



**ACTUALITZACIÓ TERAPÈUTICA
EN DIABETES MELLITUS TIPO 2.
COMPROMESOS AMB LA DIABETIS**

BARCELONA, 30 DE JUNY DE 2017
AUDITORI LA PEDRERA



Nou algoritme d'insulinització de la redGDPS

Manel Mata Cases

EAP La Mina. Sant Adrià de Besòs ICS SAP Litoral (Barcelona).



DAP_Cat
Grup de Recerca Epidemiològica
en Diabetes des de l'Atenció Primària

ciberdem
Centro de Investigación Biomédica en Red de
Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas

redGDPS
Fundación
Red de Grupos de Estudio de la Diabetes
EN ATENCIÓN PRIMARIA DE LA SALUD



**ACTUALITZACIÓ TERAPÈUTICA
EN DIABETES MELLITUS TIPO 2.
COMPROMESOS AMB LA DIABETIS**

BARCELONA, 30 DE JUNY DE 2017
AUDITORI LA PEDRERA

Conflicto de interés:

Honorarios de ASTRA-ZENECA,
BAYER, BOEHRINGER, GSK, LILLY,
MENARINI, MERCK, MSD, NOVARTIS,
NOVONORDISK, SANOFI y SERVIER
por la participación en Advisory Boards,
cursos y ponencias sobre la DM2

Manel Mata Cases

EAP La Mina. Sant Adrià de Besòs ICS SAP Litoral (Barcelona).



DAP_Cat
Grup de Recerca Epidemiològica
en Diabetis des de l'Atenció Primària



Centro de Investigación Biomédica en Red de
Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas



Fundación
redGDPS
Red de Grupos de Estudio de la Diabetes
EN ATENCIÓN PRIMARIA DE LA SALUD

Start with Monotherapy unless:

A1C is greater than or equal to 10%, blood glucose is greater than or equal to 300 mg/dL, or patient is markedly symptomatic, **consider Combination Injectable Therapy** (See Figure 8.2).

Monotherapy

Metformin

Lifestyle Management

EFFICACY*	high
HYPO RISK	low risk
WEIGHT	neutral/loss
SIDE EFFECTS	GI/lactic acidosis
COSTS*	low

If A1C target not achieved after approximately 3 months of monotherapy, proceed to 2-drug combination (order not meant to denote any specific preference — choice dependent on a variety of patient- & disease-specific factors):

Dual Therapy

Metformin +

Lifestyle Management

	Sulfonylurea	Thiazolidinedione	DPP-4 inhibitor	SGLT2 inhibitor	GLP-1 receptor agonist	Insulin (basal)
EFFICACY*	high	high	intermediate	intermediate	high	highest
HYPO RISK	moderate risk	low risk	low risk	low risk	low risk	high risk
WEIGHT	gain	gain	neutral	loss	loss	gain
SIDE EFFECTS	hypoglycemia	edema, HF, fxs	rare	GU, dehydration, fxs	GI	hypoglycemia
COSTS*	low	low	high	high	high	high

If A1C target not achieved after approximately 3 months of dual therapy, proceed to 3-drug combination (order not meant to denote any specific preference — choice dependent on a variety of patient- & disease-specific factors):

Triple Therapy

Metformin +

Lifestyle Management

	Sulfonylurea +	Thiazolidinedione +	DPP-4 inhibitor +	SGLT2 inhibitor +	GLP-1 receptor agonist +	Insulin (basal) +
	TZD	SU	SU	SU	SU	TZD
or	DPP-4-i	or DPP-4-i	or TZD	or TZD	or TZD	or DPP-4-i
or	SGLT2-i	or SGLT2-i	or SGLT2-i	or DPP-4-i	or SGLT2-i	or SGLT2-i
or	GLP-1-RA	or GLP-1-RA	or Insulin*	or GLP-1-RA	or Insulin*	or GLP-1-RA
or	Insulin*	or Insulin*		or Insulin*		

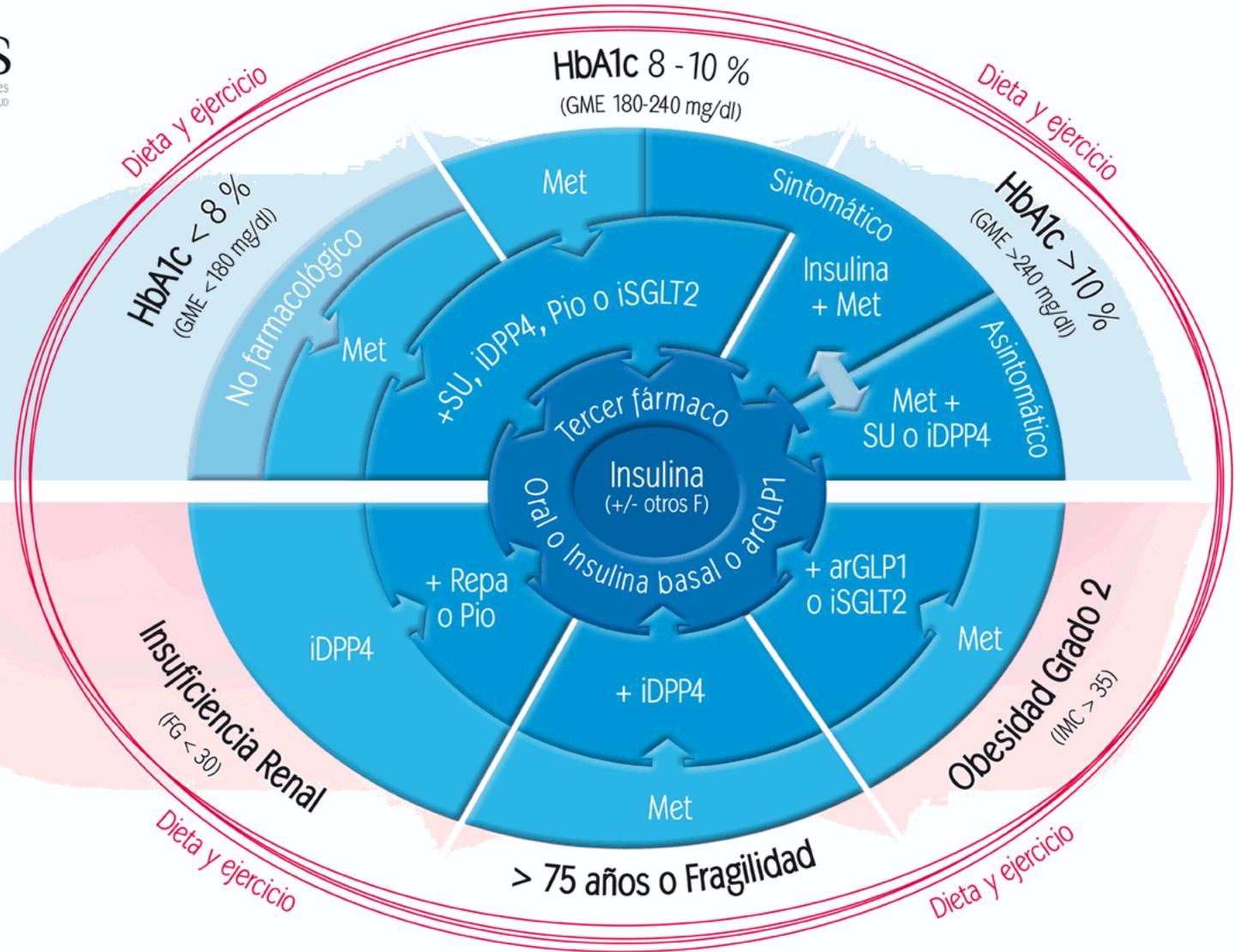
If A1C target not achieved after approximately 3 months of triple therapy and patient (1) on oral combination, move to basal insulin or GLP-1 RA, (2) on GLP-1 RA, add basal insulin, or (3) on optimally titrated basal insulin, add GLP-1 RA or mealtime insulin. Metformin therapy should be maintained, while other oral agents may be discontinued on an individual basis to avoid unnecessarily complex or costly regimens (i.e., adding a fourth antihyperglycemic agent).

Combination Injectable Therapy

(See Figure 8.2)

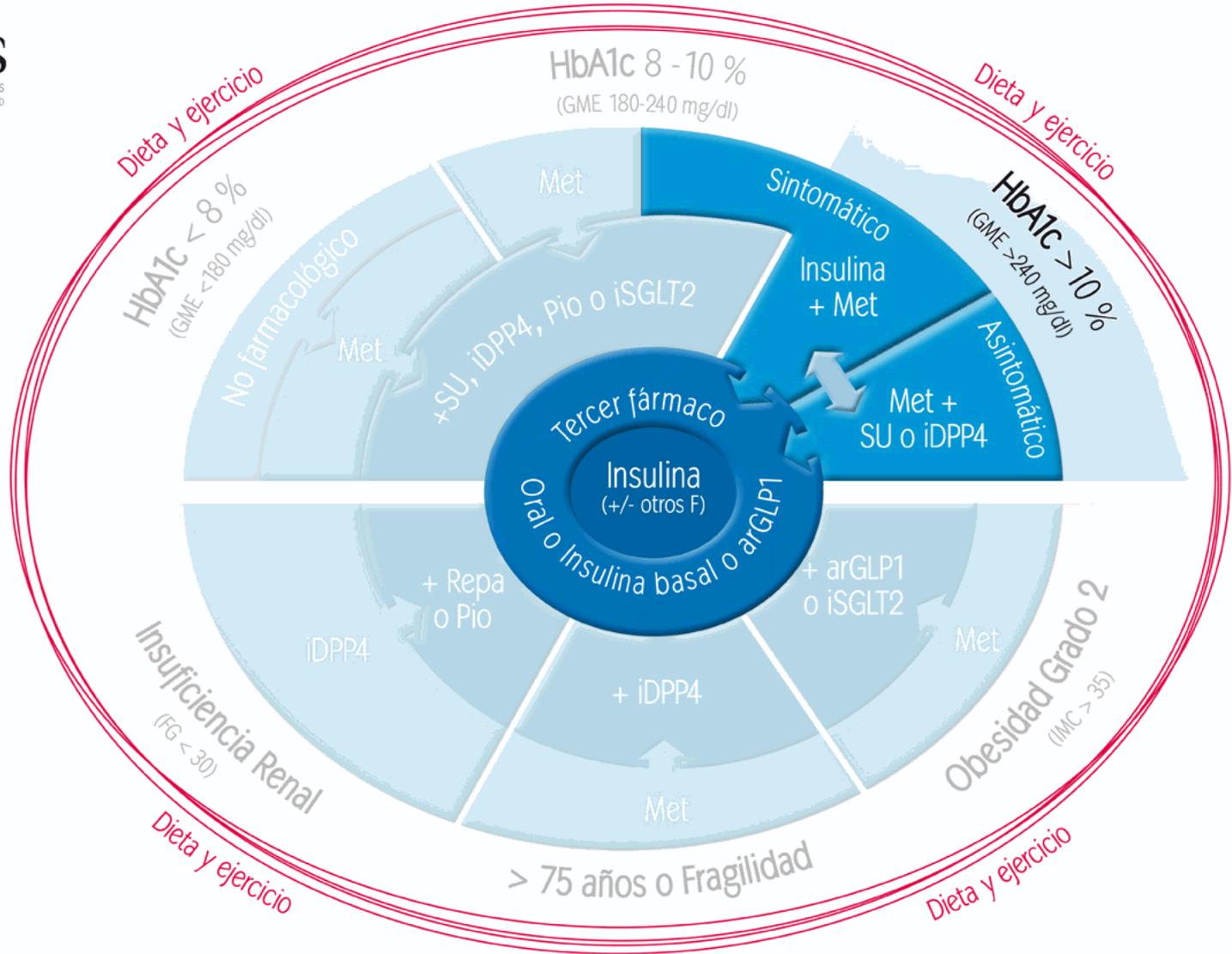
GRADO DE CONTROL GLUCÉMICO

CONDICIONANTE CLÍNICO PREDOMINANTE

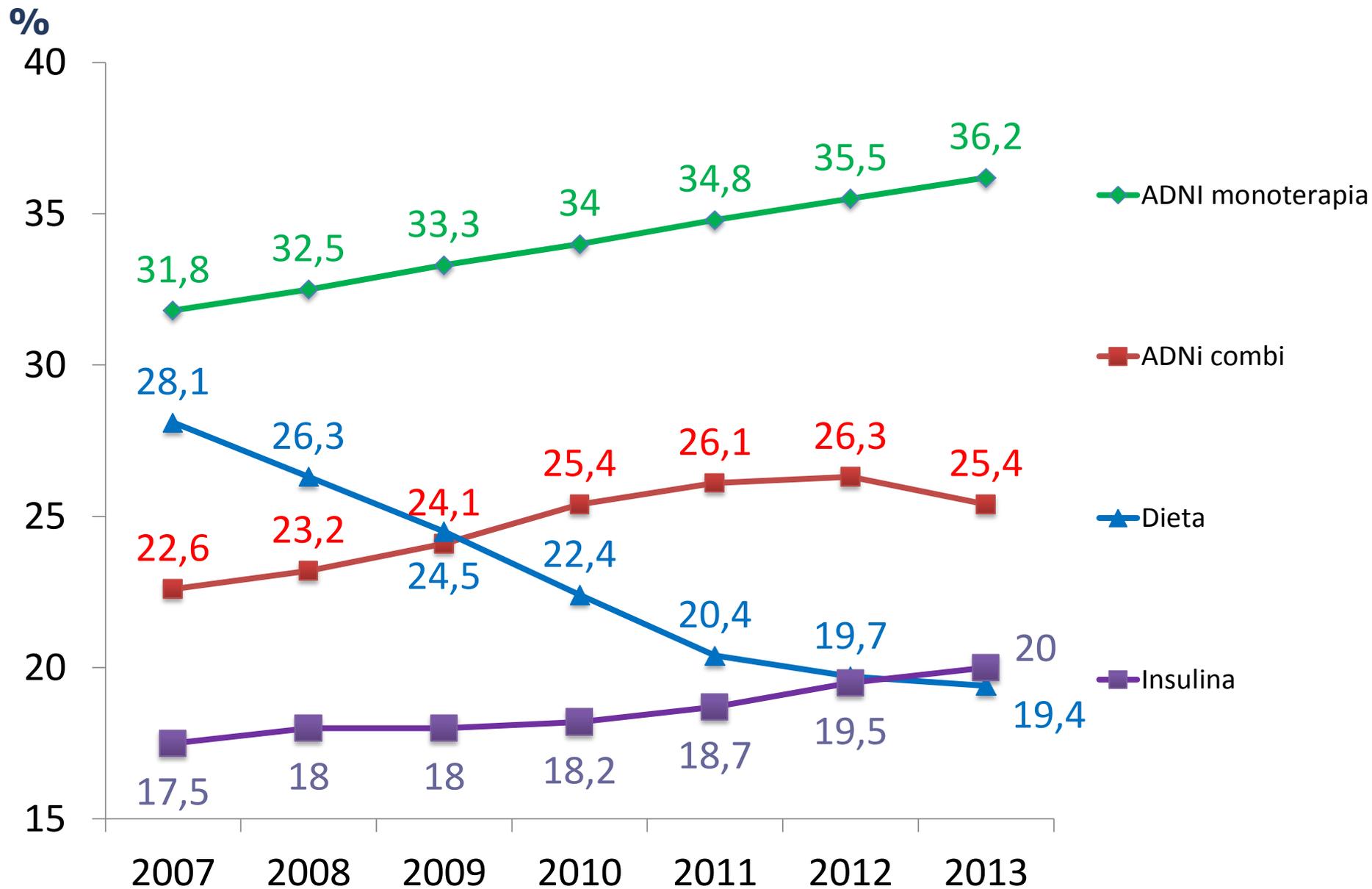


GRADO DE CONTROL GLUCÉMICO

CONDICIONANTE CLÍNICO PREDOMINANTE



Catalunya: Evolución del porcentaje de pacientes en cada escalón terapéutico





**GUÍA DE
ACTUALIZACIÓN
EN DIABETES**

Fundación redGDPS
Coordinador: Dr. Patxi Ezkurra Loiola

necesitamos un algoritmo de insulinización?

- Pregunta 16.** En pacientes en los que se inicia el tratamiento con insulina, ¿se debe continuar el tratamiento con antidiabéticos orales?
- Pregunta 17.** ¿Qué pauta de insulina de inicio es la más adecuada en pacientes con fracaso de fármacos orales?
- Pregunta 18.** En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que requieren insulina, ¿cuál es la pauta más adecuada en la continuación del tratamiento insulínico?

