

CONFERENCIA NACIONAL DE DIABETES TIPO 2 EN ATENCIÓN PRIMARIA

#semFYCdiabetes

Madrid

24 y 25 de mayo 2019

¿Es posible el tratamiento intensivo de la diabetes tipo 2 sin hipoglucemias?

Intensificación del tratamiento en el paciente insulinizado

Juan Girbés Borrás

Unidad de Endocrinología, Diabetes y Nutrición
Departamento Valencia-Arnau de Vilanova-Liria

Agenda

- ¿Se consigue en la práctica clínica? ¿Sirve de algo intensificar el tratamiento?
- Intensificación con antidiabéticos no insulínicos:
 - Orales
 - Inyectables
- Intensificación de la insulina con más insulina
- Mensajes para llevar a casa



Agenda

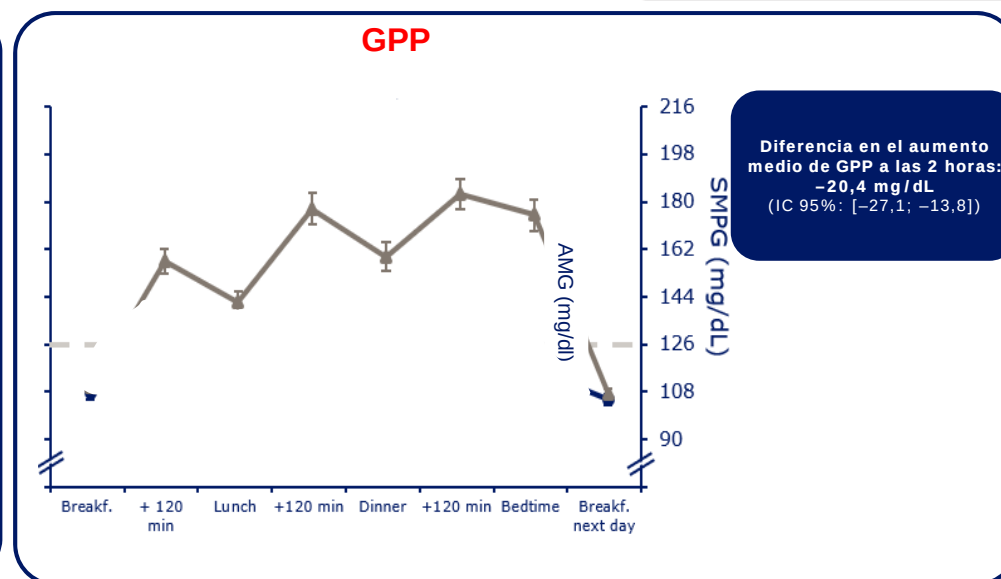
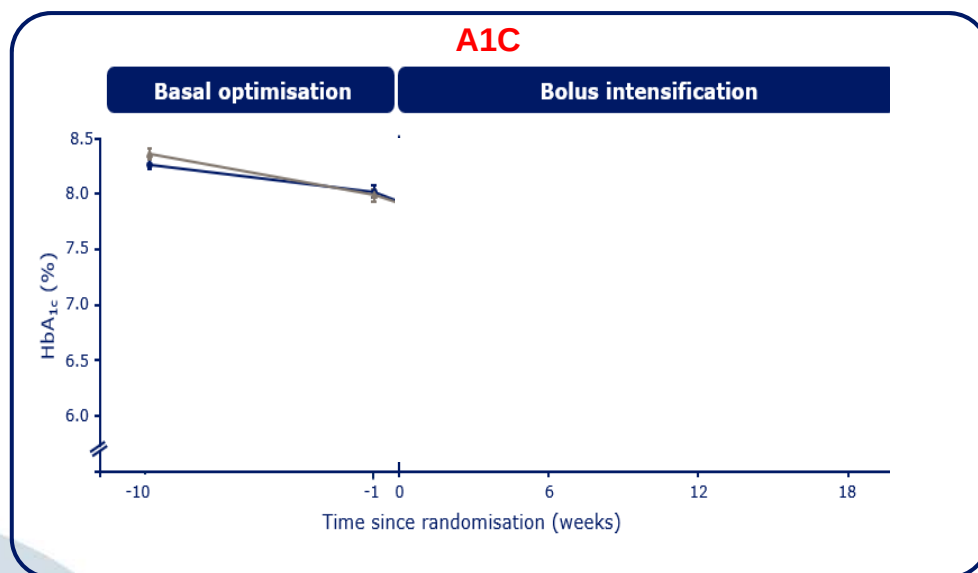
- ¿Se consigue en la práctica clínica? ¿Sirve de algo intensificar el tratamiento?
- Intensificación con antidiabéticos no insulínicos:
 - Orales
 - Inyectables
- Intensificación de la insulina con más insulina
- Mensajes para llevar a casa



En los ensayos clínicos sí lo consiguen

Estudio ONSET 3

- Edad media: **57,4 años**
- Evolución DM: **11,8 años**
- HbA_{1c} media: **7,9 %**
- IMC: **31,1 kg / m²**



Fiasp, fast-acting insulin aspart IC, intervalo de confianza; A1c, hemoglobina glicosilada; GPP, glucosa posprandial; AMG, automonitorización de glucosa

Rodbard H et al. *Diabetes Obes Metab* 2017;19(10):1389–1396

—●— Fiasp® + basal
—▲— Basal

Peor HbA1c y más hipoglucemias cuando se retrasa la intensificación

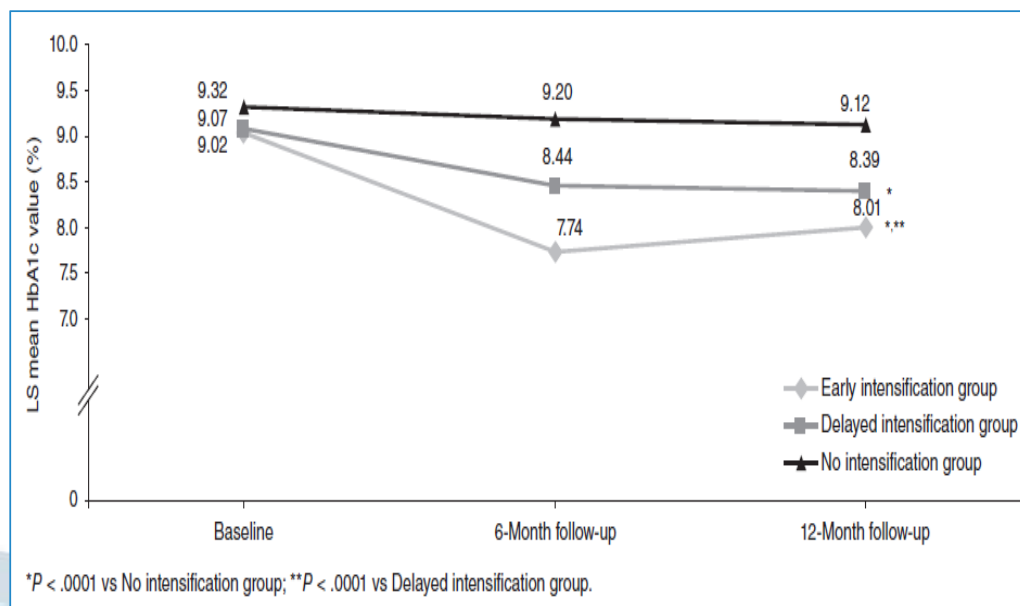
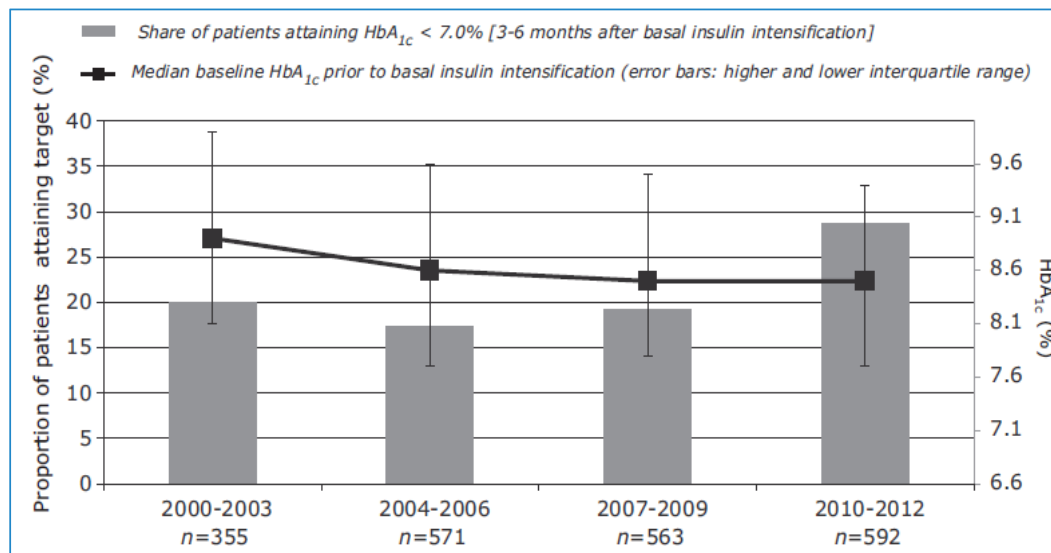
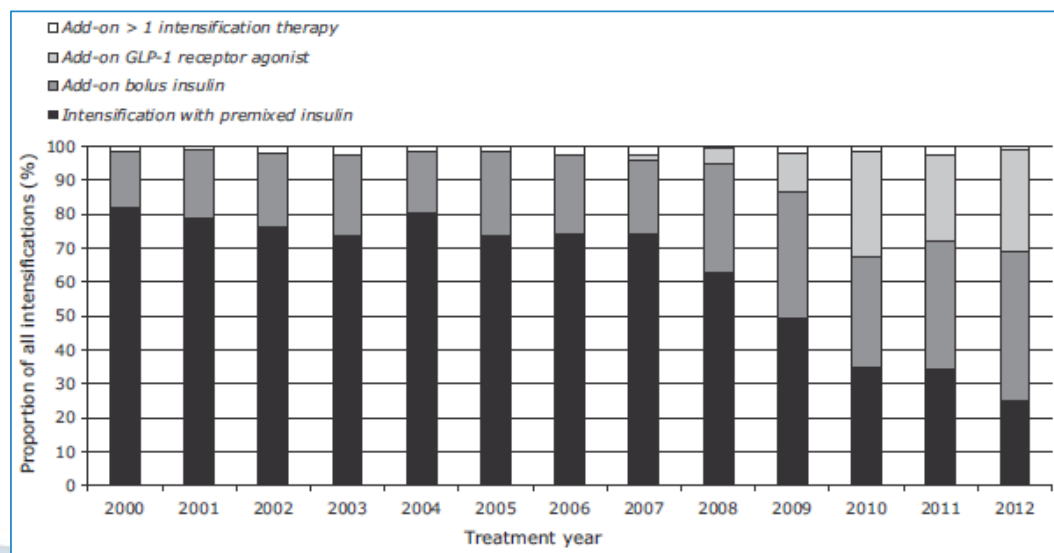


