohn WD i cols. Peptides 2007; 28: 935-48
- ✓ ... es Rev 2009; 25: 41-9
- ✓ No poden descartar l'atzar
No poden demostrar causa-efecte
- ✓ ... 2009; 52: 1732-44 (Glargina)
- ✓ Jonasson L M i cols. Diabetologia 2009; 52: 1745-54
- ✓ Colhoun H i cols. Diabetologia 2009; 52: 1755-65
- ✓ Currione D i cols. Diabetologia 2009; 52: 1766-77
- ✓ Smith U i Gale EAM. Diabetologia 2009; 52: 1699-708 (editorial)
- ✓ Rosenstock J i cols. Diabetologia 2009; 52: 1778-88
- ✓ Rosenstock J i cols. Diabetologia 2009; 52: 1971-3
- ✓ Dejgaard A i cols. Diabetologia 2009; 52: 2507-12

**Estudis observacionals que relacionen l'ús de la
INS glargina amb més incidència de càncer (mama)** } EASD

Problemes d'aquests estudis

- Són estudis no aleatoritzats
- Són estudis observacionals (no demostren causalitat)
- Possible biaix en la indicació del tractament
- Si dosis < 50 ui: no càncer (?)
- Poc temps d'exposició al tractament
- **Control insuficient dels “factors de confusió”:**
 - ✓ pes dels pacients
 - ✓ DM2 (+ obesitat)
 - ✓ tabac
 - ✓ nivell social i econòmic
 - ✓ durada DM
 - ✓ **Metformina**

On cal centrar el debat ???

Diferències entre anàlegs i insulines humanes ?

NO

Relació entre INSULINES i càncer ?

SÍ

Efectes antitumorals de Metformina ?

SÍ

... en conjunt, no hi ha cap evidència clara que Glargina augmenti el risc de càncer ...



... les alarmes no justificades i no avalades per una evidència adequada, poden provocar ansietats innecessàries i alterar la bona praxis .

