



INTSULINEN EGUNERATZEA

AURKIBIDEA

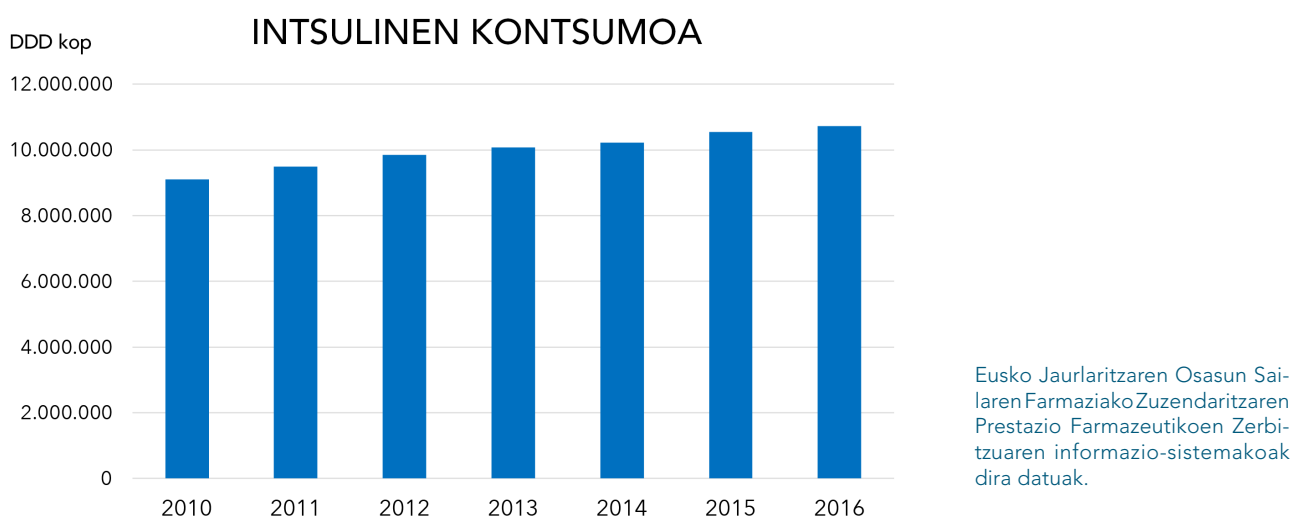
- ▶ SARRERA
- ▶ INTSULINEN SAILKAPENA
- ▶ INTSULINA MOTAK ETA TERAPEUTIKAN DUTEN TOKIA
- ▶ INTSULINA HARTZEKO GAILUAK
- ▶ ETENGABEKO INFUSIO BIDEZKO TERAPIA
- ▶ II. MOTAKO DIABETESA DUTEN PAZIEN-TEEK INTSULINA-TRATAMENDUA HASTEKO JARRAIBIDEAK
- ▶ ETA INTSULINA BASALAREKIN DESIRAGARRI DIREN KONTROL-HELBURUAK ERDIESTEN EZ BADIRA?
- ▶ INTSULINAK EMATEKO ORDUAN IZATEN DIREN AKATSAK
- ▶ FUNTSEZKO IDEIAK

Intsulina ezinbestekoa da I. motako diabetes mellitus (DM1) daukaten pazienteen tratamenduan, bai eta II. motako diabetesa (DM2) daukaten paziente askoren tratamenduan ere, baldin eta ahozko diabetes-kontrakoak (ADK) nahikoak ez badira gluzemia-kontrola lortzeko edo diagnosa egiteko unean hipergluzemia larria bada¹.

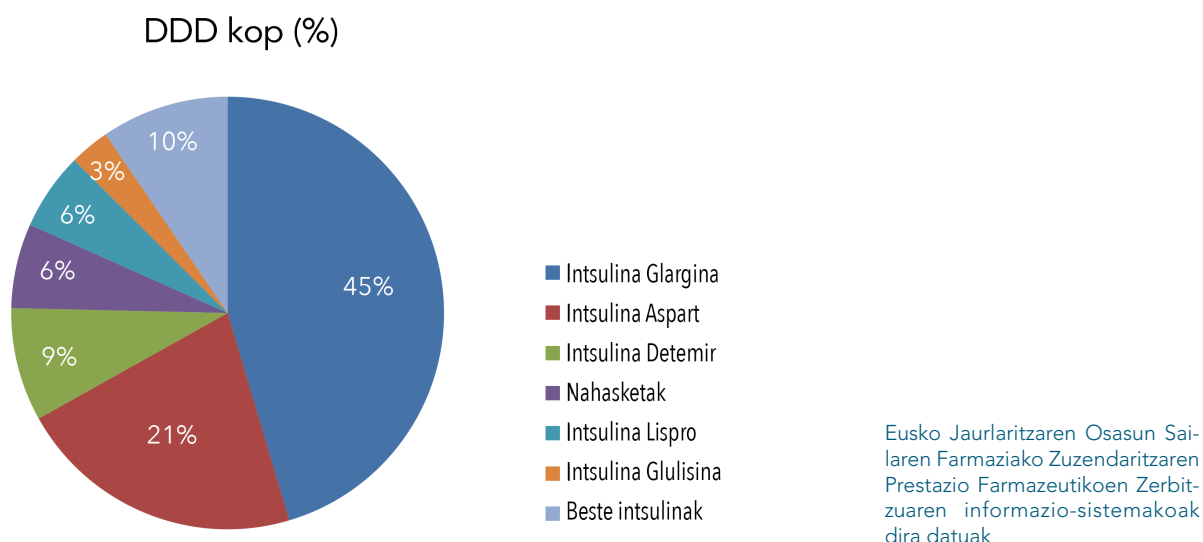
Intsulina-jariaketaren eta horrekiko erresistentziaren arteko orekaren arabera da intsulina-terapiaren beharra. Langerhans-en irlen edo pankrearen transplantea jaso ezean, DM1 duten paziente guztiak beharko dute intsulina-tratamendua². Bestalde, DM2 daukaten paziente ugari beharko dute intsulina exogenoa, intsulina endogeno gutxiago ekoizteagatik^{2,3}.