TABLE 2 Rates of hypoglycaemic events per PYE and relative risk ratios among groups

Outcome	Early intensification group (n = 139)		Delayed intensification group (n = 588)		No intensification group (n = 825)	
	Baseline	12-month follow-up	Baseline	12-month follow-up	Baseline	12-month follow-up
Overall hypoglycaemic events per PYE ^a	0.10 (0.50)	0.06 (0.52)	0.34 (4.60)	0.26 (1.83)	0.30 (2.98)	0.36 (3.66)
Outpatient hypoglycaemic events per PYE ^a	0.08 (0.44)	0.04 (0.51)	0.30 (4.44)	0.24 (1.79)	0.26 (2.88)	0.32 (3.57)
Inpatient/ED hypoglycaemic events per PYE ^a	0.02 (0.24)	0.02 (0.12)	0.02 (0.28)	0.02 (0.16)	0.02 (0.24)	0.04 (0.24)

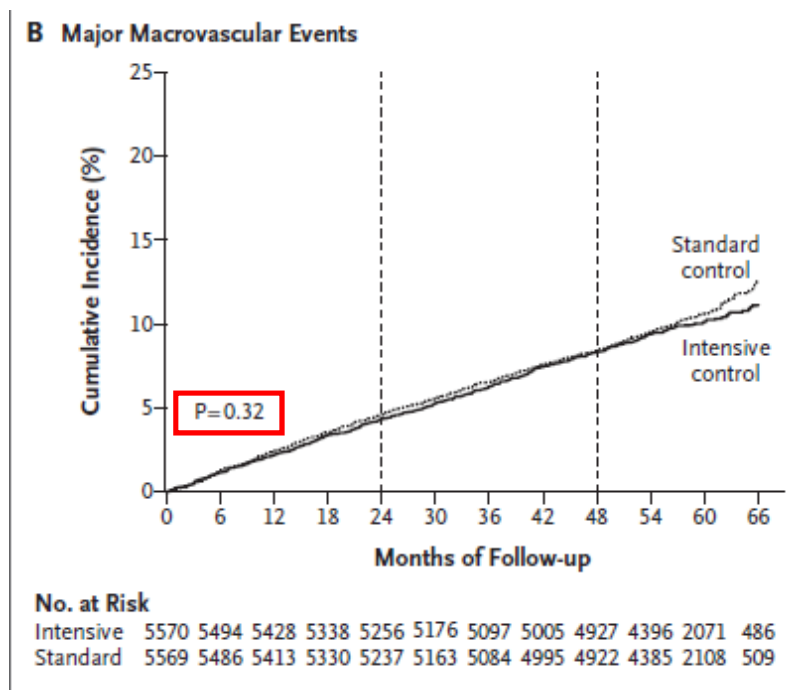
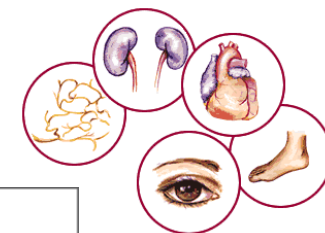
Tong MS et al. Diabetes Obes Metab. 2018;20:831–839

Intensificación en estudios poblacionales: sí mejora la proporción de pacientes en objetivo

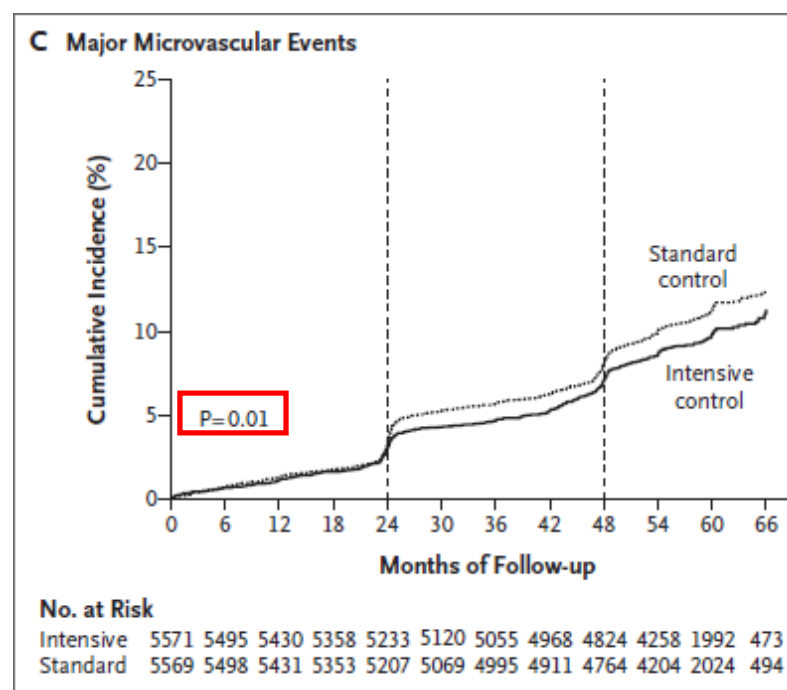


Thomsen RW, et al. Effectiveness of intensification therapies in Danes with Type 2 diabetes who use basal insulin: a population-based study. Diabet Med. 2017;34(2):213-222

ADVANCE: Complicaciones macro y microvasculares



HR 0.94 (95% IC, 0.84-1.06)