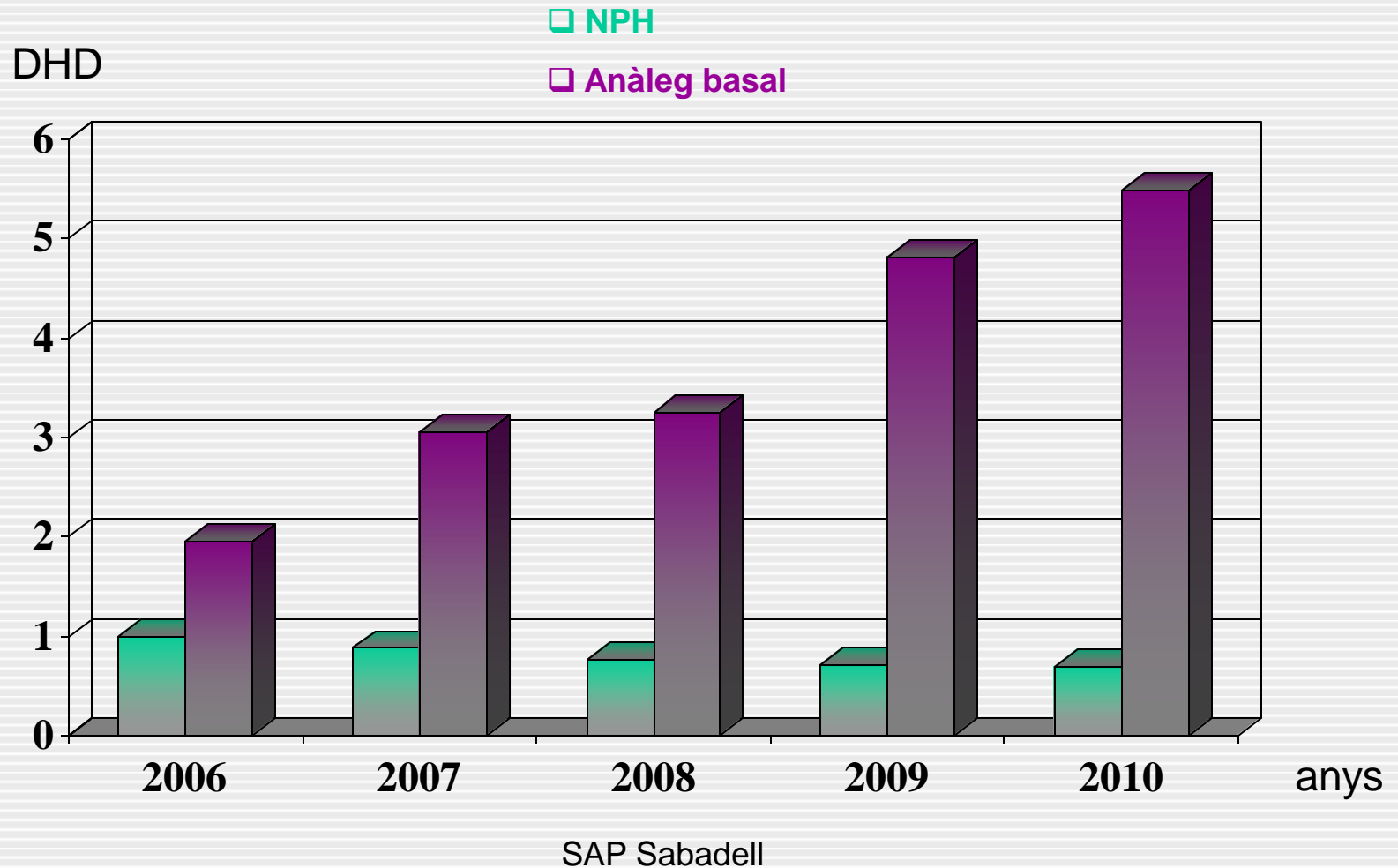
Pocock & Smeeth. Lancet 2009



... les alarmes no justificades i no avalades per una evidència adequada, poden provocar ansietats innecessàries i alterar la bona praxis .

Pocock & Smeeth. Lancet 2009

Insulines: evolució de la utilització dels anàlegs basals vs NPH



font: farmàcia SAP sabadell (feb 2011)

Millor alternativa a pauta basal-bolus ?

▶ ICSI

- millor control glucèmic (vs glargina + anàleg curt)
- menys hipoclucèmies (vs glargina + anàleg curt)

principal limitació de les evidències:
estudis petits i amb poca potència

El perquè de la substitució de les insulines convencionals pels anàlegs de la insulina

la visió del clínic

- ▶ Farmacocinètica més fisiològica:
 - anàlegs basals: **no pic** (mimetitzen millor la secreció basal del pàncrees)
 - anàlegs prandials: **acció ràpida-breu** (mimetitzen millor secreció prandial)
- ▶ Millor optimització del control glucèmic (millor prevenció de CC ?)
- ▶ Més flexibilitat: horaris i contingut HdeC menys rígids (**millor QdV**)
- ▶ Eficàcia: reducció d'A_{1c} semblant a les insulines convencionals
- ▶ **Seguretat:**
 - metabòlica: menys hipoglucèmies (greus, nocturnes)
 - mol.lecular: mitogenicitat (evidències insuficients: **EMEA, AEMPS**)

Visió molt estreta del tractament de la DM



Visió molt més **ample** i **real** del tractament de la DM

farmacocinètica

optimització

flexibilitat

menys hipoG

QdV



Objectius terapèutics generals en la DM

el paper dels anàlegs

- Milloreu els símptomes
- Eviteu **complicacions agudes**
- Eviteu o retardeu la progressió de les complicacions cròniques
- Disminuiu la **morbi-mortalitat**
- Manteniu una bona **qualitat de vida**

XVII Jornada de la SCFC

21 de juny de 2011

Taula rodona I

Sostenibilitat de la innovació en medicaments biotecnològics

Controvèrsies sobre la substitució de les insulines convencionals pels nous anàlegs de qüestionable valor innovador

dr jaume arroyo bros

XVII Jornada de la SCFC

21 de juny de 2011

Taula rodona I

Sostenibilitat de la innovació en medicaments biotecnològics

Controvèrsies sobre la substitució de les insulines convencionals pels nous anàlegs de **inqüestionable** valor innovador

dr jaume arroyo bros

moltes gràcies !!!