Ezkurra Loyola P. Guía de actualización en diabetes. Fundación RedGDPS. Barcelona. EUROMEDICE, Ediciones Médicas, S.L. 2016.

PREGUNTA 16

En pacientes en los que se inicia el tratamiento con insulina, ¿se debe continuar el tratamiento con antidiabéticos orales?

César Lozano Suárez

SI, excepto SU
(suspender en pautas con insulina prandial)

Grado de recomendación	Recomendación
A	Cuando se inicia un tratamiento con insulina se recomienda continuar el tratamiento con MET
B	En pacientes tratados con MET y SU se aconseja mantener ambas mientras se utilice una dosis de insulina basal, supervisando la aparición de hipoglucemia
B	No se recomienda la asociación de SU con insulina en bolos por pérdida de eficacia, aumento de peso y riesgo de hipoglucemia
B	En pacientes con una buena respuesta y tolerancia al tratamiento con pioglitazona se sugiere continuar al iniciar la insulinización
B	Se recomienda mantener el tratamiento en los pacientes tratados con iDPP-4 y agonistas de los receptores de GLP-1 cuando inician su tratamiento con insulina
B	Se sugiere mantener el tratamiento con iSGLT-2 al comienzo de su tratamiento con insulina

Ezcurra Loyola P. Guía de actualización en diabetes. Fundación RedGDPS. Barcelona. EUROMEDICE, Ediciones Médicas, S.L. 2016.

PREGUNTA 17

¿Qué pauta de insulina de inicio es la más adecuada en pacientes con fracaso de fármacos orales?

Carlos Ortega Millán, Fernando Álvarez Guisasola

Basal

NPH si bajo riesgo de hipoglucemia

Análogo si riesgo de hipo o necesidad de 1 sola inyección

Grado de recomendación	Recomendación
D	Se aconseja iniciar el tratamiento con un régimen de insulina basal añadido a los antidiabéticos no insulínicos
D	Los pacientes con niveles iniciales de hemoglobina glucosilada $\geq 8,5$ % pueden beneficiarse más de un régimen de insulinas consistente en insulina premezclada 2 veces/día, insulina rápida 3 veces/día o régimen basal bolo
D	Se recomienda iniciar el tratamiento basal en combinación con antidiabéticos orales con una dosis de insulina NPH en pacientes con bajo riesgo de hipoglucemias. Si llega a la dosis de 25-30 UI, se debe pautar en 2 dosis para evitar hipoglucemias nocturnas o cambiar a análogo basal (glargina o detemir)
D	Los análogos de acción lenta de la insulina estarían indicados en pacientes con alto riesgo de hipoglucemias o de predominio nocturno, y en problemas de tipo asistencial o social en los casos en que la dosis única sea la solución
D	Se debe considerar la insulina premezclada de análogos en lugar de la premezclada convencional en pacientes en que la hipoglucemia sea un problema o en aquellos en que los niveles de glucemia posprandiales sean marcadamente elevados o que prefieren inyectarse la insulina inmediatamente antes de la ingesta

Ezcurra Loyola P. Guía de actualización en diabetes. Fundación RedGDPS. Barcelona. EUROMEDICE, Ediciones Médicas, S.L. 2016.

PREGUNTA 18

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que requieren insulina, ¿cuál es la pauta más adecuada en la continuación del tratamiento insulínico?

**-1 o más dosis de prandial en vez de mixta
-arGLP1 si IMC>35 (y menos pinchazos)**

Gustavo Mora Navarro

Grado de recomendación	Recomendación
A	En la persona con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con insulina basal que no alcanza los objetivos de control deseables, se recomienda realizar la intensificación del tratamiento añadiendo insulina regular/rápida o análogos de acción rápida. Esta se sugiere, normalmente, antes de la comida principal
B	En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que requieren insulina prandial, no se recomienda el uso de premezcladas como primera opción, aunque estas pueden ser una opción útil en pacientes con objetivos de control menos estrictos, necesidad de regímenes más sencillos y menor número de inyecciones
C	Cuando se intensifica el tratamiento con insulina agregando insulina prandial (rápida/regular o análogos de acción rápida), se recomienda retirar las sulfonilureas
A	En pacientes con un índice de masa corporal > 35 kg/m ² , obesos, con antecedentes de hipoglucemias o que no quieren múltiples dosis de insulina, se aconseja la alternativa del tratamiento con arGLP-1 antes que la intensificación con insulina prandial
C	La pauta de insulina debe optimizarse titulando la dosis para lograr los objetivos de control deseables minimizando el riesgo de hipoglucemia y la ganancia de peso

Ezcurra Loyola P. Guía de actualización en diabetes. Fundación RedGDPS. Barcelona. EUROMEDICE, Ediciones Médicas, S.L. 2016.

Initiate Basal Insulin
 Usually with metformin +/- other noninsulin agent

Start: 10 U/day or 0.1–0.2 U/kg/day
Adjust: 10–15% or 2–4 units once or twice weekly to reach FBG target
For hypo: Determine & address cause; if no clear reason for hypo, ↓ dose by 4 units or 10–20%

If A1C not controlled, **consider combination injectable therapy**

Add 1 rapid-acting insulin injection before largest meal

Start: 4 units, 0.1 U/kg, or 10% basal dose. If A1C <8%, consider ↓ basal by same amount
Adjust: ↑ dose by 1–2 units or 10–15% once or twice weekly until SMBG target reached
For hypo: Determine and address cause; if no clear reason for hypo, ↓ corresponding dose by 2–4 units or 10–20%

Add GLP-1 RA

If not tolerated or A1C target not reached, change to 2 injection insulin regimen

Change to premixed insulin twice daily (before breakfast and supper)

Start: Divide current basal dose into 2/3 AM, 1/3 PM or 1/2 AM, 1/2 PM
Adjust: ↑ dose by 1–2 units or 10–15% once or twice weekly until SMBG target reached
For hypo: Determine and address cause; if no clear reason for hypo, ↓ corresponding dose by 2–4 units or 10–20%

If A1C not controlled, **advance to basal-bolus**

If A1C not controlled, **advance to 3rd injection**

Add ≥2 rapid-acting insulin injections before meals ('basal-bolus')

Start: 4 units, 0.1 U/kg, or 10% basal dose/meal. If A1C <8%, consider ↓ basal by same amount
Adjust: ↑ dose(s) by 1–2 units or 10–15% once or twice weekly to achieve SMBG target
For hypo: Determine and address cause; if no clear reason for hypo, ↓ corresponding dose by 2–4 units or 10–20%

If goals not met, **consider changing to alternative insulin regimen**

Change to premixed analog insulin 3 times daily (breakfast, lunch, supper)

Start: Add additional injection before lunch
Adjust: ↑ doses by 1–2 units or 10–15% once or twice weekly to achieve SMBG target
For hypo: Determine and address cause; if no clear reason for hypo, ↓ corresponding dose by 2–4 units or 10–20%



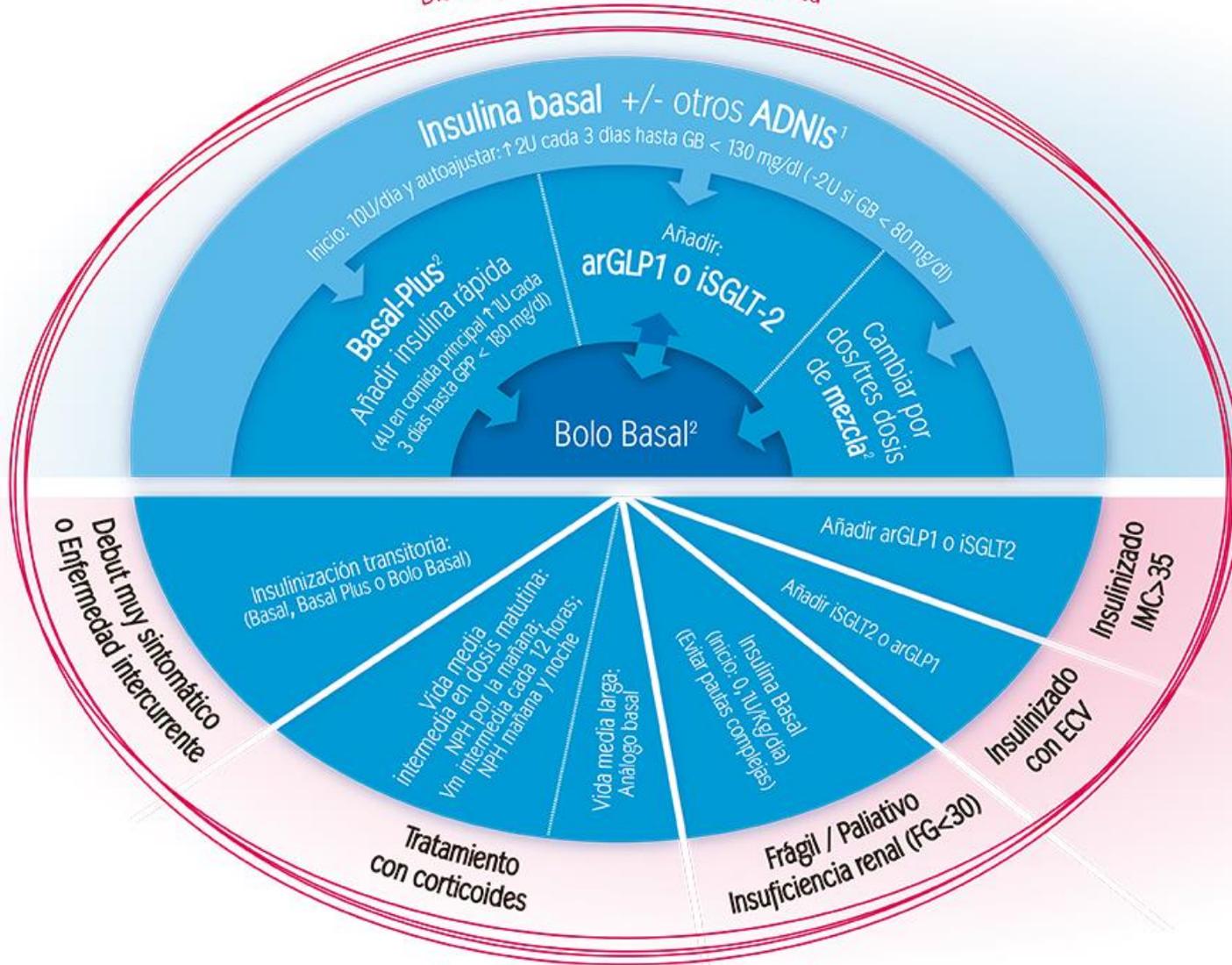
**ACTUALITZACIÓ TERAPÈUTICA
EN DIABETES MELLITUS TIPO 2.
COMPROMESOS AMB LA DIABETIS**

BARCELONA, 30 DE JUNY DE 2017
AUDITORI LA PEDRERA



Nou algoritme d'insulinització de la redGDPS

Dieta, ejercicio y educación terapéutica



INICIO E INTENSIFICACIÓN

SITUACIONES ESPECIALES

1 > Valorar suspender SU
2 > Suspender SU

Algoritmo de Insulinización
2017

Inicio con insulina basal

Dieta, ejercicio y educación terapéutica

Insulina basal +/- otros ADNI¹

Inicio: 10U/día y autoajustar: $\uparrow 2U$ cada 3 días hasta GB < 130 mg/dl ($-2U$ si GB < 80 mg/dl)

Basal-Plus²

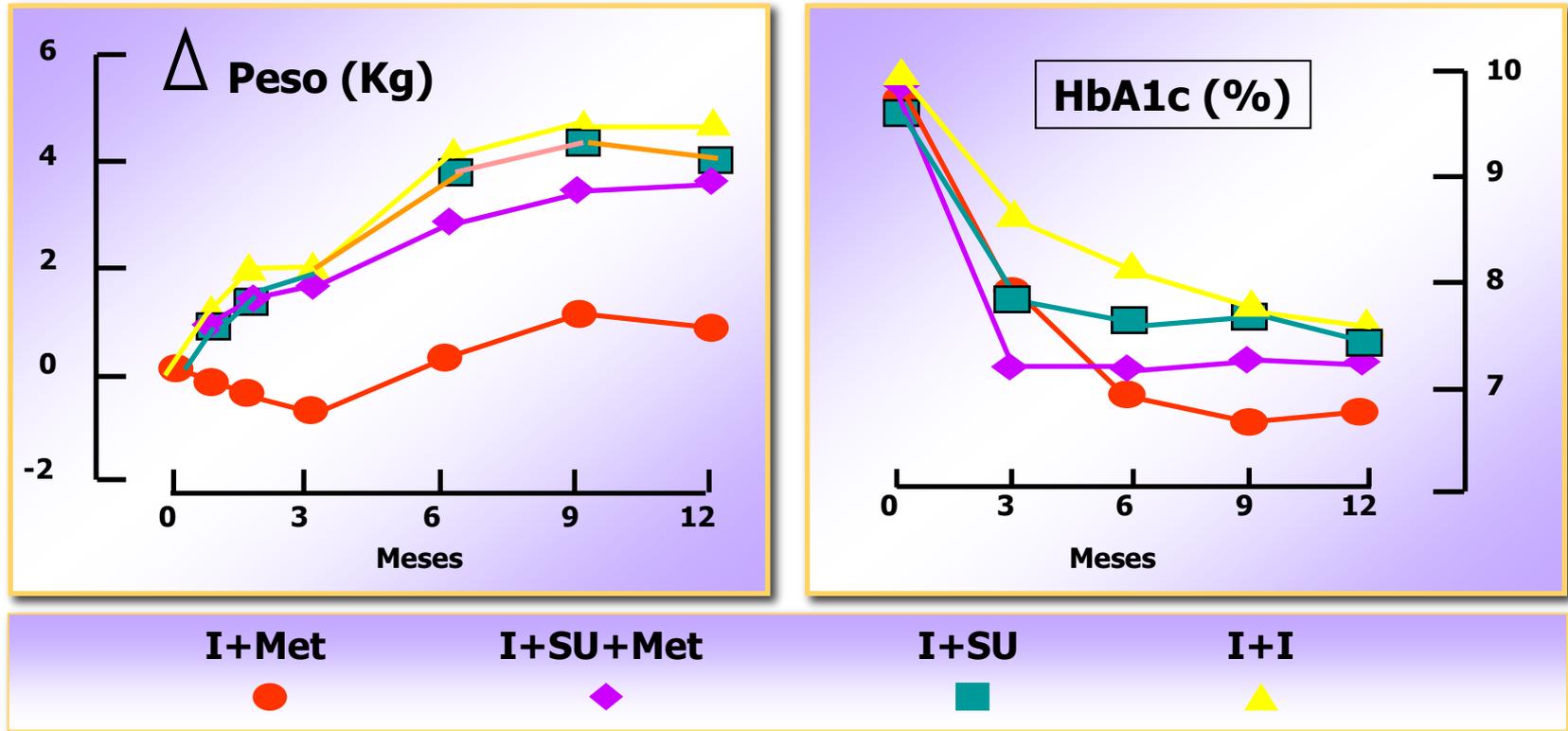
Añadir insulina rápida
(4U en comida principal $\uparrow 1U$ cada
3 días hasta GPP < 180 mg/dl)

Añadir:
arGLP1 o iSGLT-2

Bolo Basal²

Cambiar por
dos/tres dosis
de mezcla²

Insulina nocturna + metformina: mayor descenso de HbA1c y menor ganancia de peso que dos inyecciones de insulina NPH



Initiate Basal Insulin
Usually with metformin +/- other noninsulin agent

Start: 10 U/day or 0.1–0.2 U/kg/day
Adjust: 10–15% or 2–4 units once or twice weekly to reach FBG target
For hypo: Determine & address cause; if no clear reason for hypo, ↓ dose by 4 units or 10–20%

If A1C not controlled, **consider combination injectable therapy**

Add 1 rapid-acting insulin injection before largest meal

Start: 4 units, 0.1 U/kg, or 10% basal dose. If A1C <8%, consider ↓ basal by same amount
Adjust: ↑ dose by 1–2 units or 10–15% once or twice weekly until SMBG target reached
For hypo: Determine and address cause; if no clear reason for hypo, ↓ corresponding dose by 2–4 units or 10–20%

Add GLP-1 RA

If not tolerated or A1C target not reached, change to 2 injection insulin regimen

Change to premixed insulin twice daily (before breakfast and supper)

Start: Divide current basal dose into 2/3 AM, 1/3 PM or 1/2 AM, 1/2 PM
Adjust: ↑ dose by 1–2 units or 10–15% once or twice weekly until SMBG target reached
For hypo: Determine and address cause; if no clear reason for hypo, ↓ corresponding dose by 2–4 units or 10–20%