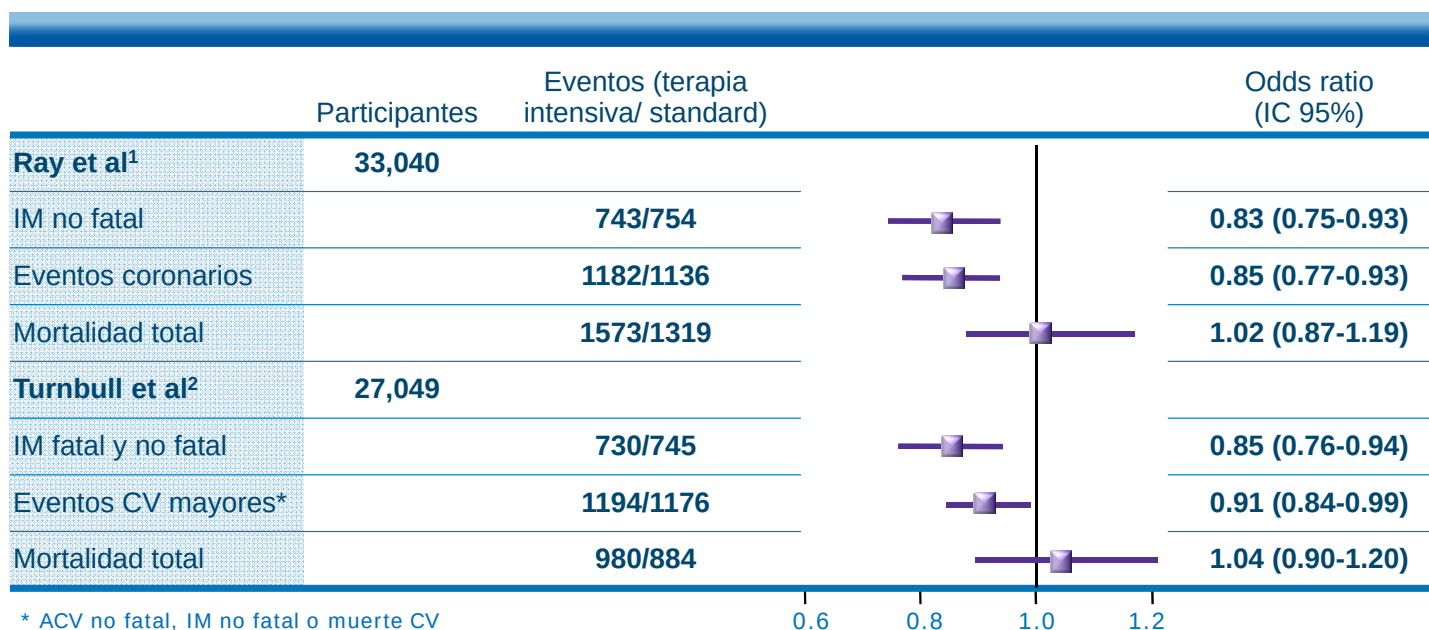


HR 0.86 (95% IC, 0.77-0.97)

NEJM. 2008;358:2560-72

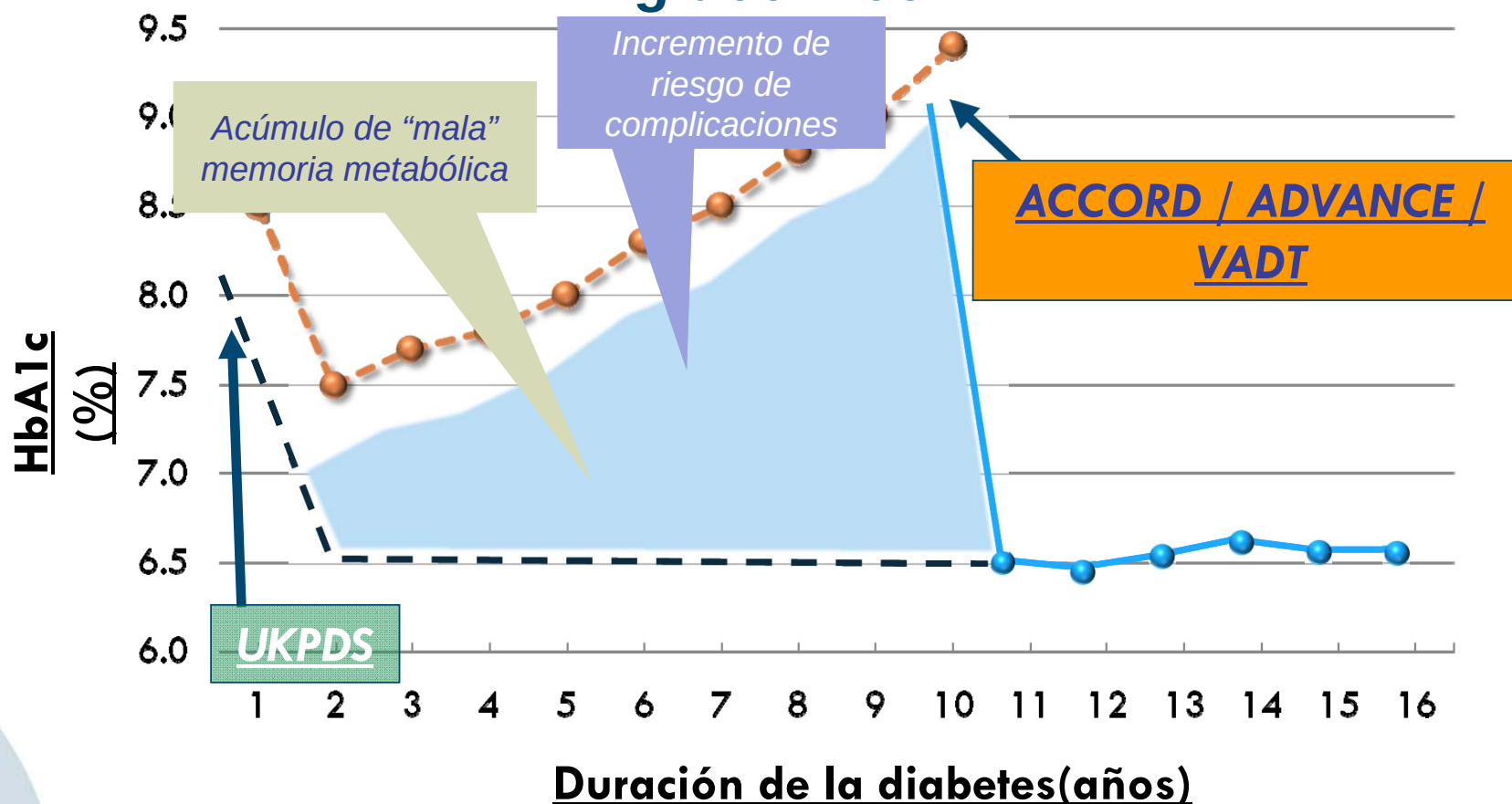
Meta-análisis sobre el efecto del control intensivo de la glucosa sobre los eventos macrovasculares en la diabetes tipo 2

Beneficio del tratamiento intensivo de la glucemia frente al estándar en ~5 años de seguimiento (reducción alcanzada de HbA_{1c} = 0.9%) en la diabetes tipo 2^{1,2}



1. Ray KK, et al. Lancet. 2009;373:1765-72. 2. Turnbull FM, et al. Diabetologia. 2009;52:2288-98

Evolución temporal del control de la glucemia: “legado glucémico”



Modificado de Del Prato S. Diabetologia. 2009;52:1219-26.

¿Sirve de algo intensificar el tratamiento?

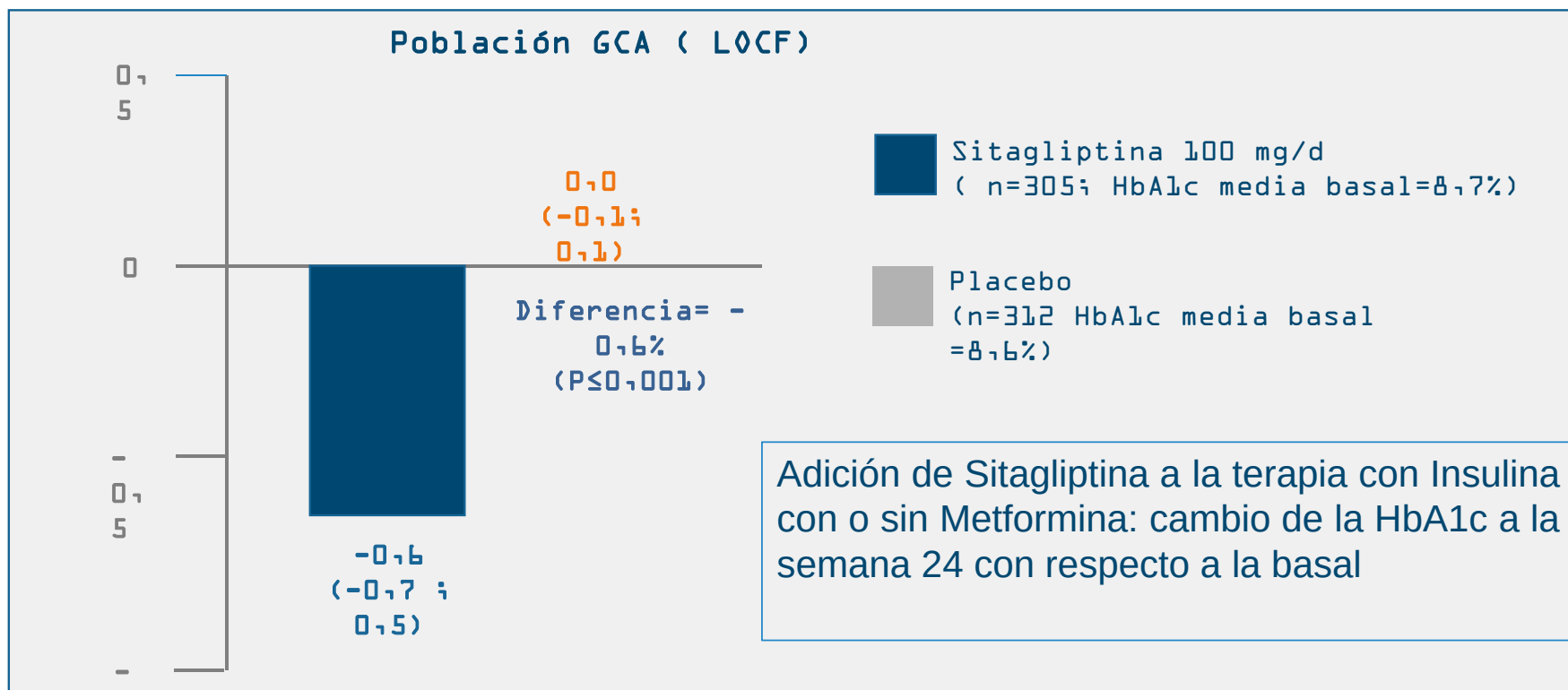
- Sí:
 - Disminuiremos y retrasaremos las complicaciones micro y macrovasculares
 - Pero deben evitarse las hipoglucemias graves, de repetición e inadvertidas, especialmente en los pacientes con aterosclerosis, ancianos y frágiles
 - Objetivo individualizado