Euskal Autonomia Erkidegoan (EAE), intsulinen preskripzioa % 18 hazi da azken zazpi urteotan, eta gastua % 19 handitu (ikus 1. grafikoa). Intsulina motari erreparaturata, ikus daiteke preskripzioen erdia glargina intsulinari dagokiola (ikus 2. grafikoa).

1. grafikoa. **Intsulinen preskripzioaren bilakaera EAEn (2010tik 2016ra bitartean)**



2. grafikoa. **Preskripzioa intsulina moten arabera EAEn (2016. urtea)**

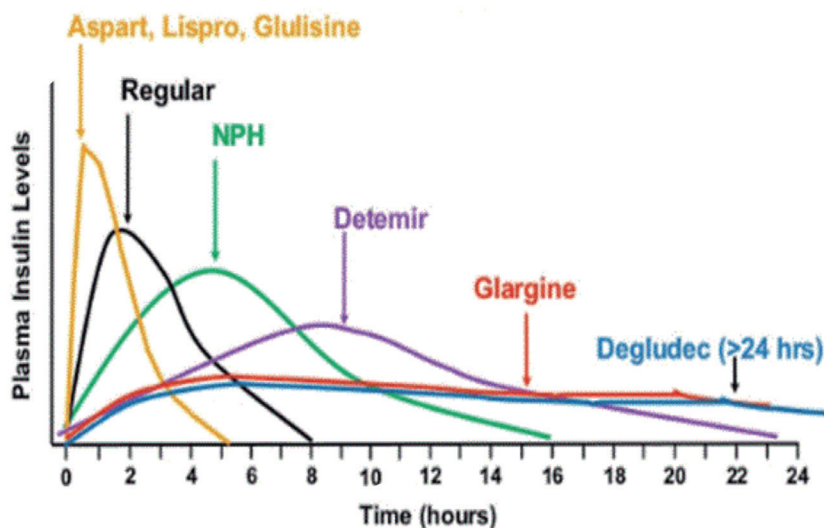


Azken urteotan, zenbait berrikuntza izan dira intsulinen merkatuan, formatu eta molekula berriak agertu baitira, baita intsulina bioantzekoak ere, besteak beste. Buletin honen helburua da DM2 delakoan erabilgarri dauden intsulinei eta horien erabilerari buruzko ikuspegi eguneratua helaraztea.

INTSULINEN SAILKAPENA

Egun, hainbat motatako intsulinak daude, askotariko eragin-profilekoak, atzeratzaileak erantsiz nahiz molekuletan aldaketa txikiak eginez lortu direnak (ikusi 1. irudia)⁴.

1. irudia. Intsulinen profil farmakozinetikoak



Iturria:
<https://www.diabepedia.com.ar/nueva-insulina-degludec-tresiba/>

Jatorria aintzat hartuz gero, giza intsulinak eta giza intsulinaren analogoak bereiz daitezke. Farmakozinetika abiapuntu hartuta, eragin azkarrekoak (prandialak), erdi-mailakoak eta eragin luzekoak (basalak) izan daitezke intsulinak. Aurrez nahastutako intsulinak ere badaude, non eragin azkarreko intsulinak eta erdi-mailakoak nahasten baitira, proportzio ezberdinetan (ikusi 1. taula).

1. taula. Intsulinen ezaugarriak

	FARMAKOZINETIKA	INTSULINA MOTA	AURKEZTEKO MODUA	ERAGINAREN HASIERA	GEHIENKO PUNTUA	ERAGINAREN IRAUPENA	KOSTUA (€) / 28 EGUN (40 U/EGUN)
PRANDIAL	Eragina Ultraazkarra	Lispro	Humalog® KwikPen	5-15 min	45-75 min	2-4 o	35,05
			Humalog® 200 KwikPen				35,00
			Humalog® biala				24,02
		Aspart	Novorapid® Flexpen				35,05
			Novorapid® Penfill				32,26
			Novorapid® Pumpcart				32,81
			Novorapid® biala*				31,42
		Glulisina	Apidra® SoloStar				35,05
			Apidra® kartutxoak				35,05
	Apidra® biala*		35,05				
Eragin azkarra	Erregularra	Actrapid® Innolet	30 min inguru	2-4 o	5-8 o	27,89	
		Actrapid® biala*				16,69	
		Humulina® regular biala				17,25	
BASALA	Erdi-mailako eragina	NPH	Insulatard® Flexpen	2 o inguru	4-8 o	12 o	28,34
			Insulatard® biala*				16,69
			Humulina® NPH KwikPen				28,34
			Humulina® NPH biala*				17,25

.../...