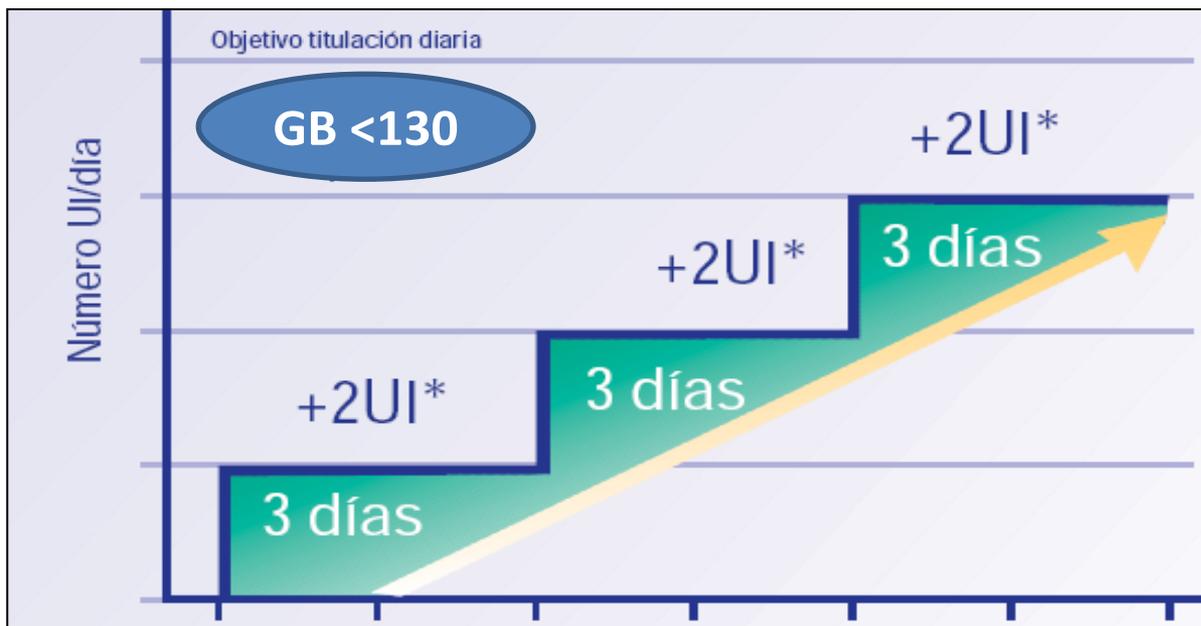
If goals not met, **consider changing to alternative insulin regimen**

ADA 2017. Combination injectable therapy for T2DM

Initiate Basal Insulin

Usually with metformin +/- other noninsulin agent

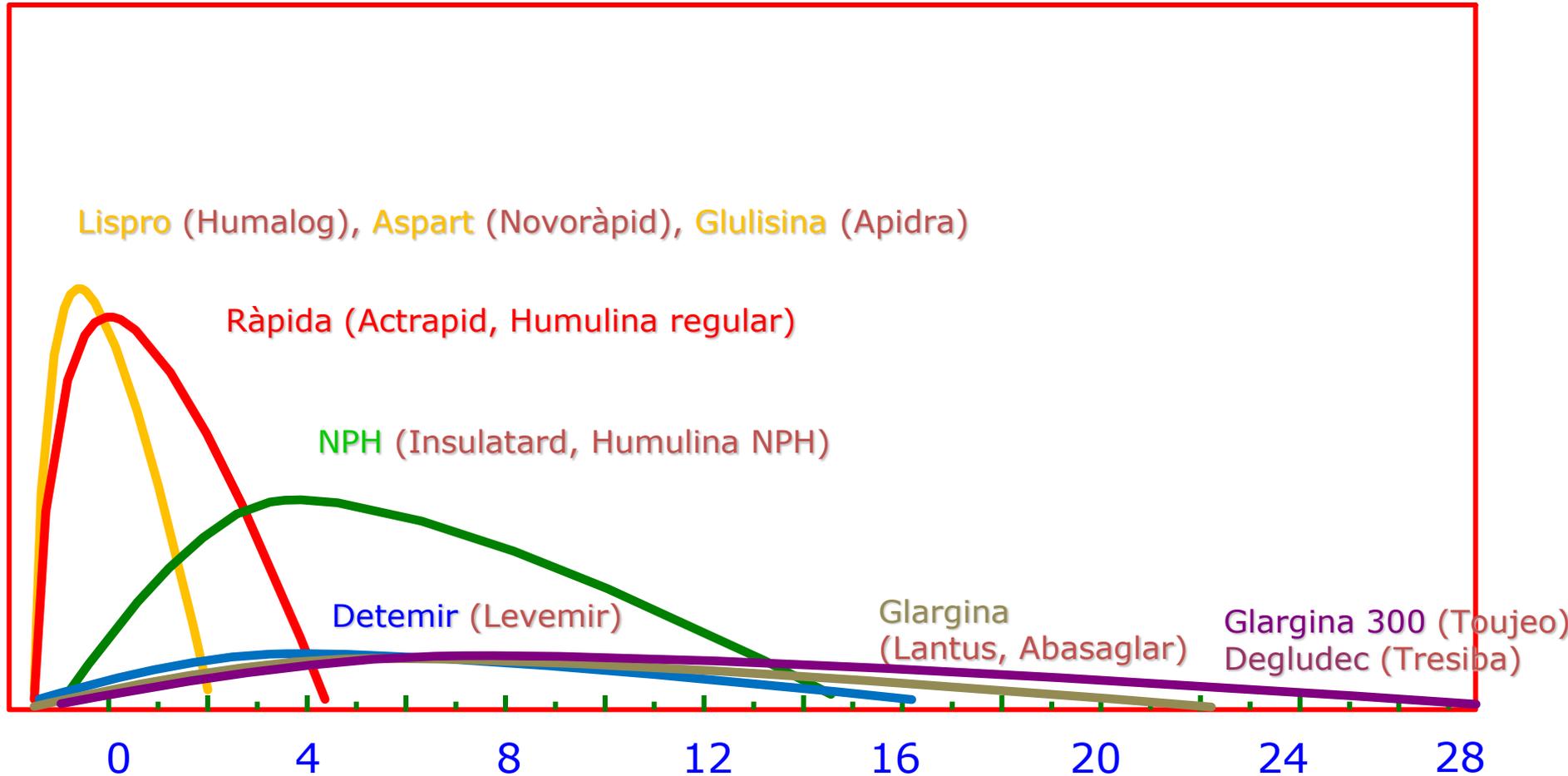
Iniciar con 10 U y aumentar 2U cada 3 días
 ↓ 2U si glucemia < 80 mg/dl



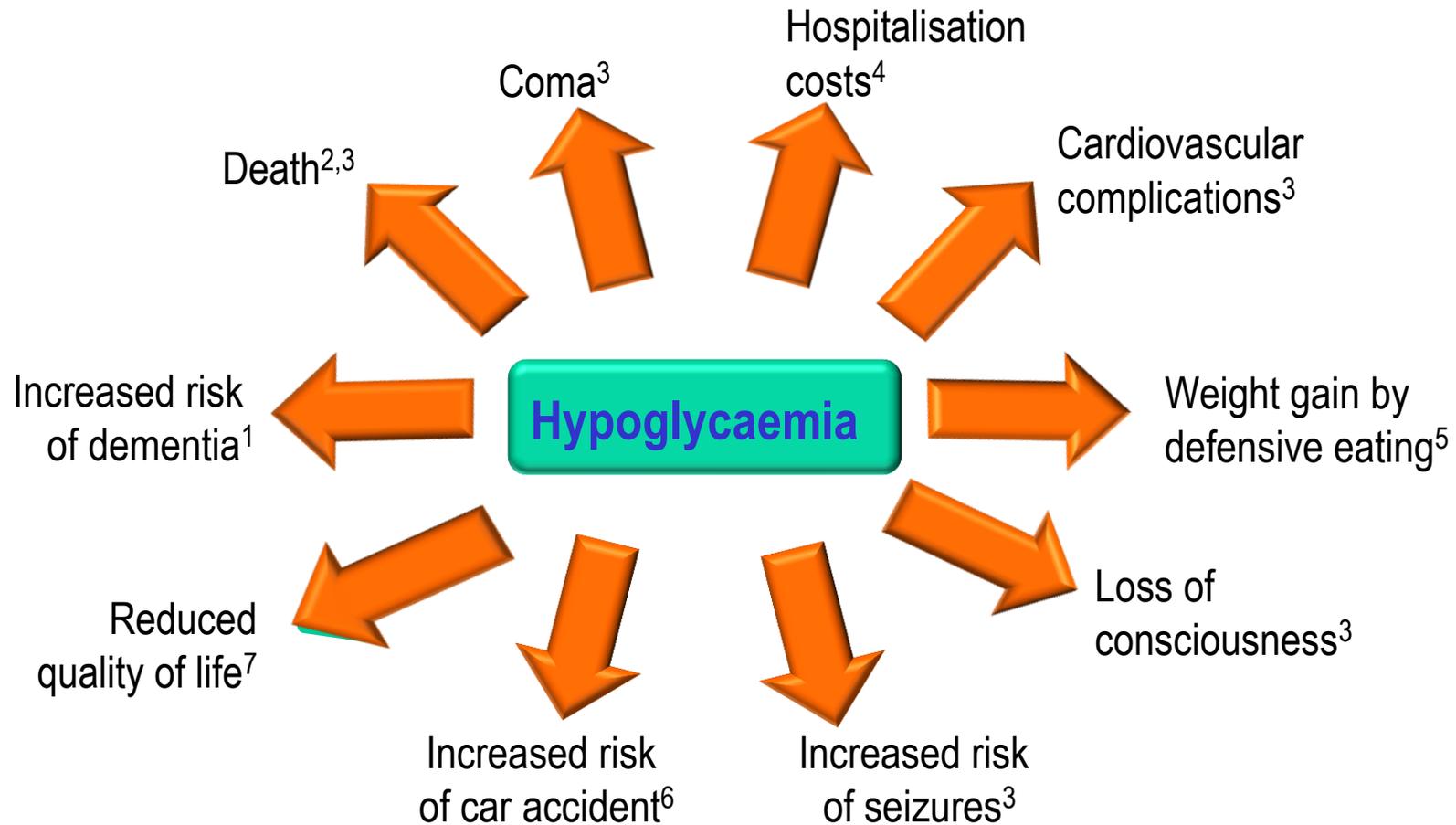
¿Con que basal empezamos ?
¿NPH, Glargina, Detemir, Degludec?



Perfil d'acció de les diferents Insulines



The consequences of hypoglycaemia



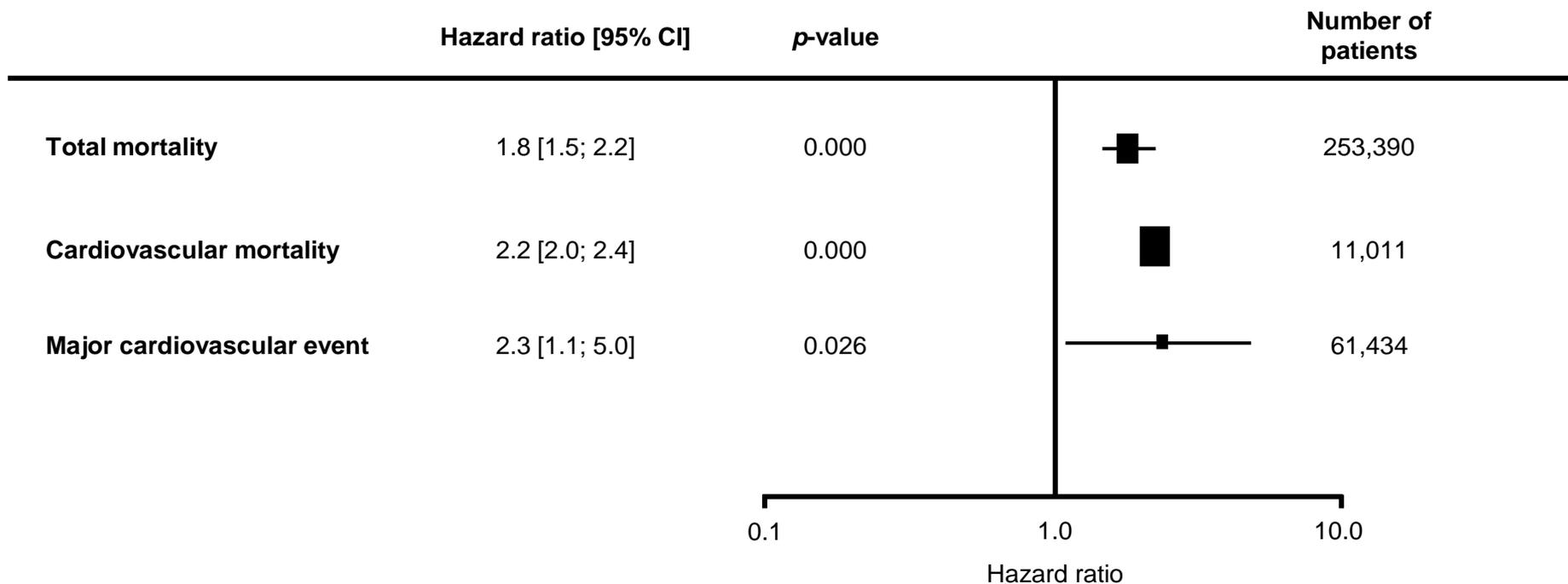
¹Whitmer RA, et al. *JAMA*. 2009; 301: 1565–72; ²Bonds DE, et al. *BMJ*. 2010; 340: b4909; ³Barnett AH. *Curr Med Res Opin*. 2010; 26: 1333–1342; ⁴Jönsson L, et al. *Value Health*. 2006; 9: 193–198; ⁵Foley JE, Jordan J. *Vasc Health Risk Manag*. 2010; 6: 541–548; ⁶Begg IS, et al. *Can J Diabetes*. 2003; 27: 128–140; ⁷McEwan P, et al. *Diabetes Obes Metab*. 2010; 12: 431–436.

Hypoglycemia and risk of vascular events and mortality: a systematic review and meta-analysis

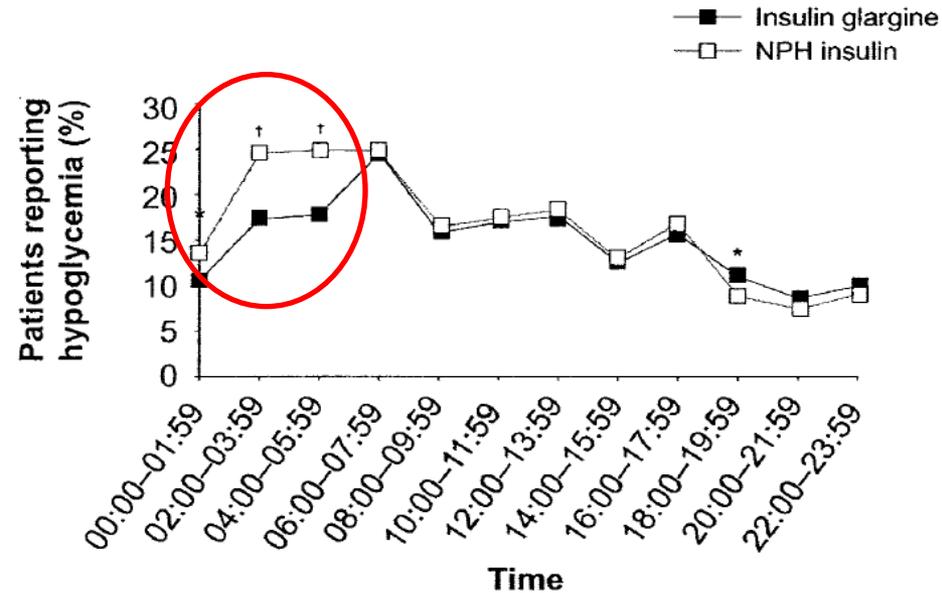
Jong Shiuan Yeh¹ · Shih-Hsien Sung^{2,6,7} · Hui-Mei Huang⁵ · Huei-Ling Yang⁵ ·
Li-Kai You³ · Shao-Yuan Chuang⁸ · Po-Chieh Huang³ · Pai-Feng Hsu^{4,6,7} ·
Hao-Min Cheng^{3,6,7} · Chen-Huan Chen^{3,6,7}

The findings of this systematic review support the speculation that hypoglycemia is a risk factor for adverse vascular events and mortality.

325,835 subjects (19 RCT)



Insulinización basal NPH vs Glargina



CONCLUSIONES

Glargina tiene un menor riesgo de hipoglucemia que NPH lo que puede facilitar un tratamiento más agresivo para conseguir el objetivo de HbA1c<7%.