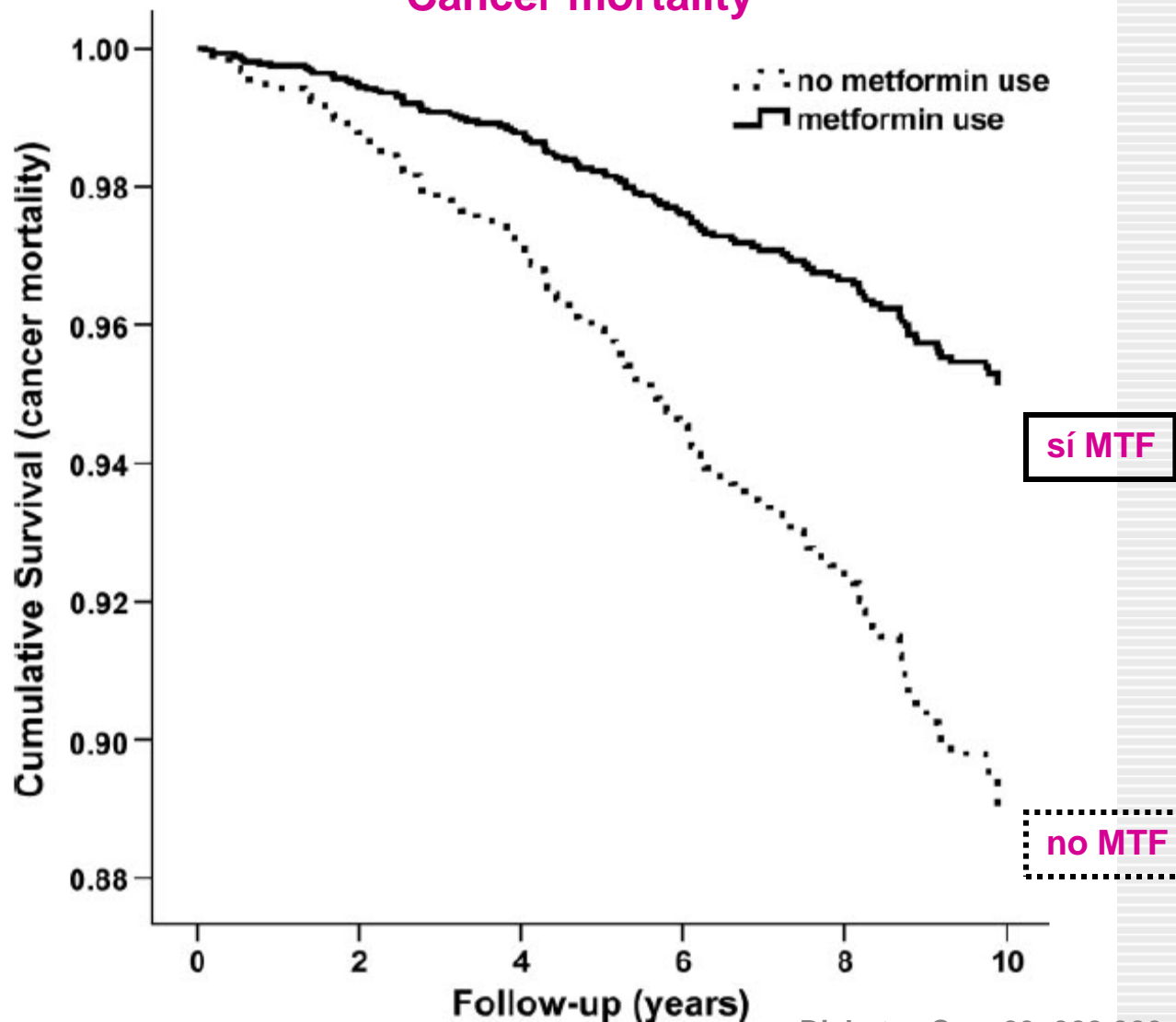


moltes gràcies !!!

Metformin Associated With Lower Cancer Mortality in Type 2 Diabetes

ZODIAC-16

Cancer mortality



Diabetes Care 33: 322-326, 2010

Figure 1—Cumulative survival curve for cancer mortality.