Agenda

- ¿Se consigue en la práctica clínica? ¿Sirve de algo intensificar el tratamiento?
- **Intensificación con antidiabéticos no insulínicos:**
 - Orales
 - Inyectables
- Intensificación de la insulina con más insulina
- Mensajes para llevar a casa



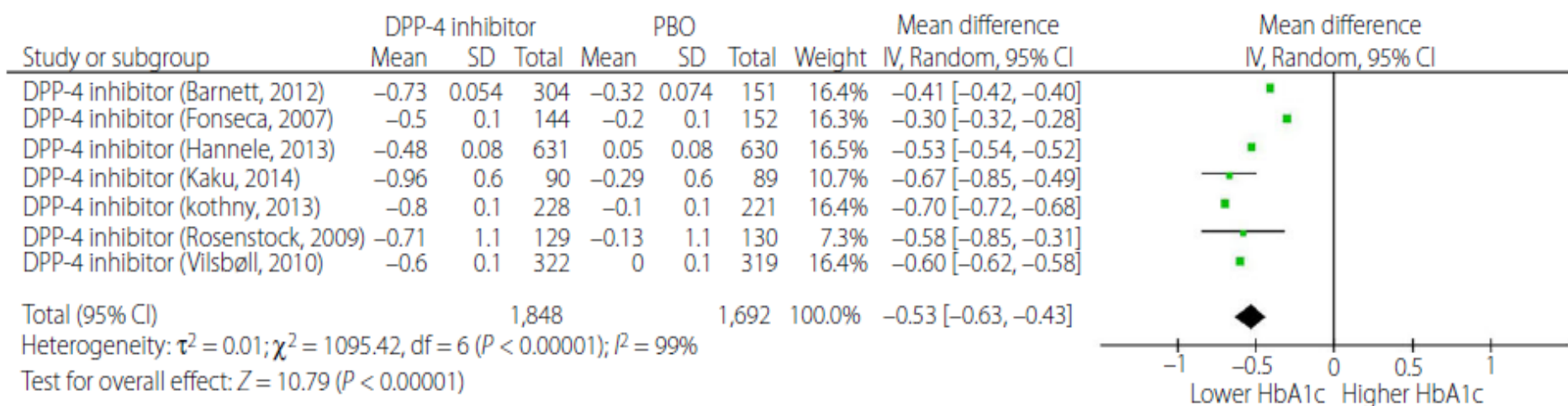
Añadir un iDPP4: mejora la HbA1c



IC= intervalo de confianza; GCA=grupo completo de análisis; L0CF=arrastré de la última observación disponible; MMC=media de mínimos cuadrados; qd=una vez al día

Viscusi et al. Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab

Añadir un iDPP4: mejora la HbA1c



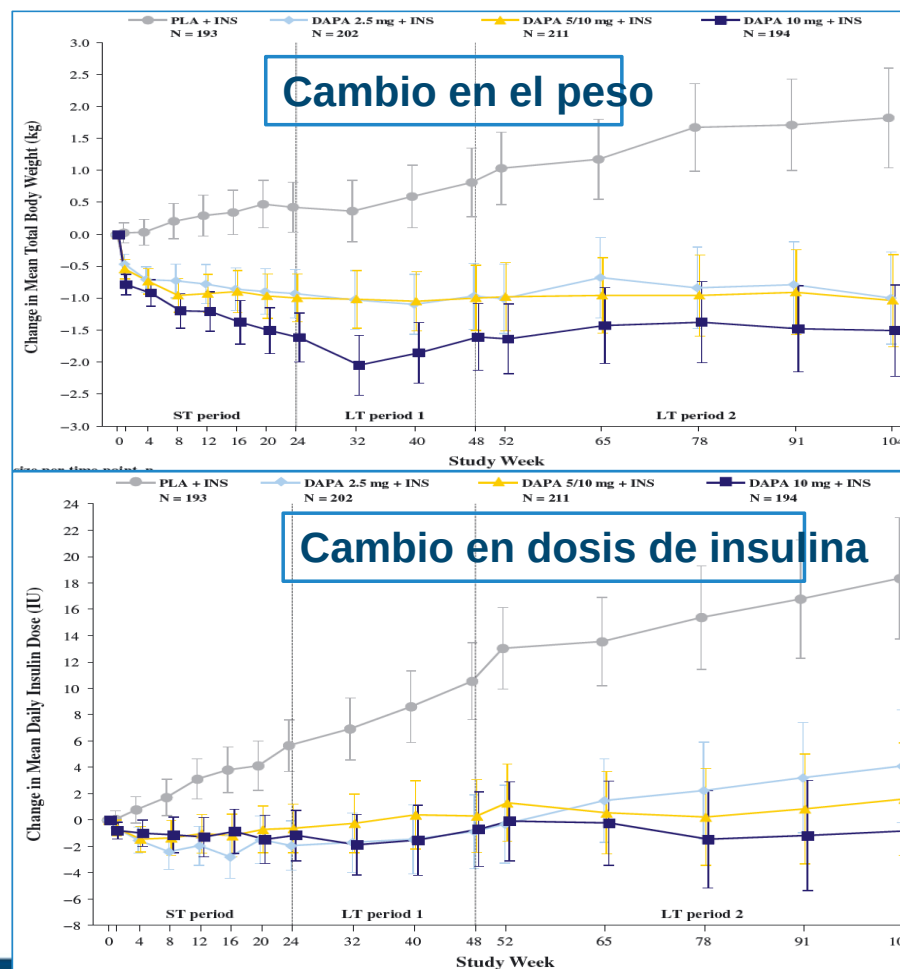
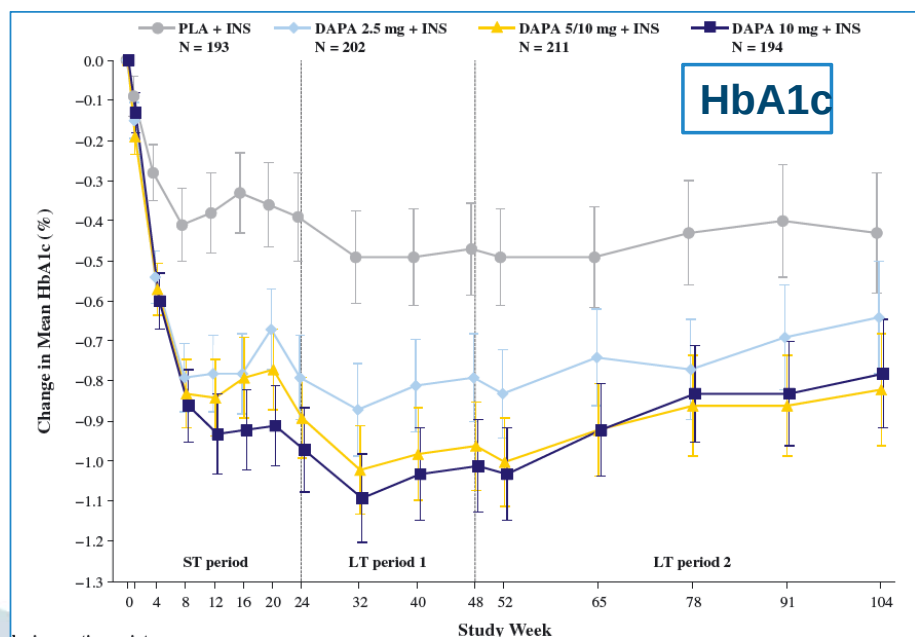
Yang W, et al. Addition of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors to insulin treatment in type 2 diabetes patients: A meta-analysis. J Diabetes Investig 2018; 9: 813–821.