Metanálisis de 4 estudios (n 2.304)

Glargina vs NPH

Similar ↓ A1c, dosis requeridas y incremento de peso

↓ 11% hipoglucemias totales (↓ 46% graves)

↓ 26% hipoglucemias nocturnas (↓ 57% graves)

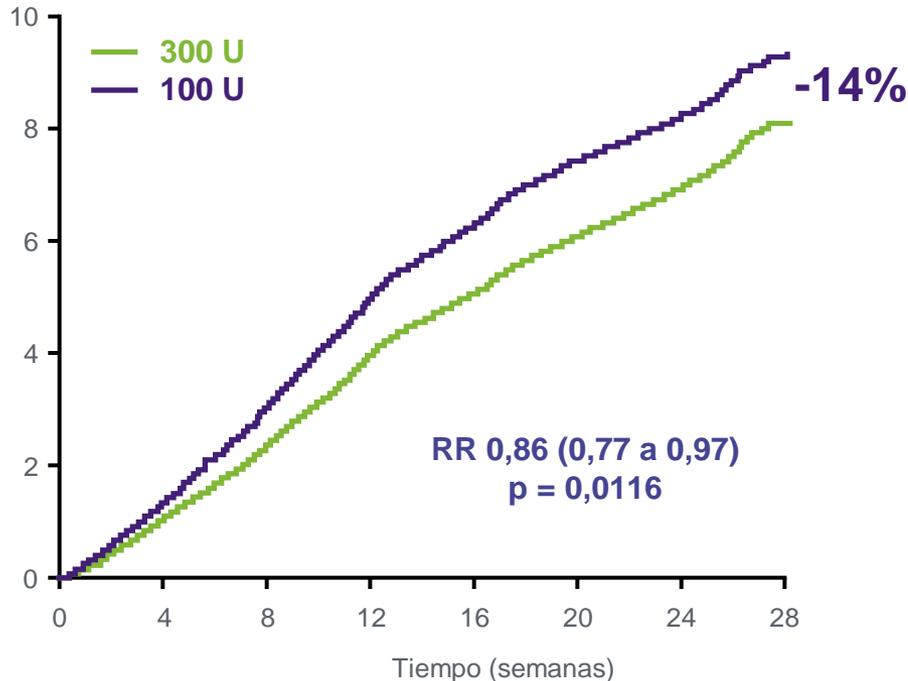
Rosenstock et al. Diabetes Care 2005; 28(4) 950-55.

Glargina 300 U vs Glargina 100: Reducción similar de HbA1c con menos hipoglucemias severas confirmadas (totales y nocturnas)

Análisis agrupado EDITION 1, 2 y 3 en DM2

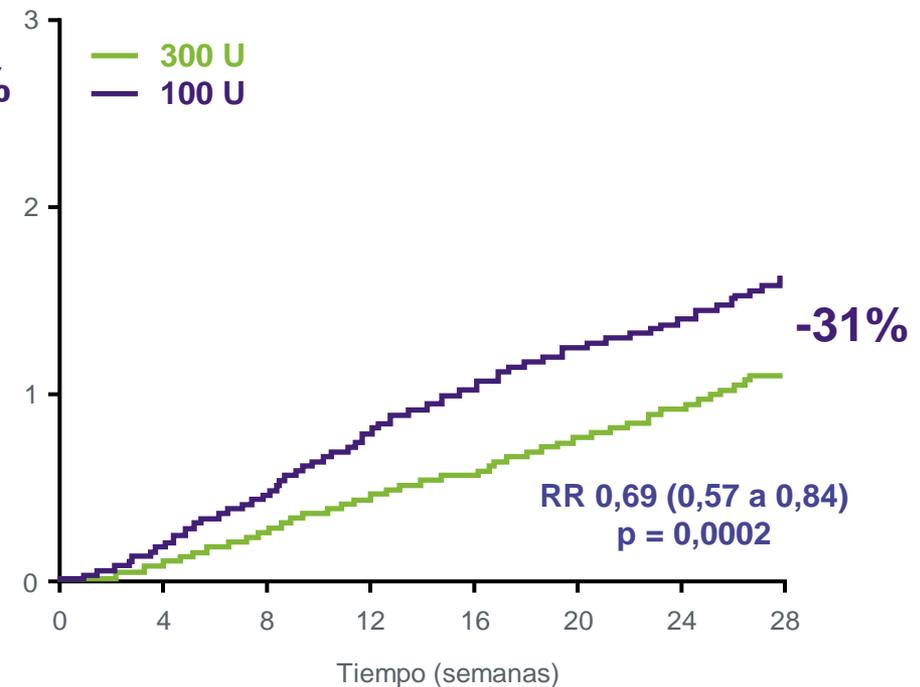
Hipoglucemia a cualquier hora (24 h)

Número medio acumulado de eventos confirmados* y/o severas por participante



Hipoglucemia nocturna (00:00-05:59 h)

Número medio acumulado de eventos confirmados* y/o severas por participante

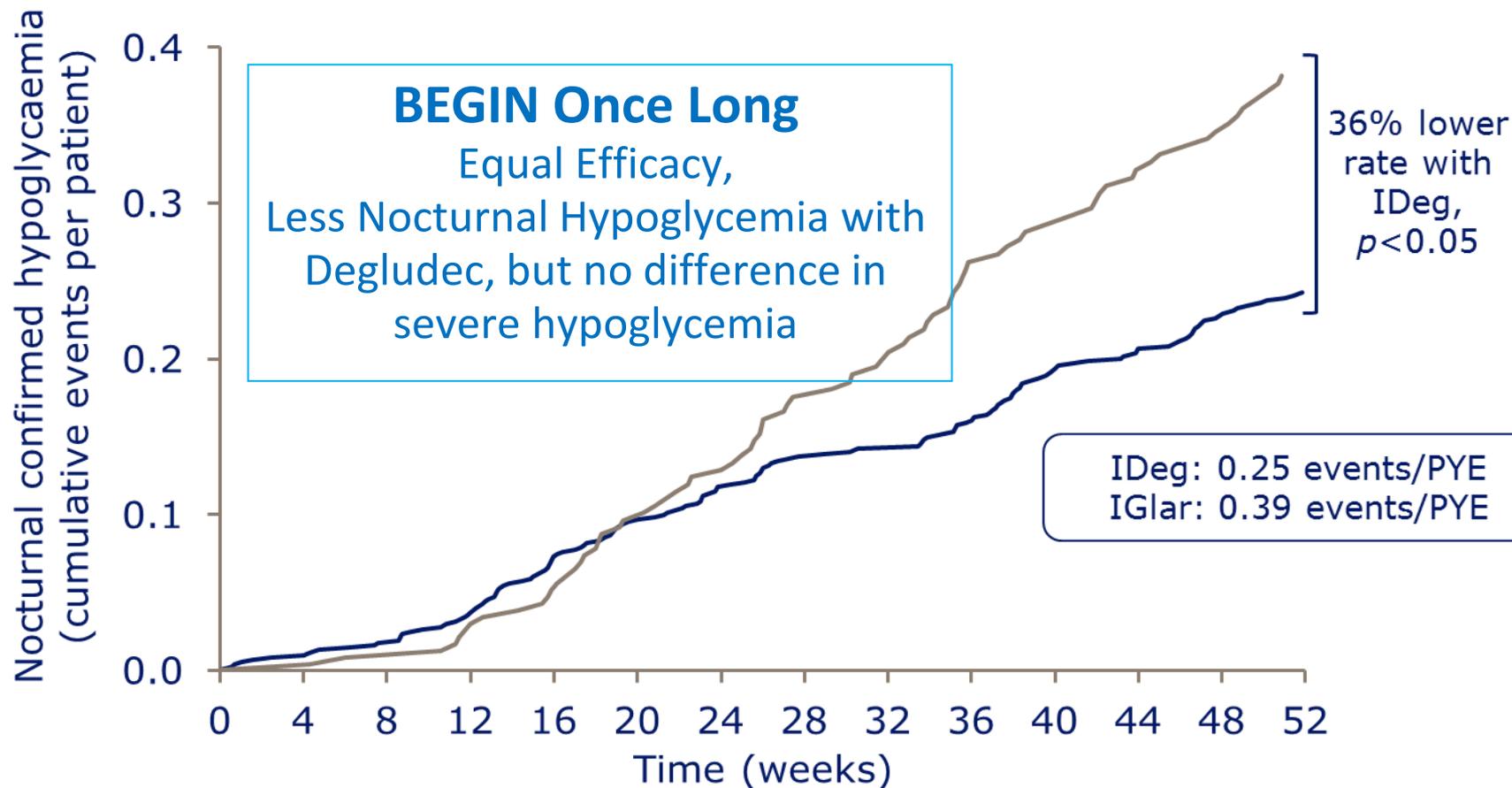


*Eventos confirmados: glucosa en plasma ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/l). RR: rate ratio.

Degludec vs Glargine in Insulin-naïve T2D: nocturnal confirmed hypoglycaemia

BEGIN® ONCE LONG

■ IDeg OD (n=766)
■ IGlar OD (n=257)



SAS; LOCF

Comparisons: estimates adjusted for multiple covariates

Zinman *et al. Diabetes Care* 2012; 35:2464-71

Degludec vs Glargine

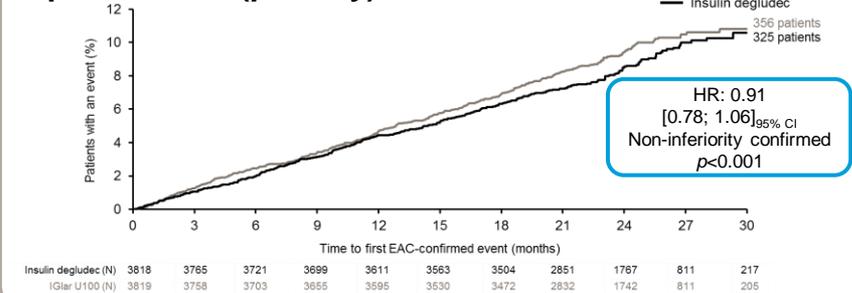
DEGLUDEC CARDIOVASCULAR OUTCOME TRIAL

DEVOTE summary

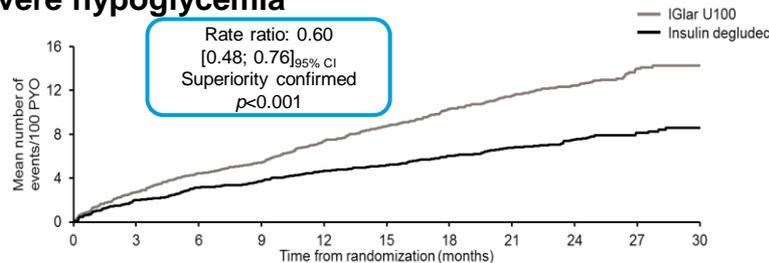
N=7.637

- DEVOTE confirmed the cardiovascular safety of insulin degludec in comparison with insulin glargine (both U100)
- DEVOTE reported 752 adjudication-confirmed severe hypoglycemic events in a blinded head-to-head trial
- A 40% lower rate of severe hypoglycemia was confirmed at similar levels of HbA_{1c}
- A 53% lower rate of nocturnal severe hypoglycemia was confirmed at a lower fasting plasma glucose

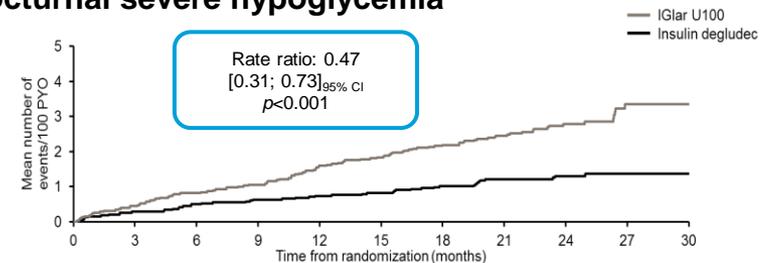
3-point MACE (primary)



Severe hypoglycemia



Nocturnal severe hypoglycemia



CI, confidence interval; EAC, Event Adjudication Committee; HR, hazard ratio; IGlar U100, insulin glargine U100; MACE, major adverse cardiovascular events; N, number of patients at risk; PYO, patient-years of observation

Y si el control no es suficiente con insulina basal, que añadimos?

Dieta, ejercicio y educación terapéutica

Insulina basal +/- otros ADNI¹

Inicio: 10U/día y autoajustar: +2U cada 3 días hasta GB < 130 mg/dl (-2U si GB < 80 mg/dl)

Basal-Plus²

Añadir insulina rápida
(4U en comida principal +1U cada
3 días hasta GPP < 180 mg/dl)

Añadir:
arGLP1 o iSGLT-2

Bolo Basal²

Cambiar por
dos/tres dosis
de mezcla²

Clinical characteristics of type 2 diabetic patients on basal insulin therapy with adequate fasting glucose control who do not achieve HbA1c targets

Manel Mata-Cases,^{1,2,5} Dídac Mauricio^{1,4,5} and Josep Franch-Nadal^{1,3,5}

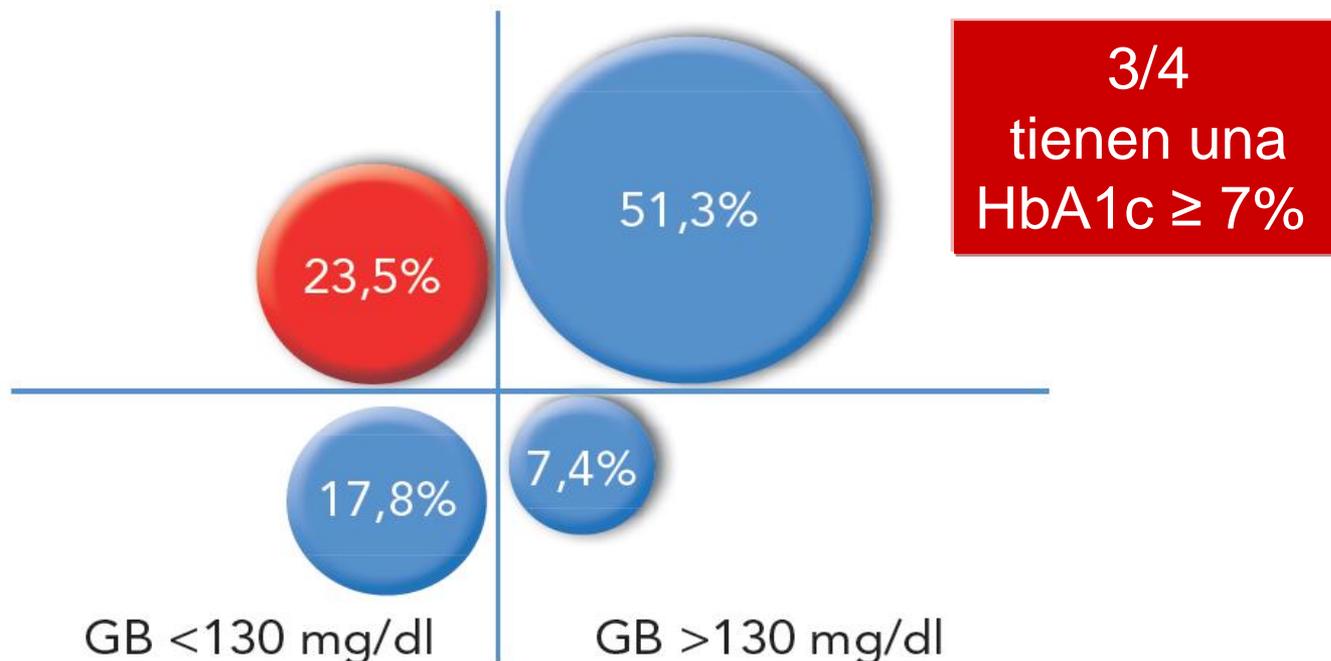
Estudio eControl en Catalunya, 2010

Pacientes DM2 tratados con insulina basal. Control glucémico según objetivos de Glucemia Basal (<130 mg/dl) y HbA1c (<7%)

N=9.899

HbA1c ≥7%

HbA1c <7%



Paciente tratado con insulina basal y mal control:

1. Añadir insulina prandial



Initiate Basal Insulin

Usually with metformin +/- other noninsulin agent

Start: 10 U/day or 0.1–0.2 U/kg/day

Adjust: 10–15% or 2–4 units once or twice weekly to reach FBG target

For hypo: Determine & address cause; if no clear reason for hypo, ↓ dose by 4 units or 10–20%