GIJS W.D. LANDMAN, MD^{1,2}
NANNE KLEEFSTRA, MD^{2,3}
KORNELIS J.J. VAN HATEREN, MD²

KLAAS H. GROENIER, PHD⁴
RIJK O.B. GANS, MD, PHD⁵
HENK J.G. BILO, MD, PHD, FRCP^{2,5}

Què determina la **seguretat mol.lecular** dels anàlegs de la INS ?

mecanisme d'acció: unió amb els receptors d'INS i d'IGF-1
(més temps d'unió amb rINS i activació augmentada de rIGF-1)



- a) estimula creixement cel.lular
- b) inhibeix apoptosi cel.lular

Si cal avaluar la seguretat dels anàlegs és necessari **descartar** una **dissociació lenta** d'aquests amb el rINS, així com un **augment de la seva afinitat** amb l'rIGF-1

índex activitat mitogènica / activitat metabòlica: < 1

consideracions “in vivo”

- In vivo \neq in vitro
- 72% de glargina metabolitza en 30 minuts
- metabòlits (M₁ i M₂) amb afinitat rIGF1 $<$ Insulina humana
- més afinitat amb rIGF1 = creixement tumoral més ràpid
- més afinitat amb rIGF1 \neq carcinogènesi

anàlegs: unió a receptors, potència metabòlica i mitogènica


P. Kurtzhals P i cols. Diabetes 2000; 49: 999-1005

Insulina	Afinitat receptor insulina	Potència metabòlica	Afinitat receptor IGF-1	rIGF1/rIns (afinitat)	Potència mitogènica (ossa/B-10 cèl.ls)
Humana (β)	100	100	100	1	100
Asp B-10	205 \pm 20	207 \pm 14	587 \pm 50	2.9	975 \pm 173
Lispro	84 \pm 6	82 \pm 3	156 \pm 16	1.9	66 \pm 10
Aspàrtica	92 \pm 6	101 \pm 2	81 \pm 9	0.9	58 \pm 22
Glargina	86 \pm 3	60 \pm 3	641 \pm 51	7.5	783 \pm 13
Levemir	~18 - 46	~ 27	16 \pm 1	0.9	~ 11



anàlegs: unió a receptors, potència metabòlica i mitogènica

Insulina	Afinitat receptor insulina	Potència metabòlica	Afinitat receptor IGF-1	rIGF1/rIns (afinitat)	Potència mitogènica (ossa/B10 cèl.ls)
Humana (β)	100	100	100	1	100
Asp B-10	205 \pm 20	207 \pm 14	587 \pm 50	2.9	975 \pm 173
Lispro	84 \pm 6	82 \pm 3	156 \pm 16	1.9	66 \pm 10
Aspàrtica	92 \pm 6	101 \pm 2	81 \pm 9	0.9	58 \pm 22
Glargina	86 \pm 3	60 \pm 3	641 \pm 51	7.5	783 \pm 13
Levemir	~18 - 46	~ 27	16 \pm 1	0.9	~ 11