Ventajas potenciales de la asociación de insulina basal con incretinas

- Reducción tanto de glucemia basal y posprandial
- Bajo riesgo de hipoglucemia
- No se favorece el aumento de peso
- Potencial beneficio a largo plazo sobre el curso de la enfermedad

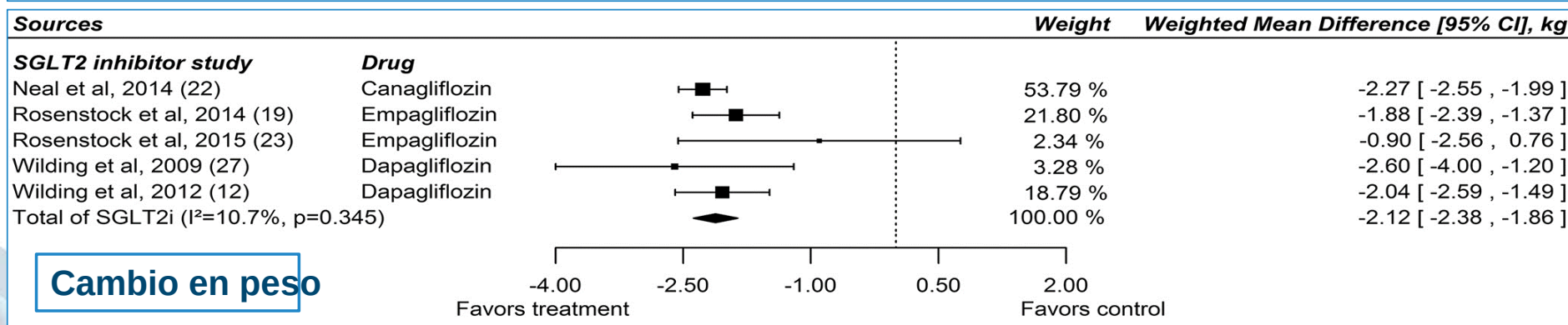
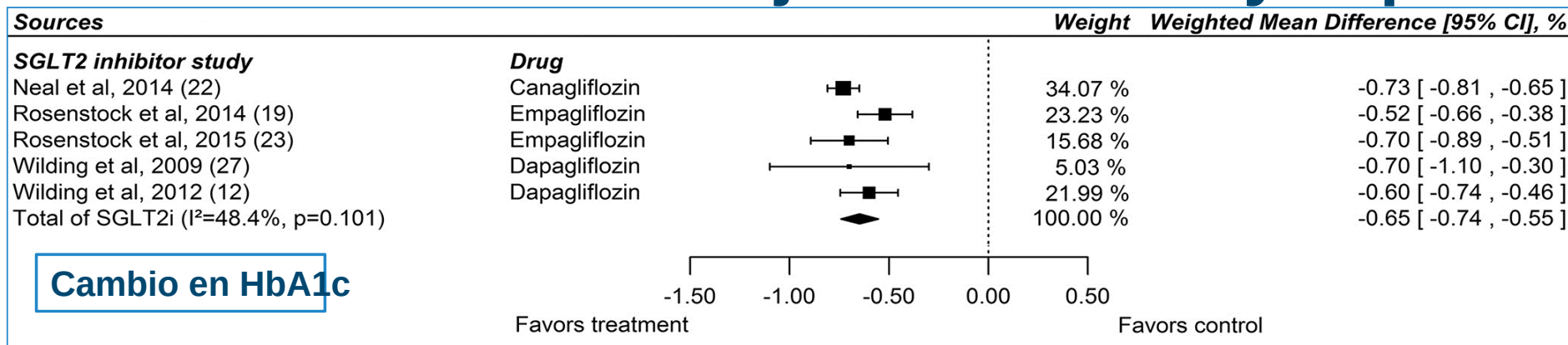
Ahrén B. Insulin plus incretin: A glucose-lowering strategy for type 2-diabetes
World J Diabetes 2014; 5(1): 40-51

Intensificación de insulina basal con un iSGLT2



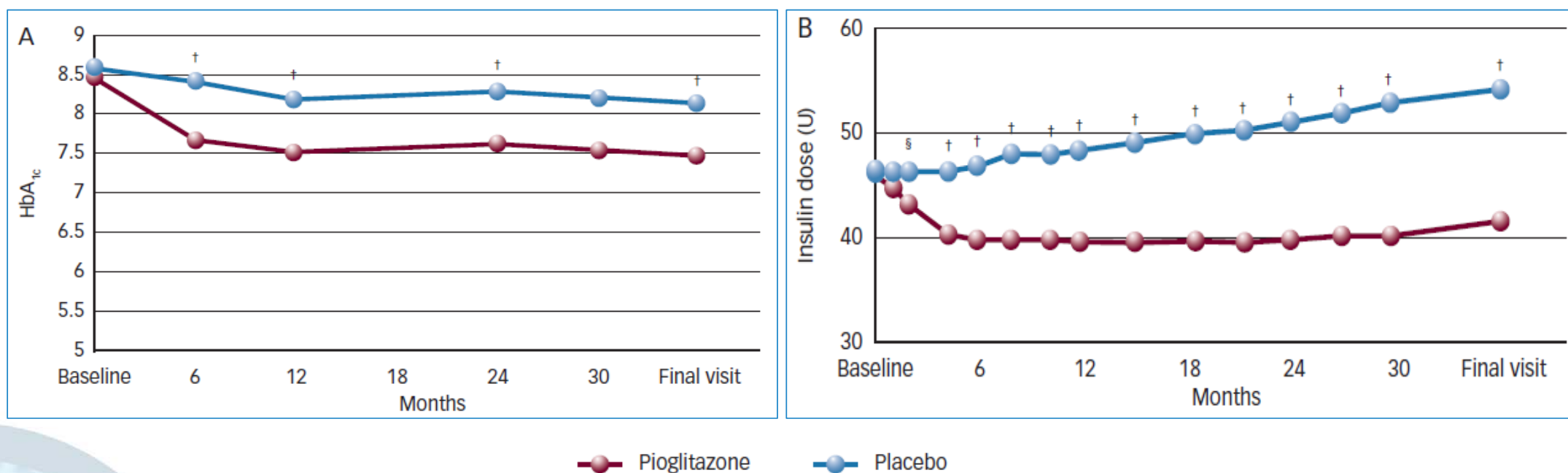
Wilding JPH, et al. Diabetes, Obesity and Metabolism 2014;16: 124–136

Añadir un iSGLT2: mejora la HbA1c y el peso



Min SH, et al. Diabetes Metab Res Rev. 2017 Jan;33(1). doi: 10.1002/dmrr.2818

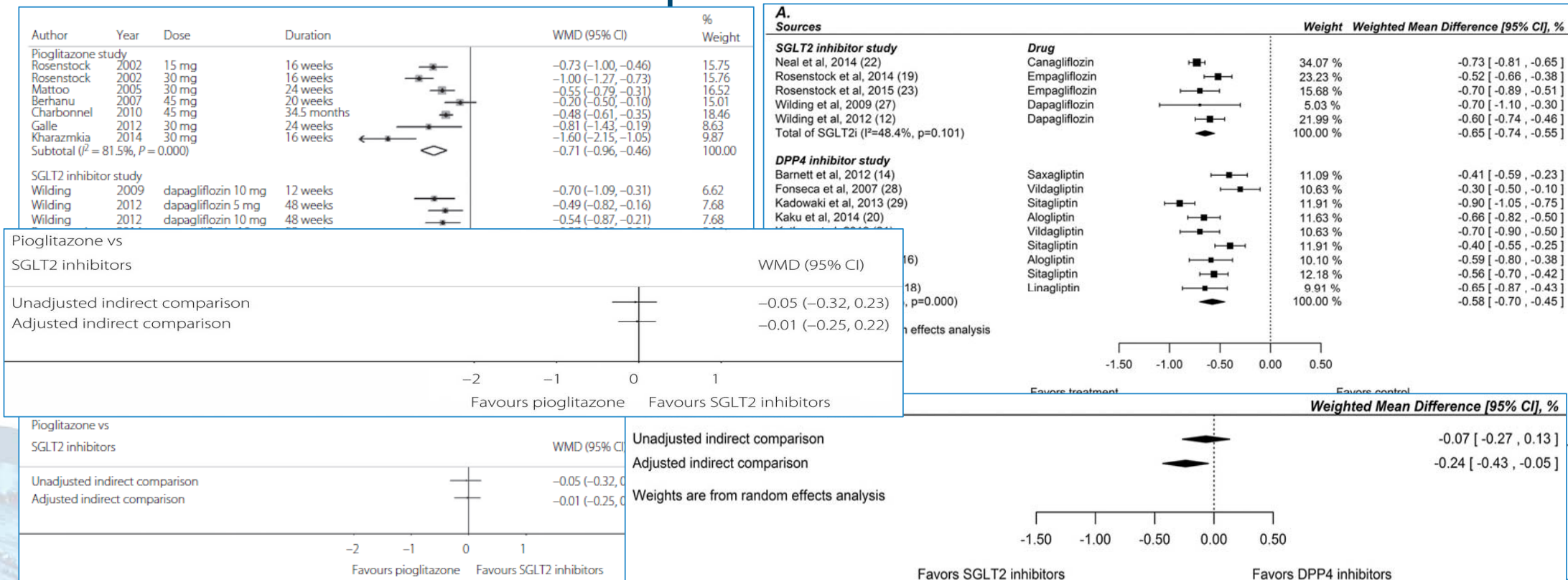
Añadir pioglitazona: mejora la HbA_{1c}



† $p < 0.0001$ versus placebo; § $p < 0.0371$ versus placebo. HbA_{1c} = glycated hemoglobin.