	FARMAKO-ZINETIKA	INTSULINA MOTA	AURKEZTEKO MODUA	ERAGINAREN HASIERA	GEHIENEO PUNTUA	ERAGINAREN IRAUPENA	KOSTUA (€) / 28 EGUN (40 U/EGUN)	
BASALA	Eragin motela	Detemir	Levemir® Flexpen		2 o inguru	Gehieneko punturik gabe	58,58	
			Levemir® Innolet				58,58	
		Glargina	100 U/ml	Lantus® SoloStar		Gehieneko punturik gabe	43,01	
				Abasaglar® Kwikpen			43,01	
				Lantus® kartutxoak			43,01	
				Lantus® biala			43,01	
		300 U/ml	Toujeo® SoloStar			> 36 o	43,09	
			Degludec			Tresiba 100® Flex Touch	> 40 o	82,09 **
NAHASKETAK	Giza intsulinarekin	Regular + NPH	Humulina® 30:70 KwikPen		30 min	Bikoitza	28,34	
			Humulina® 30:70 biala*				17,04	
			Mixtard® 30 Innolet				28,34	
			Mixtard® 30 biala*				16,69	
	Intsulinarekin analogoekin	Aspart + NPA	NovoMix® 30 FlexPen		10-15 min		12 o	36,4
			NovoMix® 50 FlexPen					36,4
			NovoMix® 70 FlexPen					36,4
		Lispro + NPL	Humalog® Mix 25 KwikPen					36,4
			Humalog® Mix 50 KwikPen					36,4

* Osasun Sistema Nazionalaren finantzaketatik at. ** I Degludec-ek Osasun Sitema Nazionalean prezio baxuago du

- NPA: aspart protamina intsulina; NPH: giza intsulina isofanikoa; NPL: lispro protamina intsulina. Erdi-mailako eragina duten analogoak dira, berez bakarrik merkaturatzen ez direnak, bai ordea nahasturik.
- Intsulina guztiak datoz 100 U/ml-ko kontzentrazioetan, honako hauek salbu: Humalog® KwikPen; 200 U/ml eta Toujeo® SoloStar; 300 U/ml.
- Intsulina-nahasketak: agertzen den zenbakia (bat baino ez badago) edo lehen agertzen dena (bi badaude) nahasketak daraman intsulina prandialaren proportzioari dagokio.

INTSULINA MOTAK ETA TERAPEUTIKAN DUTEN TOKIA

Intsulinarekin farmakozinetika hobetze aldera, zenbait aldaketa egin dira horren molekulan intsulinarekin analogoak sintetizatzen: prandialak (lispro, aspart, glulisina) eta basalak (glargina, detemir). Horiek hobeto errepikatzen dituzte giza intsulina arruntaren eta Neutral Protamine Hagedorn (NPH) intsulinarekin jariatzea fisiologikoa, hurrenez hurren. NPH intsulinarekin aldean, eragin moteleko analogoekin iraupen luzeagoa, aldakortasun txikiagoa, aurreikuspen handiagoa eta gaueko hipogluzemia gutxiago eragiten dituzte¹.

• INTSULINA PRANDIALAK

Talde honetan daude **intsulina arrunta** edo disolbagarria eta **aspart, glulisina eta lispro analogoak**. Analogoen eragina azkarrago hasten da (10-15 minututan giza intsulina azkarren 30 minutuen aldean), eta gutxiago irauten du. Otorduen aurretik edo ondoren hartzeko aukera ematen dutenez gero, eragin azkarreko analogoekin giza intsulina arrunt bidezko tratamendua baino onuragarriagoak izan litezke otorduen ordutegiak moldatu behar dituzten pazienteen kasuan². National Institute for Health and Care Excellence (NICE) erakundeak otorduen aurretik injekzio bidezko analogoak erabiltzea gomendatzen du, intsulina arrunta erabili ordez. Analogo hauek berdinak dira eraginkortasunari eta segurtasunari dagokionez. Hobe da pazientearen lehen tasunak errespetatzea⁵.

Sendagaien Europako Agentziaren (EMA) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) batzordeak onartatzen eman du **aspart intsulinarekin formulazio berri bat (Fiasp®)**; izan ere, nikotinamida (B3 bitamina) erantsita, NovoRapid® aspart intsulina baino askoz azkarrago xurgatzen da hasieran. Jaten hasi baino 2 minutu lehenago eta 20 minutu geroago har daiteke. Ez dago oraindik merkaturatuta Espainian⁶.

• INTSULINA BASALAK

NPH intsulina. Azkenaldian gutxiago erabiltzen bada ere, glargina intsulinarene eta beste analogo batzuk gehiago preskribatzen direlako, intsulinak segurua izaten jarraitzen du hipogluzemia pairatzeko arrisku txikia duten pazienteentzat, eta are merkeagoa da^{3,7}.

25-30 unitateko dosira helduz gero, 2 dosiko posologia xedatu beharko da gaueko hipogluzemiarik gertatu ez dadin edo, bestela, analogo basalera aldatu (glargina edo detemir)⁷.

Eragin moteleko intsulina-analogoak aproposak dira hipogluzemiak jasateko arrisku handia duten pazienteentzat, gaueko gertakariak nagusi direnean eta dosi bakarra aukerarik onena denean laguntza- edo gizar-te-arazoak dauden kasuetan⁷.

Glargina intsulina. Ez du gehieneko puntu nabarmenik, eta 24 ordu irauten du eraginak. Egunean behin hartuta, egunean behin edo birritan jarritako NPH intsulinarene antzekoa da hemoglobina glikosilatua (HbA_{1c}) murrizteko eraginkortasuna. DM2 duten pazienteei buruz berriki egindako metaanalisi batek, glargina intsulina eta NPH intsulina (egunean behin edo birritan hartuta) erkatzen dituenak, aditzera eman du HbA_{1c} murrizteko eraginkortasuna antzekoa dela kasu bietan; hala ere, gaueko hipogluzemien eta hipogluzemia sintomatikoien intzidentziak, bietan bakanak badira ere, urriagoak izan ziren glargina intsulinarekin tratatutako pazienteengan, NPH intsulinarekin alderatuta. Beraz, intsulina glargina erabilgarria izan daiteke gaueko hipogluzemien aurrekariak dituzten pazienteentzat edota 24 orduan behin hartzeko pautak terapeutikoak aginduak betetzeko abantaila handia eskaintzen dienez^{2,8}.