glargina: X 6-8 l'afinitat/potència

Risc de càncer en pacients tractats amb **Glargina**

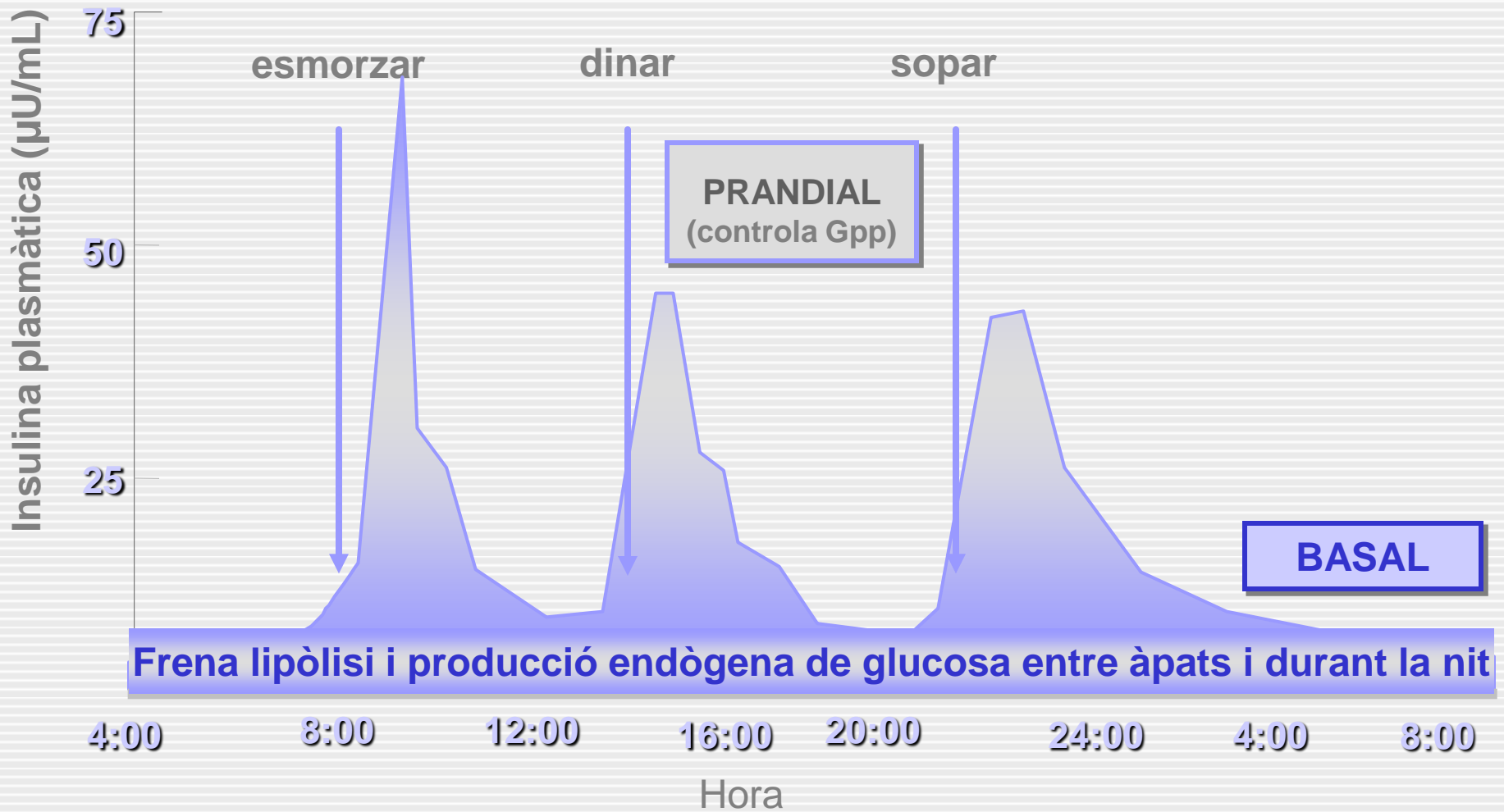
Diabetologia 2009 (52)

1,31 si dosis > 50 ui

	comparador	HR ajustada (ic:95%)
assaig clínic 1,99 si Glargina mt (N.mama)	Ins humana	0,63 (0,36-1,09)
estudi alemany	Ins humana	0,86 (0,70-0,94)
estudi UK 1,42 si INS i SU	Ins humana	0,81 (0,59-1,11)
estudi suec	altres insulines	1,07 (0,91-1,27)
estudi escocès	altres insulines	1,02 (0,77-1,36)

Glarg mt: 1,55
Glarg comb: 0,87

secreció fisiològica de insulina



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

factors a considerar per seleccionar els diferents fàrmacs

- Efectes en la patogènesi de la DM.
- Efectivitat en la reducció d'Hb A1c (Gb + Gpp) i complicacions
- Inici acció hipoglucemiant
- Durada acció hipoglucemiant
- Efectes no glucèmics (pes, PA, lípids, altres)
- Seguretat i tolerància (efectes adversos): hipoG, ↑ pes, **mitogenicitat**
- Comoditat d'ús per facilitar adherència terapèutica (via, dosis, AA): **flexibilitat**
- Cost