Charbonell B. Pioglitazone in Combination with Insulin-An Overview of Results from PROactive. Eur Endocrinol 2011;7(1):24-9

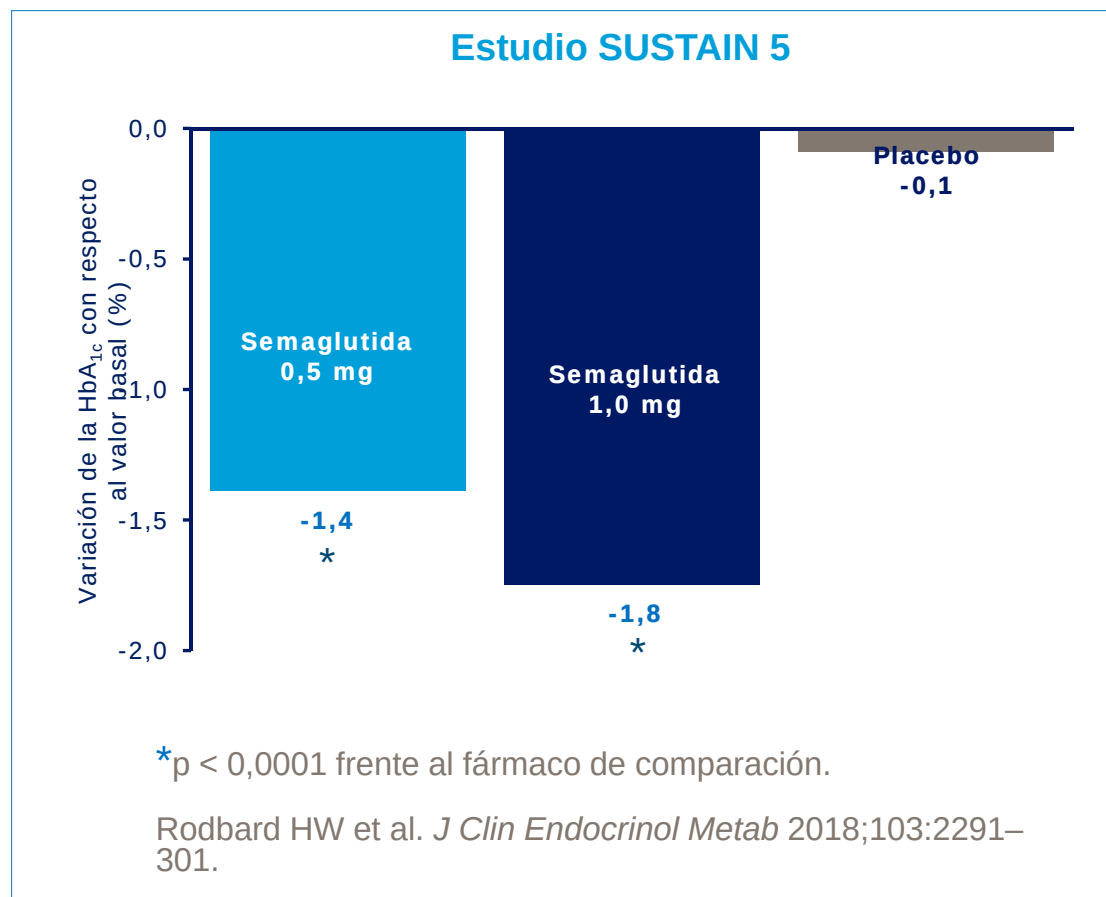
Comparativa: añadir iSGLT2 frente a pioglitazona o iDPP4: resultados parecidos en HbA1c



Cho YK, et al. J Diabetes Investig. 2018 Jul;9(4):882-892

Min SH, et al. Diabetes Metab Res Rev. 2017 Jan;33(1). doi: 10.1002/dmrr.281

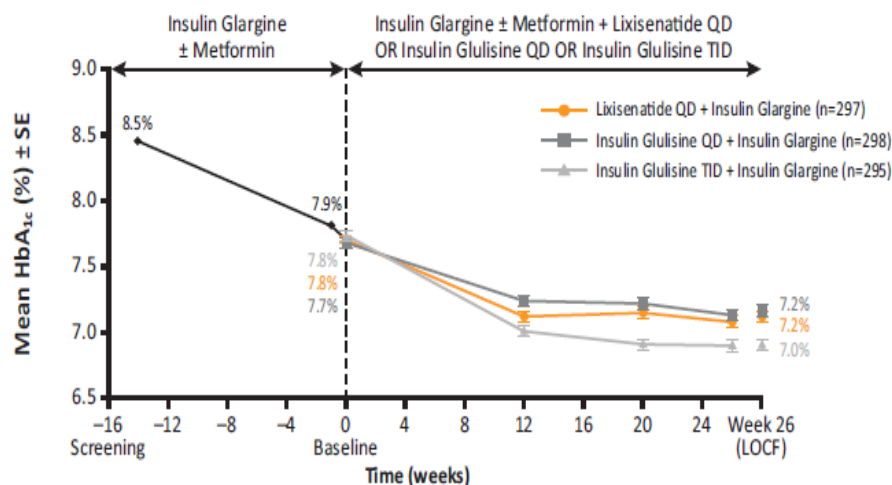
Adición de agonista de receptor de GLP1 a insulina basal



Comparador:	Placebo
Antecedentes:	Complemento de la insulina basal ± MET
Duración del tratamiento (sem):	30
HbA _{1c} basal (%):	8,4

Estudio Get Goal Duo 2 (EFC12626): Intensificación de la insulina basal con Lixisenatida vs insulina rápida

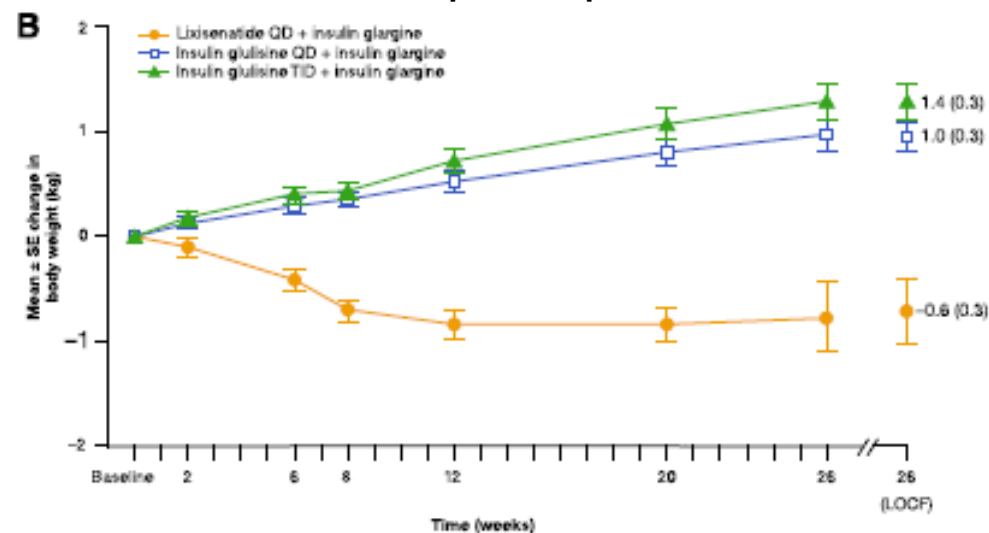
Reducción HbA1c



HbA_{1c}=glycated hemoglobin; LOCF=last observation carried forward; mITT=modified intent-to-treat; QD=once daily; SE=standard error; TID=thrice daily