Segurtasunari dagokionez, glargina intsulinak NPH intsulinak baino erretinopatia diabetikoa eta minbizia pairatzeko arrisku handiagoa ekar lezakeela esan bada ere, 10 urteko azterlan batean ez da halakorik ikusi². Segurtasun kardiobaskularra dela eta, ORIGIN ikerlanean, batez beste 6,2 urteko segimendua eginez, ez da antze-man alde nabarmenik glargina intsulina eta tratamendu arrunta hartzen duten DM2 daukaten pazienteengan gertakari kardiobaskularrei dagokienez⁹.

Glargina intsulina bioantzekoa (Abasaglar®). 2015eko urrian, glargina intsulinarene lehen bioantzekoa merkaturatu zen. Glargina intsulinarene (Lantus®) antzeko eraginkortasun- eta segurtasun-mailak ditu. [Ikusi bioantzeko-koen INFAC buletina.](#)

Kontzentrazio handiko glargina intsulina (Toujeo®). 2016ko martxoan, Lantus® intsulinarene patentea iraungitakoan, laborategi berak Toujeo® merkaturatu zuen, 300 unitate/ml-ko kontzentrazioa duen glargina intsulina, hain zuzen ere. Horri esker, injekzioen bolumena murriztu daiteke. Ezin dira trukatu, baldin eta dosiak behar bezala doitzen ez badira. DM1 alderatzeko egin den proba bakarrean eta DM2i buruzko 3 saiakuntza klinikoko metaanalisi batean Toujeo® eta Lantus® (100 unitate/ml) glargina intsulinarene eraginkortasuna eta segurtasuna erkatu ziren, bai eta ikusi ere antzekoak zirela kasu bietan. 6 hilabeteren buruan, Toujeo® intsulinarekin Lantus® intsulinarekin baino % 18 eta % 12 handiagoa izan zen intsulina basalaren dosia DM1en eta DM2n hurrenez hurren. Ez zen alderik egon gaueko hipogluzemiei eta hipogluzemia larriei dagokienez DM1 daukaten pazienteengan; DM2 duten pazienteen kasuan, gaueko hipogluzemia gutxiago izan ziren Toujeo® intsulinarekin hiru alderatze-probetako bitan^{10,11}.

Toujeo® intsulina bolumen txikiagoa abantaila da paziente diabetikoentzat, batez ere intsulinarekiko erresistentzia duten eta intsulina basalaren dosi handiak behar dituzten DM2 gaixoentzat^{10, 11}. Toujeo® intsulinak, halaber, malgutasun handiagoa ematen du, ohi baino 3 ordu lehenago edo geroago har daiteke eta.

Detemir intsulina. Glargina intsulinak ez bezala, 24 ordu baino gutxiago irauten du. Saiakuntza klinikoetan ikusi zen NPH intsulina bezain eraginkorra zela HbA_{1c} murrizteko; halaber, gaueko hipogluzemia arinen intzidentzia txikiagoa bazen ere, ez zen alde nabarmenik egon larrietan, ezta kopuru osoan ere. DM1 eta 2 duten pazienteekin egindako probetan lortutako datuek aditzera ematen dute paziente gehienek bi dosi behar dituztela estaldura basal onargarria eta gluzemia-kontrol egokia erdiesteko².

Degludec intsulina. Giza intsulinarene eragin luzeko analogoa da. Bere molekulan egindako aldaketen ondorioz, 40 ordu baino gehiago irauten du eraginak, eta aldakortasun plasmatico intraindividuala txikitzen egiten da egunean dosi bakarra hartuta^{2,12}. Hori dela medio, dosia egunean behin ordu berean hartzea gomendatzen bada ere, intsulina honek aukera ematen du malgutasun handiagorik jarduteko, baldin eta injekzio batetik bestera 8 ordu igarotzen badira gutxienez. Egindako saiakuntza klinikoetan, degludec intsulina ez zen glargina intsulina eta detemir baino okerragoa izan HbA_{1c}-ren murrizketan. Degludec intsulina eragin luzeko beste intsulina-analogo batzuen antzeko tasekin erlazionatu zen, baieztatutako erabateko hipogluzemiei eta hipogluzemia larriei dagokienez, DM1en eta DM2n¹². DM1 pazienteetan, gaueko hipogluzemia gutxiago gertatu ziren; aurretik intsulina hartzen zuten DM2 pazienteetan, erabateko eta gaueko hipogluzemiak gutxiago gertatu ziren, glargina intsulinarekin alderatuta ([BEGIN BASAL-BOLUS DM2 entsegua](#)).

Gaueko gertakari hipogluzemikoetan degludec intsulinak glarginarekin alderatuta eskaintzen duen abantaila (1,5 gertakari gutxiago paziente eta urte bakoitzeko DM1en eta 0,45 gertakari gutxiago DM2n) desagertu egiten da gauekotzat jotzen den ordutegia bi orduz luzatzen denean (00:00etatik 08:00etara, eta ez 00:00etatik 06:00etara), FDAk eginiko metaanalisi batean ikusten den bezala¹³.

2016ko ekainean, SWITCH 1 eta 2 saiakuntzen (glargina intsulinarekin gurutzatutako saiakuntza klinikoak) emaitzak aurkeztu ziren American Diabetes Association (ADA) elkartearen batzarrean. Horien arabera, degludec intsulinak glargina intsulinak baino hipogluzemia sintomatiko eta gaueko hipogluzemia gutxiago eragin zituen DM1 zein DM2 duten pazienteengan. Oraindik ez dira saiakuntzak argitaratu; hortaz, ezin da horiei buruzko irakurketa kritikorik egin^{14,15}.