Selecció de fàrmacs



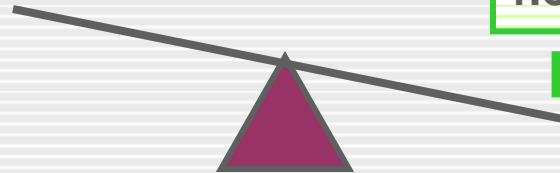
**Efectes
adversos**

risc

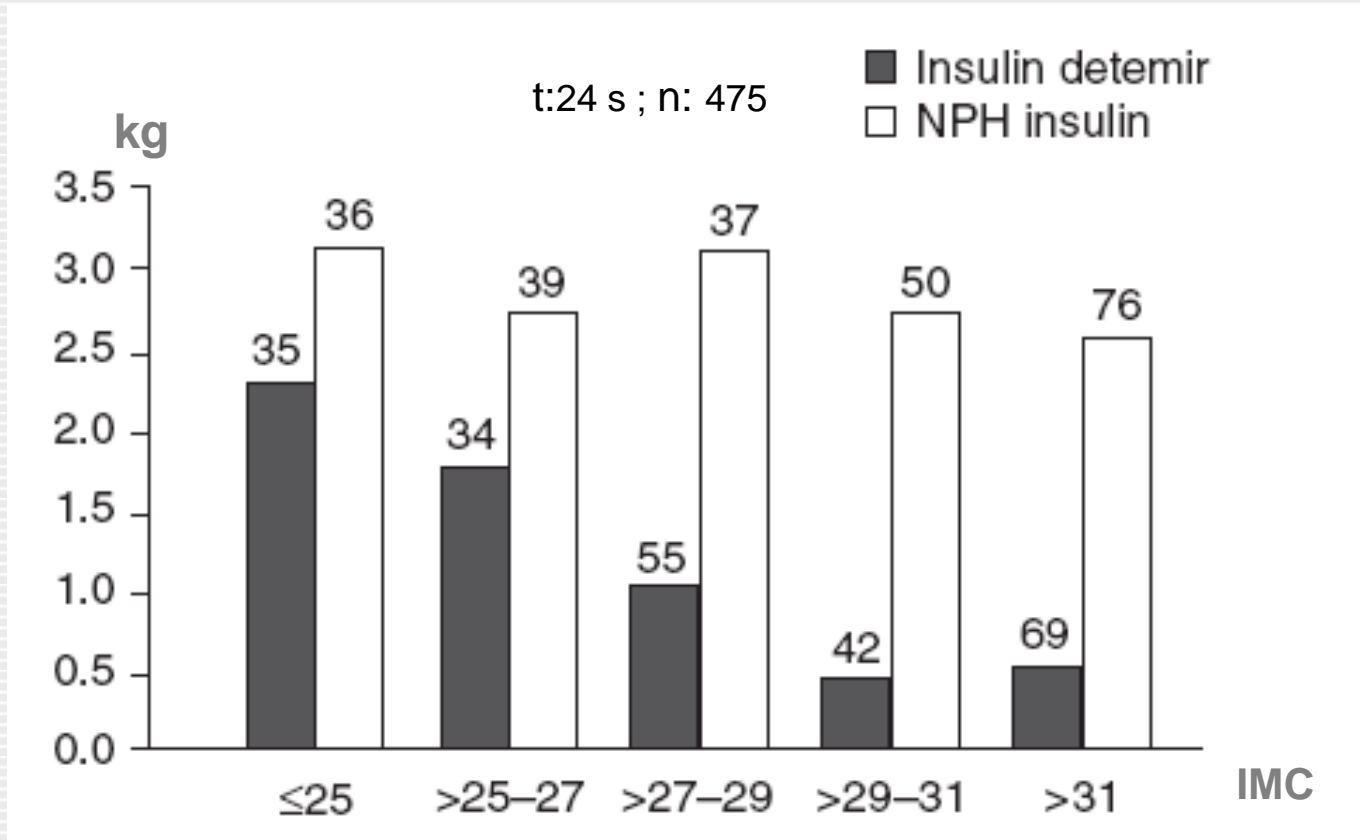
hipoG
↑ pes
mitogenicitat

↓ A1c
↓ C cròniques
flexibilitat

benefici



tractament amb INS: canvis de pes en relació amb IMC



A més IMC menys augment de pes amb DETEMIR

Metformin Associated With Lower Cancer Mortality in Type 2 Diabetes

ZODIAC-16

Cardiovascular mortality

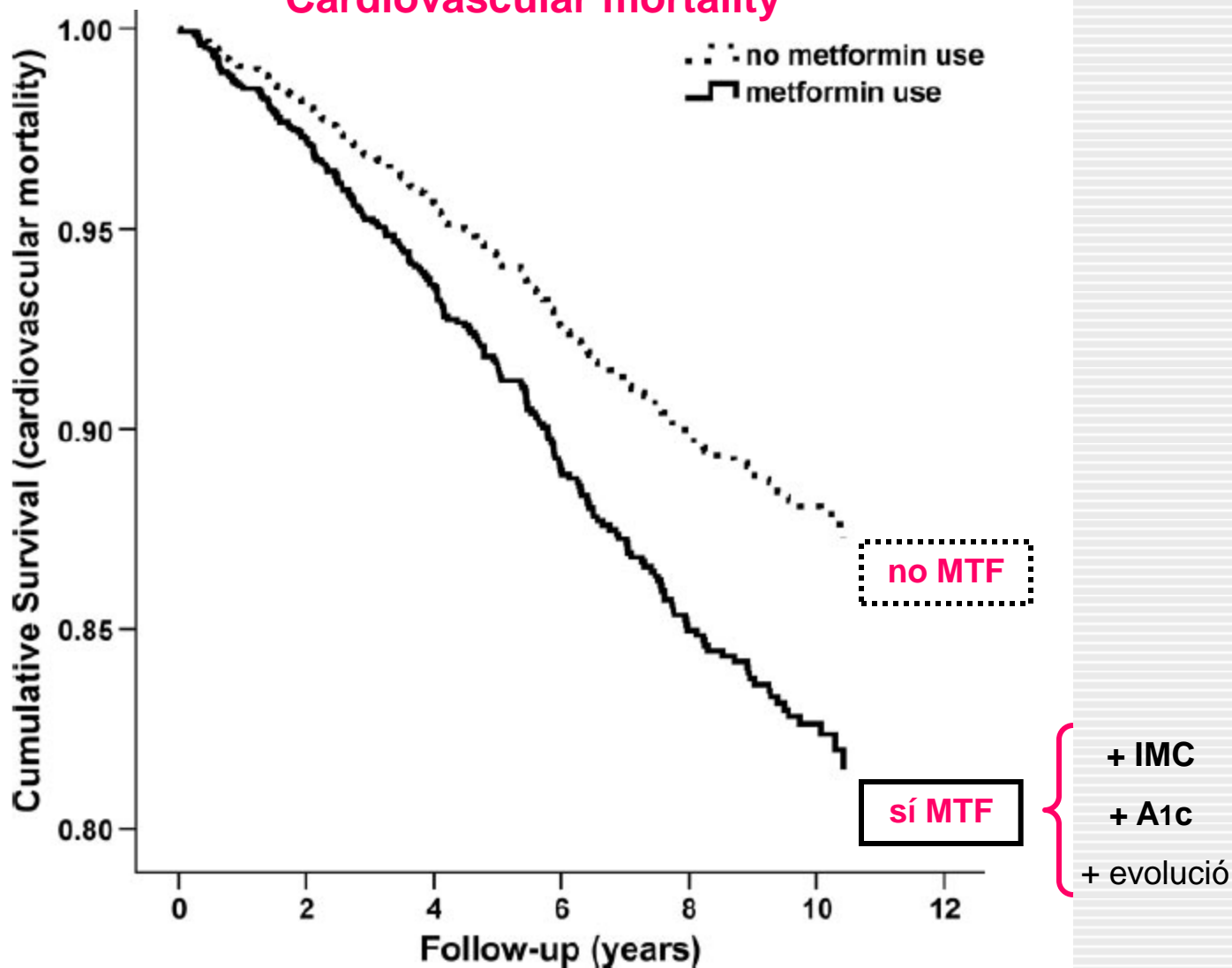


Figure 3—Cumulative survival for cardiovascular mortality.