No inferioridad de lixisenatida en la reducción de HbA1c desde el inicio a la semana 26 versus Insulina Glulisina 1 vez/día y 3 veces/día

Cambio peso corporal

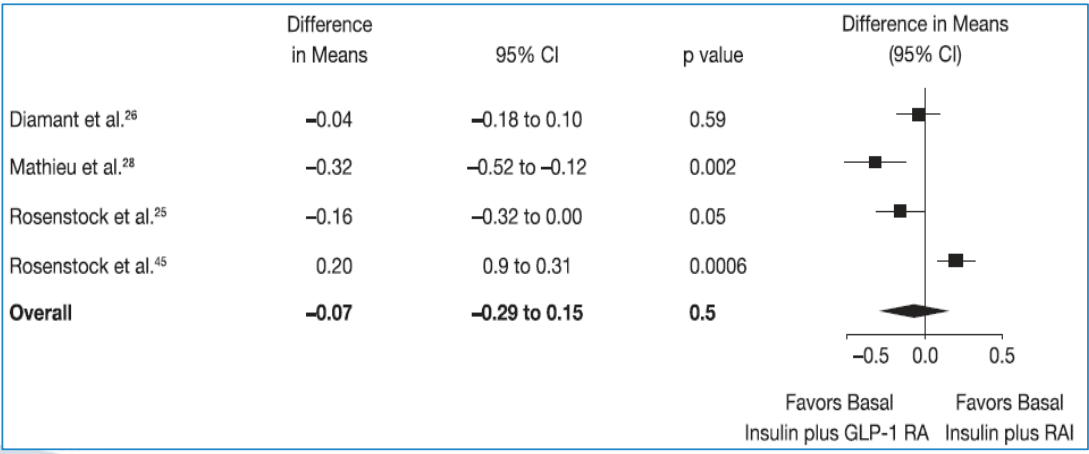


Lixisenatida demostró superioridad estadística ($p < 0.0001$) comparada con Insulina Glulisina TID para el cambio en el peso corporal a la semana 26. Diferencia: -1.99 [-2,593, -1.396 kg].

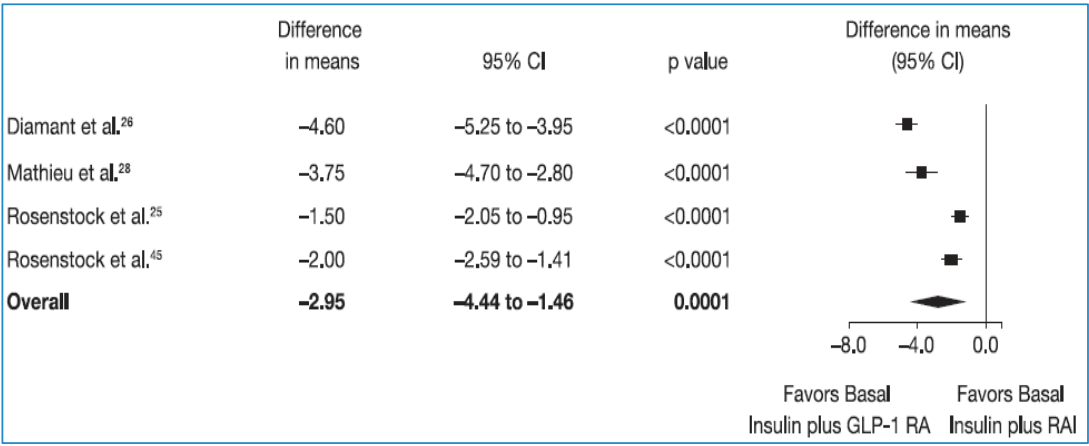
Rosenstock, J et al. Diabetes Care 2016 Jun; dc160014.

Insulina más AR-GLP1 vs análogo rápido de insulina

Efecto sobre HbA1c



Efecto sobre peso



Wysham CH, et al. Postgrad Med. 2017 May;129(4):436-445.

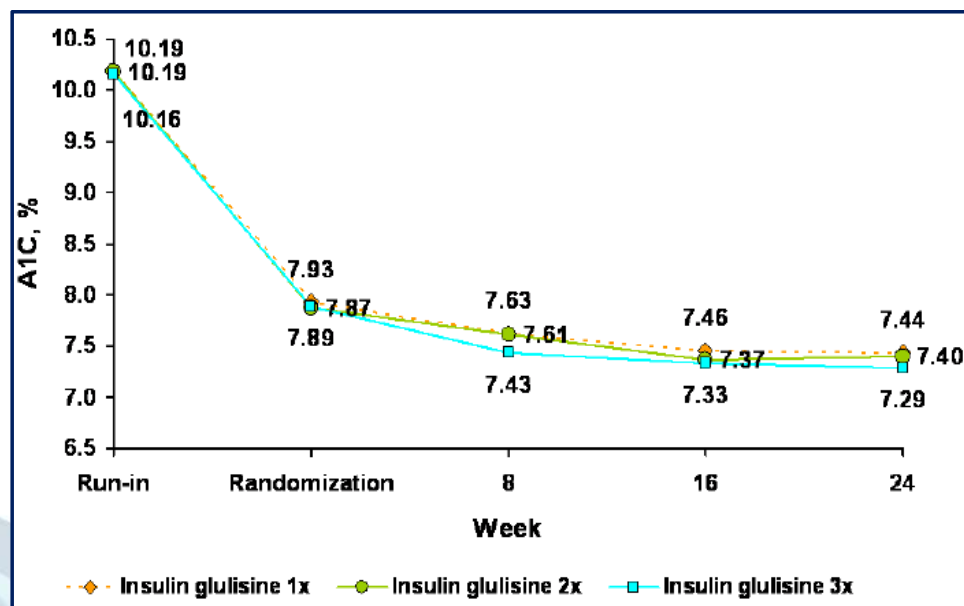
Agenda

- ¿Se consigue en la práctica clínica? ¿Sirve de algo intensificar el tratamiento?
- Intensificación con antidiabéticos no insulínicos:
 - Orales
 - Inyectables
- **Intensificación de la insulina con más insulina**
- Mensajes para llevar a casa

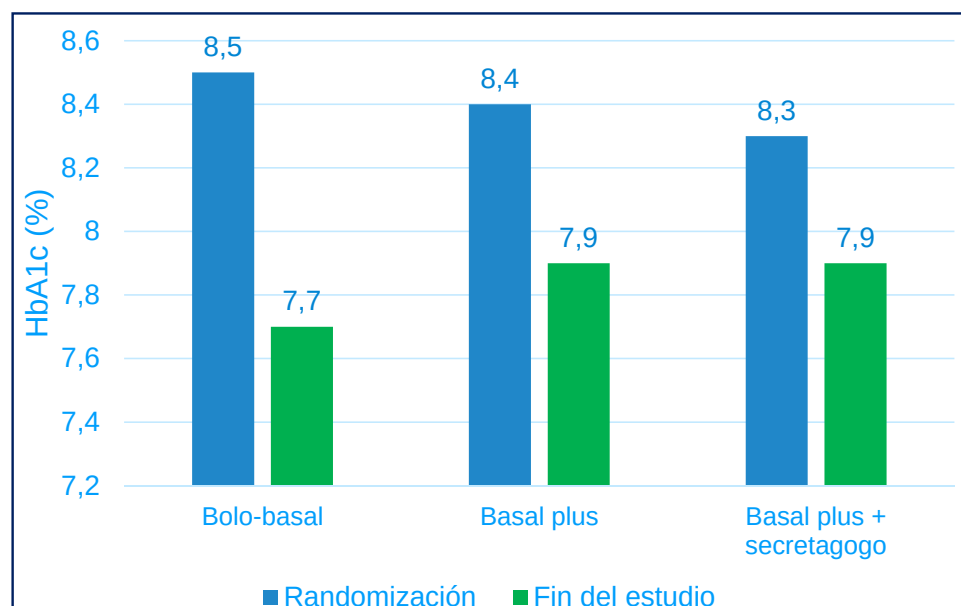


Intensificación con análogo de insulina rápida: basal plus o bolo-basal, resultados similares

Estudio 1-2-3: 1, 2 o 3 dosis de análogo rápido

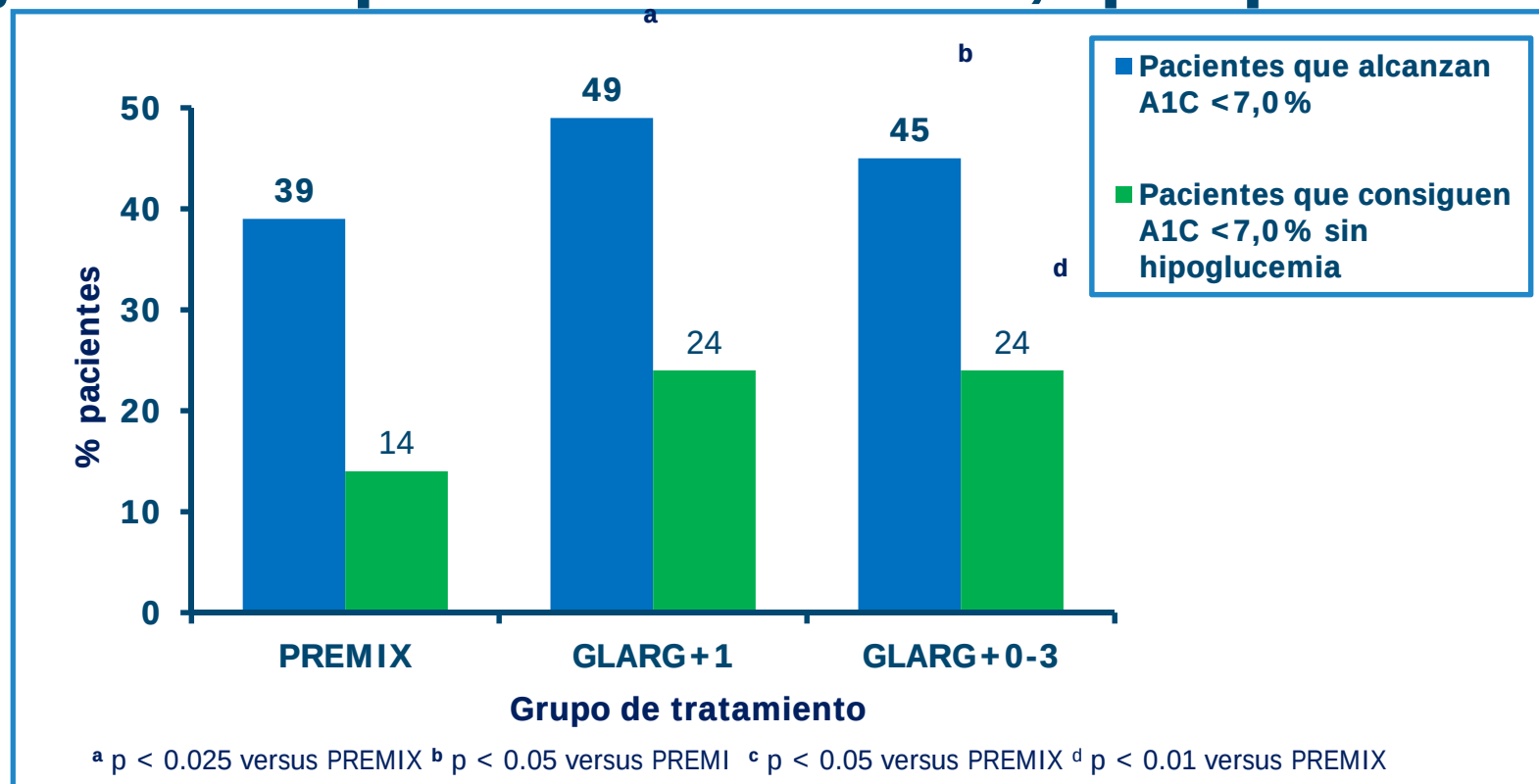


Estudio Osiris: Basal plus frente a bolo-basal



Davidson MB, et al. Endocr Pract 2011;17:395-403 Raccah D, et al. Diabetes & Metabolism 2012;38: 507–514

Intensificación con insulina: Mejor basal plus o basal bolo, que premezcla



"All to Target" study, *Diabetes*. 2011;60(suppl 1), 409-P, 073-OR

Intensificación tras insulina basal: comparación de opciones

Estrategia	Reducción HbA1c	Reducción GPP	Reducción GA	Beneficio en peso	Facilidad para el paciente
Basal-bolo	✓	✓			
Basal-plus	✓	✓			✓
AR-GLP1					
Acción corta	✓	✓	✓	✓	✓
Acción larga	✓		✓	✓	✓
iDPP4	✓		✓	*	✓
iSGLT2	✓		✓	✓	✓

GPP: glucemia posprandial; GA: glucemia en ayunas; AR-GLP1: agonistas del receptor de GLP1; iDPP4: inhibidores de dipeptidilpeptidasa 4; iSGLT2: inhibidores de SGLT2

Raccah D. Basal insulin treatment intensification in patients with type2 diabetes mellitus: A comprehensive systematic review of current options. Diabetes Metab 2017; 43:110–124

Recomendaciones de las guías clínicas: muy similares

- Consenso ADA/EASD sobre abordaje farmacológico de la DM tipo 2 (2019).
- Consenso AACE/ACE 2019
- Consenso sobre tratamiento con insulina en la diabetes tipo 2, SED 2018
- Documento de abordaje integral de la diabetes tipo 2. SEEN 2019
- Guía de diabetes tipo 2 para clínicos: Recomendaciones de la redGDPS. 2018.
- Etc.

Recomendaciones SEEN 2019

+ Insulina basal

+ Terapia
no insulínica

Opción A:
+ Insulina prandial

Opción B:
Cambio a mezcla bifásica

Recomendación ^E

■ Peor
■ Neutra
■ Mejor

Características

	NPH ¹	Glargina U100	Detemir	Glargina U300	Degludec*
--	------------------	---------------	---------	---------------	-----------

Duración ²	-	+	-/+	++	+++
Dosis necesaria	+++ ³	+	+++ ³	++	-
Hipoglucemia	+++	++	++	+	+
Flexibilidad	-	+	+	++	+++
Coste	-	+	+++ ³	++	+++ ⁴

- **Dosis inicial** ^A: 10 U/día o 0.2-0.3 U/kg/día.
- **Secretagogos** ^E: valorar suspender o reducir dosis.
- **Objetivo general** ^E: GCA < 110 mg/dl sin hipoglucemias. Incrementar en caso de fragilidad, riesgo de hipoglucemia o comorbilidades.

Documento de abordaje integral de la diabetes tipo 2. SEEN 2019

Ajuste de dosis

Análogo basal

- **Ajuste de dosis** ^{E,5}: según GCA de los 3 días previos:

Según GCAo e hipoglucemias (nocturna o basal)					
Paciente	< 54	< 70	> GCAo + 30	> GCAo + 40	> GCAo + 70
Riesgo no elevado	-20%	-10%	+2 U	+10%	+20%
Riesgo elevado	-40%	-20%	+1 U	+5%	+10%

- **Ajuste semanal** ^E: +1/+4U si GCA>GCAo, -1/-4U si <70.

U: unidades, GCA: glucemia capilar en ayunas (mg/dl). GCAo: objetivo de GCA según situación clínica del paciente (p.e: > 130 mg/dl en pacientes con riesgo elevado de hipoglucemia)

Análogo prandial

Dosis inicial	• 4 U o 10 % de la dosis de insulina basal
Frecuencia de autoanálisis	• En general, diario, antes de cada inyección • Añadir controles postprandiales a las 2 horas, al inicio, durante los ajustes o si persiste mal control
Ajustes de la dosis según valores de glucemia preprandial (ajuste para decidir la dosis según la glucemia del momento)	• Hipoglucemia: reducir 4 U • GPre < 100: reducir 2 U • GPre 100-140 mg/dL: mantener la dosis • GPre 141-200 mg/dL: aumentar 2 U • GPre > 200 mg/dL: aumentar 4 U
Ajustes de la dosis según valores de glucemia postprandial (ajuste valorando los resultados de los días o semanas previos)	• Hipoglucemia: reducir 4 U • GPost < 100: reducir 2 U • GPost 100-180 mg/dL: mantener la dosis • GPost 181-240 mg/dL: aumentar 2 U • GPost > 240 mg/dL: aumentar 4 U
GPre: glucemia preprandial. GPost: Glucemia postprandial.	

Agenda

- ¿Se consigue en la práctica clínica? ¿Sirve de algo intensificar el tratamiento?
- Intensificación con antidiabéticos no insulínicos:
 - Orales
 - Inyectables
- Intensificación de la insulina con más insulina
- **Mensajes para llevar a casa**



Mensajes para llevar a casa

- La adición de otra medida terapéutica complementaria del tratamiento previo se acompaña de mejoría del control glucémico.
- La intensificación con fármacos no insulínicos es segura y puede acompañarse de beneficio cardiovascular añadido, en el caso de los iSGLT2 y los AR-GLP1.
- Disponemos de análogos de insulina lentos y rápidos que permiten intensificar la insulinización con menor riesgo de hipoglucemia.
- Antes y durante la intensificación, es imprescindible la titulación de la dosis de análogo basal.
- La educación diabetológica y la colaboración entre especialidades es imprescindible para el éxito terapéutico.