Segurtasun-profilari dagokionez, 2016ko azaroaren 30ean DEVOTE azterlanaren emaitzak aurkeztu ziren, degludec intsulinarekin segurtasun kardiobaskularra ebaluatze aldera. Ez zen ezberdintasun nabarmenik egon gertakari kardiobaskularretan degludec eta glargina intsulinen artean. Hipogluzemia larri eta gaueko hipogluzemia gutxiago antzeman ziren degludec intsulinarekin. Oraindik ez da saiakuntza argitaratu; hartara, ezin da horri buruzko irakurketa kritikorik egin¹⁶. Glargina intsulina baino garestiagoa da, eta lkuskaritzaren oniritzia behar du.

INTSULINA HARTZEKO GAILUAK

Intsulinak hartzeko gailu ugari daude, fabrikatu dituen laborategiaren eta merkatuaren bilakaeraren arabera; hala ere, botatzeko lumak erabiltzen dira gaur egun gehienbat (ikus 2. taula).

2. taula. **Intsulina hartzeko gailuen ezaugarriak**

		GAILUA	EZAUGARRIAK
Kartutxoak	NOVOPEN ECHO (Novo Nordisk)		<ul style="list-style-type: none"> • Kartutxoak aldatu eta luman erantsi behar dira • Azken aplikazioaz geroztik igarotako denbora eta data erregistratzen dituen memoria-funtzioa du • Intsulinarekin unitate erditan doitzeko aukera ematen du
	JUNIORSTAR (Sanofi Aventis)		<ul style="list-style-type: none"> • Luman erantsi beharreko kartutxoak erabiltzen ditu. • Gehieneko karga-dosia: 80 unitate • Intsulinarekin unitate erditan doitzeko aukera ematen du • Injektatzeko indar gutxiago behar da
Lumak	SOLOSTAR (Sanofi Aventis)		<ul style="list-style-type: none"> • Gehieneko karga-dosia: 80 unitate • Aukera dago dosia zuzentzeko bota beharrik gabe
	INNOLET (Novo Nordisk)		<ul style="list-style-type: none"> • Gehieneko karga-dosia: 50 unitate • Aukera dago dosia zuzentzeko bota beharrik gabe • Ergonomikoa • Zenbaki handiak (bosten multiploak) • Topea du puntzioak, horren eremuan mugikortasuna saihesteko • Handi samarra
	FLEXPEN (Novo Nordisk)		<ul style="list-style-type: none"> • Gehieneko karga-dosia: 60 unitate
	KWIKPEN (Lilly)		
	FLEXTOUCH (Novo Nordisk)		<ul style="list-style-type: none"> • Gehieneko karga-dosia: 80 unitate • Gailuak malguki bat du, injekzioa hain mingarria izan ez dadin • Soinu ezberdina egiten du dosia handitzean edo txikitzean

- Intsulina-kaxa guztiak daude Braille hizkuntzan.
- Gailu guztiak ematen dute intsulina unitate batean doitzeko aukera (Novopen Echo eta JuniorStar intsulinek unitate erditan doitzeko ahalbidetzen dute).

ETENGABEKO INFUSIO BIDEZKO TERAPIA

Etengabeko azalpeko intsulina infusio-ponpa (intsulina-ponpa edo ISCI) bidezko terapiaren helburua da intsulina-emari zehatz, etengabe eta kontrolatua bermatzea, gluzemia-xedeak betetze aldera. Ponpak aukera ematen du intsulinarekin kantitate basalak programatzeko, bai eta boloak gehitzeko edo unean-unean dosiak handitzeko, pazienteak berak doitu ditzakeen pulstuen bitartez. Intsulina-dosi anitz bidezko terapiak (MDI) ez

bezala, etengabeko azalpeko intsulina infusio-ponpak bide ematen du kontrol metaboliko ezin hobea izateko, egunean zehar intsulina askotan injektatu beharrik gabe; ordainetan, hala ere, erantzukizun, diziplina, entrenamendu, hezkuntza eta ardura handiak behar dira. Etengabeko azalpeko intsulina infusio-ponpa, hortaz, ez da DM1 duten paziente guztientzako aukera; aitzitik, kontu handiz hautatu beharko dira paziente-hautagaiak, kontrol metabolikoa, konplikazio akutua pairatzeko arriskua eta kostu ekonomiko handiagoa aintzat harturik¹⁷. Bereziki erabilgarria da populazio pediatrikoarentzat; izan ere, oso garrantzitsua da gaixotasunaren hasiera-hasieratik tratamendu intentsiboa egitea haurrengan, ahalik eta gluzemia-kontrol normalena izateko eta epe luzera konplikazioak saihesteko edo atzeratzeko¹⁸.

Honako hauek dira etengabeko azalpeko intsulina infusio-ponparen indikazio nagusiak¹⁹:

1. Xede den kontrol metabolikoa (ezberdina pazientearen arabera) erdiesten ez duten DM1 daukaten pazienteak, intsulina-dosi anitz bidezko terapiarekin ondo konplitu arren.
2. Hipogluzemia larriak edo arinak, gauekoak nahiz oharkabekoak edota errepikapenezkoak jasaten dituzten DM1 duten pazienteak.
3. Gluzemia-aldakortasun handia duten DM1 daukaten pazienteak.

II. MOTAKO DIABETESA DUTEN PAZIENTEEK INTSULINA-TRATAMENDUA HASTEKO JARRAIBIDEAK

Oro har, ahozko sendagaiak nahiz intsulinoak ez direnek kontrol metabolikoa lortzeko helburuak betetzen ez dituztenean gertatzen da. Denbora igaro ahala, eta DM2 tratatzen urte luze eman ondoren, gerta liteke intsulina-eskasia gertatzea, ahozko hipogluzemia-eragileen porrot sekundarioa dakarrena⁷; hartara, ez da intsulina mehatxu bezala edo DM2 duen pazientearen porrotaren froga bezala erabili behar gluzemia-zifrak kontrolatu ez izanagatik³.