If A1C not controlled, **consider combination injectable therapy**

Add 1 rapid-acting insulin injection before largest meal

Start: 4 units, 0.1 U/kg, or 10% basal dose. If A1C <8%, consider ↓ basal by same amount

Adjust: ↑ dose by 1–2 units or 10–15% once or twice weekly until SMBG target reached

For hypo: Determine and address cause; if no clear reason for hypo, ↓ corresponding dose by 2–4 units or 10–20%

Add GLP-1 RA

If not tolerated or A1C target not reached, change to 2 injection insulin regimen

If goals not met, **consider changing to alternative insulin regimen**

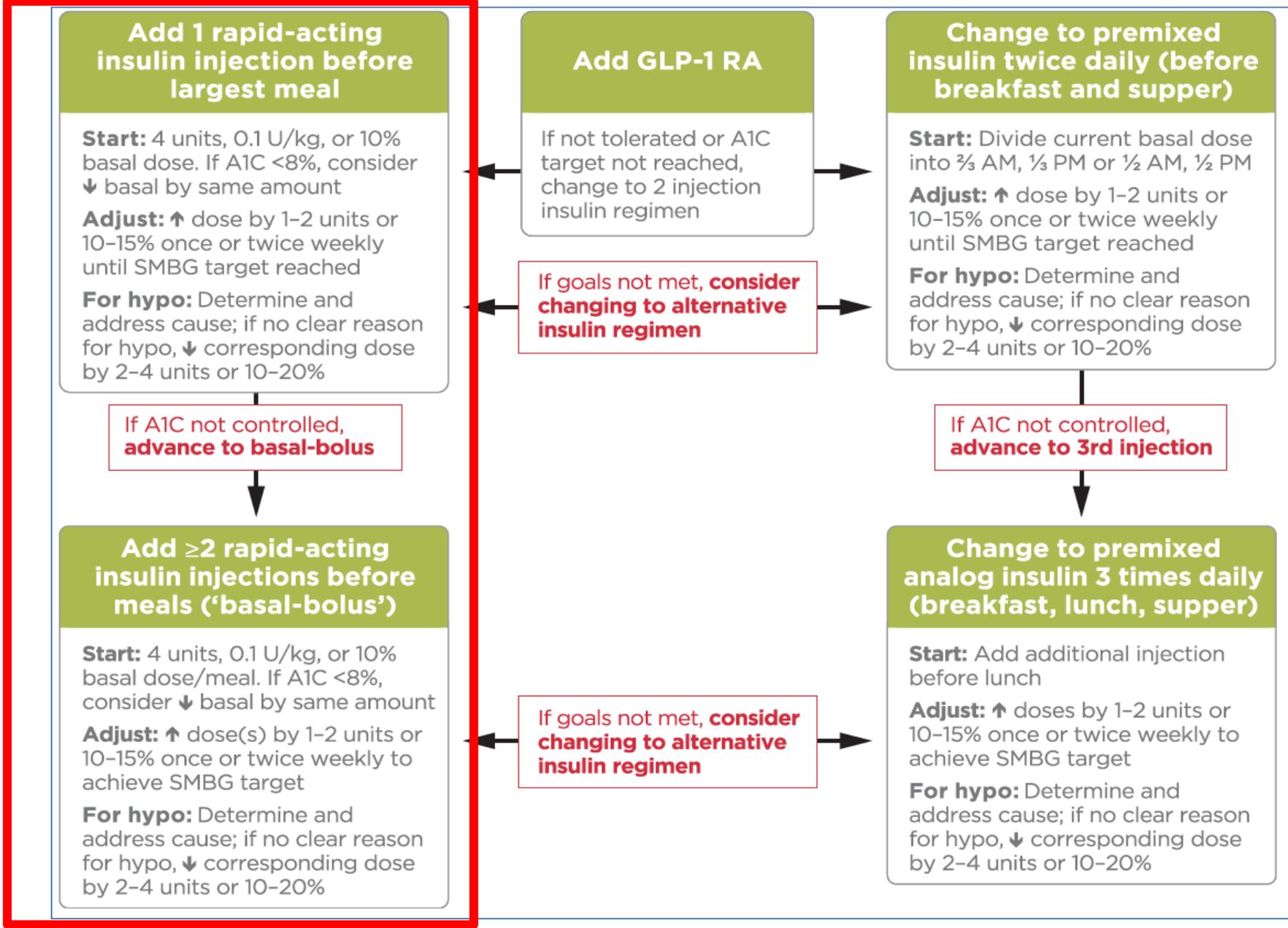
Change to premixed insulin twice daily (before breakfast and supper)

Start: Divide current basal dose into $\frac{2}{3}$ AM, $\frac{1}{3}$ PM or $\frac{1}{2}$ AM, $\frac{1}{2}$ PM

Adjust: ↑ dose by 1–2 units or 10–15% once or twice weekly until SMBG target reached

For hypo: Determine and address cause; if no clear reason for hypo, ↓ corresponding dose by 2–4 units or 10–20%

ADA 2017. Combination injectable therapy for T2DM



ADA 2017. Combination injectable therapy for T2DM

1-2-3 Study

1, 2 ó 3 dosis de insulina prandial (glulisina) añadidas a insulina basal (glargina)

N= 100
 N= 101
 N= 102

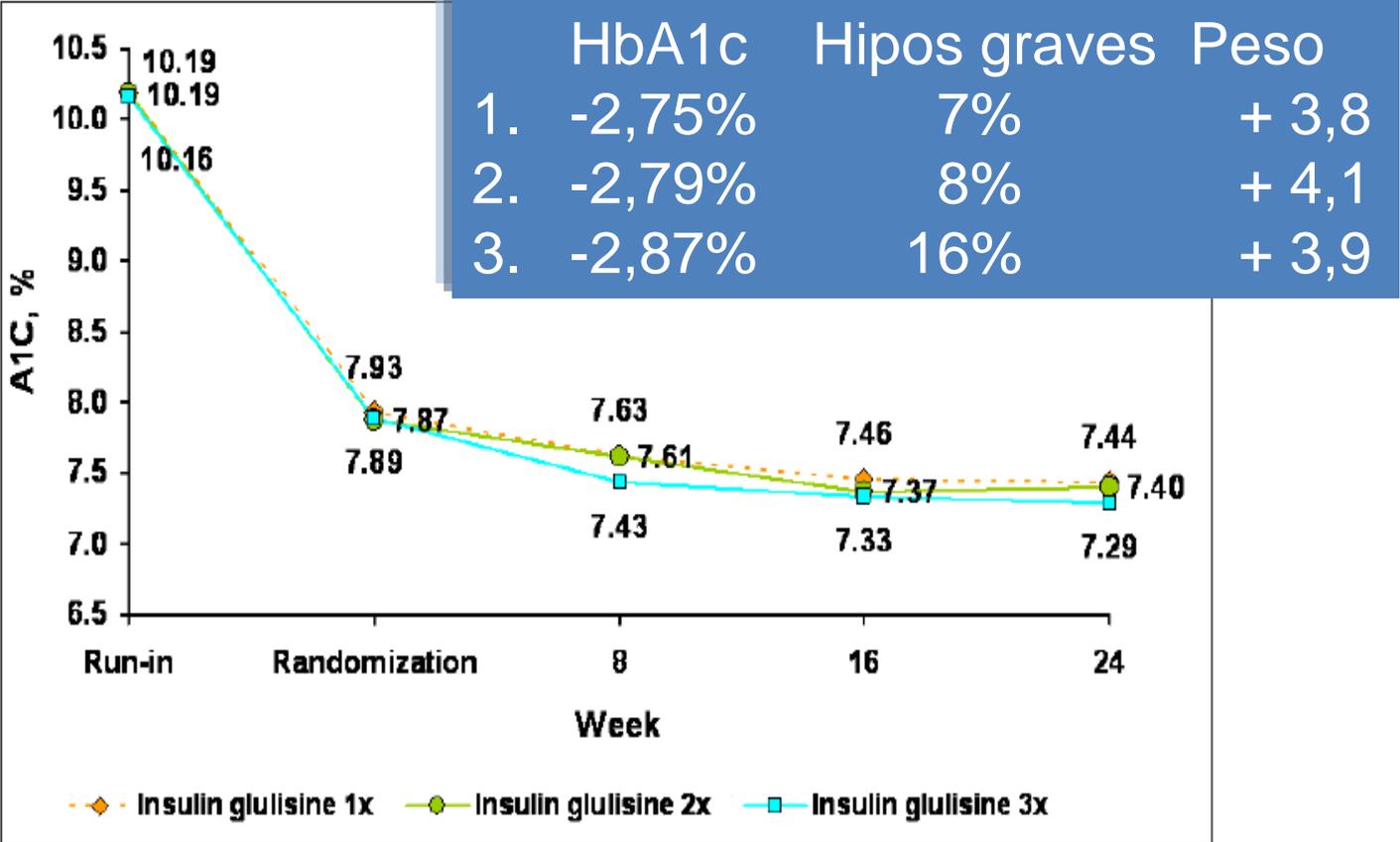


Fig. 3. Glycated hemoglobin A_{1c} (A1C) levels. Insulin glulisine 1x = insulin glulisine administered before the meal of greatest glycemic impact; insulin glulisine 2x = insulin glulisine administered before the 2 meals of greater glycemic impact; insulin glulisine 3x = insulin glulisine administered before all 3 meals.

Pacientes tratado con insulina basal y mal control:

2. Pasar a dos dosis de insulina premezclada

Dieta, ejercicio y educación terapéutica

Insulina basal +/- otros ADNI¹

Inicio: 10U/día y autoajustar: +2U cada 3 días hasta GB < 130 mg/dl (-2U si GB < 80 mg/dl)

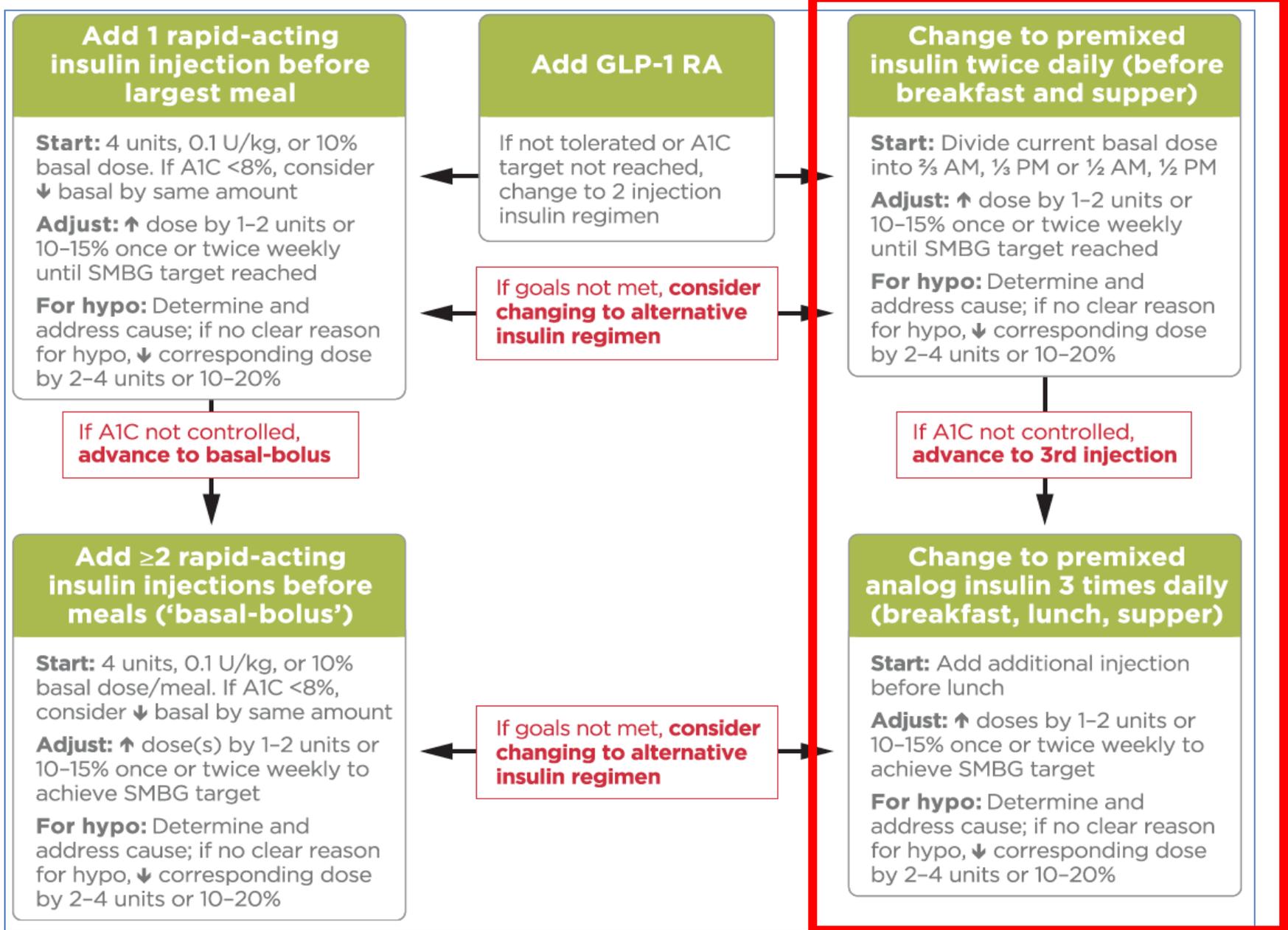
Basal-Plus²

Añadir insulina rápida
(4U en comida principal +1U cada
3 días hasta GPP < 180 mg/dl)

Añadir:
arGLP1 o iSGLT-2

Bolo Basal²

Cambiar por
dos/tres dosis
de mezcla²



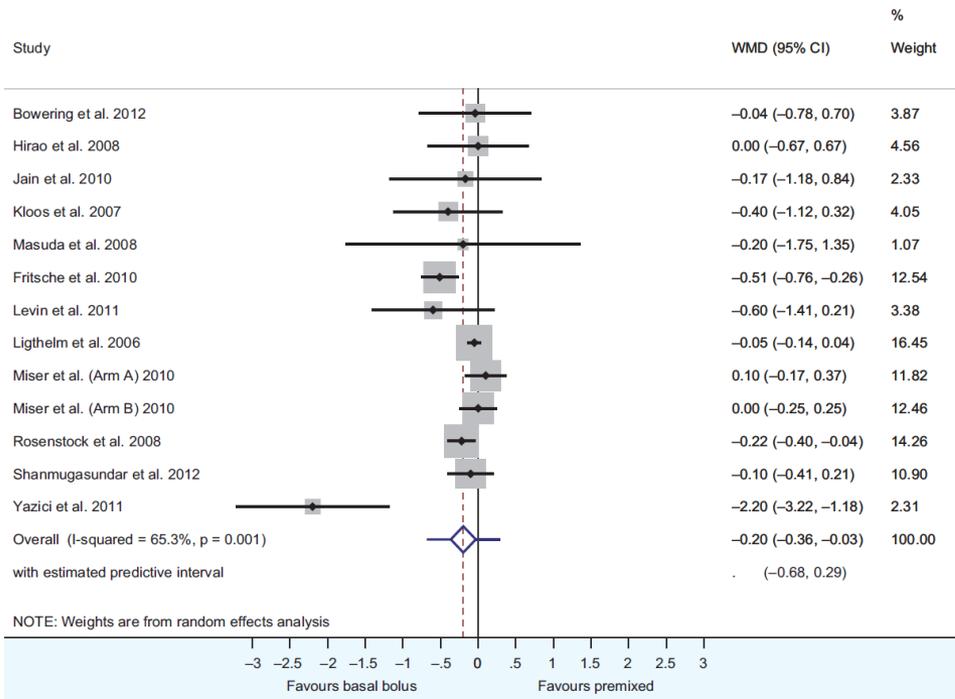
Systematic Review or Meta-analysis

Biphasic vs basal bolus insulin regimen in Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

C. Wang, J. Mamza and I. Idris

15 ensayos clínicos aleatorizados, 4.384 pacientes

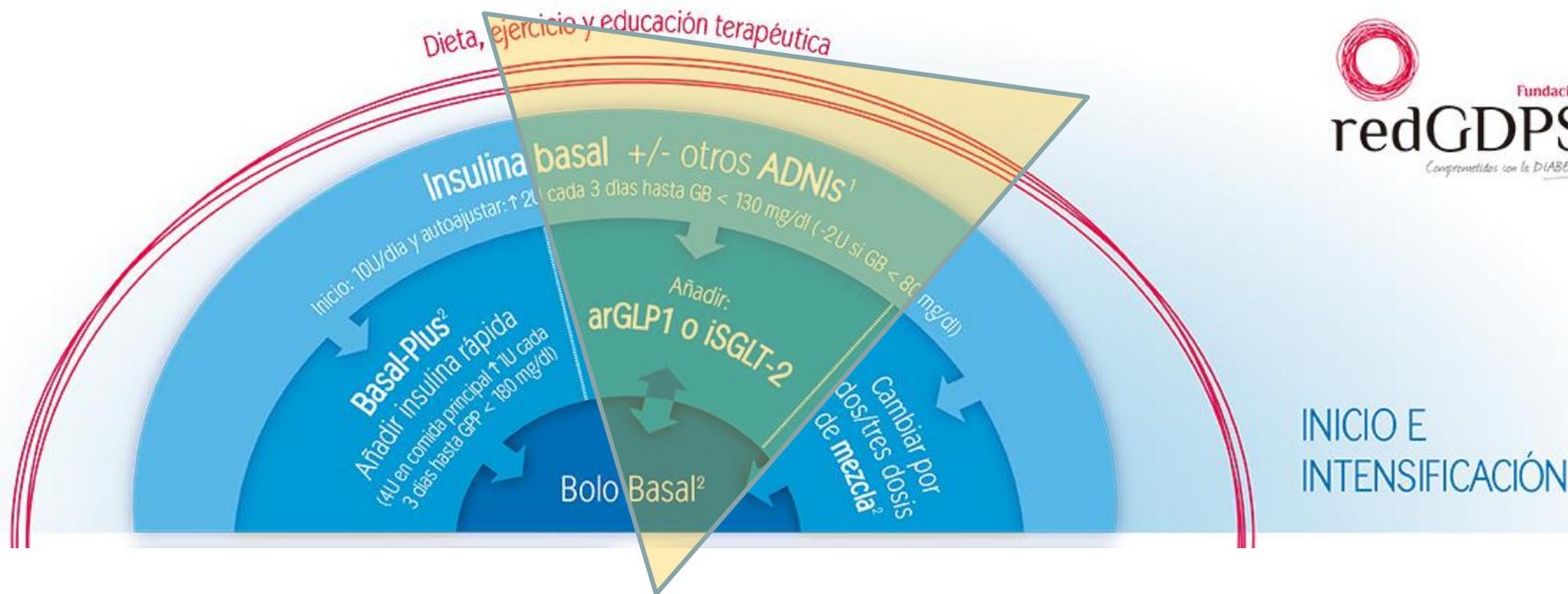
Basal-bolo vs Bifásica: Reducción HbA1c



Las reducciones de HbA1c con la pauta basal-bolo fueron algo mayores (-0,20), pero no significativas, a expensas de mayores dosis diarias de insulina e incremento de peso, aunque sin mayor riesgo de hipoglucemia.

Paciente tratado con insulina basal y mal control:

3. Añadir insulina arGLP1 o iSGLT-2



Initiate Basal Insulin

Usually with metformin +/- other noninsulin agent

Start: 10 U/day or 0.1–0.2 U/kg/day

Adjust: 10–15% or 2–4 units once or twice weekly to reach FBG target

For hypo: Determine & address cause; if no clear reason for hypo, ↓ dose by 4 units or 10–20%

If A1C not controlled, **consider combination injectable therapy**

Add 1 rapid-acting insulin injection before largest meal

Start: 4 units, 0.1 U/kg, or 10% basal dose. If A1C <8%, consider ↓ basal by same amount

Adjust: ↑ dose by 1–2 units or 10–15% once or twice weekly until SMBG target reached

For hypo: Determine and address cause; if no clear reason for hypo, ↓ corresponding dose by 2–4 units or 10–20%

Add GLP-1 RA

If not tolerated or A1C target not reached, change to 2 injection insulin regimen

If goals not met, **consider changing to alternative insulin regimen**

Change to premixed insulin twice daily (before breakfast and supper)

Start: Divide current basal dose into $\frac{2}{3}$ AM, $\frac{1}{3}$ PM or $\frac{1}{2}$ AM, $\frac{1}{2}$ PM

Adjust: ↑ dose by 1–2 units or 10–15% once or twice weekly until SMBG target reached

For hypo: Determine and address cause; if no clear reason for hypo, ↓ corresponding dose by 2–4 units or 10–20%

ADA 2017. Combination injectable therapy for T2DM

Summary of Revisions

Diabetes Care 2017;40(Suppl. 1):S4–S5 | DOI: 10.2337/dc17-S003

To reflect new evidence showing an association between B12 deficiency and long-term metformin use, a recommendation was added to consider periodic measurement of B12 levels and supplementation as needed.

Based on the results of two large clinical trials, a recommendation was added to consider empagliflozin or liraglutide in patients with established cardiovascular disease to reduce the risk of mortality.

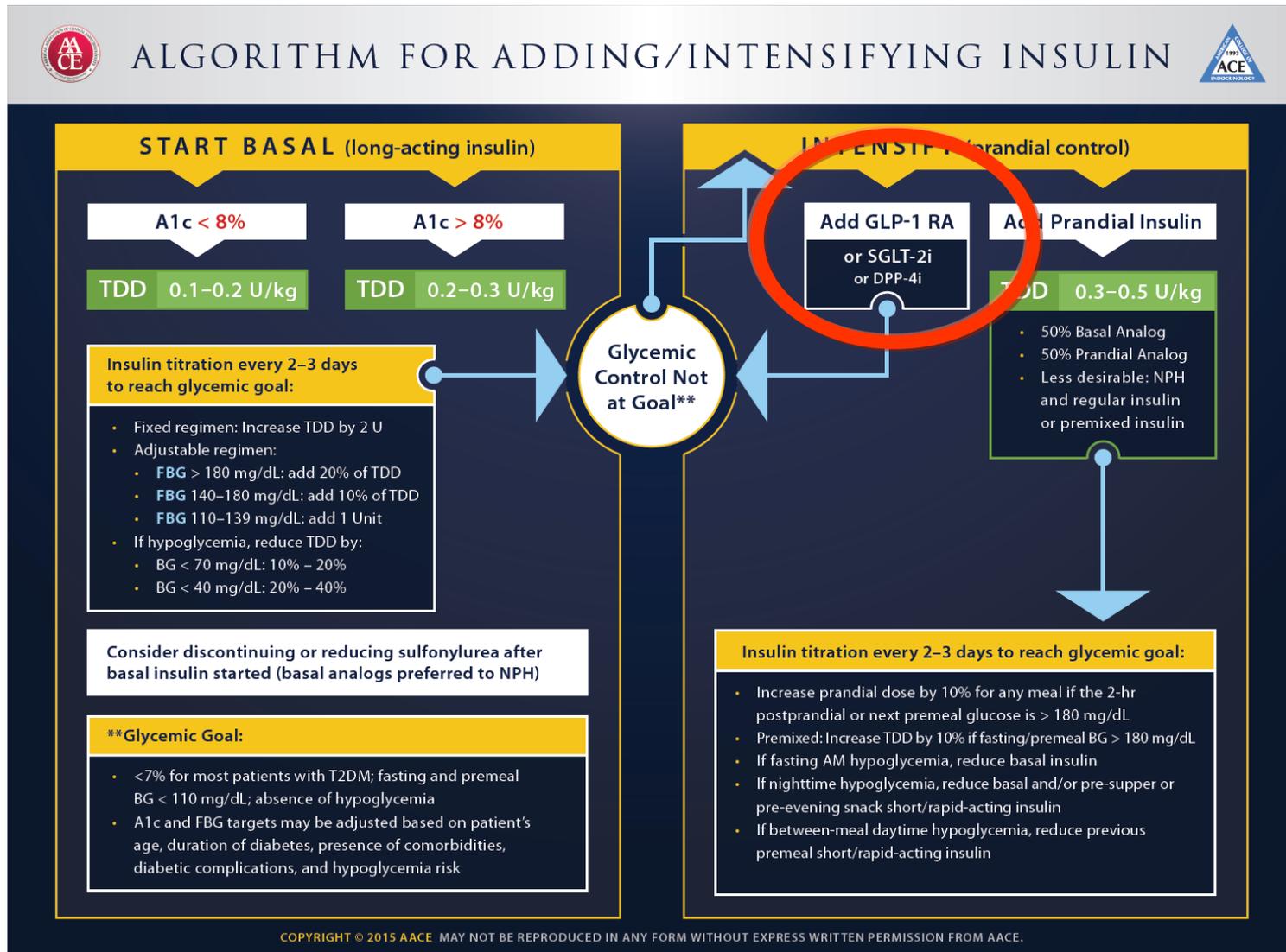
The algorithm for the use of combination injectable therapy in patients with type 2 diabetes (**Fig. 8.2**) has been changed to reflect studies demonstrating the non-inferiority of basal insulin plus glucagon-like peptide 1 receptor agonist versus basal insulin plus rapid-acting insulin versus two daily injections of premixed insulin, as well as studies demonstrating the noninferiority of multiple dose premixed insulin regimens versus basal-bolus therapy.

Due to concerns about the affordability of antihyperglycemic agents, new tables were added showing the median costs of noninsulin agents (**Table 8.2**) and insulins (**Table 8.3**).

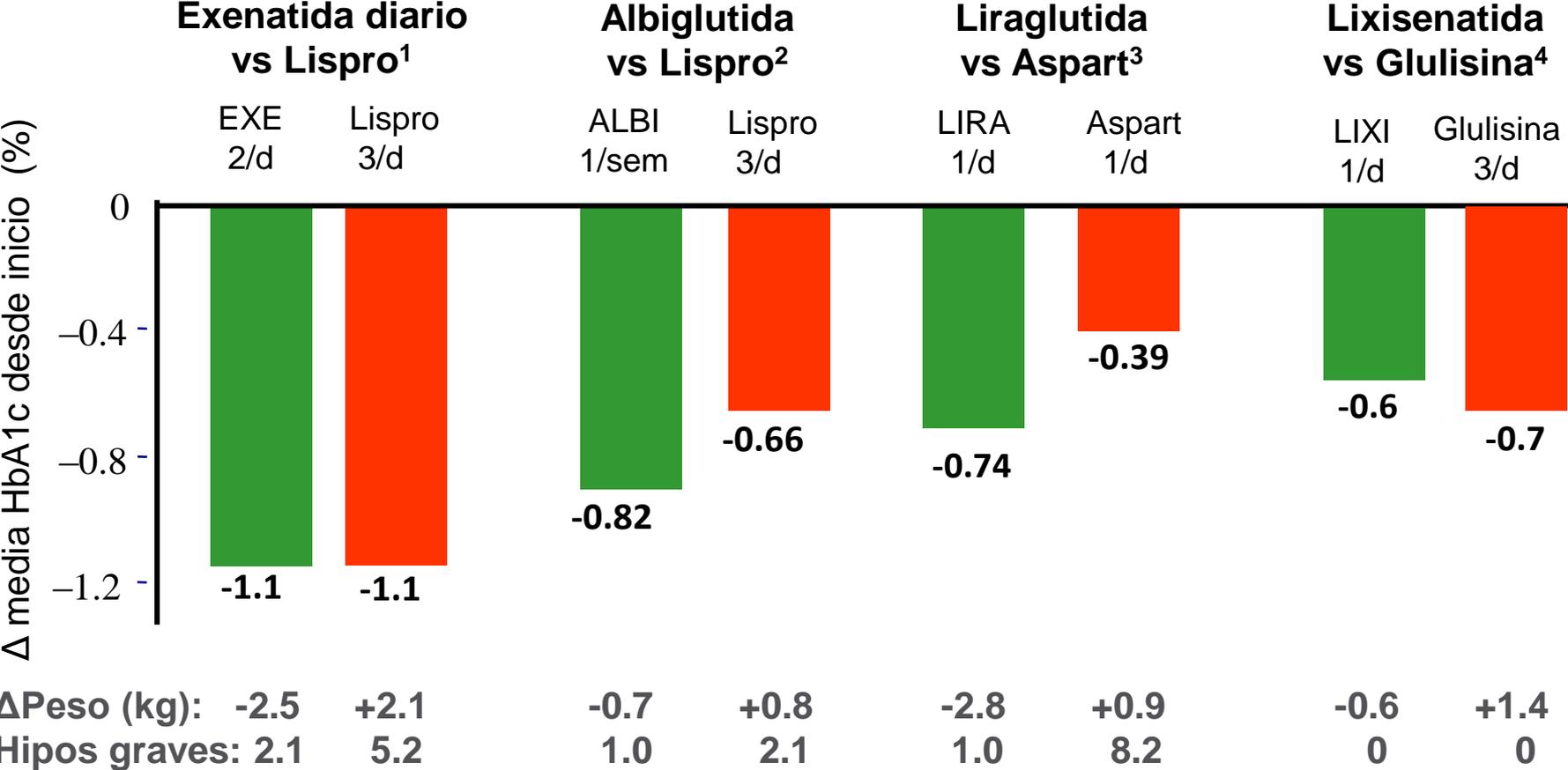
Figure 8.1, antihyperglycemic therapy in type 2 diabetes, was updated to acknowledge the high cost of insulin.

Algoritmo para añadir o intensificar insulina

Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE) 2015



Agonistas del receptor del GLP-1 vs insulina rápida en pacientes tratados con insulina basal

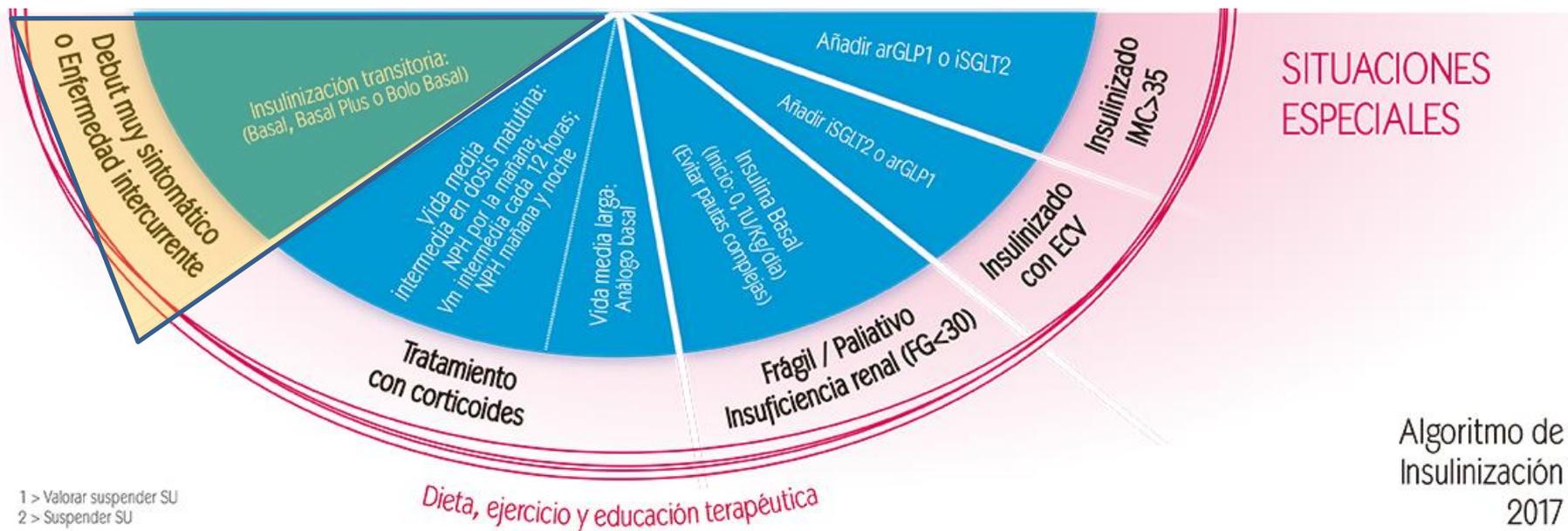


1. Diamant M, et al. Diabetes Care. 2014;37(10):2763-73
 2. Rosenstock J et al. Diabetes Care 2014; 37(8):2317-25
 3. Mathieu C et al. Diabetes Obes Metab. 2014;16(7):636-44
 4. Rosenstock J et al. Poster ADA 2015; Boston, USA

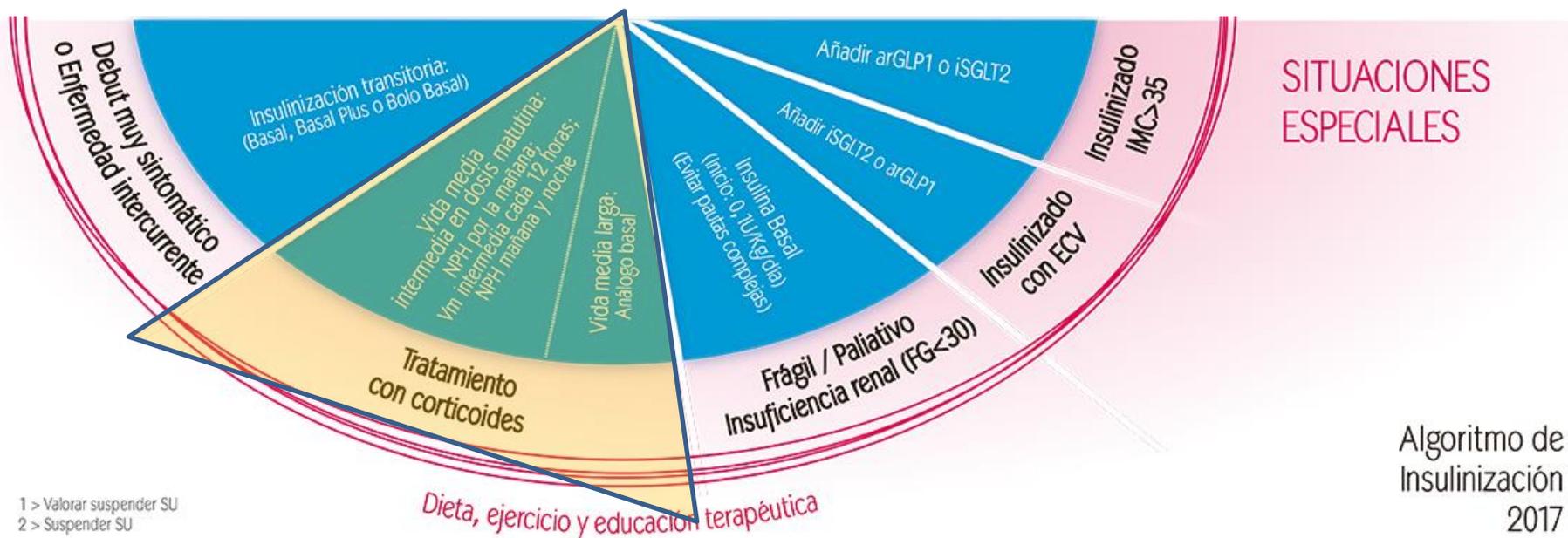
Pero en el día a día nos hacemos otras muchas preguntas, que no responde la guía RedGDPS:

1. Que hacer en situaciones de hiperglucemia muy sintomática?
2. Que hacer cuando el paciente inicia corticosteroides orales?
3. Que pauta es mejor en pacientes ancianos, frágiles, en paliativos, o con insuficiencia renal grave? y en los que viven solos y/o dependen de un familiar?
4. Y en los que tienen enfermedad cardiovascular?
5. Añadimos un arGLP1? o un iSGLT2? a los pacientes obesos insulinizados mal controlados?

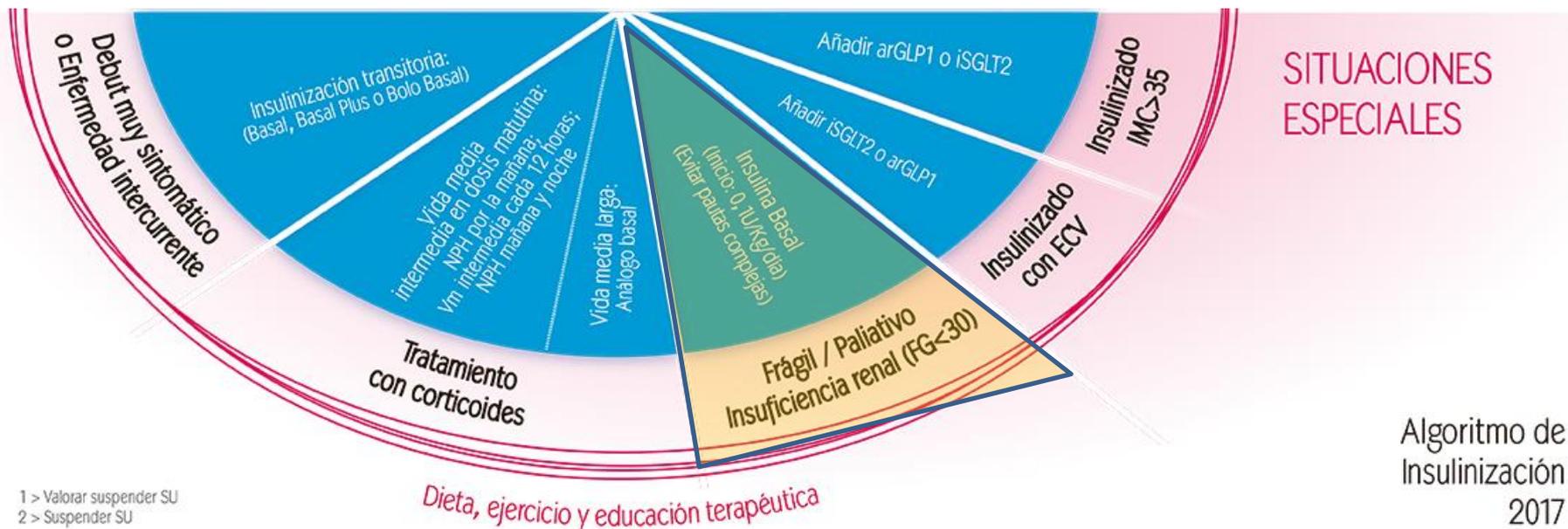
Debut muy sintomático? Enfermedad intercurrente?



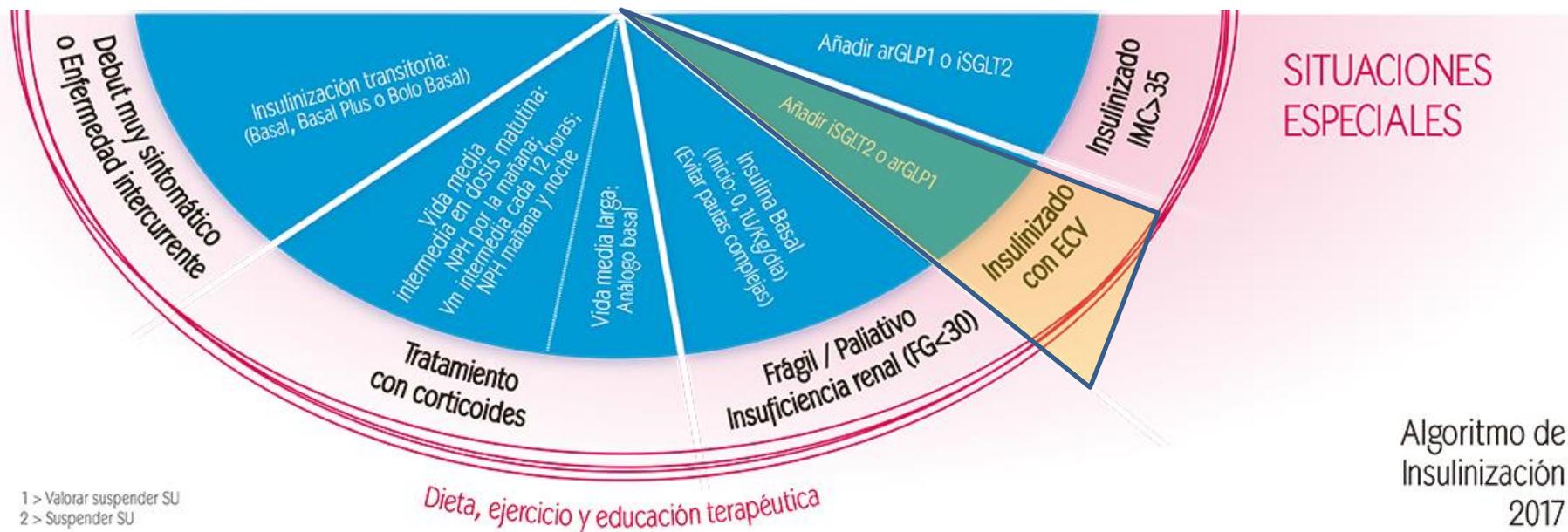
Y si el paciente requiere tratamiento con corticoides?



Y en el paciente frágil, en situación terminal o con insuficiencia renal grave (FG<30)



Y si el paciente tiene enfermedad cardiovascular? iSGLT2? o arGLP1?



Efectos cardiovasculares de los antidiabéticos.

Resumen de los principales ensayos clínicos

Estudio	Año	Fármaco	MACE	IC
UKPDS34	1998	Metformina	↓ 39%	Neutro
PROactive	2005	Pioglitazona	↓ 16%	↑ 41%
ADVANCE	2008	Gliclacida	Neutro	Neutro
HOME	2009	Metformina	↓ 39%	Neutro
RECORD	2012	Rosiglitazona	Neutro	↑ 110%
ORIGIN	2012	Glargina	Neutro	Neutro
SAVOR	2013	Saxagliptina	Neutro	↑ 26%
EXAMINE	2013	Alogliptina	Neutro	↑ 19% (ns)
TECOS	2015	Sitagliptina	Neutro	Neutro
ELIXA	2015	Lixisenatida	Neutro	Neutro
EMPA-REG	2015	Empagliflozina	↓ 14%	↓ 35%
IRIS	2016	Pioglitazona	↓ 24%	↑ 15%
LEADER	2016	Liraglutida	↓ 24%	Neutro
CANVAS	2017	Canagliflozina	↓ 14%	↓ 33%
EXSCEL	2017	Exenatide sem	Neutro	Neutro ?

Beneficios cardiovasculares de arGLP1 e iSGLT2

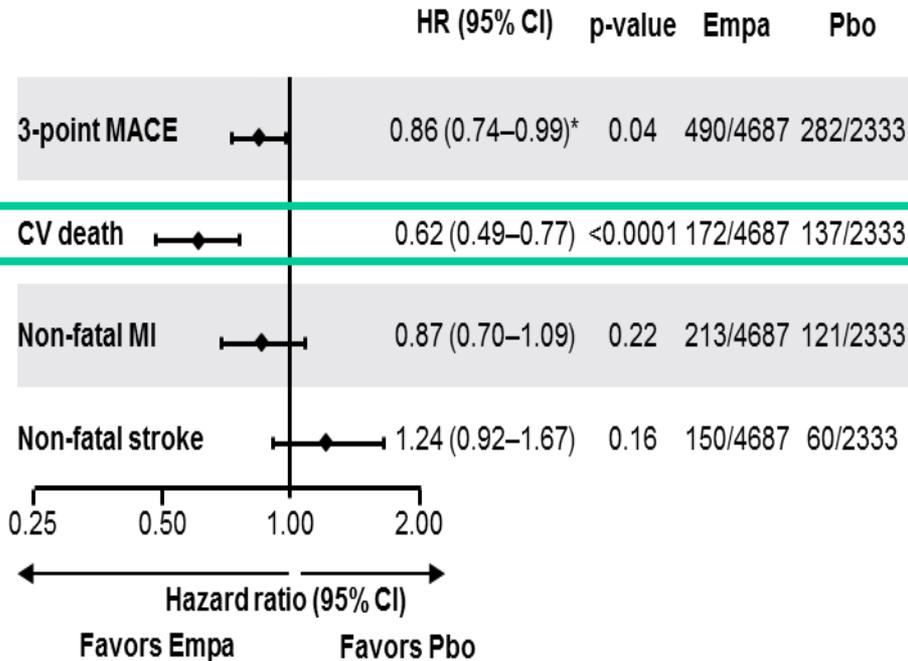
Componentes individuales del endpoint primario

EMPA-REG (Empagliflozina)

↓ Mortalidad CV 38%

NNT 39

Patients with
event/analyzed

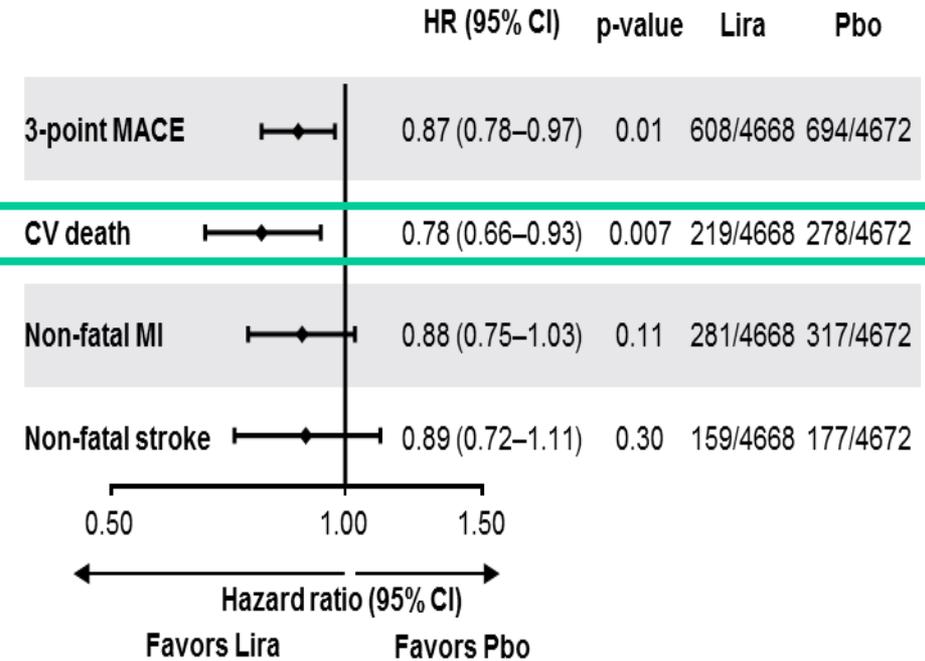


LEADER (Liraglutida)

↓ Mortalidad CV 22%

NNT 104

Patients with
event/analyzed



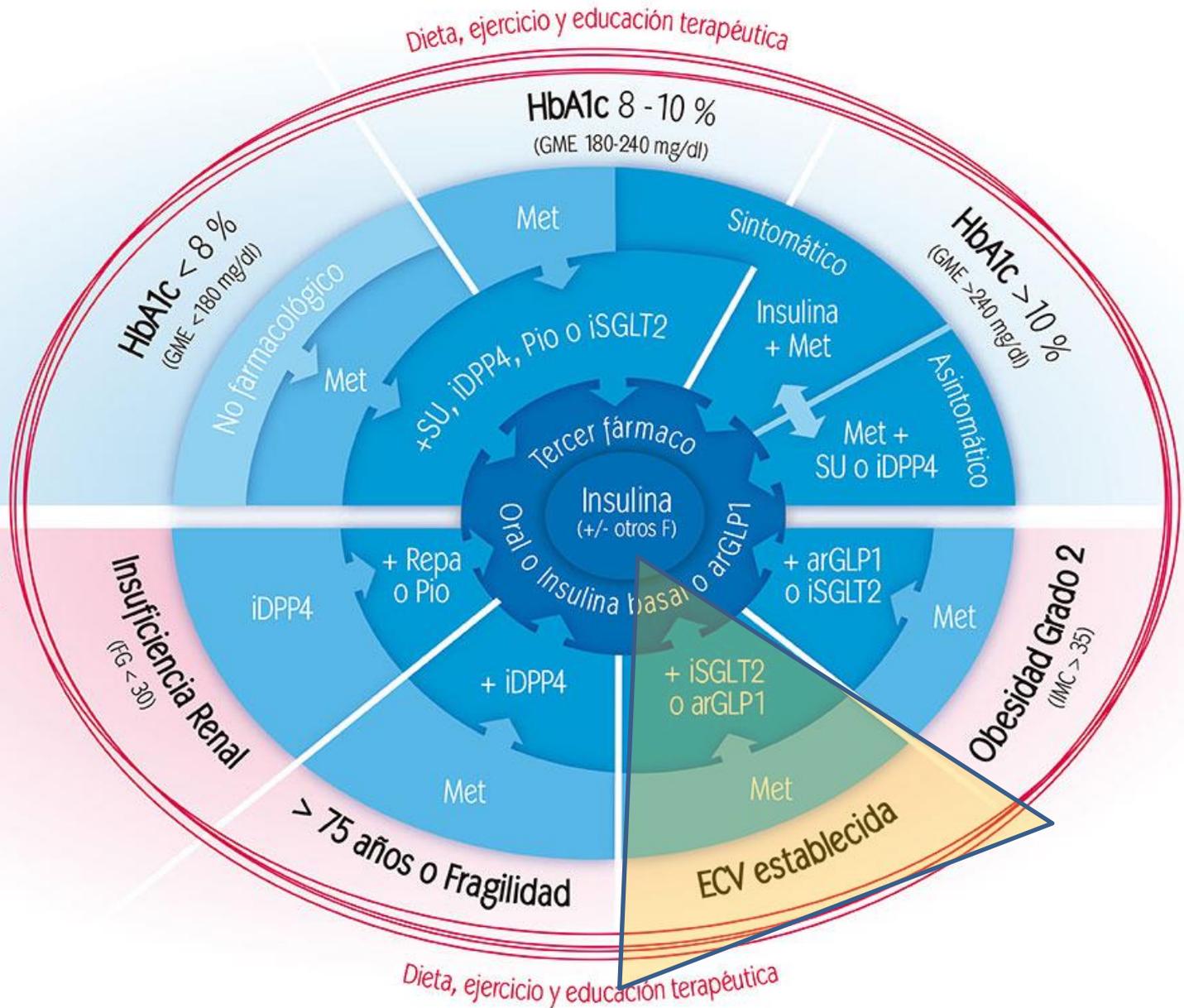
*95.02% CI.

CV: cardiovascular; Empa: empaglifloin; Lira: liraglutide; MACE: major adverse cardiovascular event; MI: myocardial infarction; Pbo: placebo.
Zinman B et al. Presented at European Association for the Study of Diabetes 2015, Stockholm, Sweden.

GRADO DE CONTROL GLUCÉMICO

CONDICIONANTE CLÍNICO PREDOMINANTE

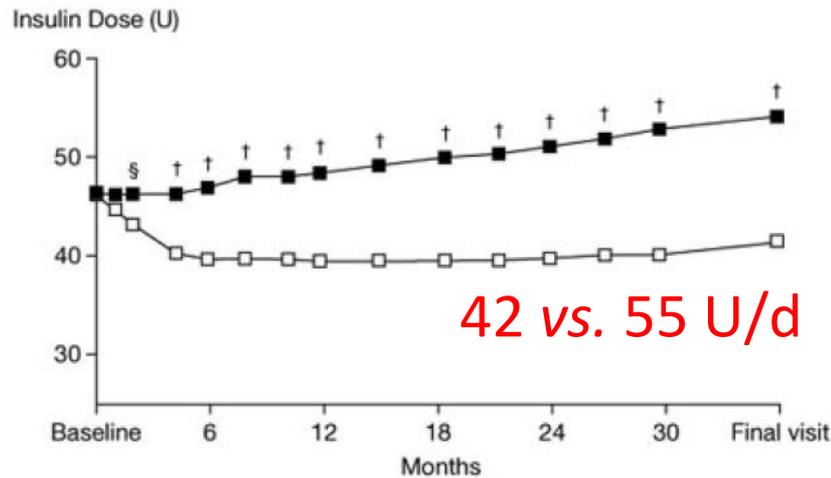
Actualización del Algoritmo de Hiperglucemia 2017



Pioglitazone Use in Combination with Insulin in the Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events Study (PROactive19)

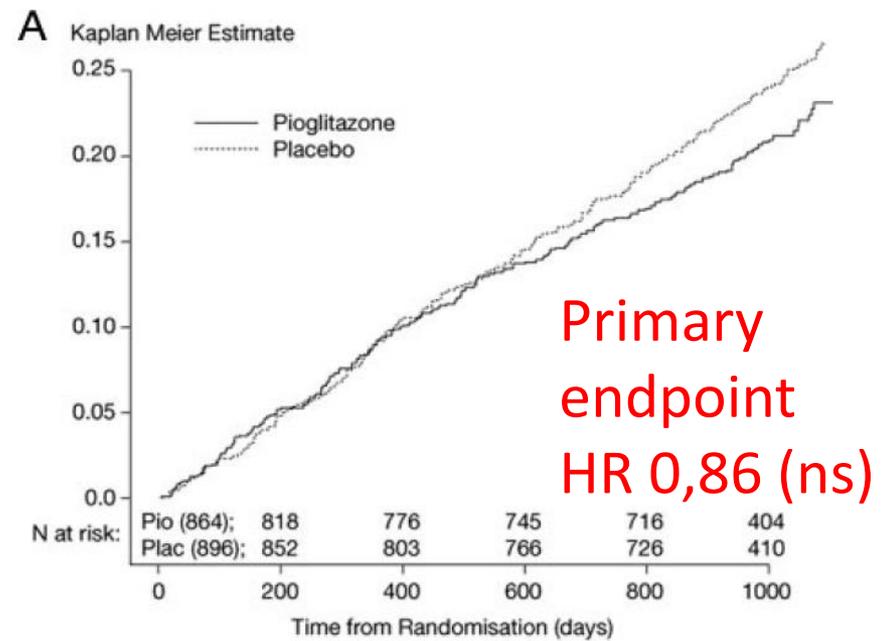
Bernard Charbonnel, Ralph DeFronzo, Jaime Davidson, Ole Schmitz, Kare Birkeland, Valdis Pirags, and André Scheen, on behalf of the PROactive investigators

N= 864 (Pio) vs 896 (pbo) insulin treated

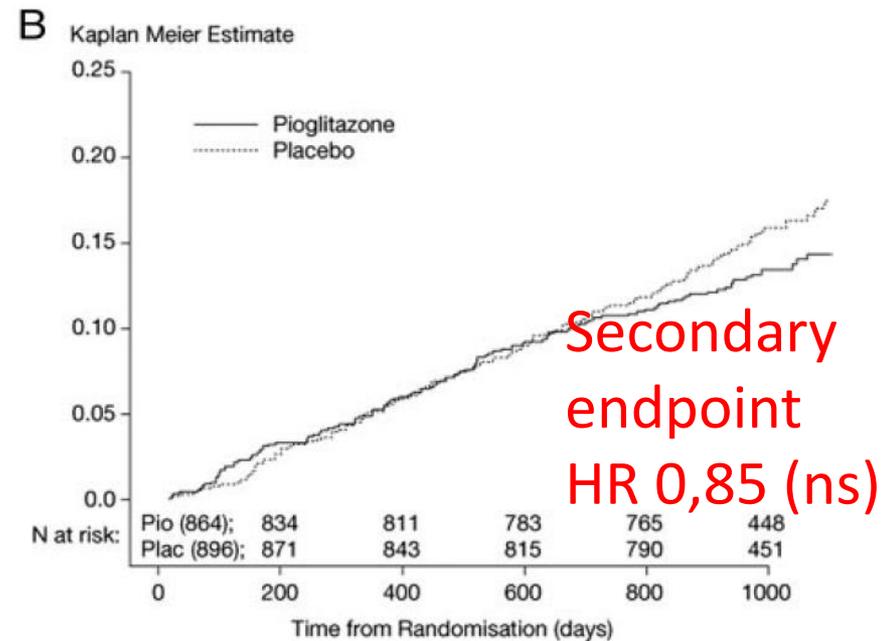


42 vs. 55 U/d

Heart Failure: 13,5 vs 10,5%
Edema: 30,8 vs 18,2

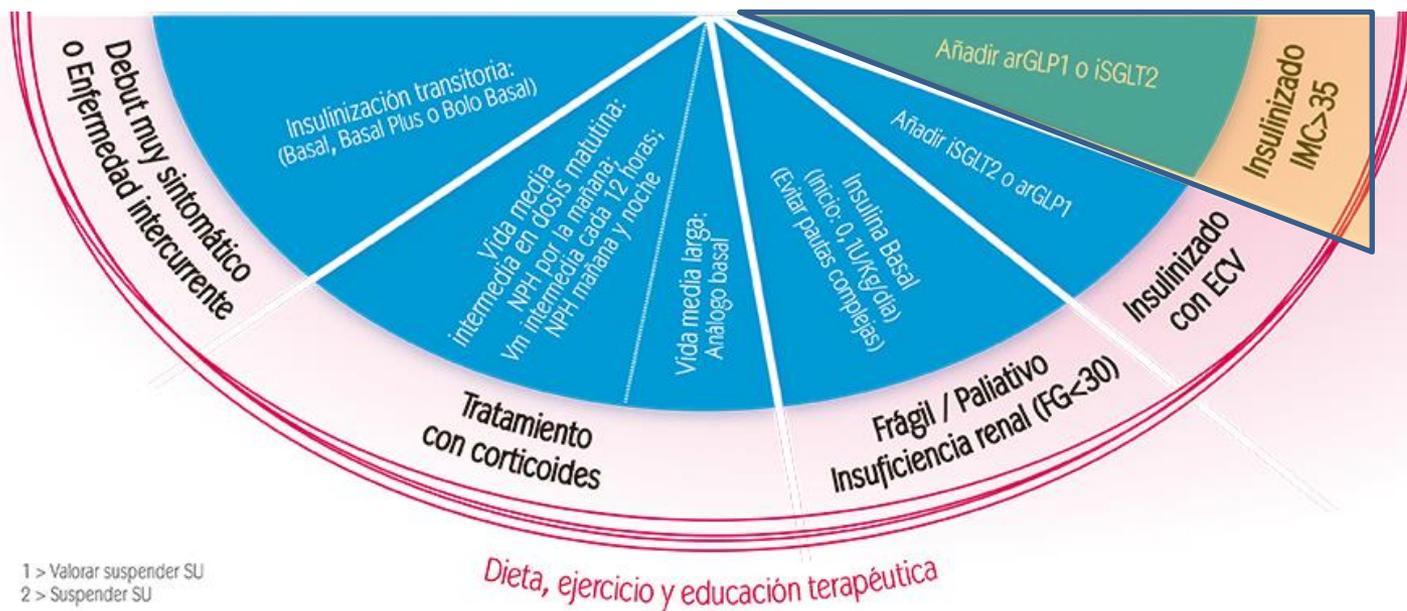


Primary endpoint
HR 0,86 (ns)



Secondary endpoint
HR 0,85 (ns)

Y si el paciente insulinizado tiene obesidad grado II? iSGLT2? o arGLP1?



SITUACIONES ESPECIALES

Algoritmo de Insulinización
2017

1 > Valorar suspender SU
2 > Suspender SU

Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial

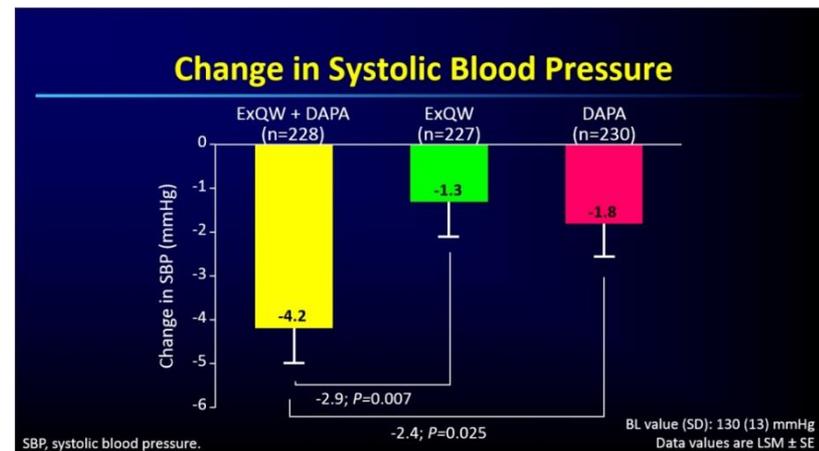
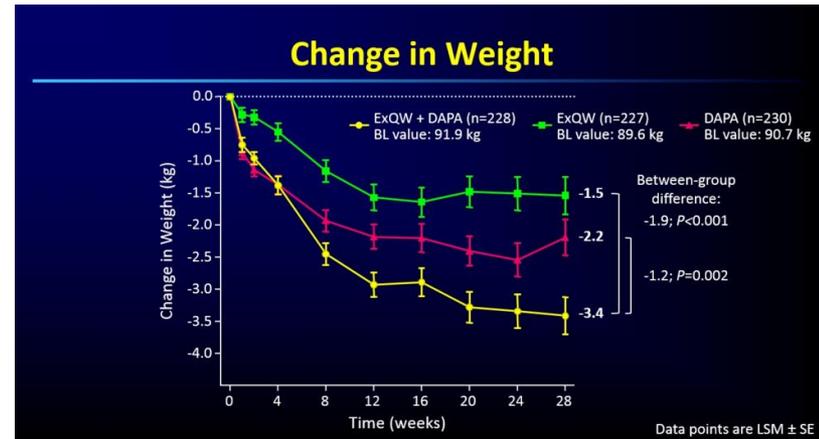
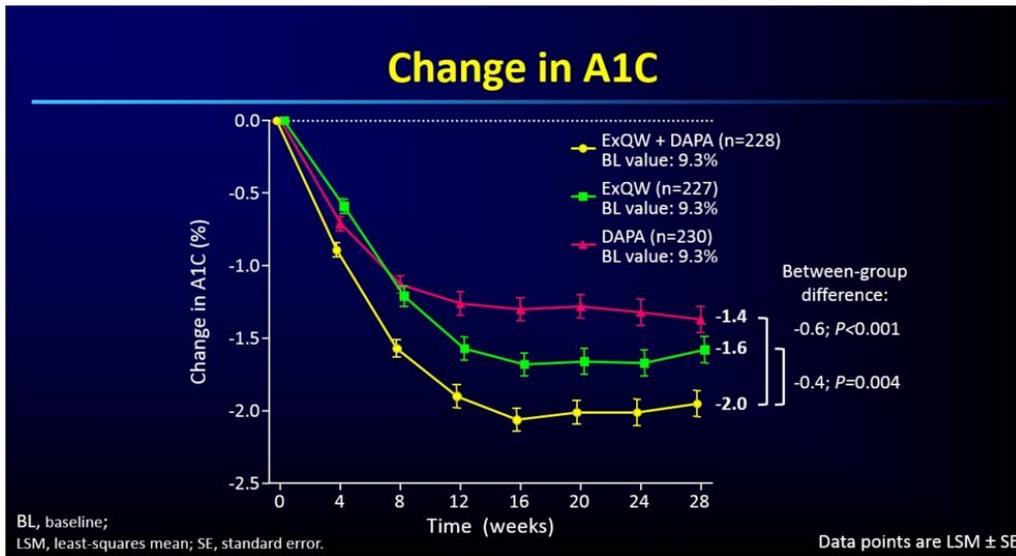


arGLP-1 vs iSGLT-2

Estudio DURATION 8

Dapagliflozina vs Exenatida semanal vs la combinación de ambos N= 695 tratados con metformina, duración 24 semanas

Juan P Frías, Cristian Guja, Eliza Hardy, Asaduddin Ahmed, Fang Dong, Peter Ohman, Serge A Jabbour*



	Exe	Dapa	Exe+Dapa
↓ HbA1c	1,6	1,4	2,0
↓ Peso	1,5	2,2	3,4
↓ PAS	1,3	1,8	4,2

CONCLUSIONES (1)

1. El riesgo de hipoglucemia, el aumento de peso, la necesidad de autoanálisis para el ajuste de dosis y el coste elevado, hacen que la insulinización se reserve para el tercer escalón terapéutico o, de manera transitoria, en el diagnóstico y/o descompensaciones agudas
2. La adición de insulina basal, sin suspender los ADNI, es la pauta de elección en la mayor parte de pacientes.
3. Los análogos de insulina tienen un coste superior pero se asocian a un menor riesgo de hipoglucemias que NPH o las insulinas mixtas.

CONCLUSIONES (2)

4. La pauta de insulina basal consigue un buen control en poco más de la mitad de los casos. Si no se consigue, se recomienda añadir insulina prandial (pautas basal-plus y basal-bolo), o pasar a 2 dosis de mixta o, en pacientes obesos, añadir un arGLP-1 o un iSGLT2.
5. En pacientes obesos tratados con insulina basal y control deficiente la adición de un arGLP1 es tan eficaz como la insulina prandial, con menos pinchazos, menor incremento de peso e hipoglucemias graves por lo que podría ser preferible. Su elevado coste aconseja priorizar su uso en pacientes con $IMC > 35$ y suspenderlos si no se reduce la $HbA1c > 1\%$ y el peso en al menos un 3% . Si no se consiguen estos objetivos substituir por un iSGLT2.

CONCLUSIONES (3)

6. En pacientes con ECV tratados con insulina valorar la adición de Empagliflozina, Canagliflozina, Liraglutida, o incluso pioglitazona, ya que han mostrado reducciones de morbilidad cardiovascular.
7. En los pacientes tratados con glucocorticoides de acción intermedia se puede iniciar insulina NPH o bifásica antes del desayuno, pero si son de larga duración (betametasona, dexametasona), son preferibles los análogos de acción prolongada (glargina o degludec) porque conllevan menor riesgo de hipoglucemia.
8. En pacientes de edad avanzada, frágiles y/o en cuidados paliativos el objetivo fundamental es evitar que el paciente padezca hipoglucemias y/o síntomas severos de hiperglucemia (>270 mg/dl). Se empleará el menor número de inyecciones (dosis única de un análogo basal) y de controles de glucemia capilar.



Gràcies