Intsulinarekin hasierako pautari dagokionez, eta intsulinoak ez diren diabetes-kontrakoen porrota ikusirik, gaurdaino ez dugu morbiditatearen gaineko daturik, eta bakanak dira bizi-kalitateari, atxikidurari eta kostu-eraginkortasunari buruzkoak epe ertain edo luzera. Beraz, HbA_{1c}-ren tarteko aldagaiaren emaitzetan, pazientearen profilean eta tratamenduaren kostuan oinarrituko da erabakia⁷.

Intsulinoak ez diren diabetes-kontrakoei intsulina basala eranstea gomendatzen da tratamendua hasteko. NPH edo determir intsulinen kasuan, ohera joan aurretik 10 U edo 0,2 U/kg-ko dosiekin hasiko da, eta eguneko edozein ordutan glargina edo degludec intsulina baldin bada. Doitzeko, 2 U intsulina gehituko dira 3-5 egunetik behin, < 130 mg/dl-ko gluzemia basala lortu arte. Hipogluzemiarik jazotzekotan, 4 U txikituko da dosia.

Eskuarki, intsulinoak ez diren diabetes-kontrako medikamentuei eustea gomendatzen da, sulfonilureak edo repaglinida izan ezik intsulina prandialak barne dituen pautan, hipogluzemiak pairatzeko arriskuak, pisua, albo-ondorioak eta kostua aintzat hartuta, betiere²⁰.

ETA INTSULINA BASALAREKIN DESIRAGARRI DIREN KONTROL-HELBURUAK ERDIESTEN EZ BADIRA?

Intsulina basalaren tratamendua gorabehera, eta ahozko diabetes-kontrakoak hartu arren, ikuspuntu horri jarraikiz tratatutako DM2 duten paziente askok ez dute HbA_{1c}-ren helburua lortzen, eta tratamendua areagotu behar dute^{21,22}.

Ausazkotutako saiakuntza klinikoan eta behaketa-azterlanen gainean berriki egindako berrikuspen sistematiko batek ez du frogatu morbiditate kardiobaskularrean alderik dagoenik intsulina areagotzeko erregimen ezberdinen artean, sistema basal plus delakoa, basal-bolo deritzona edo basal eta prandialaren nahasketak izanik ere²³.

Terapia areagotzeko hiru modu daude:

1. **Intsulina prandialak.** Jan aurretik intsulina prandialeko boloak (arrunta edo eragin azkarreko analogoak) gehitzea, bakarra hasteko, otordu nagusian; hori da, hain zuzen ere, pauta basal plus delakoa. Hasi intsulina azkarreko 4 Urekin bazkaldu baino lehen, eta joan doitzuz 1-2 unitate gehituta jan ostean < 180 mg/dl-ko gluzemiak lortu arte.

Kontrol egokia erdiesten ez bada, beharrezkoa da basal-bolo pautara aldatzea (hots, intsulina basalaren dosi bat eta intsulina prandialaren bi bolo hartzea)^{3,7}. Hurrengo otordu oparoenean, 4 U intsulina gehituko dira eta jan osteko gluzemiekin doitu; beharrezkoa izatekotan, eragin azkarreko intsulina hartuko da 3 otorduen aurretik.

Dosi anitzeko basal-bolo pautek aukera ematen dute kontrol zorrotzagoa eramateko; moldakorrakoak dira eta, hartara, errazago egokitzen dira aldatuz doazen bizimodueta. Hala ere, beharrezkoa da injekzio gehiago jartzea, eta sistema konplexuagoa da oro har⁷.

2. **Nahasketak.** Intsulina basalaren dosi bakarria hartzeari utzi eta aurrez nahasturiko insulina basalaren bi dosi hartzen hastea izango litzateke beste aukera bat. Eragin azkarreko edo ultraazkarreko insulinen eta NPH-ren nahasketak dira^{3,7}. Dosi kalkulatzeko, nahikoa da insulina basalaren dosi osoa 2/3 eta 1/3eko bi zatitan zatitzea, gosaria eta afaria baino lehen hartuko liratekeenak, hurrenez hurren (oro har, 30/70 aurrenahasketa erabiliko da).

Aurrez nahastutako insulinen pautek ez dira hain erraz doitzen, baina injekzio kopuru txikiagoa eskatzen dute, eta sistema sinpleagoa da eskuarki. Hortaz, aukera proposa da zenbait pazienterentzat, esate baterako: jateko ordutegi finkoak dituztenentzat, tratamendu konplexuagoren bati behar bezala atxikitzeo zailtasunak dituztenentzat (basal-bolo erregimena, kasurako) eta tratamendua beren kabuz doitu ezin dutenentzat⁷.

Gosariko nahasketa-insulinaren dosia jan aurreko gluzemiaren arabera doitu da, eta afarikoa, berriz, afaldu aurretiko gluzemia aintzat hartuta. Análogo azkarra proportzio handian duten nahasketen kasuan (50/50), jan osteko gluzemia ere hartu beharko da kontuan maiz.

Doikuntzak gorabehera, afaldu aurretik gluzemiak altuak badira edo proposatutako HbA_{1c}-ren helburuak lortzen ez badira, gomendagarria litzateke aurrez nahastutako insulinaren hirugarren dosia hartzea bazkalordua baino lehen, 4 unitaterekin edo eguneko dosi osoaren % 10ekin hasita.

3. **GLP-1en analogoak gehitzea.** Intsulina prandialarekin areagotu baino, GLP-1en analogo bat gehitu liteke baldin eta pazienteak 35 kg/m²-tik gorako gorputzeko masa-indizea badu, hipogluzemia-aurrekariak edo pairatzeko arriskuak baditu, insulina dosi ugari hartu nahi edo ezin badu edota insulina basalaren 0,7 unitate/kg bezalako dosiak edo handiagoak hartzen baditu⁷. NICEk paziente jakin batzuentzat gomendatzen ditu asoziazio horiek, arreta espezializatuko segimenduaren testuinguruan eta diziplina anitzeko talde baten laguntzarekin, betiere²⁴.

Badira dosi finkoetako GLP-1en analogoen bi asoziazio insulinarekin, baimenduta badaude ere merkaturatu ez direnak oraindik: **Degludec insulina-liraglutida** (Xultophy[®]) eta **glargina insulina-lixisenatida** (Suliquia[®]).

INTSULINAK EMATEKO ORDUAN IZATEN DIREN AKATSAK

Arrisku handiko sendagaitzat jotzen da insulina, gaizki erabiltzeak kalte larriak eragin baitiezazkieke pazienteei, baita heriotza ere. Jarraian, insulina ematearekin loturiko eta saihezt litezkeen zenbait akats jaso dira.

Bialak ospitalean erabiltzea:

- Akatsak dosifikazioan U edo UI siglak erabiltzeagatik kasuan kasuko zenbakiaren atzetik. Hobe da laburdurarik ez erabiltzea unitate hitzaren ordez.
- Akatsak insulina emateko orduan insulinarako berariazkoak diren xiringak ez erabiltzeagatik; izan ere, bolumena agertzen da markaturik halakoetan, insulina-unitateen ordez. Hobe da insulina-unitateekin markatutako xiringak erabiltzea beti.
- Akatsak pediatriako dosifikazioan helduentzako xiringak erabiltzeagatik. Hobe da 0,5 insulina-unitate doitzeko aukera ematen duten xiringak erabiltzea.

Lumen erabilera:

- Zenbat eta insulina mota gehiago egon, orduan eta aukera gehiago egongo dira mota ezberdinak gaizki identifikatzeko eta elkarren artean nahasteko.
- Hainbeste insulina daude merkaturaturik, non koloreen nazioarteko kodea ere ezarri baita horiek errazago identifikatzeko, baita herrialdetik kanpo ere. Hala bada, eragin azkarreko giza insulina guztiek bereizgarri horia daramate; erdi-mailakoek (NPH), aldiz, berdea, eta nahasketek askotariko koloreak dituzte.
- Akatsak preskripzio elektronikoa (xiringa kopurua, injekzio edo egun bakoitzeko unitateen dosifikazioa, estandarizatu gabeko pautak mugikorrek).
- Akatsak dosifikazioan kontzentrazio handiko insulina berrietan (Humalog[®] Kwik-Pen 200 U/ml eta Toujeo[®] SoloStar 300 U/ml).

Pazienteak eta haien senideak hezteko eta ahalduzko prozesuak lagungarriak izan daitezke insulina-tratamendua jasotzen duten pazienteen segurtasuna bermatzeko²⁵.

FUNTSEZKO IDEIAK

- DM1 duten paziente guztiek eta DM2 daukaten askok intsulina erabili behar dute.
- Ahozko hipogluzemia-eragileen porrot sekundarioa izatekotan, intsulina basaleko pauta hastea da ohikoena, ahozko sendagaiak hartzeari utzi gabe.
- Dosi anitzeko basal-bolo pautek aukera ematen dute kontrol zorrotzagoa eramateko; moldakorra-goak dira eta, hartara, errazago egokitzen dira aldatuz doazen bizimoduetara. Hala ere, beharrezkoa da injekzio gehiago jartzea, eta sistema konplexuagoa da oro har.
- Aurrez nahastutako intsulinen pautak ez dira hain erraz doitzen, baina injekzio kopuru txikiagoa behar dute, eta sistema sinpleagoa da eskuarki. Hortaz, aukera aproposa da zenbait pazienterentzat.

ESKERRAK

Virginia Bellidori (Gurutzetako Ospitaleko Endokrinologia Saila) eta Patxi Ezkurrari (Zumaiako osasun-zentroa) eskerrak eman nahi dizkiegu testua berrikusteagatik, bai eta honako buletin hau prestatzean egindako iruzkin eta iradokizun egokiengatik ere.

BIBLIOGRAFIA

1. Laudo C, Puigdevall V. Las insulinas basales más recientes, ¿realmente son más novedosas? *Med Clin (Barc)*.2016;147:297-99.
2. McCulloch DK. General Principles of insulin therapy in diabetes mellitus. UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accedido en diciembre 2016). [online]: <https://www.uptodate.com/contents/general-principles-of-insulin-therapy-in-diabetes-mellitus?source=machineLearning&search=insulina&selectedTitle=4~130§ionRank=1&anchor=H3#H3>
3. Pharmacologic approaches to Glycemic Treatment. *Diabetes Care* 2017;40 (suppl1): S64-S74. [online]: http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/40/Supplement_1/S64.full.pdf
4. Llanes de Torres R. Insulinoterapia en Atención Farmacéutica. *AMF* 2011;7:208-12.
5. NICE. Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management. Last updated: July 2016. [online]: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng17>
6. Ficha técnica de FIASP® Insulina Aspart. [online]: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004046/WC500220890.pdf
7. Ezkurra P, coordinador. Fundación redGDPS. Guía de actualización en diabetes mellitus tipo 2. Badalona: Euromedice Vivactis; 2016. [online]: <http://www.redgdps.org/guia-de-actualizacion-en-diabetes-20161>
8. Owens DR, Traylor L, Mullins P, Landgraf W. Patient-level meta-analysis of efficacy and hypoglycaemia in people with type 2 diabetes initiating insulin glargine 100U/ml or neutral protamine Hagedorn insulin analysed according to concomitant oral antidiabetes therapy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;124:57-65.
9. The ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319-28.
10. NICE. Type 1 diabetes mellitus in adults: high-strength insulin glargine 300 units/ml (Toujeo). 13 octubre de 2015. [online]: <https://www.nice.org.uk/advice/esnm62/chapter/Key-points-from-the-evidence>
11. NICE. Type 2 diabetes mellitus in adults: high-strength insulin glargine 300 units/ml (Toujeo). 2 diciembre de 2015. [online]: <https://www.nice.org.uk/advice/esnm65/chapter/Key-points-from-the-evidence>
12. Degludec intsulina. Aztertuko den medikamentu berriaren fitxa. 238 Zk. 2016 [online]: http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/medicamentos_atencion_primaria/eu_def/adjuntos/l/intsulina-degludec/Degludec_intsulina_FL-TXA.pdf
13. Jean-Marc Guettier, MDCM Clinical Perspective of Hypoglycemia Analyses and Results Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting November 8, 2012 slide 24-25. [online]: <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/endocrinologicandmetabolicdrugsadvisorycommittee/ucm330923.pdf>
14. SWITCH 1: Reduced Hypoglycemia with Insulin Degludec (IDeg) vs. Insulin Glargine (IGlar), Both U100, in Patients with T1D at High Risk of Hypoglycemia: A Randomized, Double-Blind, Crossover Trial <https://diabetes.elsevierresource.com/sites/diabetes.elsevierresource.com/files/switch1.pdf>

«INFAC buletina argitalpen elektronikoa bat da, eta EAEko osasun profesionalei dohain banatzen da. Buletin honen helburua medikamentuen erabilera arrazionala sustatzea da biztanleriaren osasun egoera hobetzeko».

15. SWITCH 2: Reduced Hypoglycemia with Insulin Degludec versus Insulin Glargine, both U100, in Patients with T2D at High Risk of Hypoglycemia: A Randomized, Double-Blind, Crossover Trial https://diabetes.elsevierresource.com/sites/diabetes.elsevierresource.com/files/switch_2.pdf
16. DEVOTE trial. <https://www.epgonline.org/global/news/novo-nordisk-announces-positive-results-of-devote-cv-outcomes-trial-for-tresiba--insulin-degludec--for-treatment-of-type-2-diabetes-patients.html>
17. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes mellitus tipo 1. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes mellitus tipo 1. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco-Osteba; 2012. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA n.º 2009/10 http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/osteba_publicaciones/es_osteba/adjuntos/GPC12_01c.pdf
18. Lynne L Levitsky, Madhusmita Misra. Management of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accedido en febrero 2017). [online]: http://www.uptodate.com/contents/management-of-type-1-diabetes-mellitus-in-children-and-adolescents?source=search_result&search=management+of+type+1+diabetes+mellitus+in+children&selectedTitle=1%7E150
19. Guía rápida ISCI. Grupo de trabajo de Tecnologías Aplicadas a la Diabetes de la SED. http://www.sediabetes.org/modulgex/workspace/publico/modulos/web/docs/apartados/30/180515_080929_6909814927.pdf
20. Vos RC, van Avendonk MJP, Jansen H, Goudswaard AN, van den Donk M, Gorter K, Kerksen A, Rutten GEHM. Insulin monotherapy compared with the addition of oral glucose-lowering agents to insulin for people with type 2 diabetes already on insulin therapy and inadequate glycaemic control. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 9. Art. No.: CD006992. DOI: 10.1002/14651858.CD006992.pub2.
21. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, et al.; 4-T Study Group. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. N Engl J Med 2009;361:1736–1747.
22. Mata-Cases M, Mauricio D, Franch-Nadal J. Clinical characteristics of type 2 diabetic patients on basal insulin therapy with adequate fasting glucose control who do not achieve glycated hemoglobin targets. J Diabetes. 2016.
23. Price HI, Agnew MD, Gamble J-M. Comparative cardiovascular morbidity and mortality in patients taking different insulin regimens for type 2 diabetes: a systematic review. BMJ Open 2015; 5: e006341. doi:10.1136/
24. NICE. Type 2 diabetes in adults: management. Published: December 2016. Disponible en: nice.org.uk/guidance/ng28
25. Prevenció de errors de medicació con las insulinas. Butlletí de Prevenció d'Errors de Medicació de Catalunya.2005; 13(2):1-8. http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/boletin_erreres_mediacion/documents/arxiu/But_EM_v13_n4_CAST.pdf

Berrikuspen bibliografikoaren data: 2017ko martxo

Mendikamentu berriek kontrako ondorioak dituztela susmatuz gero, oso-oso garrantzitsua da Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakojagoletza Unitateari jakinaraztea. OSABIDEn bitartez egin dezakezu jakinarazpena. Bestela, Osakidetza inernetaren bidez, txartel horia beteaz edo AEMPSen interneteko <https://www.notificaRAM.es>

Galdera, iradokizun edo parte-hartze lanak nori zuzendu: zure erakundeko farmazialaria edo MIEZ - tel. 945 01 92 66 - e-maila: cevime-san@euskadi.eus

Idazkuntza Batzordea: José Ramón Agirrezabala, Iñigo Aizpurua, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Sergio Barrondo, Maite Callén, Saioa Domingo, Maitane Elola, Arritxu Etxeberria, Julia Fernández, Ana Isabel Giménez, Naroa Gómez, Eguzkiñe Ibarra, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, M^o José López, Javier Martínez, Amaia Mendizabal, Carmela Mozo, Elena Ollóquiegi, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.



<http://www.osakidetza.euskadi.eus/cevime>
Intranet Osakidetza · <http://www.osakidetza.eus>



Erabat debekaturik dago dokumentu hau promozio helburuetarako erabiltzea

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco