

Tratamiento Insulínico



Dr. Ángel Merchante Alfaro
merchante.ang@gmail.com

INSULINA: EL FINAL DEL CAMINO ?



Indice

1. Introducción: Objetivo de la insulinización. Por qué ? Cuándo ?

2. Inicio de Insulinización

3. Insulinas Basales

4. Intensificación de la Insulina Basal

Indice

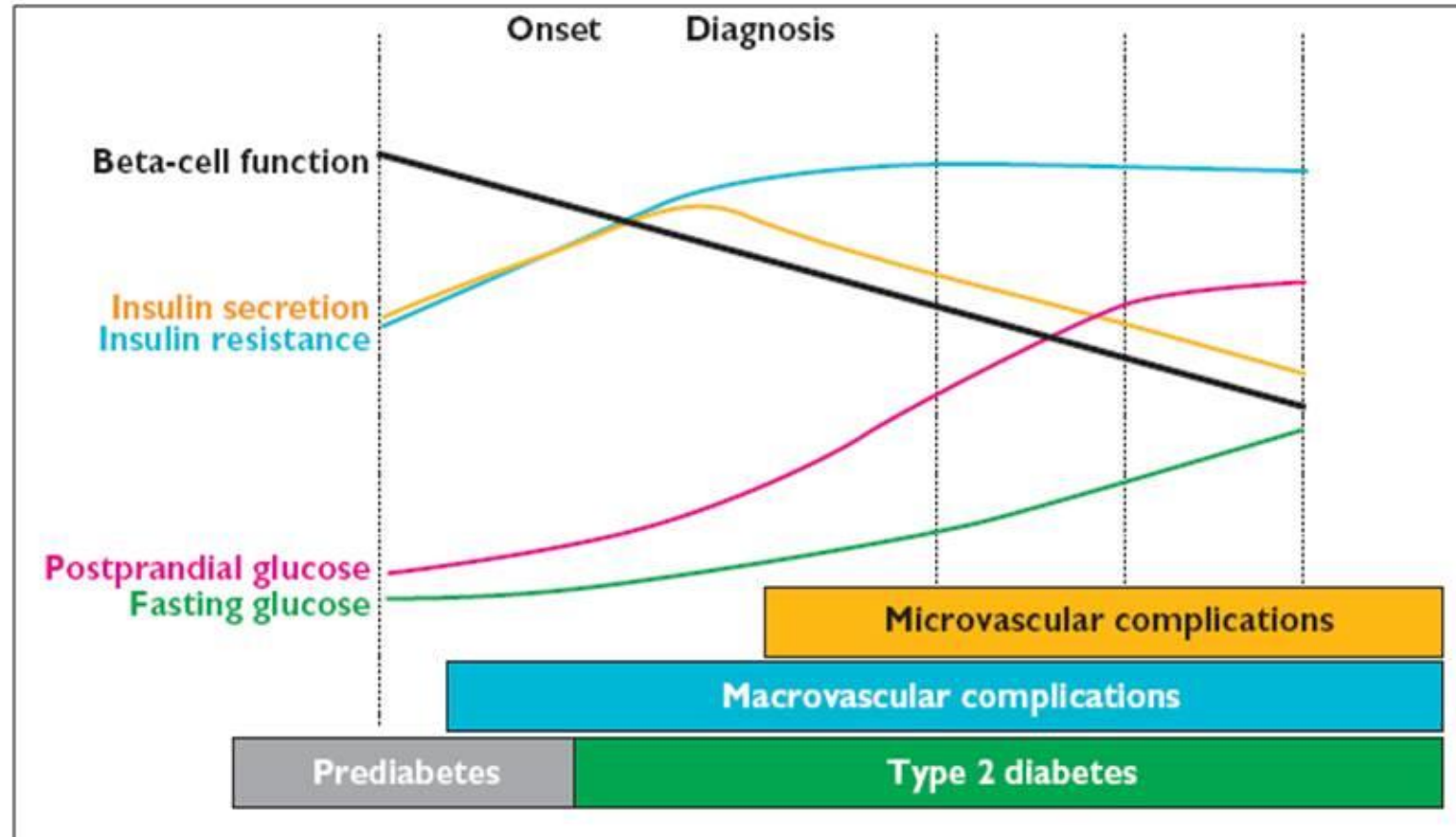
1. Introducción: Objetivo de la insulinización. Por qué ? Cuándo ?

2. Inicio de Insulinización

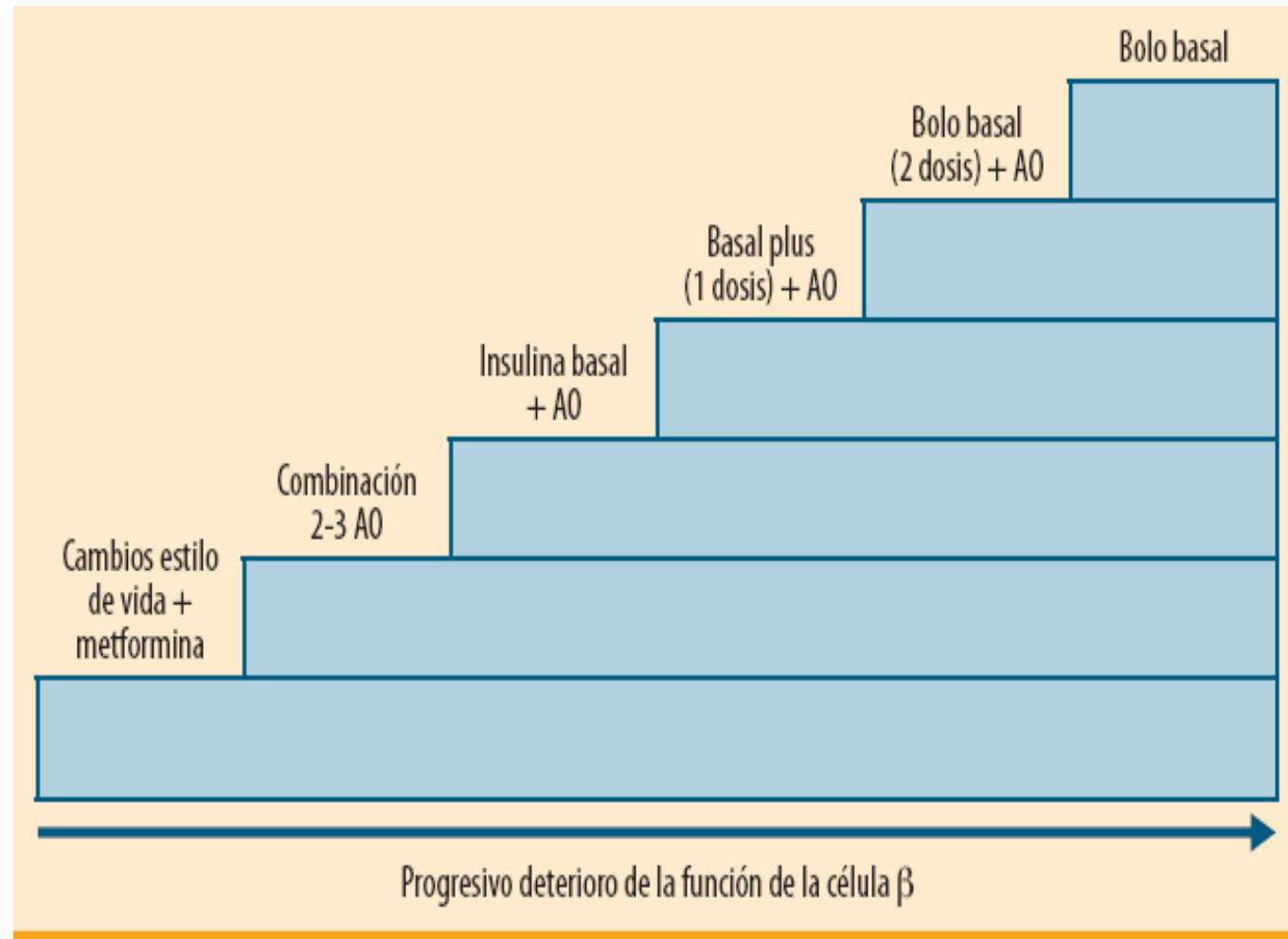
3. Insulinas Basales

4. Intensificación de la Insulina Basal

Historia Natural de la Diabetes Tipo 2



Secuencia escalonada lógica en la intensificación del tratamiento de la DM tipo 2 conforme progresa la enfermedad



Guía del American College of Physicians sobre medicaciones orales para la diabetes tipo 2

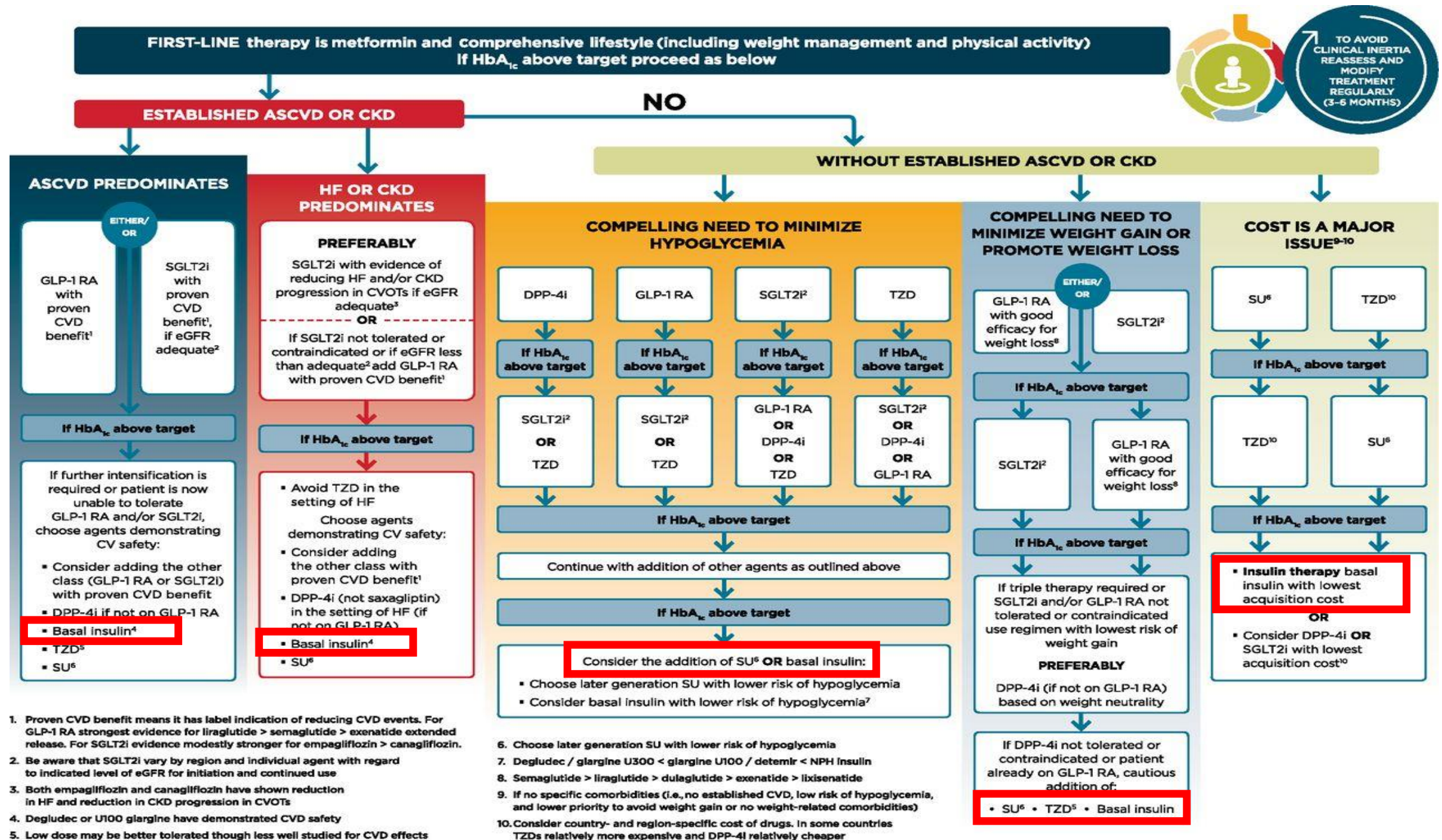
RECOMENDACIÓN 1: Iniciar tratamiento farmacológico tras dieta y estilo de vida.

RECOMENDACIÓN 2: Tratamiento farmacológico de primera opción metformina.

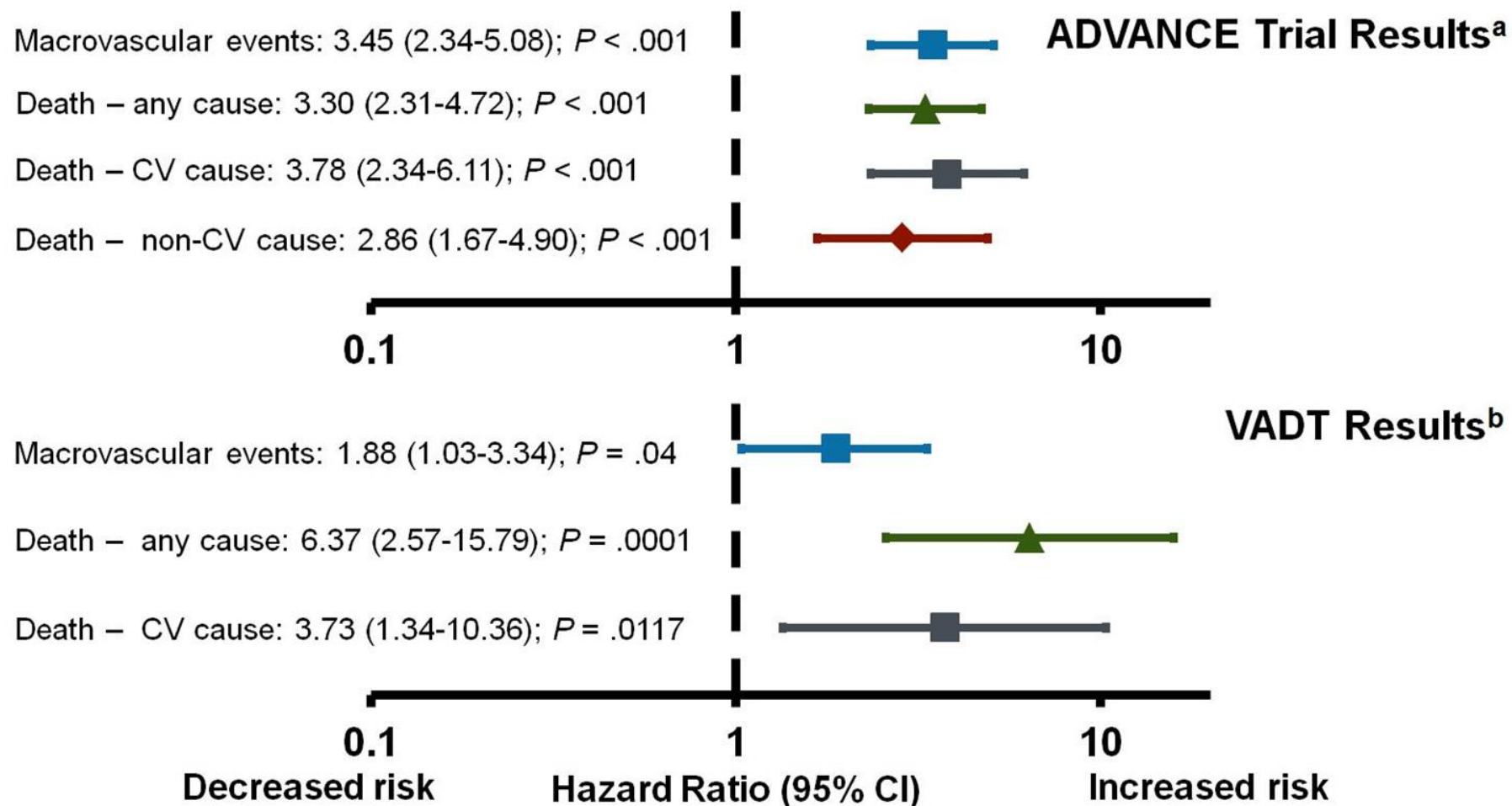
RECOMENDACIÓN 3: Tras fracaso de metformina añadir un segundo agente diferente a insulina, según características del paciente y del fármaco.

Comparación agentes cara a cara: SU peor en todas las comparaciones salvo en el precio.

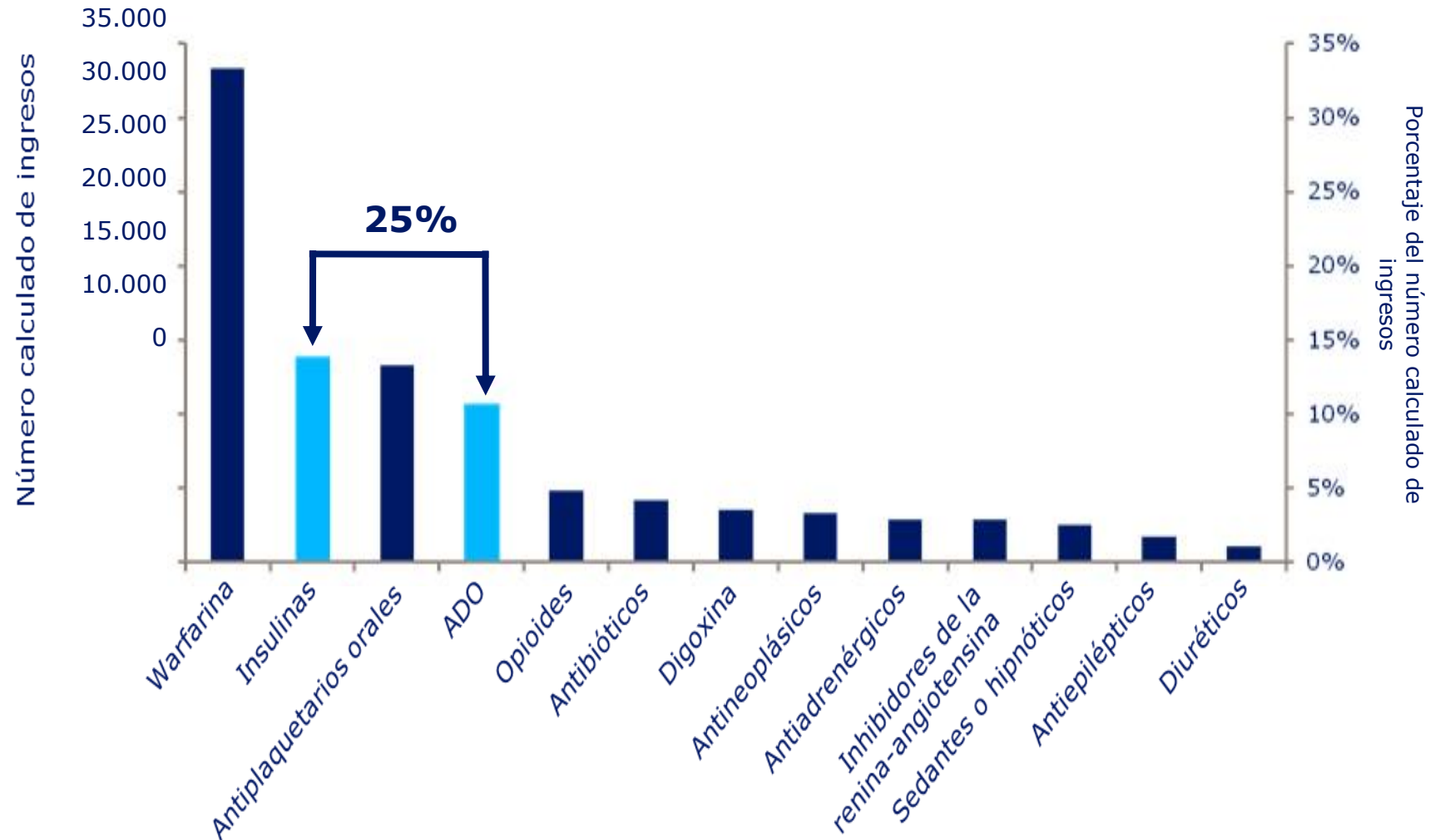
Guías ADA 2019



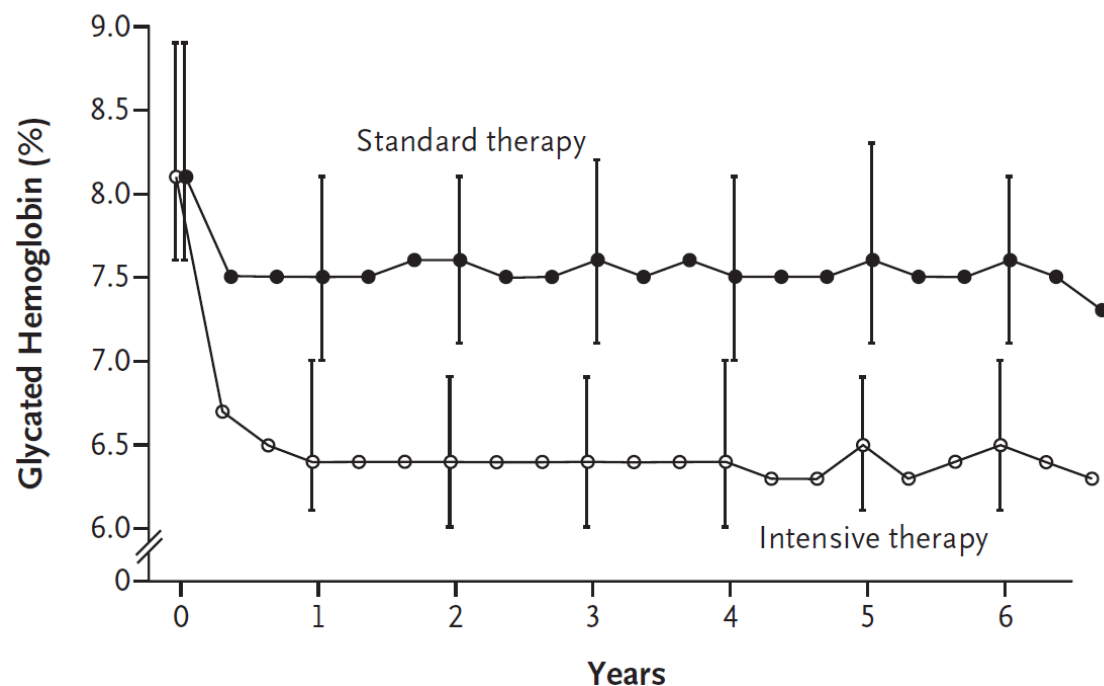
Las Hipoglucemias Graves Aumentan el Riesgo de Mortalidad y Eventos Cardiovasculares



Medicamentos asociados con mayor frecuencia a ingresos urgentes en pacientes >65 años



Los datos citados son el número y el porcentaje de ingresos anuales calculados a escala nacional. Datos del proyecto NEISS-CADES. Visitas a Urgencias, n = 265.802 / Total de casos n = 12.666



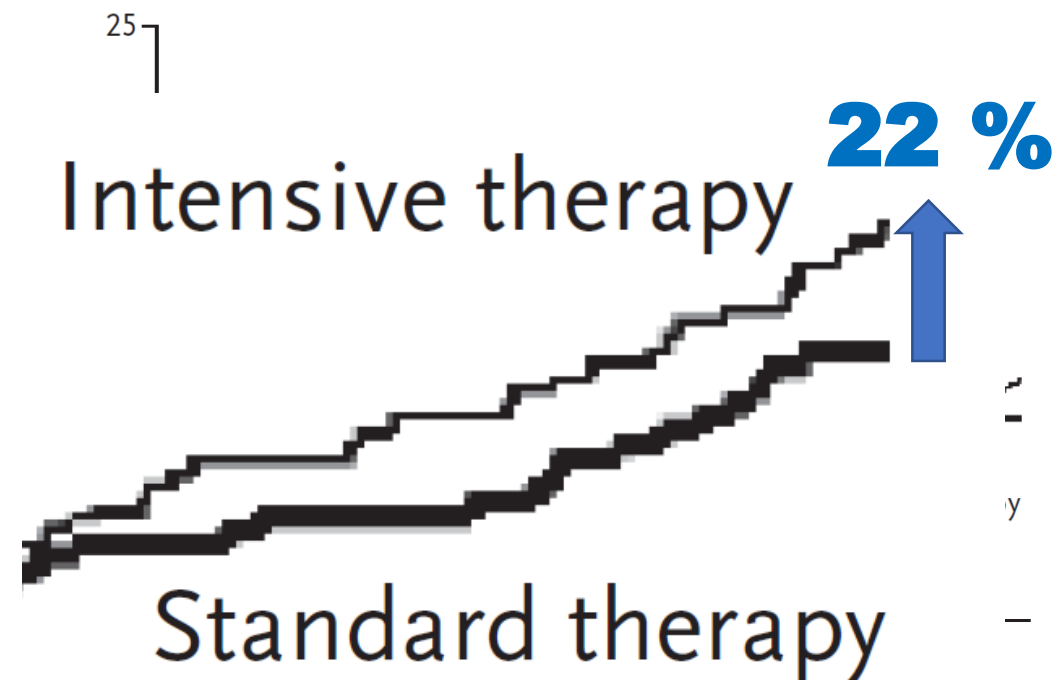
No. at Risk

Standard therapy	5109	4774	4588	3186	1744	455	436
Intensive therapy	5119	4768	4585	3165	1706	476	471

Figure 1. Median Glycated Hemoglobin Levels at Each Study Visit.

I bars denote interquartile ranges.

B Death from Any Cause

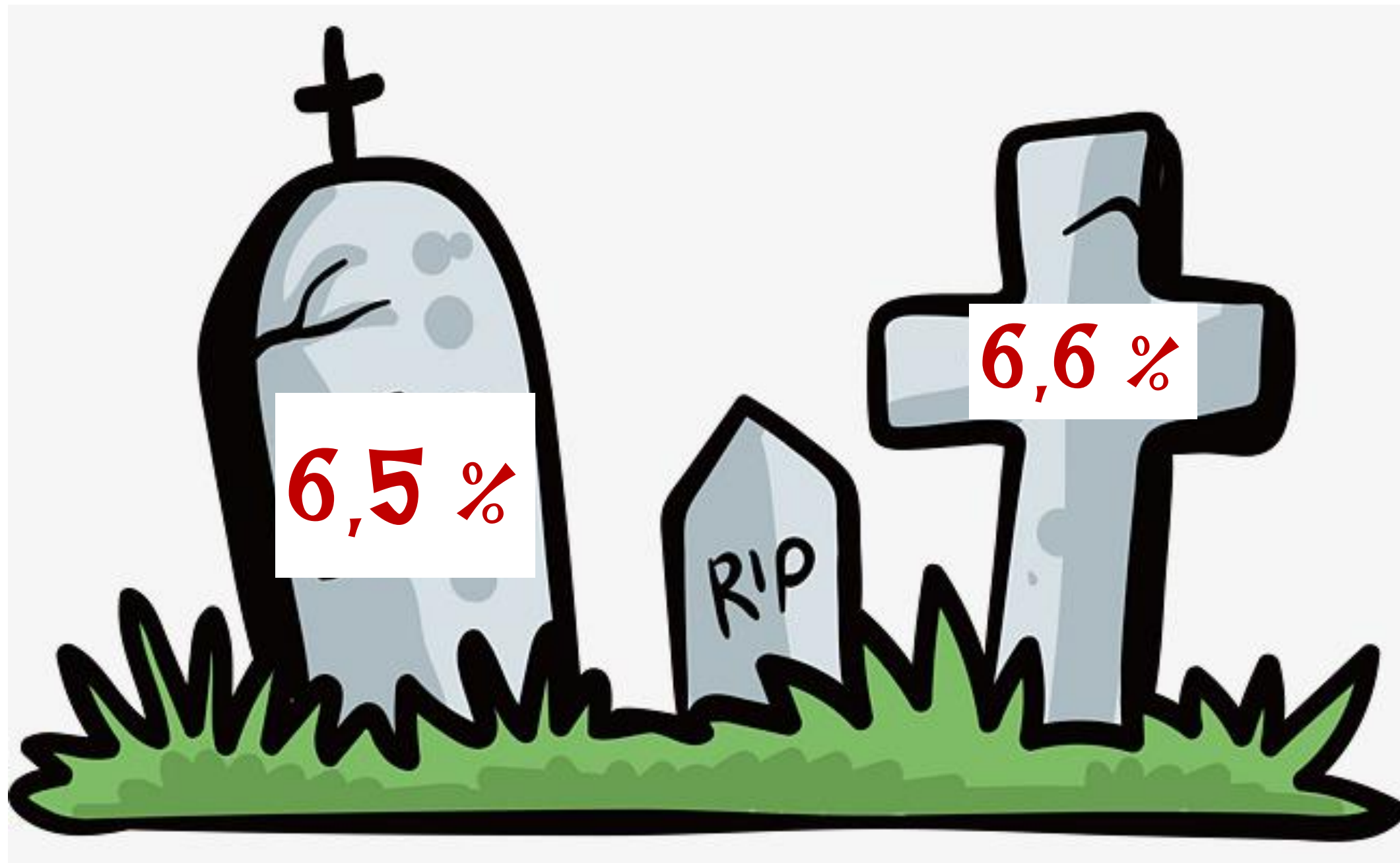


No. at Risk

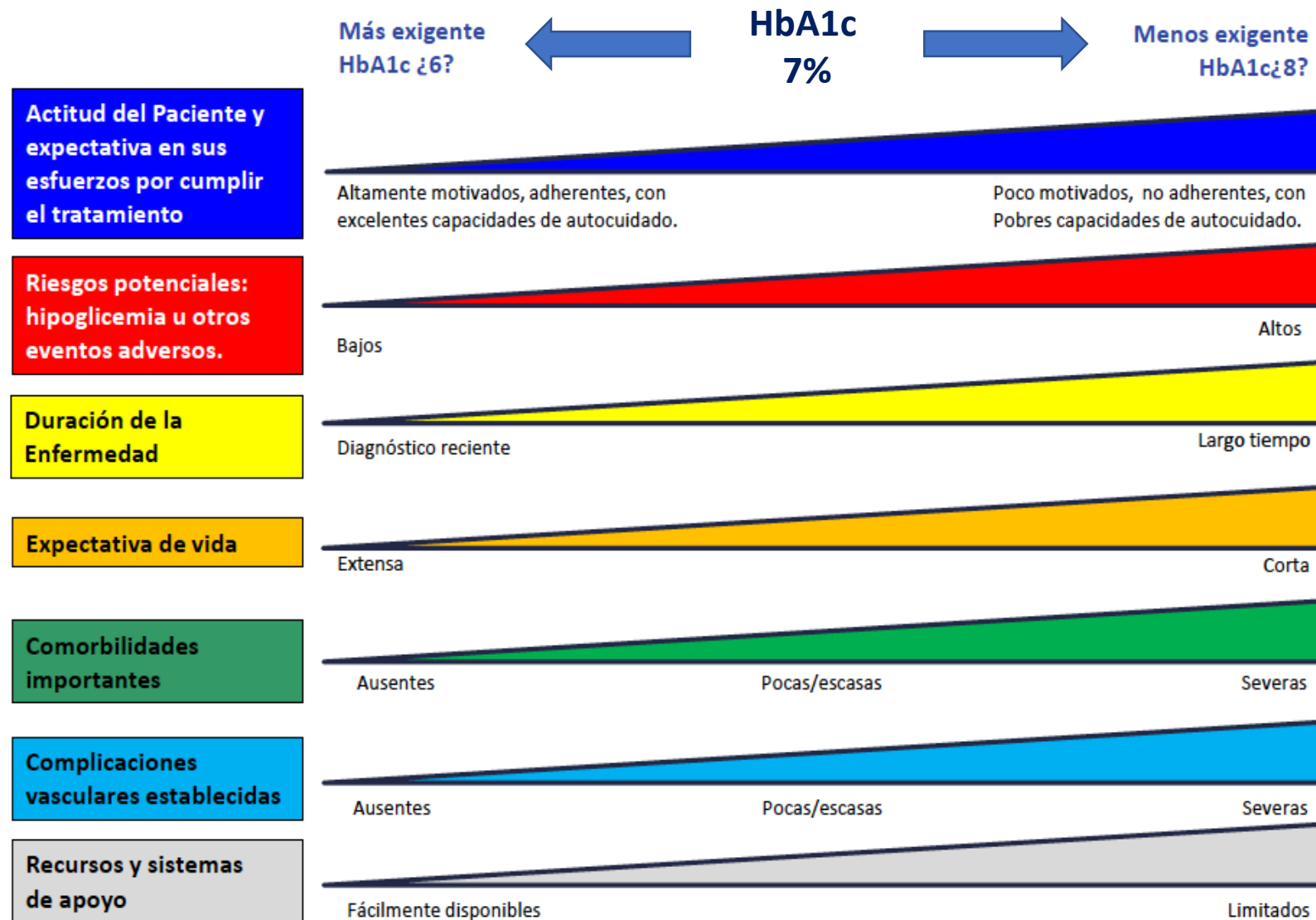
Intensive therapy	5128	4972	4803	3250	1748	523	506
Standard therapy	5123	4971	4700	3180	1642	499	480

Figure 2. Kaplan–Meier Curves for the Primary Outcome and Death from Any Cause.

The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group*. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. NEJM 2008; 358 (24): 2545-59

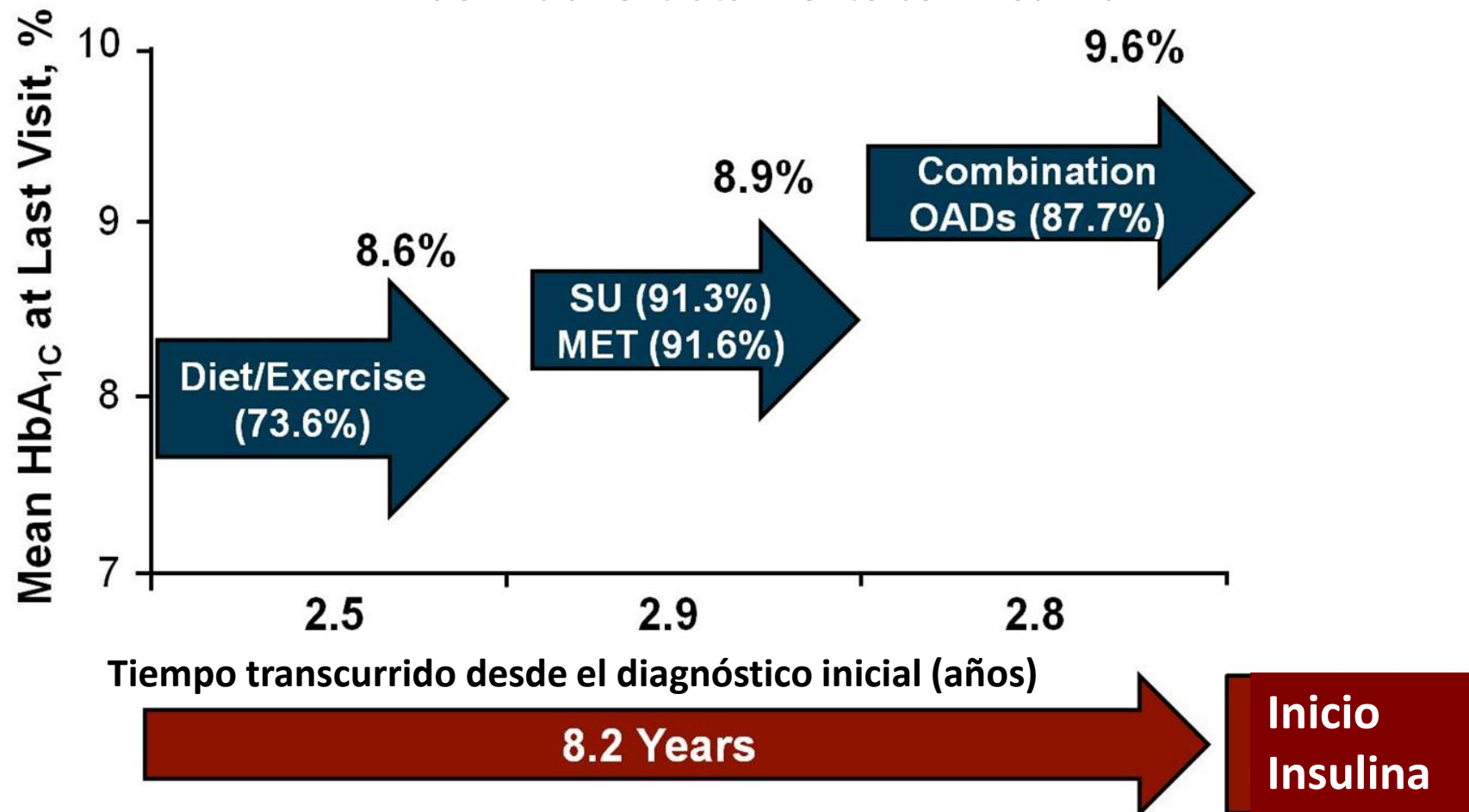


Aproximación al tratamiento de la hiperglucemia



La mayoría de pacientes DM tipo 2 necesitarán tratamiento con insulina

Muchos pacientes presentan 8-10 años de mal control glucémico antes de iniciar el tratamiento con insulina

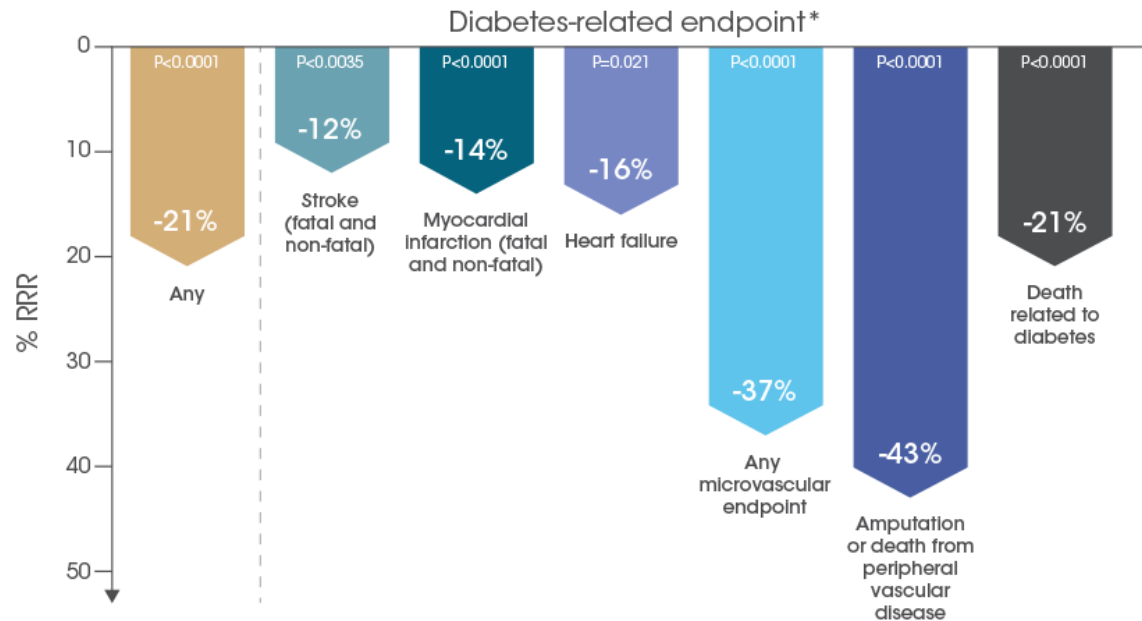




HbA1c < 7 %

UKPDS

UKPDS Group. *Lancet* 1998;352:837-53



DCCT

DCCT Research Group. *NEJM* 1993; 320: 977-986

Vol. 329 No. 14 INTENSIVE DIABETES TREATMENT AND COMPLICATIONS IN IDDM — NATHAN ET AL. 981

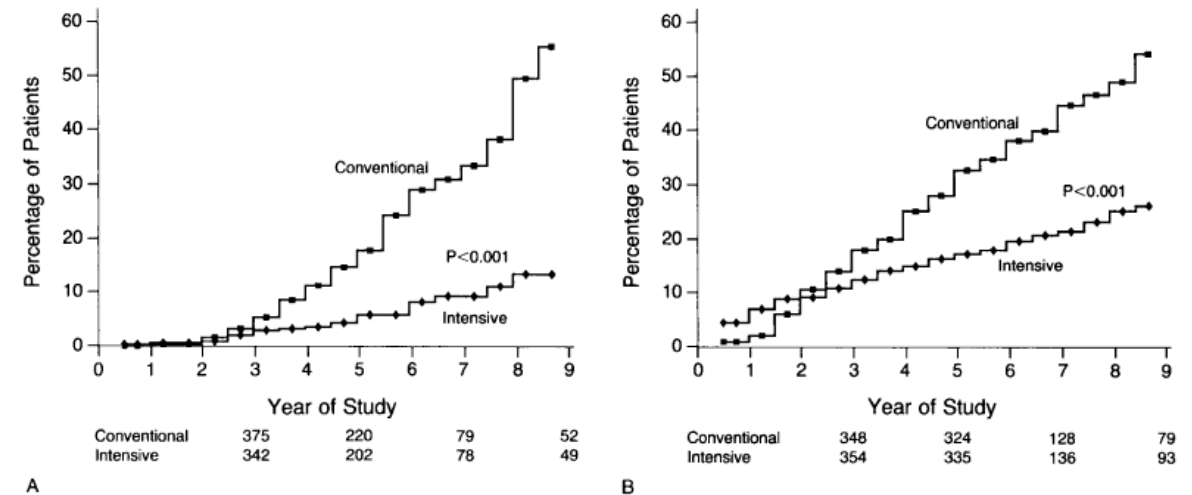
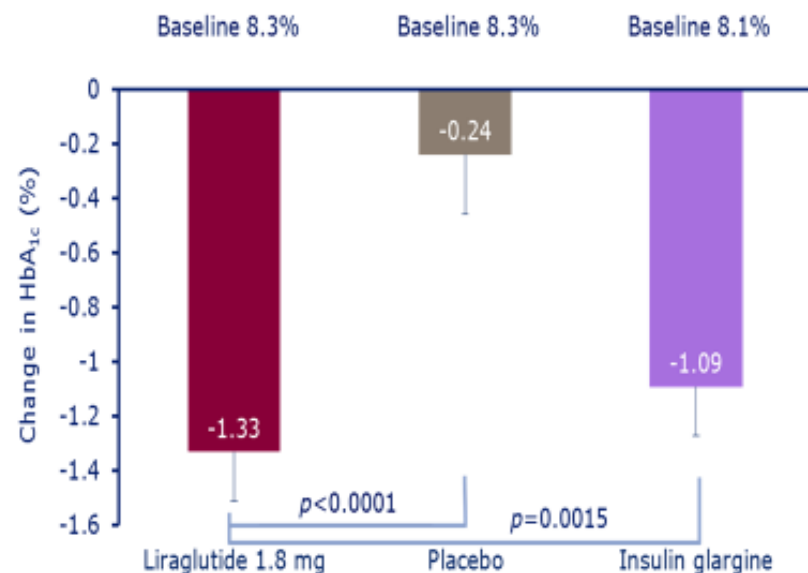


Figure 2. Cumulative Incidence of a Sustained Change in Retinopathy in Patients with IDDM Receiving Intensive or Conventional Therapy.

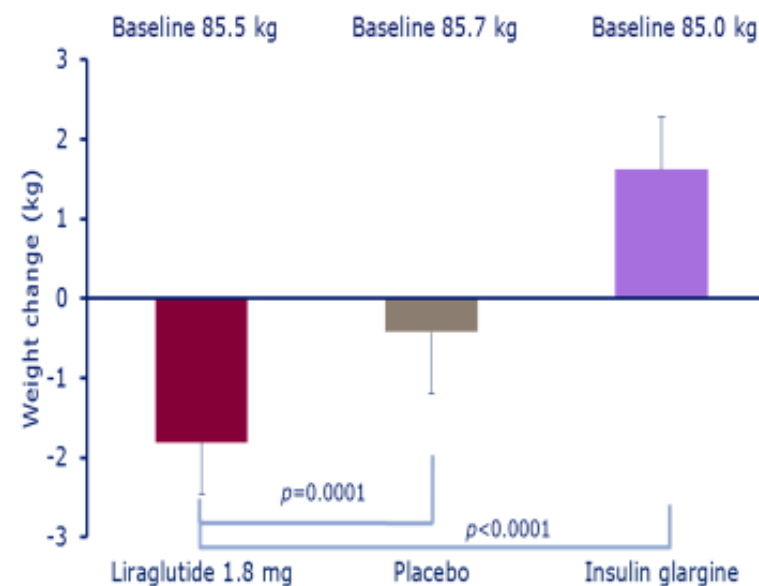
Liraglutida vs Insulina basal

Cambio en la HbA_{1c} respecto al valor basal a 26 semanas



Mean $\pm$ 2SE
Russell-Jones et al. *Diabetologia* 2009;52:2046-55 (LEAD-5)

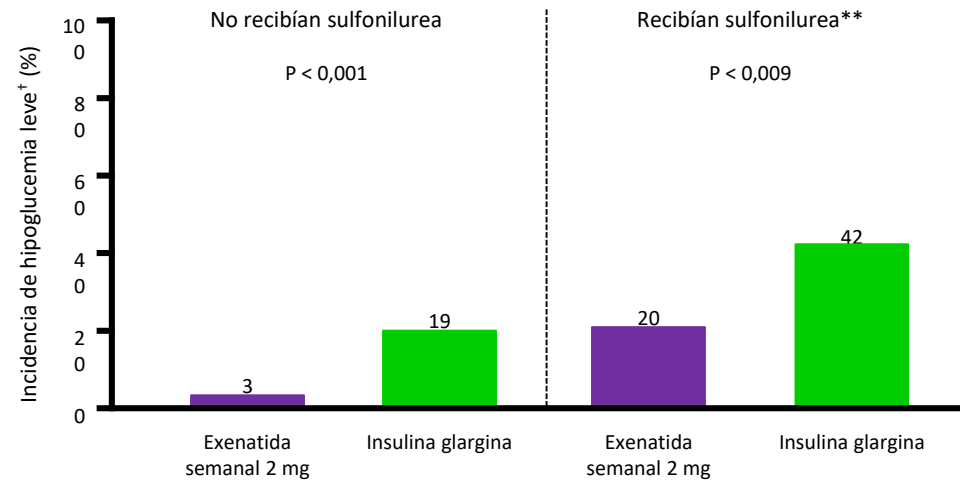
Cambio en el peso respecto al valor basal a 26 semanas



Mean $\pm$ 2SE
Russell-Jones et al. *Diabetologia* 2009;52:2046-55 (LEAD-5)

DURATION-3: MENOR incidencia de hipoglucemia con exenatida una vez por semana frente a insulina basal

Porcentaje de pacientes con hipoglucemia leve* (DURATION-3)^{1,2}



* Análisis por intención de tratar † La hipoglucemia leve se definió como la de los pacientes que notificaron síntomas compatibles con una hipoglucemia y concentración de glucosa plasmática < 3,0 mmol/L. Tres pacientes (1 exenatida QW + metformina, 1 tratado con insulina glargina + metformina y 1 con insulina glargina + metformina y una sulfonilurea) presentaron un episodio de hipoglucemia que requirió la asistencia de otra persona, pero que no implicó pérdida o alteración grave de la conciencia. ** Cuando se añade exenatida QW a un tratamiento con sulfonilurea, debe contemplarse una disminución de la dosis de sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia.²

1. Bydureon®. Summary of product characteristics. Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca, 2013. Consultado: 1 mayo, 2013;

2. Diamant M, et al. Lancet. 2010;375:2234-43

Indice

1. Introducción: Objetivo de la insulinización. Por qué ? Cuándo ?

2. Inicio de Insulinización

3. Insulinas Basales

4. Intensificación de la Insulina Basal

Caso 1. Inicio de insulinizacion

- Varón de 59 años, P: 93 , T: 1.74, IMC: 30 kg/m², HTA y Dislipemia. DM2 hace 9 años, tto actual metformina/sitagliptina (1000/50 mg) cada 12 h, GMP 4 mg antes comida, glucemia basal 236 mg/dl, HbA1c: 9.1%. Actitud a seguir:

A) Lantus 18 u A Cena + GMP + MF/Sita

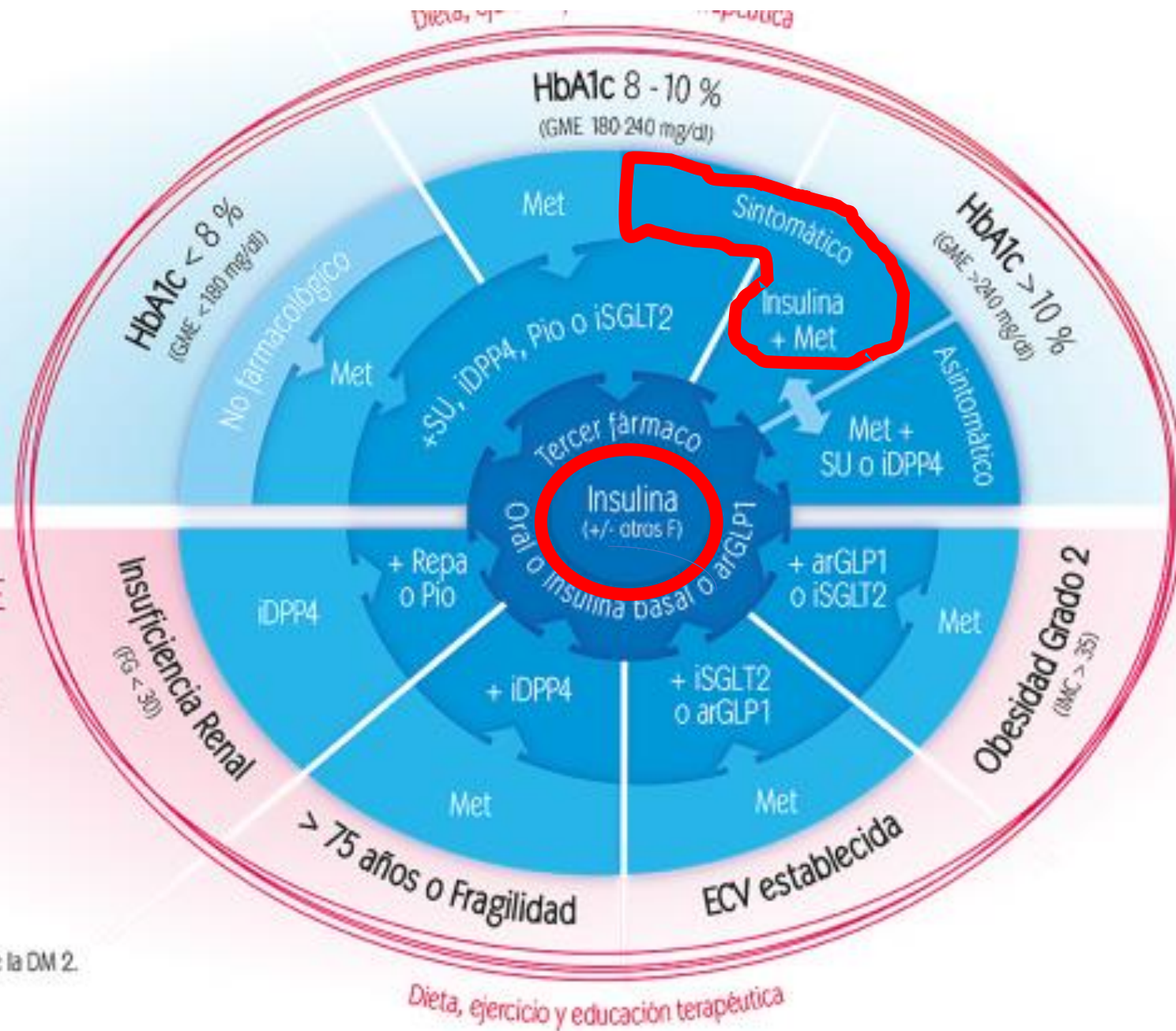
B) Levemir 18 u A Cena + MF/Sita

C) Humalog Mix 25: 18 - 0 - 9 + MF (Retirar resto de ADOs)

D) NPH 18 u A Cena + MF/Sita + GMP

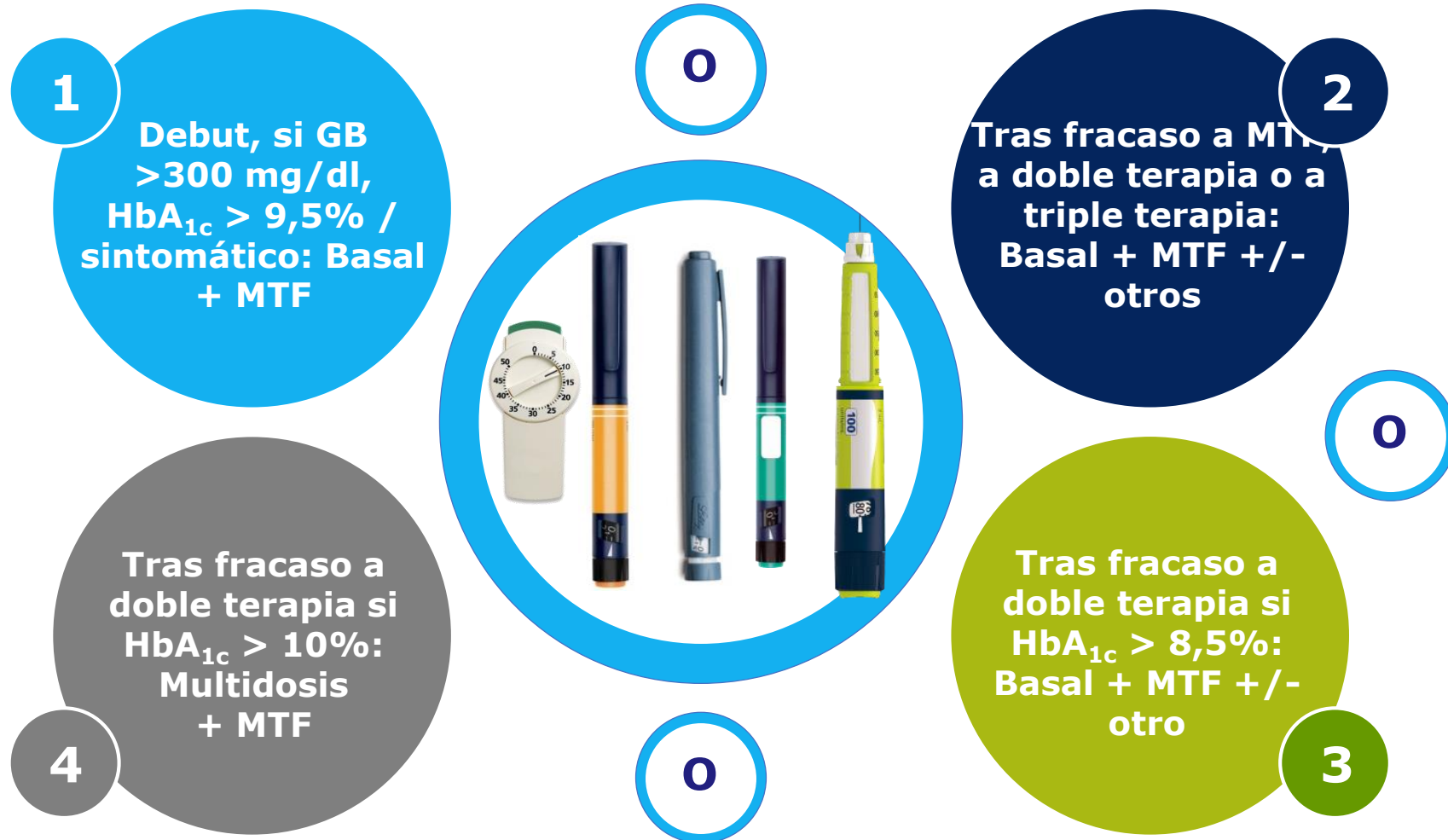
GRADO DE
CONTROL
GLUCÉMICO

CONDICIONANTE
CLÍNICO
PREDOMINANTE



INICIO DE LA INSULINIZACIÓN

¿Cuándo?



Adaptado de: Inzucchi SE et al. 2012

Inzucchi SE et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2012;35(6):1364-79

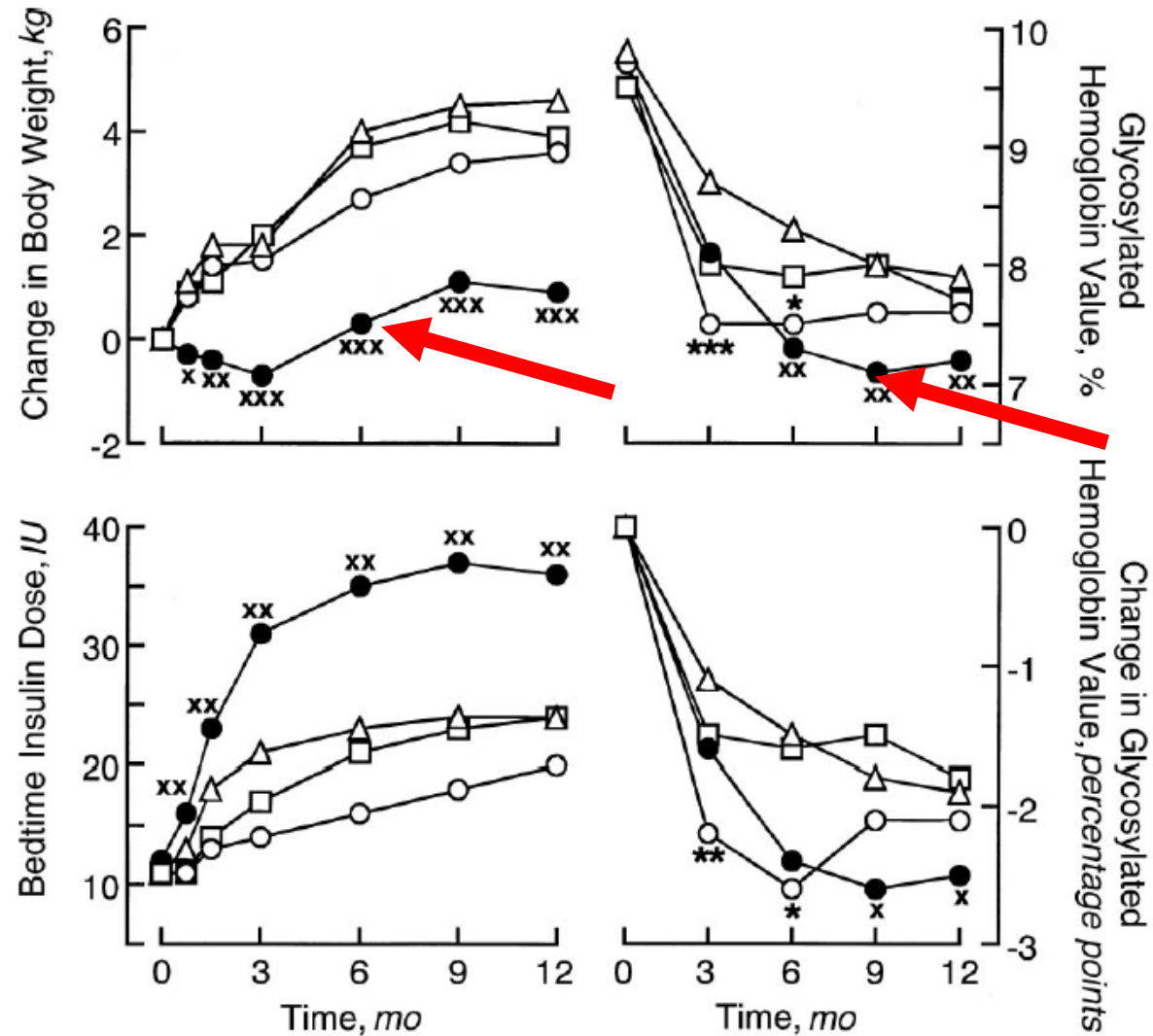
Annals of Internal Medicine

Comparison of Bedtime Insulin Regimens in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

A Randomized, Controlled Trial

Hannele Yki-Järvinen, MD; Leena Ryysy, MD; Kati Nikkilä, MD; Timo Tulokas, MD; Raimo Vanamo, MD; and Marjatta Heikkilä, RN

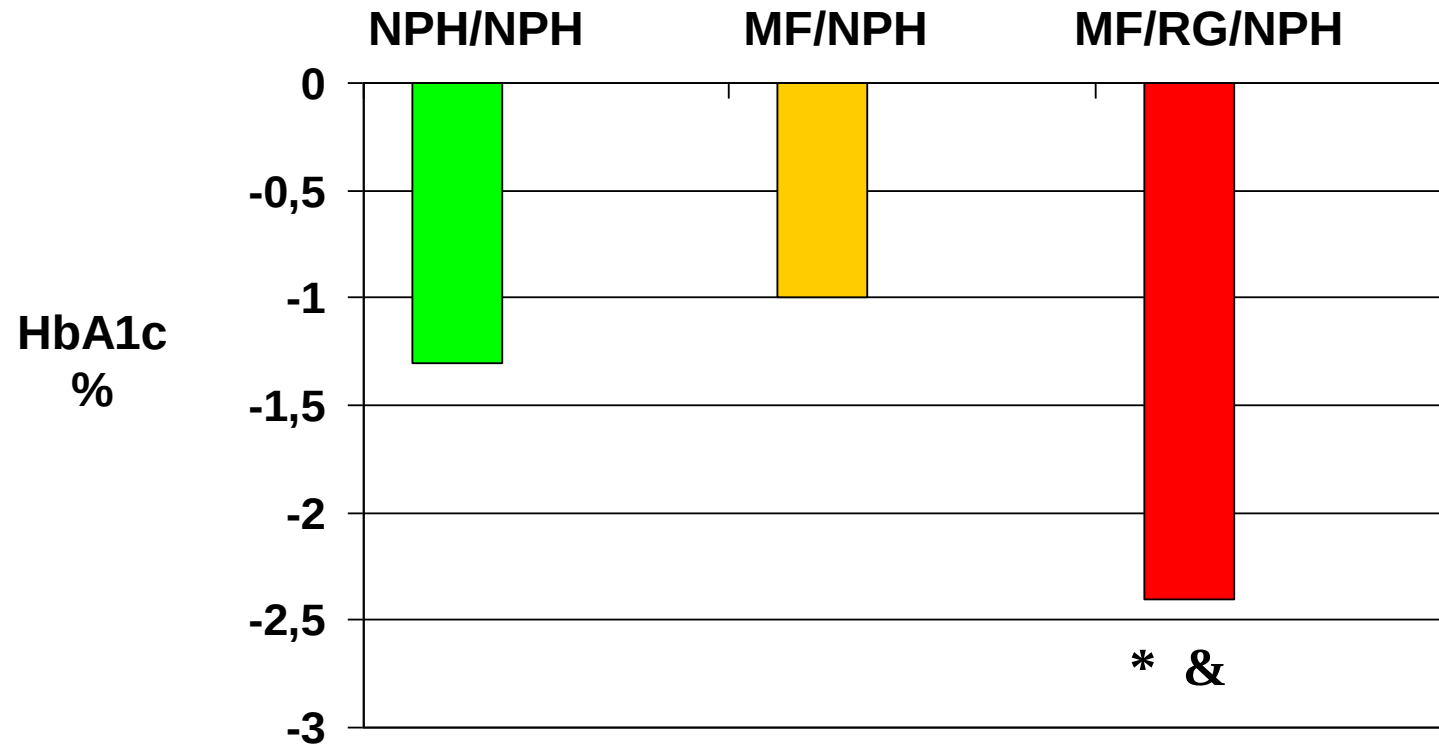
Figure 1. Change in body weight (*top left*), bedtime insulin dose (*bottom left*), glycosylated hemoglobin value (*top right*), and change in the glycosylated hemoglobin value (*bottom right*) during 12 months of insulin treatment in patients receiving bedtime insulin plus metformin (*black circles*), those receiving bedtime insulin plus glyburide (*squares*), those receiving bedtime insulin plus both oral agents (*white circles*), and those receiving bedtime and morning insulin (*triangles*). In the top left and bottom left panels, $x = P < 0.05$,



Metformina + NPH

**Mejor pauta de
insulinización en DM tipo 2**

Eficacia de diferentes pautas de insulinización en DM 2 (n=37). Descenso de HbA1c en cada grupo a los 6 meses

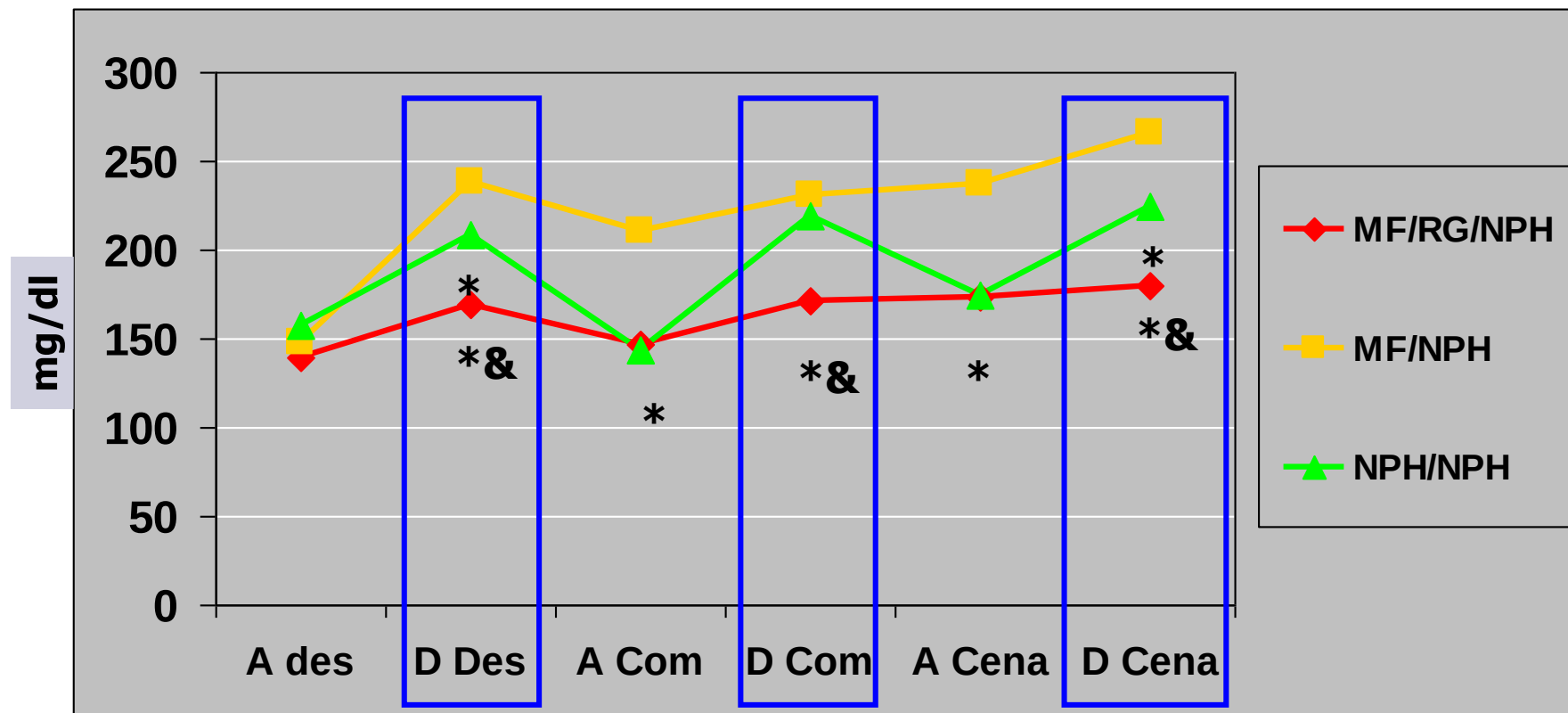


* $P < 0,05$ vs NPH/NPH; & $p < 0,05$ vs NPH/MF

Civera M, Merchante A, Sanz J. Diab Res Clin Prac 2008; 79: 42-47.

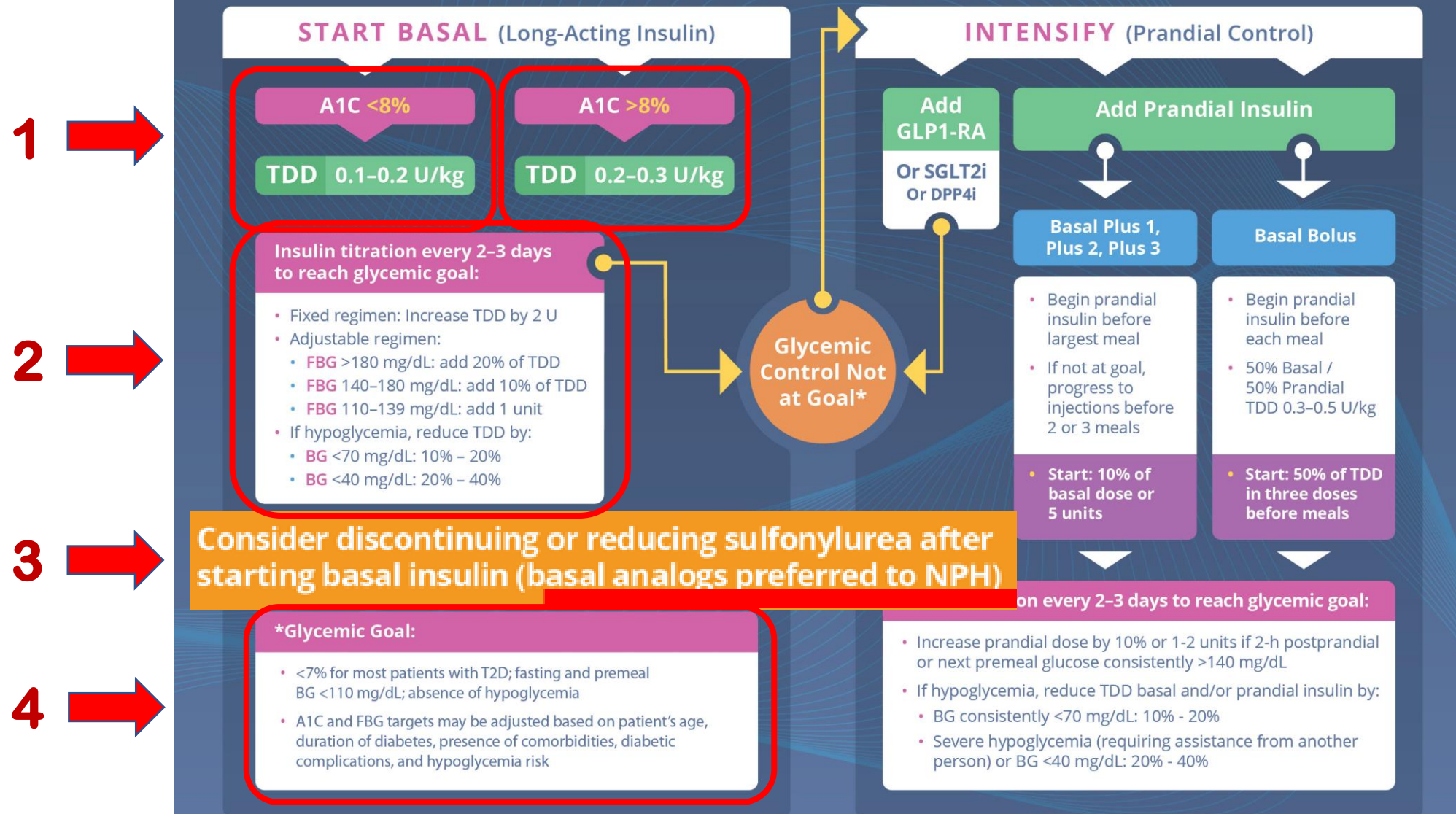
Eficacia de diferentes pautas de insulinización en DM tipo 2 (n=37)

Perfiles glucémicos en semanas 12-16-20-24



* $P < 0,01$ respecto a NPH/MF ; & $P < 0,01$ respecto a NPH/NPH

ALGORITHM FOR ADDING/INTENSIFYING INSULIN



COPYRIGHT © 2019 AACE MAY NOT BE REPRODUCED IN ANY FORM WITHOUT EXPRESS WRITTEN PERMISSION FROM AACE. DOI 10.4158/CS-2018-0535

INICIO DE LA INSULINIZACIÓN

Dosis de inicio y auto-ajuste



1. Continuar ADO's (reconsiderar opciones)



2. Comenzar con dosis baja en cena de insulina basal, 10 Unidades o $0,1 - 0,2 \text{ U/kg}^{1,2}$



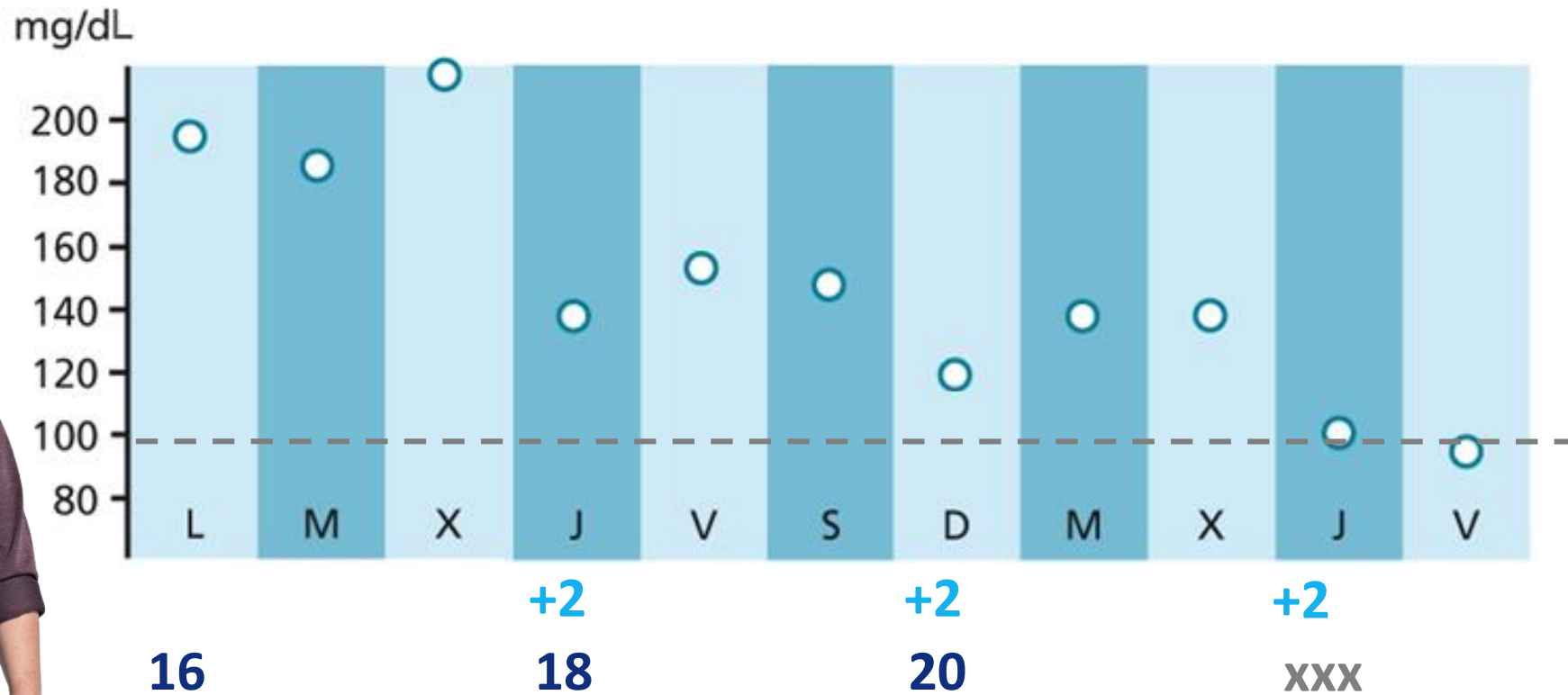
3. Ajustar dosis en función de autocontroles de glucemia capilar

- **Media de los 4 días > 130 aumentar 2 U**
- **Dos días de la semana < 90 o hipoglucemia: disminuir 2 U**

1. Philis-Tsimikas et al. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly Controlled Type 2 Diabetes. Clin Ther 2006;28(10):1569-1581. 2. Riddle et al. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2003;26(11):3080-3086

INICIO DE LA INSULINIZACIÓN

Auto-ajuste de la dosis de insulina basal



16

18

20

xxx

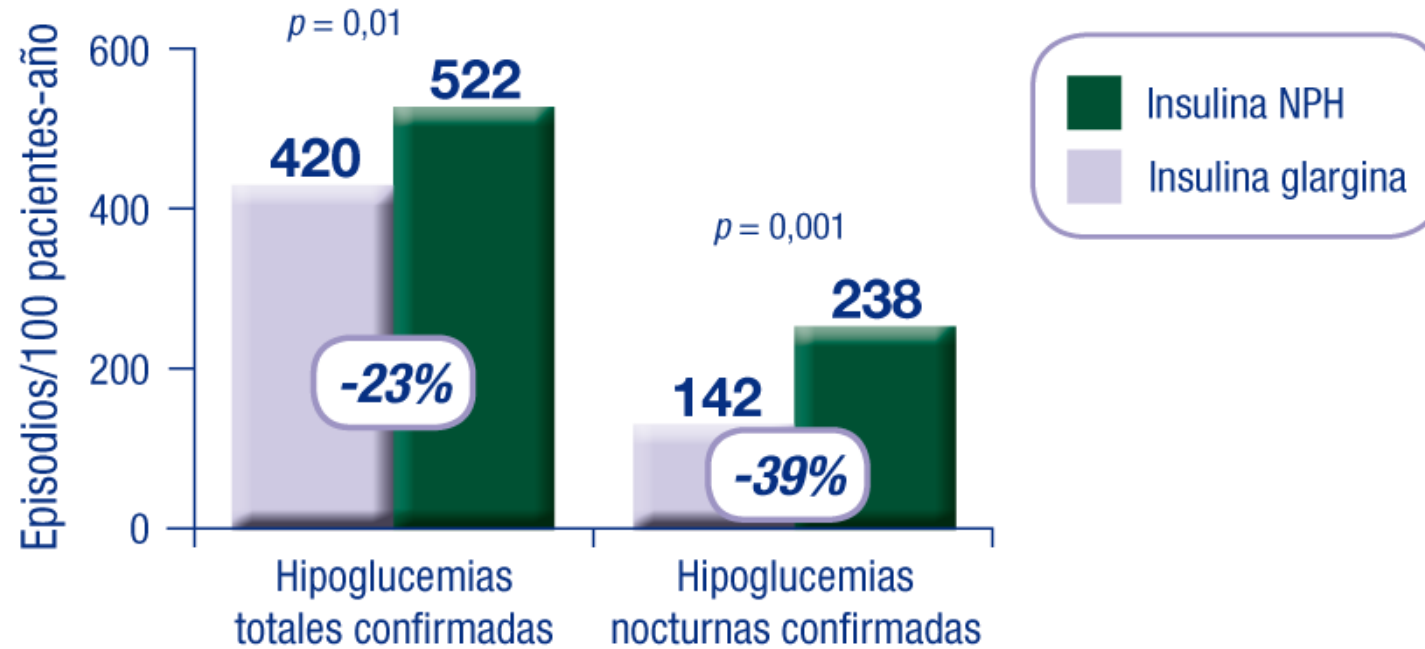
80
kg



GLARGINA vs NPH

Menos hipoglucemias con GLARGINA vs. NPH

Diabetes tipo 2



Yki-Järvinen H ,et al. ADA 2003; 642-P

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

INSULINAS EN EL TRATAMIENTO DE LA DM2

Análogos basales

Ventajas de los Análogos basales

- Efecto más constante por perfil farmacocinético más estable
- Mayor duración de acción
- Menor riesgo de hipoglucemias
- Menor ganancia de peso (detemir)



Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud

Vol. 28-N.º 2-2004

41

Las nuevas insulinas: Revisión

Aragón Alonso A¹
Oliván Palacios B²
Manzano Arroyo P³
Lucas Morante T⁴

RESUMEN

■ En este trabajo se revisan los nuevos tipos de insulina. En la actualidad existen cuatro análogos de insulina, que o bien ya están en el mercado o estarán disponibles pronto. Dos análogos de insulina de acción rápida, la insulina aspart y la insulina lispro, y dos análogos basales o de acción lenta, la insulina glargina y la insulina detemir. Además, se están desarrollando alternativas a la administración por inyección subcutánea, como la insulina oral, la nasal o la inhalada. Se repasarán sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, eficacia clínica, dosis y efectos adversos.

PALABRAS CLAVE: Análogos de insulina. Insulina inhalada.

ABSTRACT

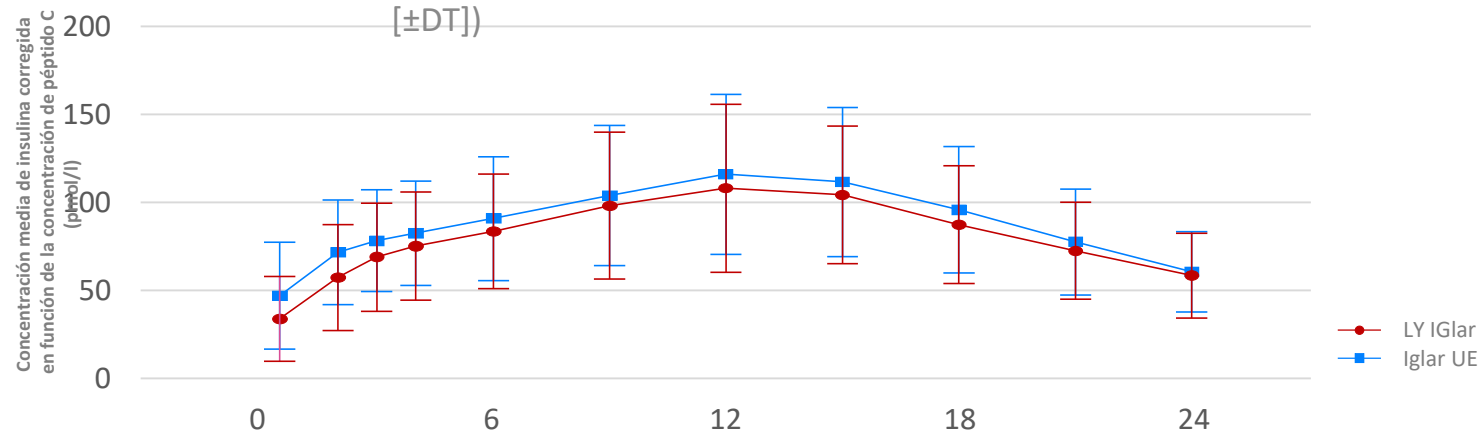
■ This article reviews the new insulin analogs. There are now four available or soon-to-be available other insulin analogs. Two rapid acting insulin analogs, insulin lispro and insulin aspart, and two basal insulin analogs, insulin glargine and insulin detemir. Alternative insulin delivery systems like oral, nasal or inhaled insulin are now in study. We review the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties, clinical effectiveness, doses and adverse effects.

KEY WORDS: Insulin analogs. Inhaled insulin.

PERFILES FC DE LY IGLAR VS. IGLAR UE*



Concentración sérica de insulina corregida en
función de la concentración de péptido C (Media
[$\pm$ DT])



*UE: Unión Europea. Individuos sanos FC: farmacocinética; DT: desviación típica

Linnebjerg et al. Diabetes Care 2015;38:2226–2233

Lantus® Solostar® es una marca registrada de Sanofi que contiene insulina glargina. Abasaglar Kwikpen® es una marca registrada de Eli Lilly and Company que contiene insulina glargina.

Fichas técnicas disponibles en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>. Último acceso diciembre 2018

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

Educación Terapéutica: Kit de inicio Abasaglar

Kit de Inicio con **Pantalla LCD** y vídeos tutoriales



Caso Clínico 2



- Paciente de 66 años, DM tipo 2 que inicia tratamiento con insulina hace 4 meses por HbA1c de 8.4%. Obeso con un IMC de 36 kg/m² (P: 103, T: 1.71). Tratado previamente con Jentaduetto x 2 + Glimepiride 4 mg x 2.
- Actualmente tratado con Lantus 30-0-30, Glucemias basales de 240, antes cena 210. HbA1c: 9.2%. P: 106 kg.

Peor control, aumento de peso, dos pinchazos al día: ¿Qué se ha hecho mal?

Caso Clínico 2: ¿Qué se ha hecho mal?

- No considerar otras opciones como AGLP1 antes de la insulina
- Suspender los ADOs
- No ajustar correctamente la dosis de insulina Lantus

Indice

1. Introducción: Objetivo de la insulinización. Por qué ? Cuándo ?

2. Inicio de Insulinización

3. Insulinas Basales

4. Intensificación de la Insulina Basal

Insulinas Basales

- **LANTUS:** Cada vez menos usada.
- **LEVEMIR :** Cada vez menos usada
- **ABASAGLAR:**
 - Inicio de insulinización en DM tipo 2
- **TOUJEO: Glargina U300**
 - Inicio de insulinización en DM tipo 2
- **TRESIBA:**
 - Tipo 1 y Tipo 2 inestabilidad y frecuentes hipoglucemias
 - Anciano frágil, cambio de cuidadores



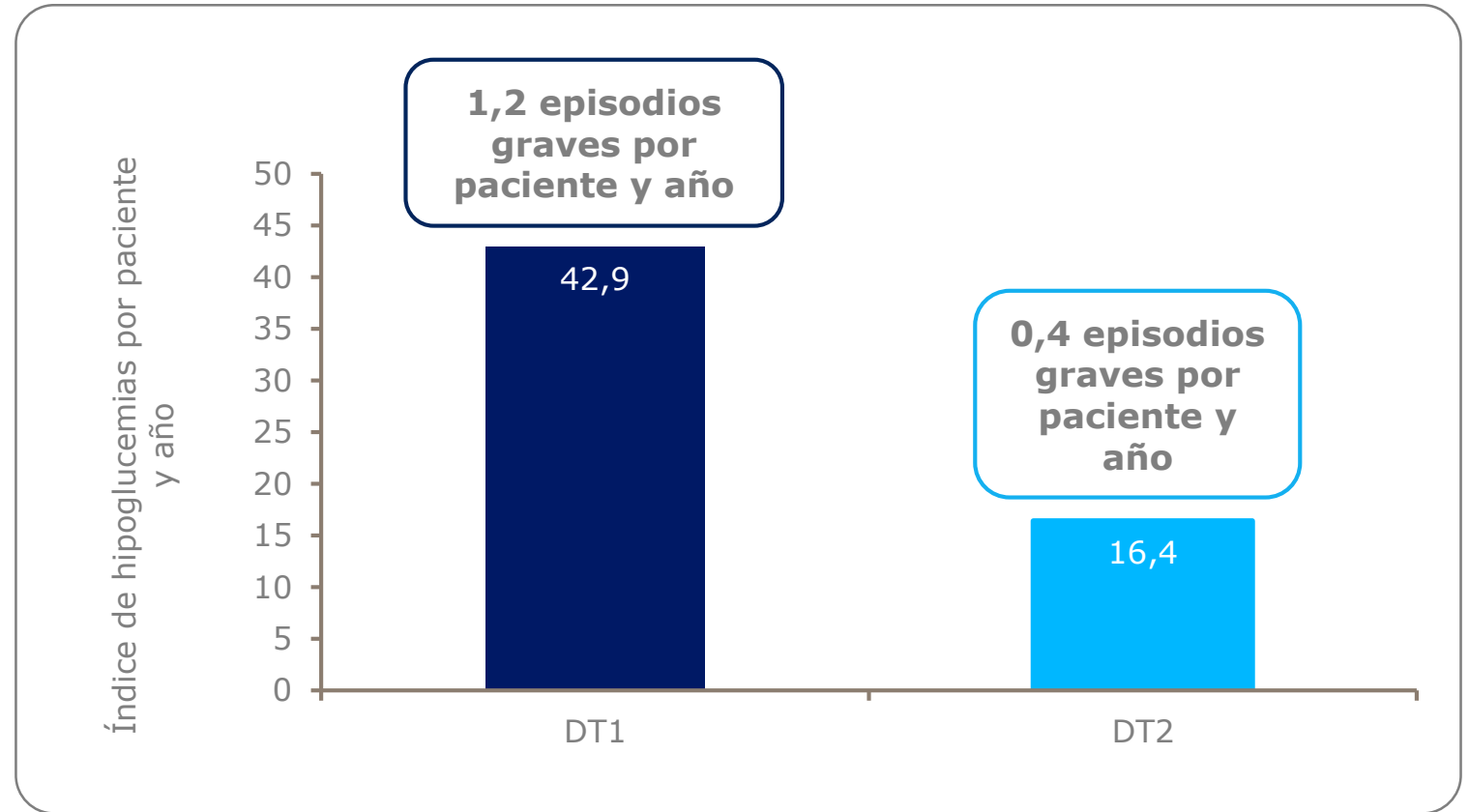
Problemas No Resueltos: Búsqueda de Mejores Análogos de Insulina Basal



INSULINAS EN EL TRATAMIENTO DE LA DM2

Los pacientes experimentan episodios hipoglucémicos frecuentes, algunos de ellos graves¹

- Las hipoglucemias son más frecuentes en pacientes con un historial previo de episodios hipoglucémicos y en aquellos con un tratamiento prolongado de la diabetes.^{1,2}



n=267

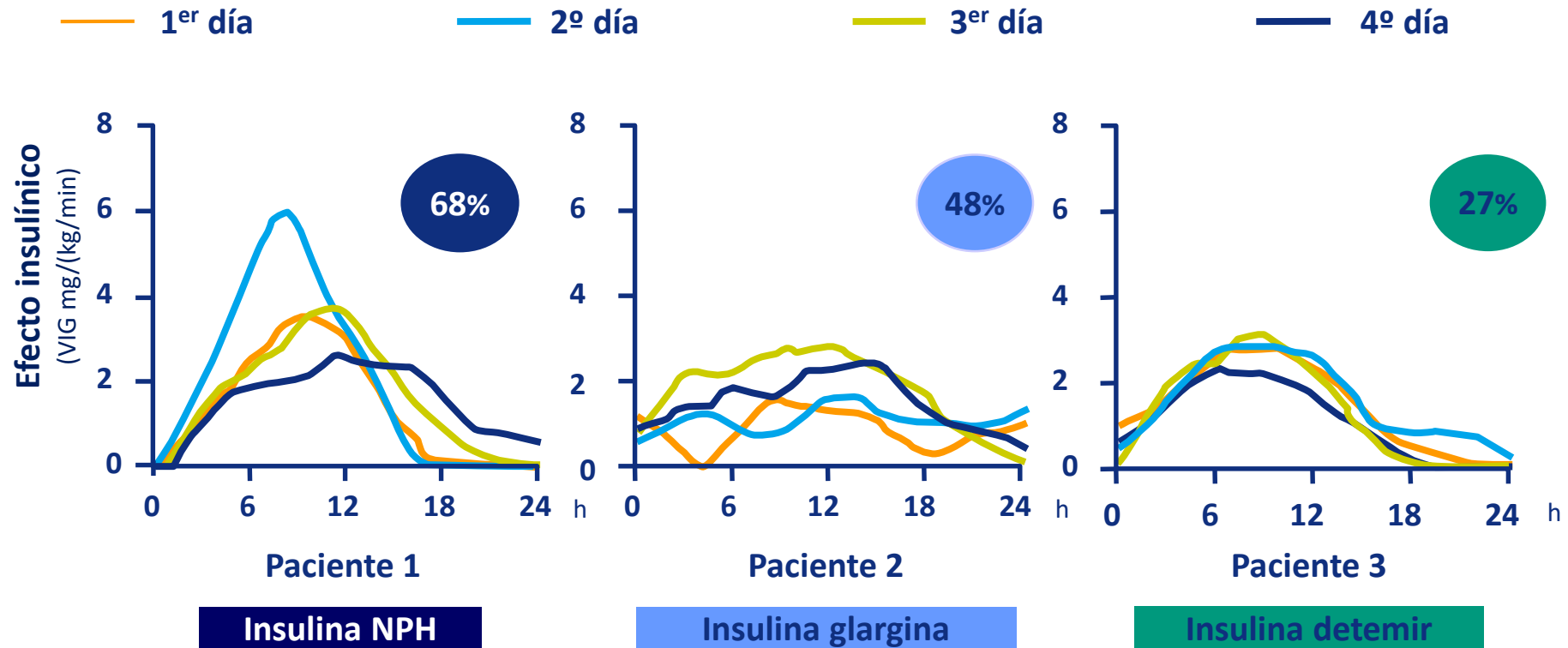
1. Donnelly *et al. Diabet Med* 2005;22:749–55; 2. Cryer *et al. Diabetes Care* 2003;26:1902–12

Morbi-Morbilidad asociada a la hipoglucemia

- **Mortalidad**
 - Riesgo 3,4 veces mayor de mortalidad en DM 1 y DM2
 - 4-10% de las muertes en DM tipo 1
- **Accidentes.**
 - Fracturas
 - Lesiones craneoencefálicas

Alta variabilidad: Efecto poco predecible

Efecto insulínico de cuatro inyecciones (días no consecutivos) de dosis idénticas (0,4U/kg, muslo) de NPH, glargina y detemir



DM2 con Hipoglucemias nocturnas con glargina U100

♂ 69 años DM tipo 2

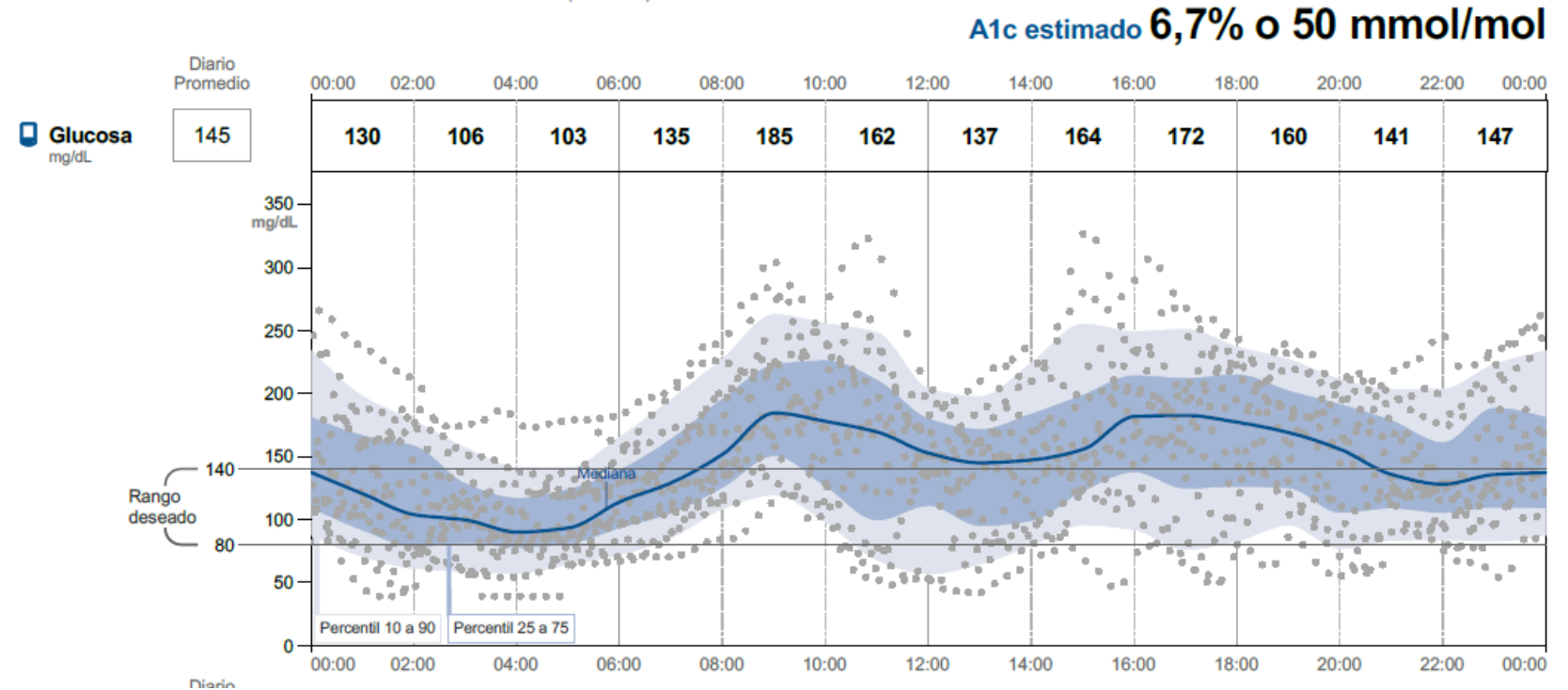
15 años de evolución

IMC 26,9 kg/m² FG > 60 ml/min

Glargina 100 U 42 U/*bedtime*

Metformina + sitagliptina

HbA1c: 7%



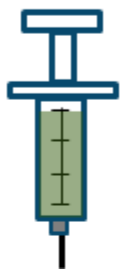
Nuevas Insulinas Basales en el Horizonte



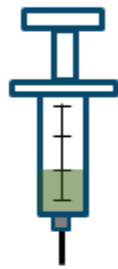
- **Insulina Degludec (Tresiba)**
- **Insulina Glargina U300 (Toujeo)**

Benefits for Patients Who Need Higher Insulin Doses

Gla-100

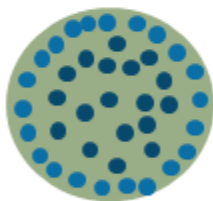


Gla-300

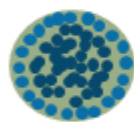


Gla-300 has the same number of units of insulin as Gla-100 in $\frac{2}{3}$ less volume^[a,b]

Gla-100



Gla-300



Depot surface area reduced by $\frac{1}{2}$ leading to slower release and prolonged action profile^[a,b]

- Lower injection volume is beneficial to patients who need higher doses of insulin
- A concentrated form of degludec (U200) also available for patients who need higher doses^[c]

a. Jax T, et al. EASD, 2014; ePoster 1029.

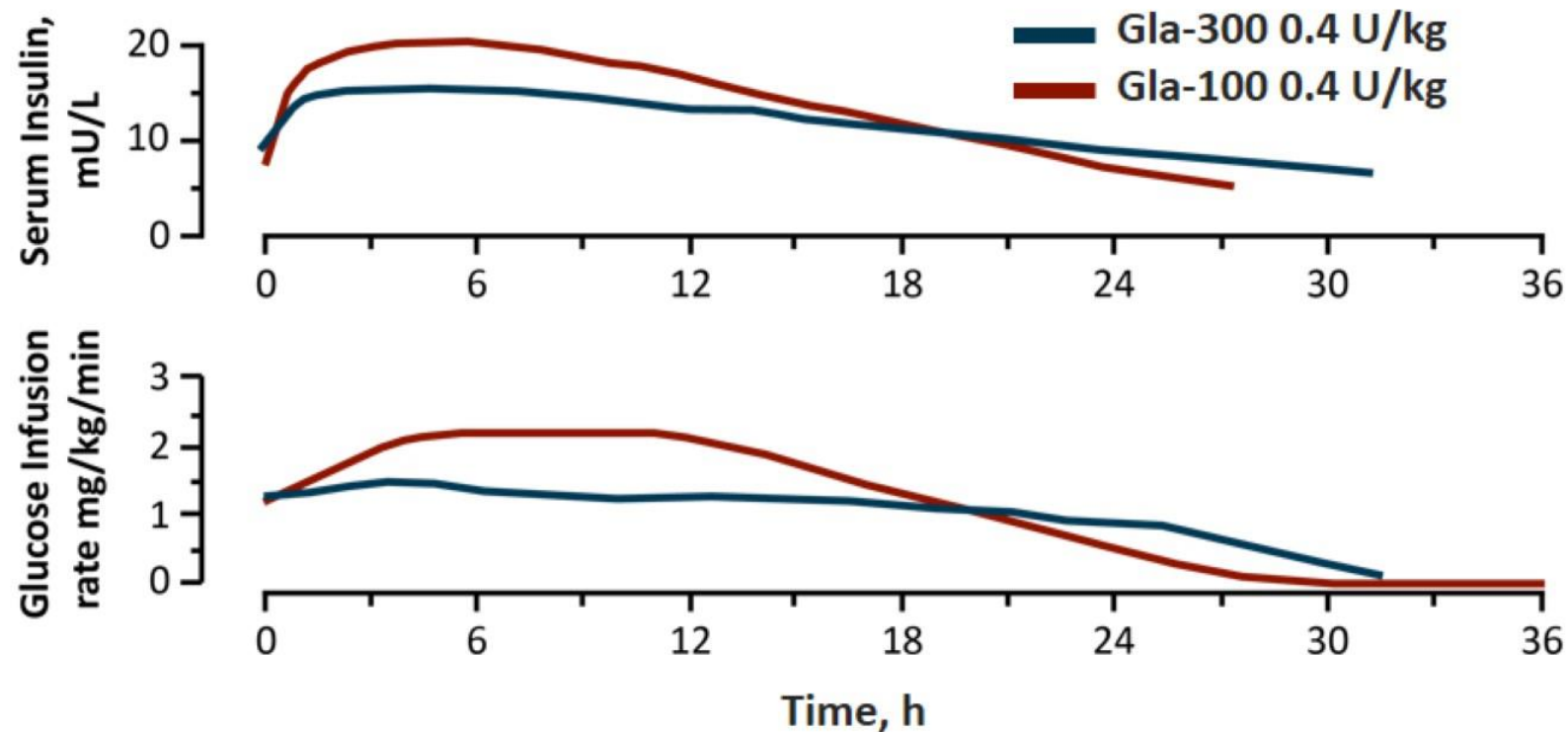
b. Maiorino MI, et al. *Expert Opin Biol Ther.* 2014;14:799-808.

c. Korsatko S, et al. EASD, 2011; Abstract 2349-PO.

Gla-300

A 3x Concentrated Preparation

PK/PD values at steady state in patients with T1D



Gla-300 = glargine U300. Gla-100 = glargine U100.

Tillner J, et al. *Diabetologia*. 2013;56(suppl 1):A1033.^[12]

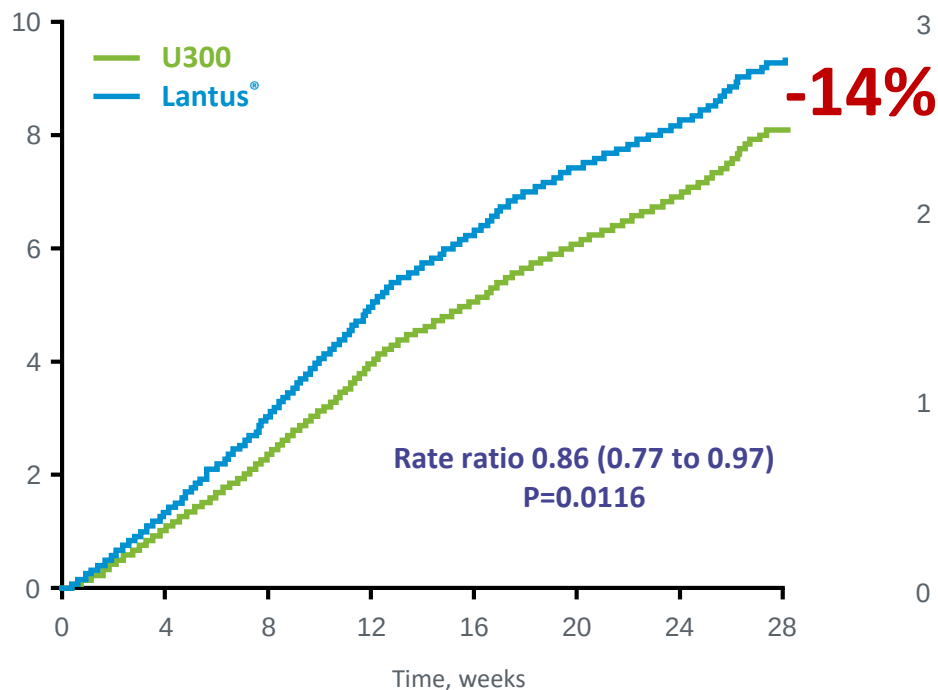
Jax T, et al. *Diabetologia*. 2013;56(suppl 1):A1029.^[13]

Menos hipoglucemias confirmadas y/o severas con U300 vs Lantus® durante todo el día (24 h) y por la noche en DMT2

Análisis agrupado EDITION 1, 2 y 3 en DMT2

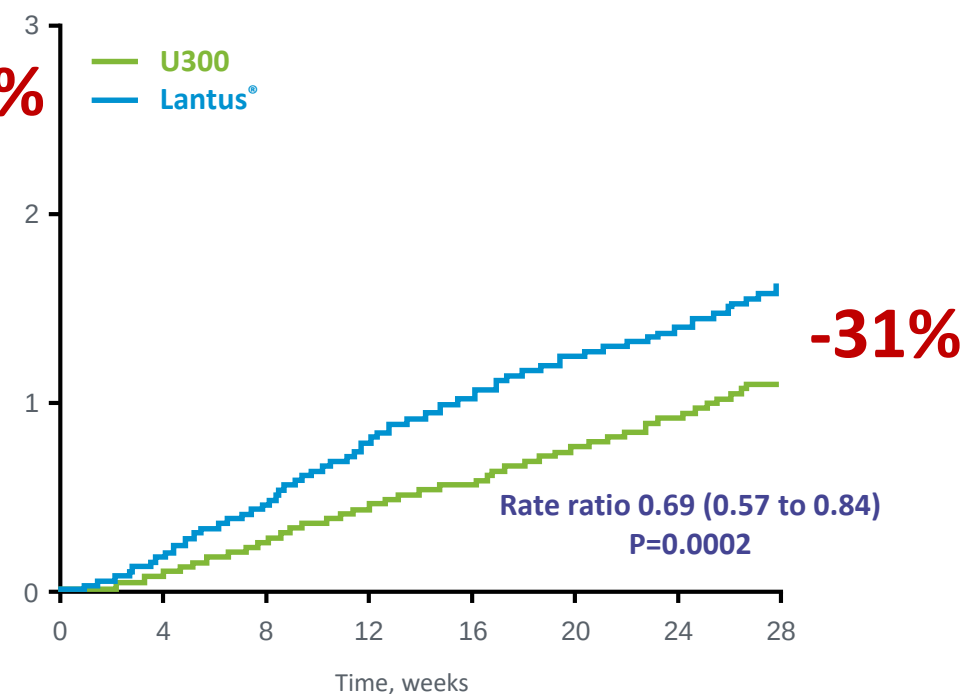
Hipoglucemia a cualquier hora (24 h)

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



Hipoglucemia nocturna (00:00–05:59 h)

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



*Confirmed events based on plasma glucose ≤ 70 mg/dL (3.9 mmol/L)

Insulina Degludec

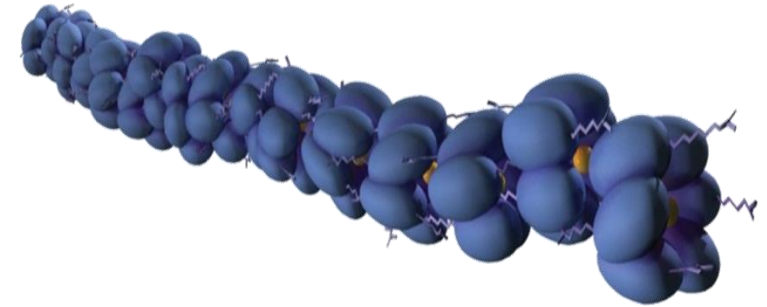
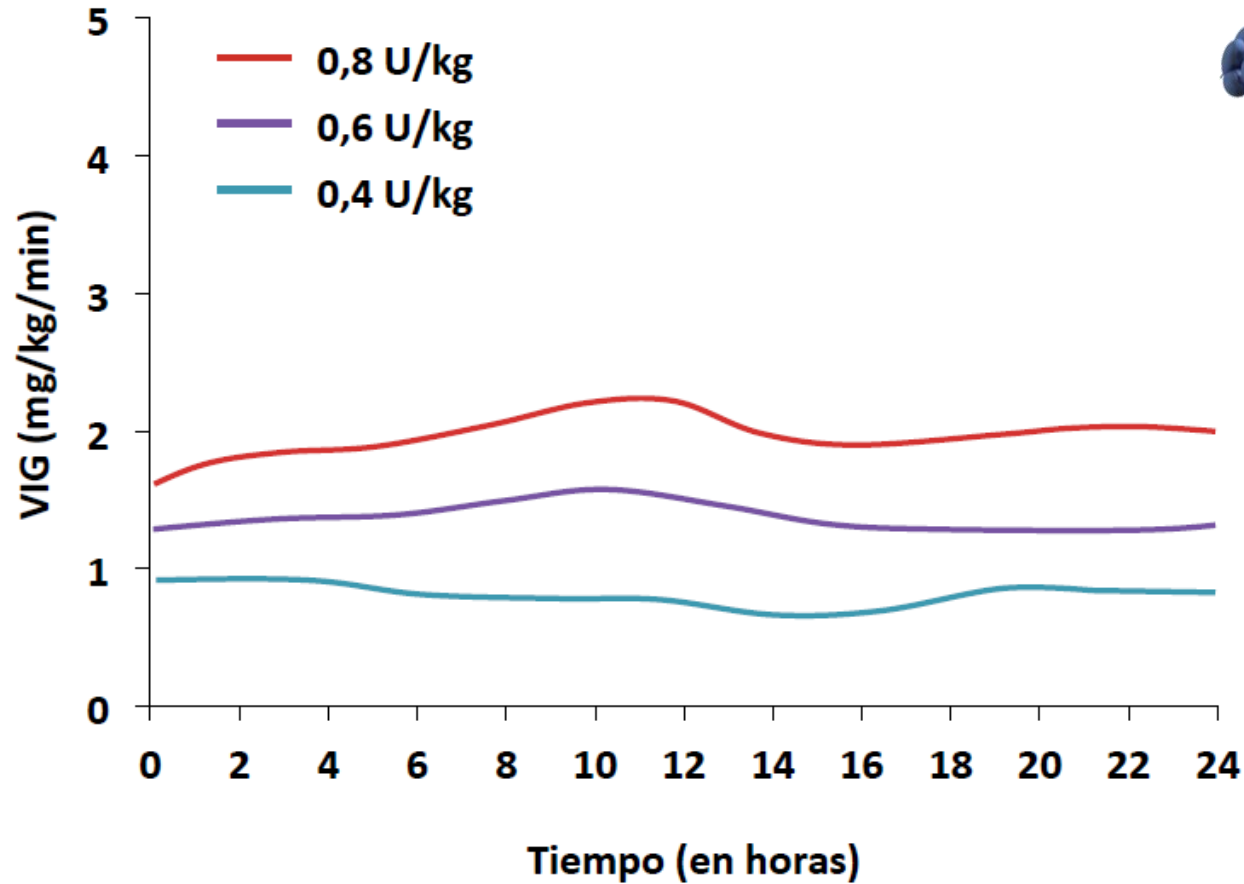
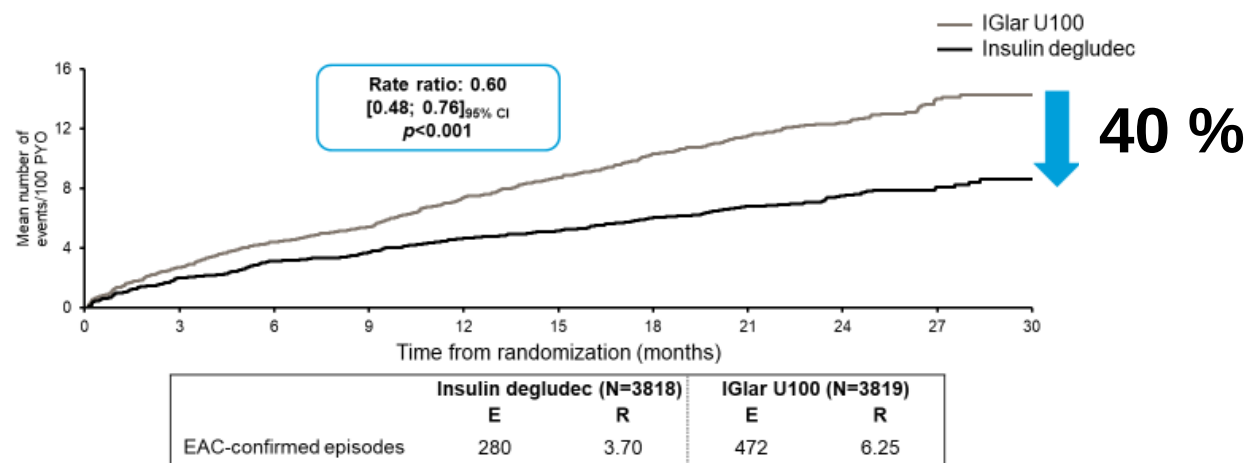


Figura 1. Perfil farmacodinámico de diferentes dosis de insulina degludec. Adaptado de Heise T, et al.^[53] VIG = *velocidad de infusión de la glucosa*

Estudio DEVOTE: Insulina Degludec vs Insulina Glargina

Reducción tasas de hipoglucemias graves y nocturnas con Degludec

Tasa de hipoglucemias graves

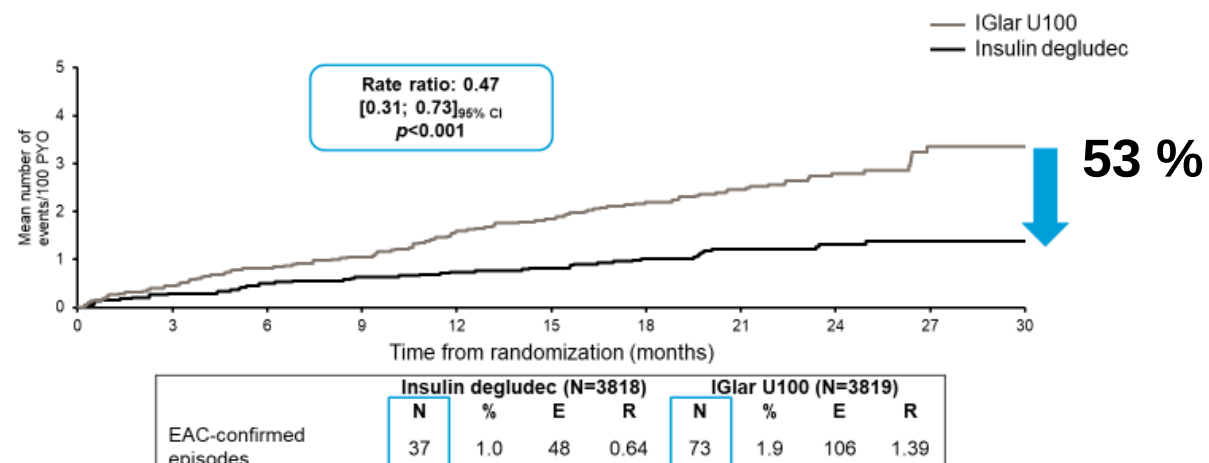


DEVOTE
DEGLUDEC CARDIOVASCULAR
OUTCOMES TRIAL

Full analysis set; Mean number of confirmed severe hypoglycemic episodes. The number of events is analyzed using a negative binomial regression model using a log link and the logarithm of the observation time (100 years) as offset
E, number of events; R, events per 100 patient-years of observation; PYO, patient-years of observation

Presented at the American Diabetes Association 77th Scientific Sessions, Session 3-CT-SY22, June 12 2017, San Diego, CA, USA

Tasa de hipoglucemias nocturnas graves

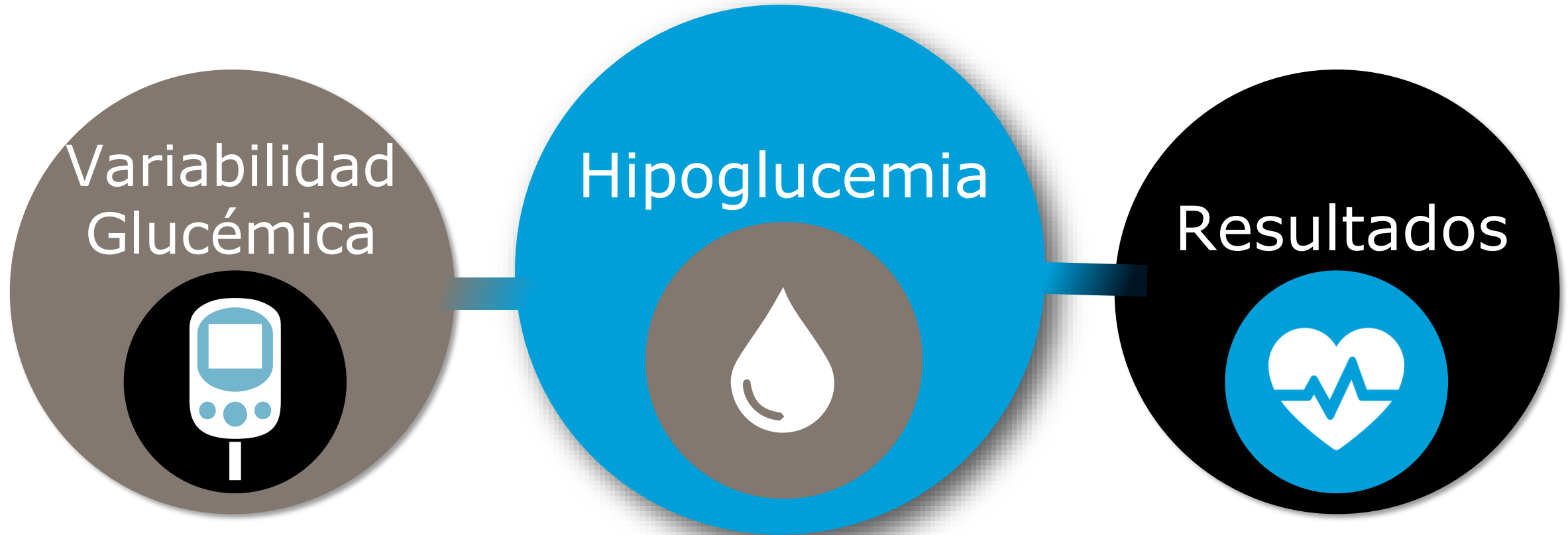


DEVOTE
DEGLUDEC CARDIOVASCULAR
OUTCOMES TRIAL

Full analysis set; Nocturnal hypoglycemia: EAC-confirmed severe hypoglycemic episode with an investigator-reported onset between 00:01 and 05:59. Mean number of nocturnal EAC-confirmed severe hypoglycemic episodes. The number of events is analyzed using a negative binomial regression model using a log link and the logarithm of the observation time (100 years) as offset

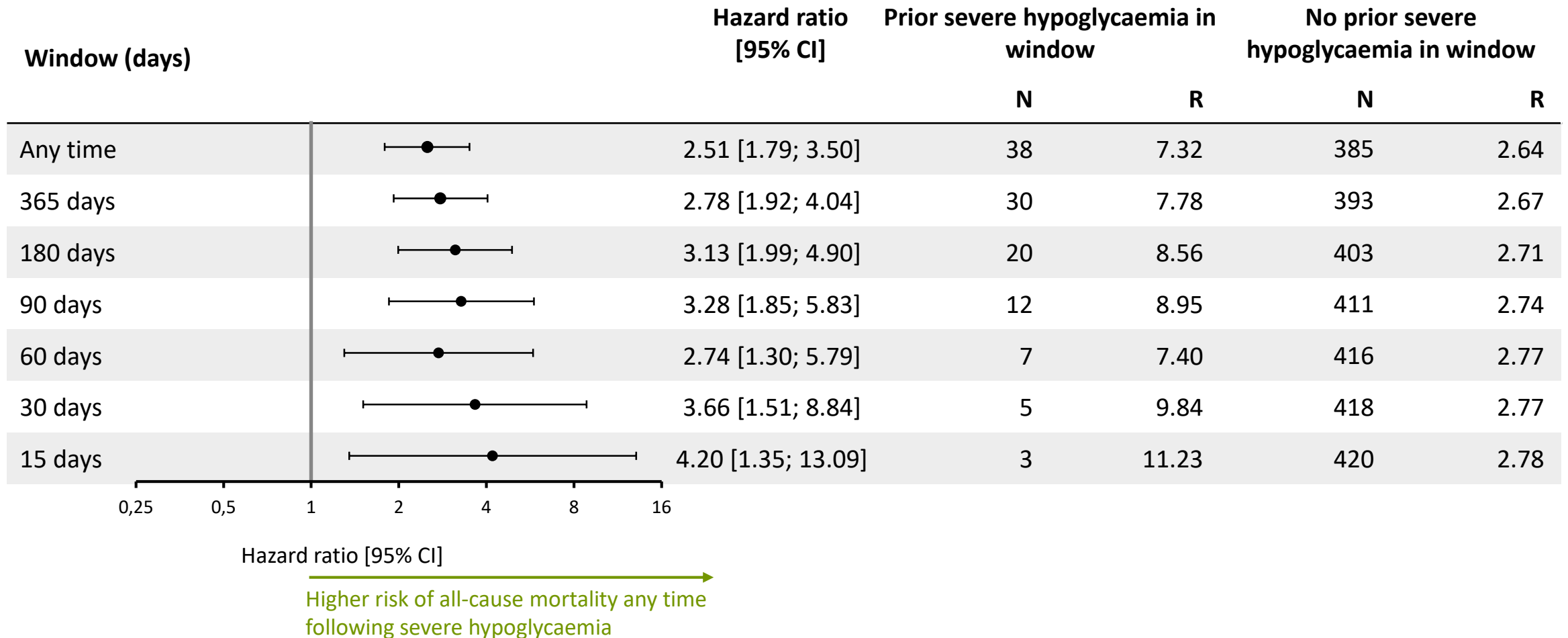
Presented at the American Diabetes Association 77th Scientific Sessions, Session 3-CT-SY22, June 12 2017, San Diego, CA, USA

Asociacion entre variabilidad glucémica, hipoglucemia y resultados



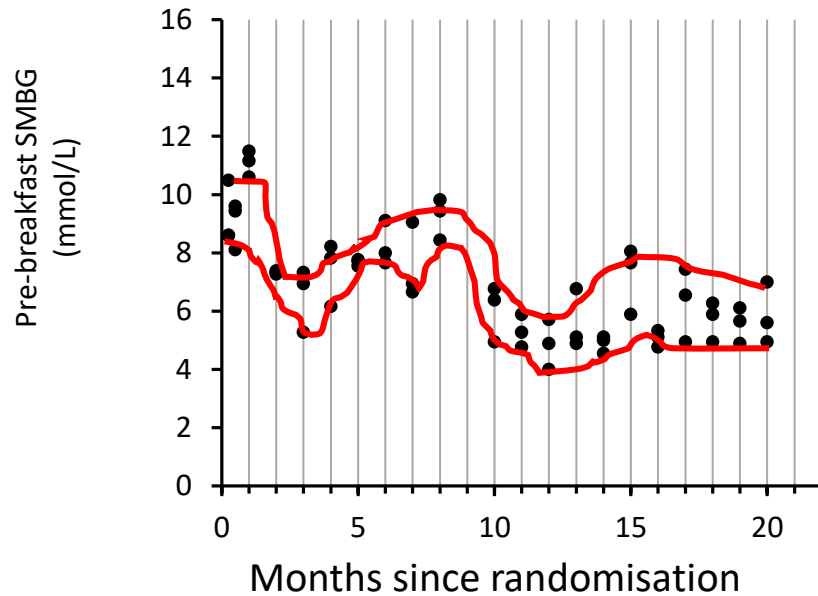
Desouza *et al. Diabetes Care* 2010;33:1389–94; Driesen *et al. J Neurosci Res* 2007;85:575–82; Mooradian. *Brain Res Brain Res Rev* 1997;23:210–8; Sanon *et al. Clin Cardiol* 2014;37:499–504; Dhalla *et al. J Hypertens* 2000;18:655–73

Riesgo de mortalidad por todas las causas tras una hipoglucemia grave por periodo de tiempo

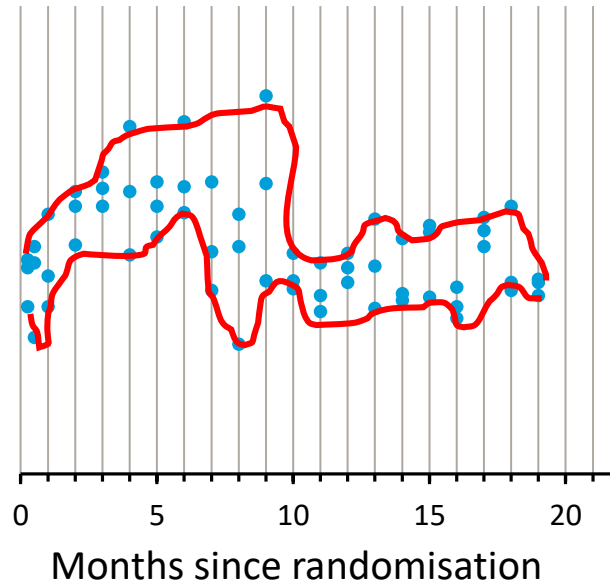


Pacientes con baja, media y alta variabilidad día-a-día

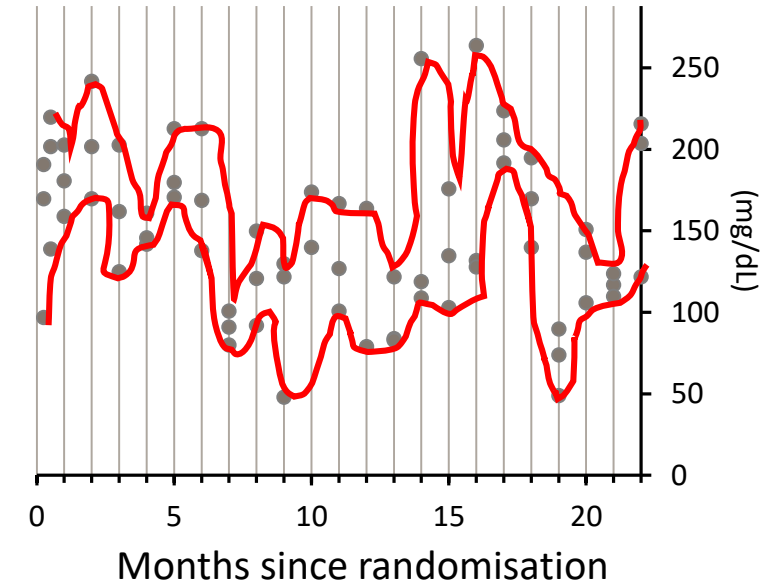
**Paciente con
baja variabilidad**



**Paciente con
variabilidad media**

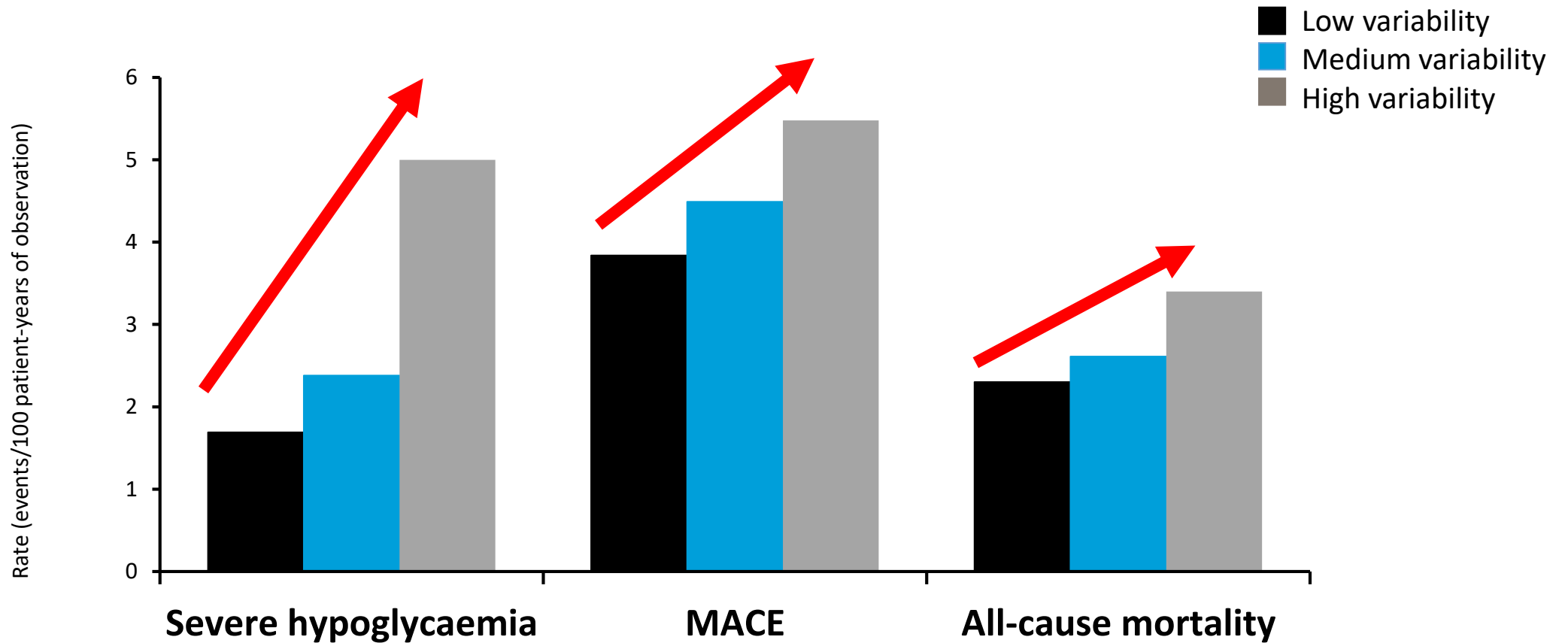


**Paciente con alta
variabilidad**



Representative fasting SMBG profiles from three separate DEVOTE patients

Resultados según tercillos de variabilidad



MACE, major adverse cardiovascular events

Datos de vida real (España)



2016, 63(4), 411-412

Letter to the Editor

Insulin degludec: The new standard long acting insulin analogue for people with type 1 diabetes?

Agustín Ángel Merchante-Alfaro^{1), 2)},
Susana Pérez-Naranjo¹⁾, Pablo Abellán-Galiana^{1), 3)},
Olalla Rubio-Puchol¹⁾

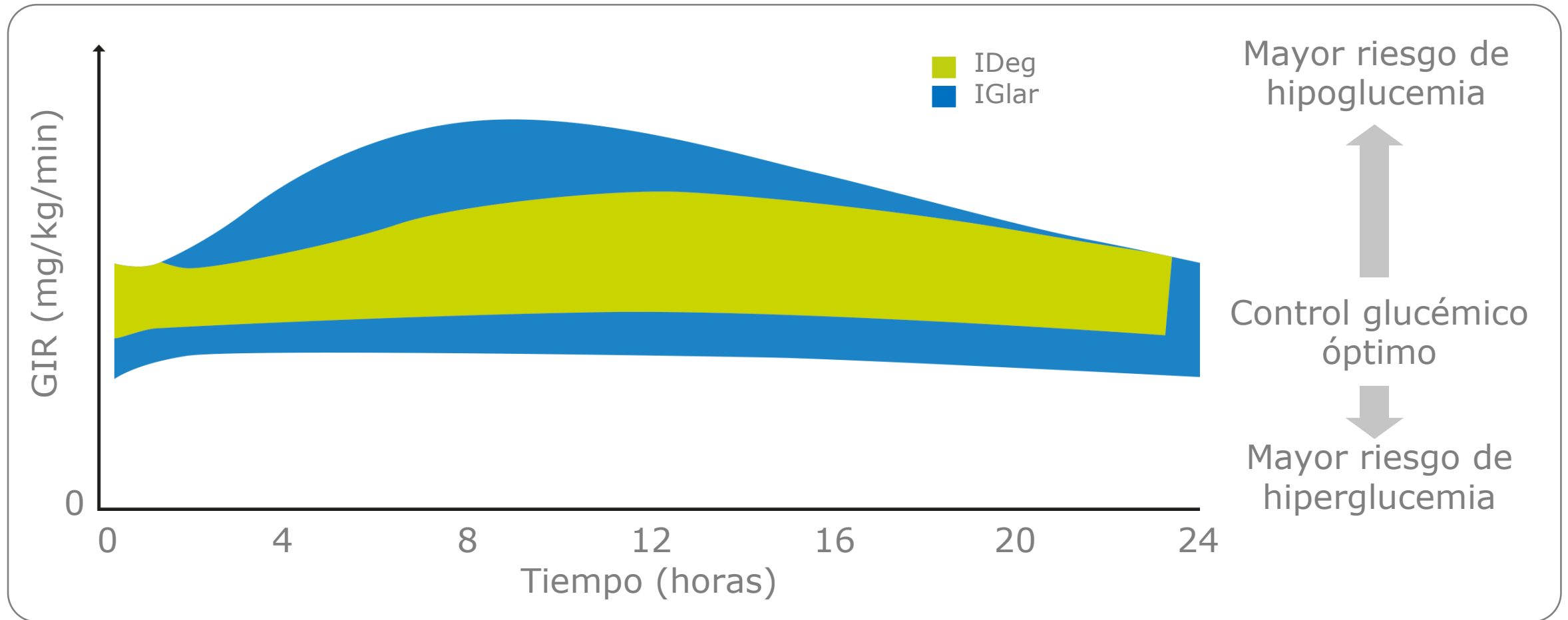
Departament of Endocrinology and
Nutrition. University Hospital of Castellón

- Menos Hipoglucemias
- Flexibilidad fin semana
- Mejor control antes de la cena
- Menos variabilidad: menos correcciones de rápida
- Tres primeros días hiperglucemia
- Necesidad de corregir dosis de rápida

INSULINAS EN EL TRATAMIENTO DE LA DM2

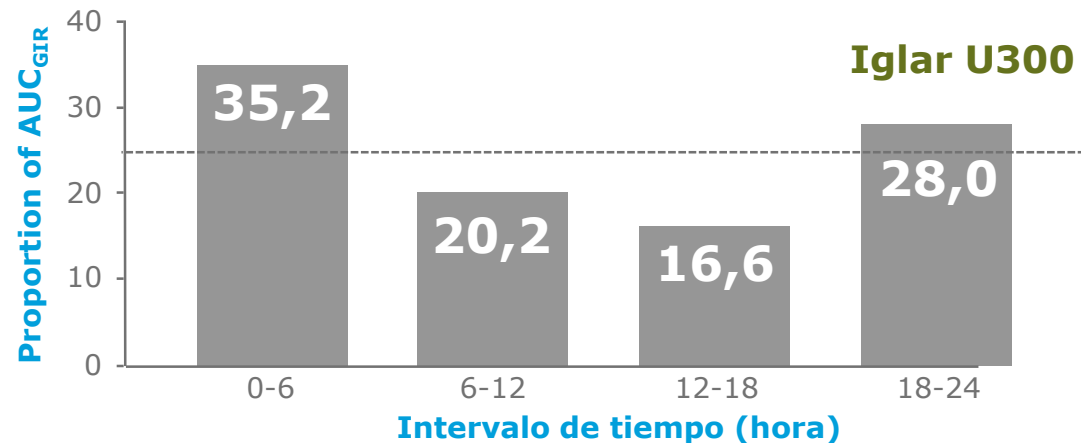
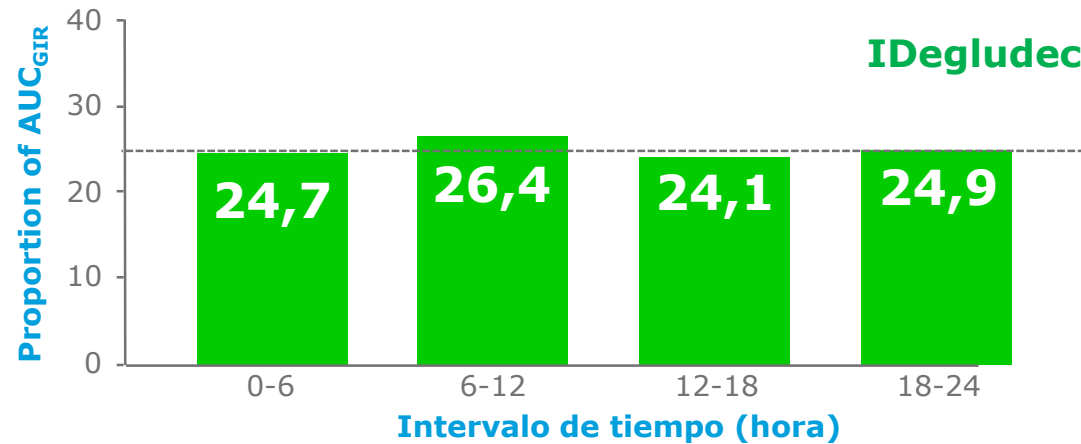
Análogos basales en DM

Variabilidad 4 veces menor con degludec vs glargina



Insulina Degludec es menos variable respecto a glargina U300

Efecto reductor de glucosa en intervalos de 6 horas



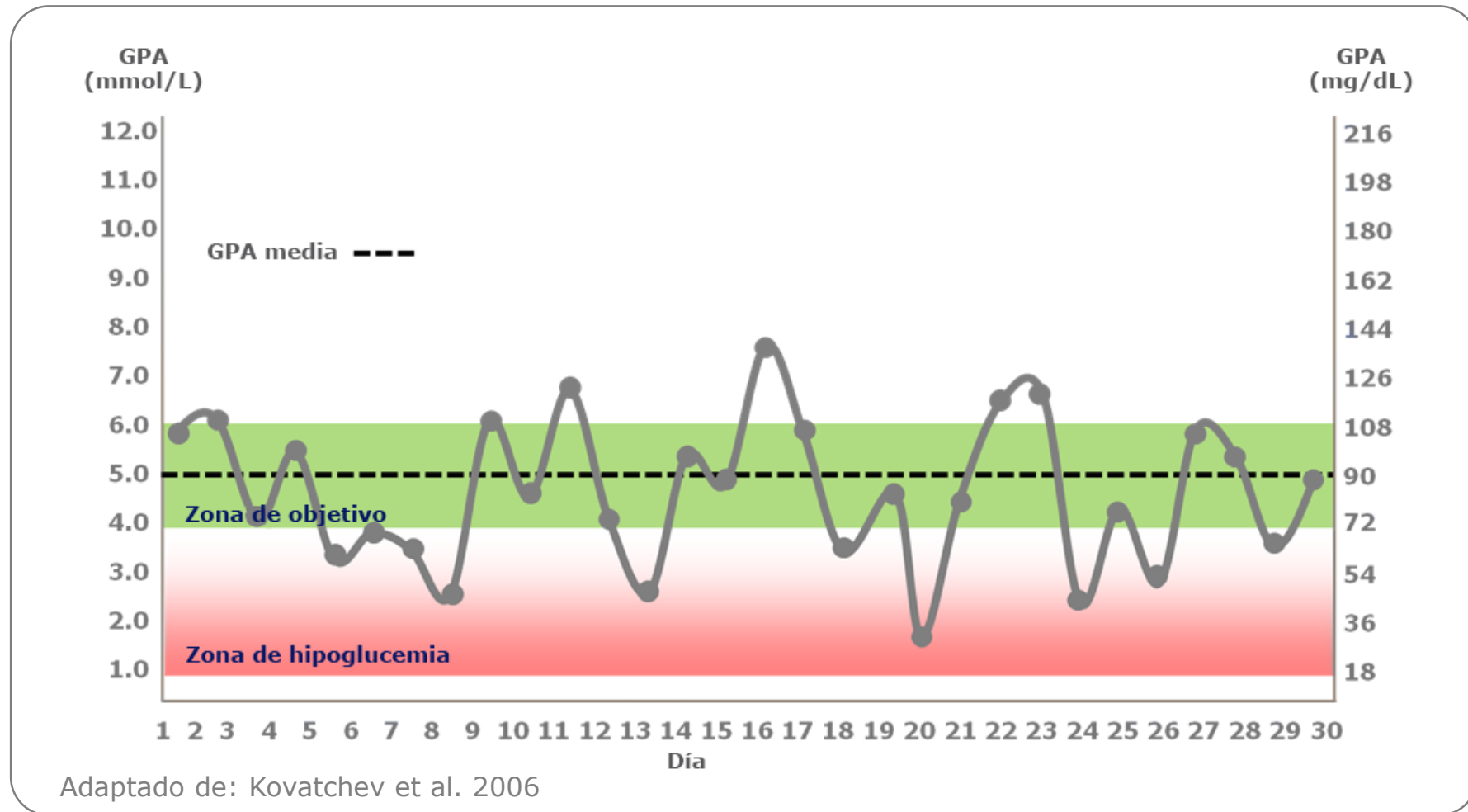
Relación estimada Iglar U300/Ideg: 0,70,
IC 95%: 0,61-0,80; $p < 0,0001$

AUC, área bajo la curva; GIR, tasa de infusión de glucosa

1. Heise et al (2017). Insuliin degludec: Lower day-to-day and within-day variability in pharmacodynamic response compared with insulin glargine 300 U/mL in type 1 diabetes. Diabetes Obesidad&Metabolism 2017;19:1032-1039

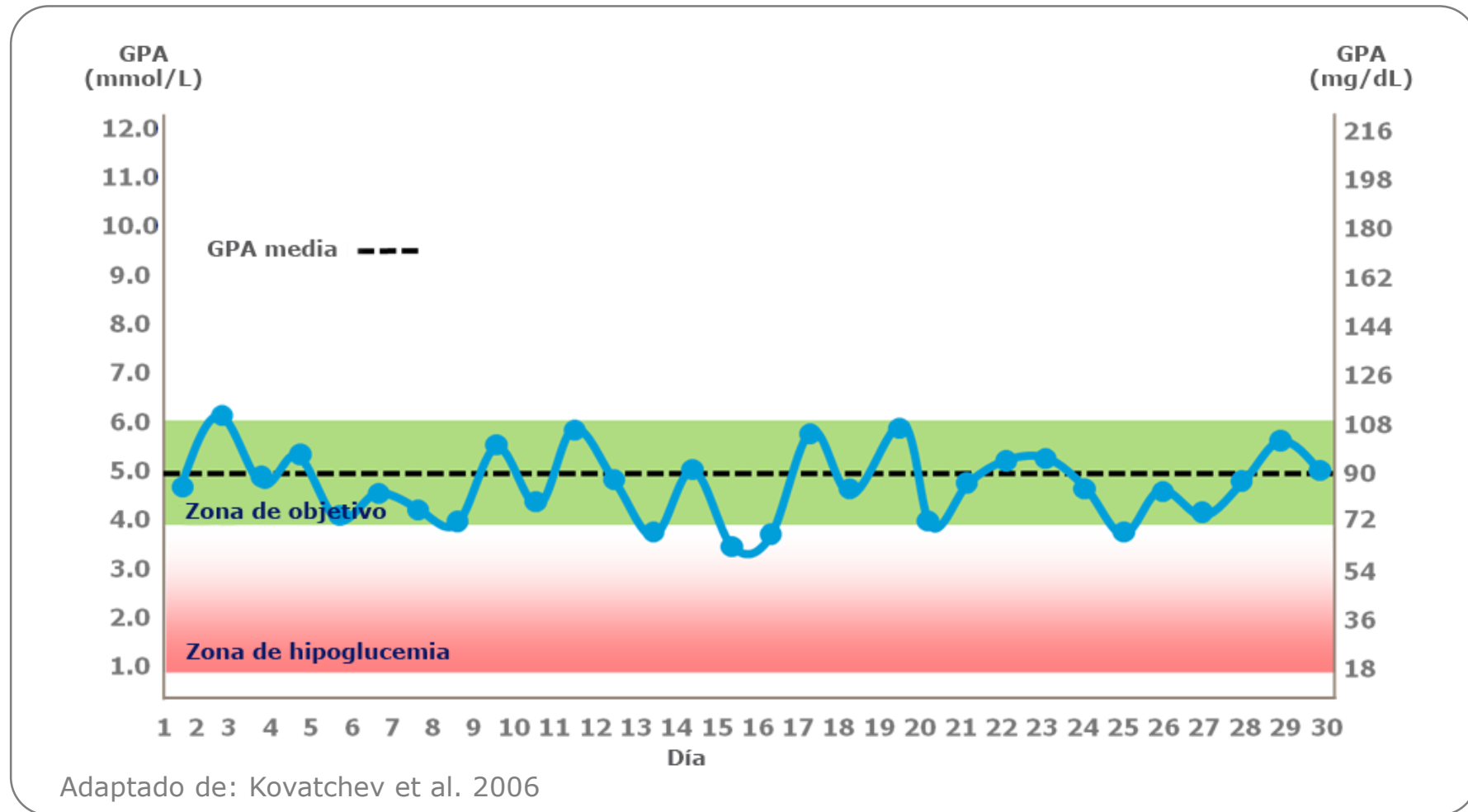
INSULINAS EN EL TRATAMIENTO DE LA DM2

Variabilidad glucemia y riesgo de hipoglucemia



INSULINAS EN EL TRATAMIENTO DE LA DM2

Variabilidad glucemia y riesgo de hipoglucemia





Cambio entre glargina U100 y glargina U300

- ◆ **Unidad a unidad**
- ◆ ***Pueden ser necesarias dosis más altas de Gla 300 U (10-18%) para conseguir niveles adecuados de glucemia***

Flexibilidad: 3 h (ventana 21-27 h)

Cambio de otras insulinas basales a glargina 300 U

- ◆ **De insulina basal 1 vez/día a Gla 300 U 1 vez/día:**
 - Unidad en unidad en función de la dosis de insulina basal previa
- ◆ **De insulina basal 2 veces/día a Gla 300 U 1 vez/día:**
 - Se recomienda reducir un 20% de la dosis

Dosificación de Insulina Degludec

Cambio desde otras insulinas

- **Una dosis de glargina U100**
 - ✓ HbA1c > 7 %: Misma dosis
 - ✓ HbA1c < 7 %: Reducir 10%
- **Dos dosis de insulina basal previa o una o dos de Levemir**
 - ✓ HbA1c > 7 %: Reducir 20 %
 - ✓ HbA1c < 7 %: Reducir 30 %
- **Flexibilidad: 16 h (Ventana 8-40 h !!!)**

Indice

1. Introducción: Objetivo de la insulinización. Por qué ? Cuándo ?

2. Inicio de Insulinización

3. Insulinas Basales

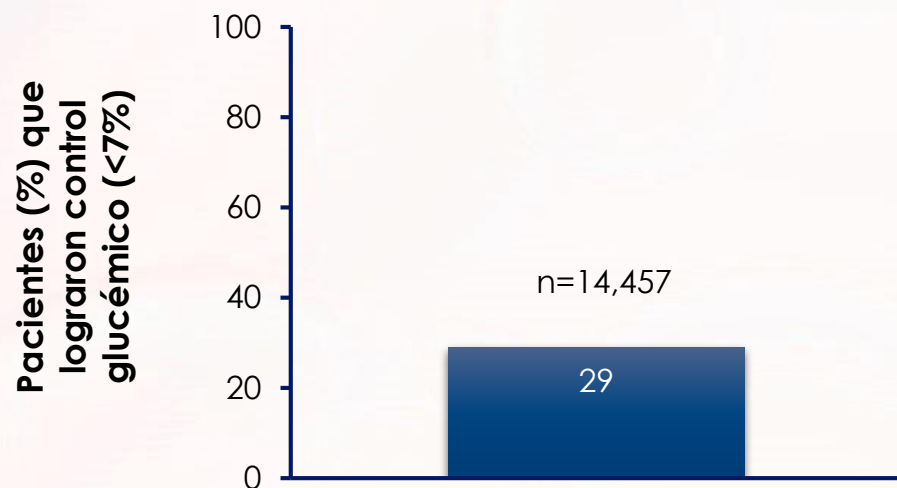
4. Intensificación de la Insulina Basal

Caso 3. Fallo de insulina basal

- Varón de 58 años, P: 96, IMC:31 kg/m², DM2 hace 10 años, tto actual MF 1 g/12 h, Sitagliptina 50 mg/24 h, RPG 2 mg antes comidas, Glargina 54 U antes desayuno. Glucemia basal 156 mg/dl, HbA1c: 8.8%. Actitud a seguir:
- A) Cambiaría Lantus a la noche, y subiría a 58 U
- C) Cambiaría Sitagliptina por un Ar-GLP1 y matendría Lantus
- D) Indicaría controles 2 h después de cada comida, con controles de 2 semanas tomaría la decisión
- E) Añadiría 5 U de insulina rápida antes de las 3 comidas (basal-bolus)
- F) Añadiría un iSGLT2 (glucosúrico)

Intensificación Post-Insulinización Basal

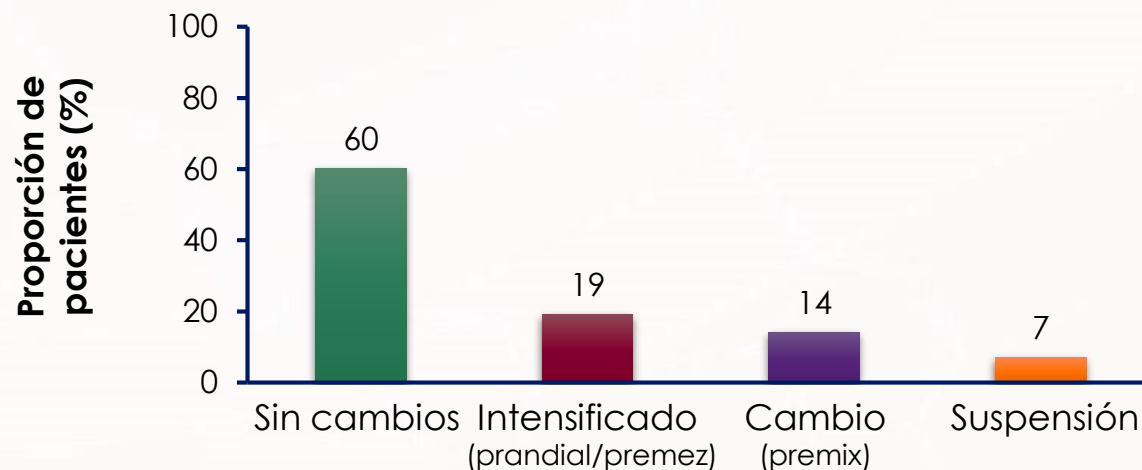
Pacientes con HbA_{1c} <7% con insulinización basal en USA¹



HbA _{1c} basal	8.6%
Seguimiento	2 años

Cambio en régimen insulina basal en UK²

3-años seguimiento de pacientes con insulina basal
(n=3,185)



HbA _{1c} al cambiar de tratamiento	N/A	9.2/9.3%	9.5%	8.0%
HbA _{1c} 3 años	8.1%	8.6/8.7%	8.5%	7.9%

N/A, no aplica

1. Curtis & Lage. *J Med Econ*. 2014;17:21–31.

2. Blak et al. *Diabet Med*. 2012;29:e13–20.



**Inicio del
viaje**



START BASAL (Long-Acting Insulin)

A1C < 8%

TDD 0.1–0.2 U/kg

A1C > 8%

TDD 0.2–0.3 U/kg

Insulin titration every 2–3 days to reach glycemic goal:

- Fixed regimen: Increase TDD by 2 U
- Adjustable regimen:
 - FBG > 180 mg/dL: add 20% of TDD
 - FBG 140–180 mg/dL: add 10% of TDD
 - FBG 110–139 mg/dL: add 1 unit
- If hypoglycemia, reduce TDD by:
 - BG < 70 mg/dL: 10% – 20%
 - BG < 40 mg/dL: 20% – 40%

Consider discontinuing or reducing sulfonylurea after starting basal insulin (basal analogs preferred to NPH)

INTENSIFY (Prandial Control)

Add GLP-1 RA
Or SGLT-2i
Or DPP-4i

Add Prandial Insulin

Basal Plus 1, Plus 2, Plus 3

Basal Bolus

- Begin prandial insulin before largest meal
- If not at goal, progress to injections before 2 or 3 meals

- Start: 10% of basal dose or 5 units

- Begin prandial insulin before each meal
- 50% Basal / 50% Prandial TDD 0.3–0.5 U/kg

- Start: 50% of TDD in three doses before meals

Glycemic Control Not at Goal*

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)

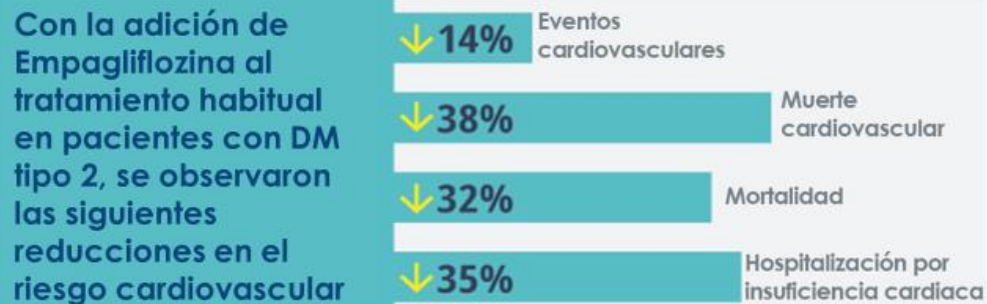
Start: Divide current basal dose into $\frac{2}{3}$ AM, $\frac{1}{3}$ PM or $\frac{1}{2}$ AM, $\frac{1}{2}$ PM

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%

Empagliflozina, Resultados Cardiovasculares y Mortalidad en Diabetes Tipo 2

Bernard Zinman, M.D., Christoph Wanner, M.D., John M. Lachin, Sc.D., David Fitchett, M.D., Erich Blumenthal, Ph.D., Stefan Hantel, Ph.D., Michaela Mattheus, Dipl. Biometrie, Theresa Devins, Dr.P.H., Odd Erik Johansen, M.D., Ph.D., Hans J. Woerle, M.D., Uli C. Broedl, M.D., and Silvio E. Inzucchi, M.D., for the EMPA-REG OUTCOME Investigators



This article was published on September 17, 2015, at NEJM.org

Liraglutida y resultados cardiovasculares en la diabetes tipo 2

Análisis de sensibilidad coherente

	Hazard ratio (IC 95%)	p	Liraglutida			Placebo		
			N	%	R	N	%	R
Nº pacientes			4.668	100,0		4.672	100,0	
Muerte por causa CV	0,78 (0,66; 0,93)	0,007	219	4,7	1,2	278	6,0	1,6
IM no mortal	0,88 (0,75; 1,03)	0,11	281	6,0	1,6	317	6,8	1,8
Ictus no mortal	0,89 (0,72; 1,11)	0,30	159	3,4	0,9	177	3,8	1,0

0.5 1 1.5

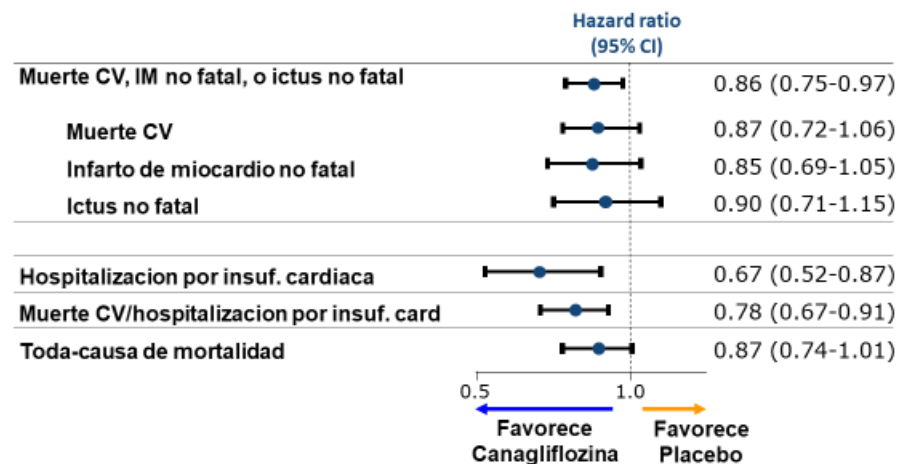
Hazard ratio (IC 95%)

A favor de Liraglutida A favor de Placebo

Los hazard ratio y los valores p se estimaron mediante el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox con el tratamiento como covariable. %, porcentaje del grupo; CI, intervalo de confianza; CV, cardiovascular; HR, hazard ratio; N, número de pacientes; R, tasa de incidencia por 100 pacientes-años de observación.

Marso SP et al. *N Engl J Med* 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.

CANVAS: Canagliflozina, resultados cardiovasculares y mortalidad en DM tipo 2



Combinación de Insulina Basal con ArGLP-1



Estudio Multicéntrico Comunidad Valenciana Insulina + Liraglutide (n=112)

- Hospital General Universitario de Valencia
- Hospital General Universitario de Castellón
- Hospital Lluís Alcanyís de Xàtiva

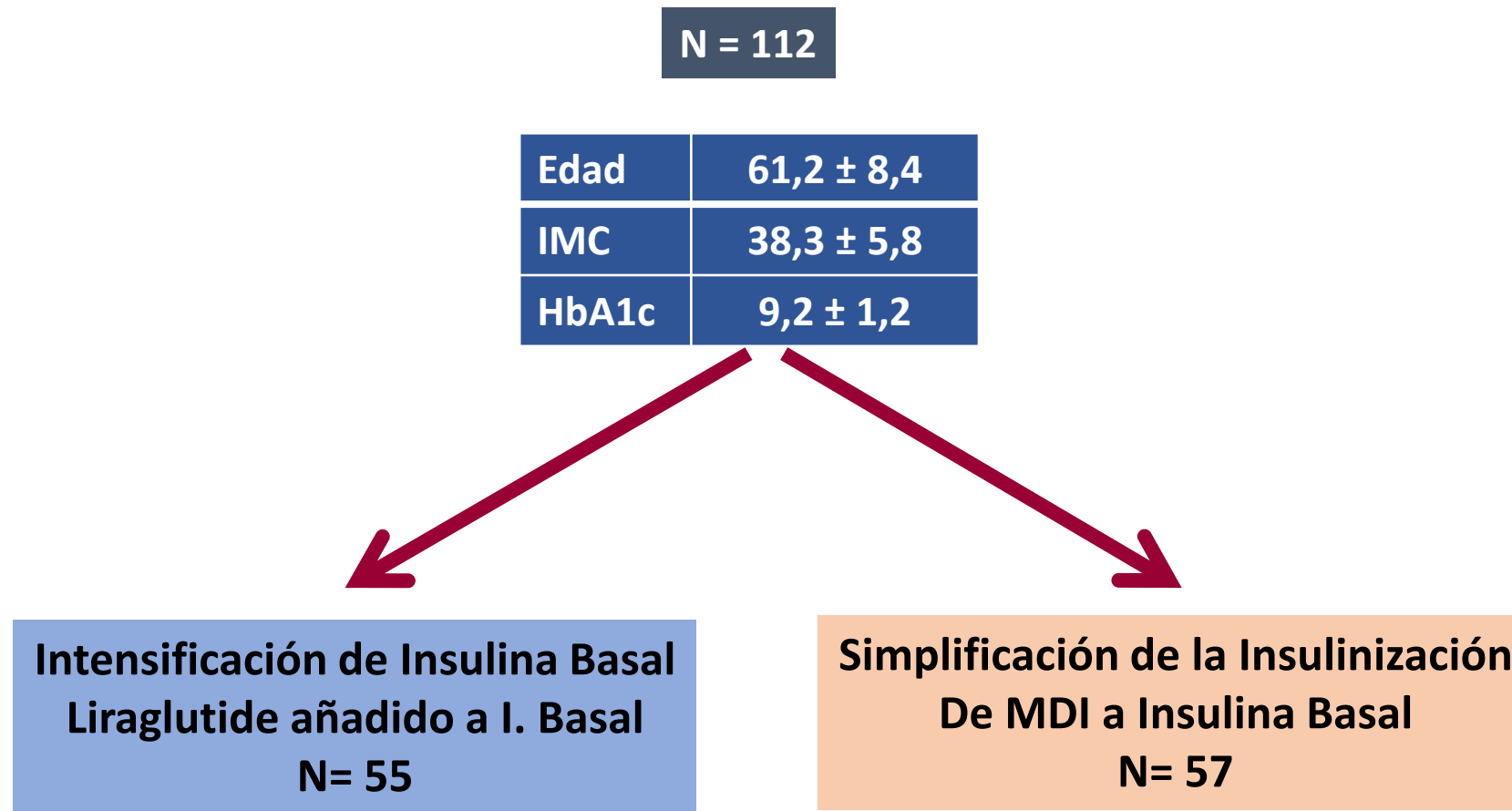
“Liraglutide Added to Insulin: Beyond the Intensification of Basal Insulin”

A. Merchante, P. Abellán, R. Casañ et al. Diabetes 2015; 64 (suppl 1): A298



“Marcha Atrás en la Insulinización Avanzada tras adición de Liraglutide”

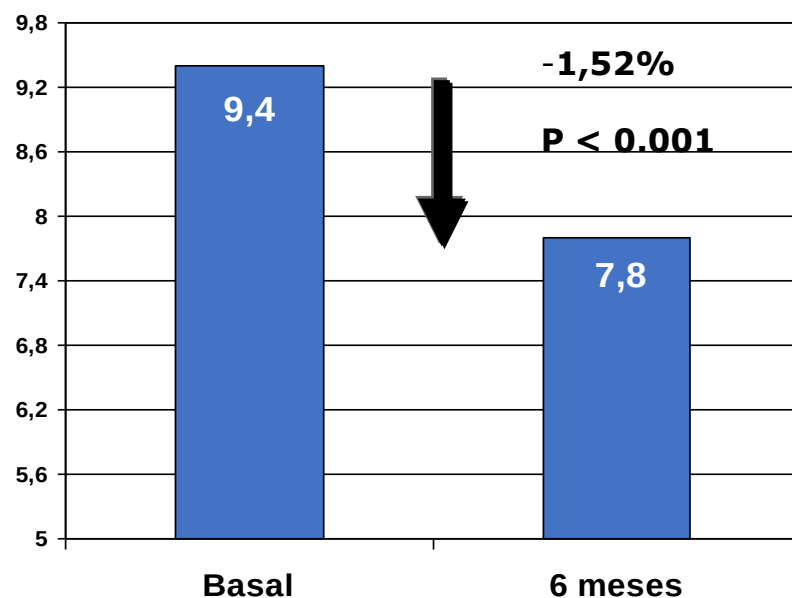




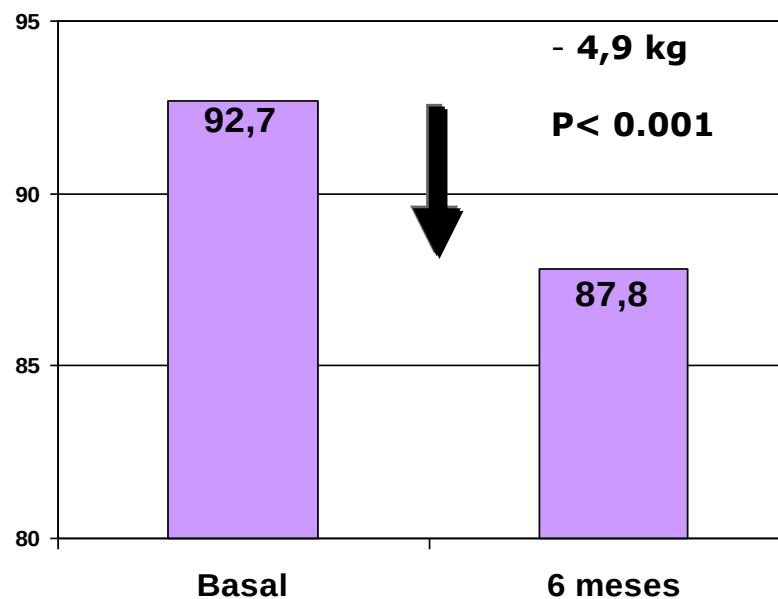
Intensificación de Basal con + AGLP1 (6 meses)

n= 55 (22M/34F), Edad: 62,4 años, IMC: 36,4 kg/m², IDPP4 80%

HbA1c (%)



Peso (kg)



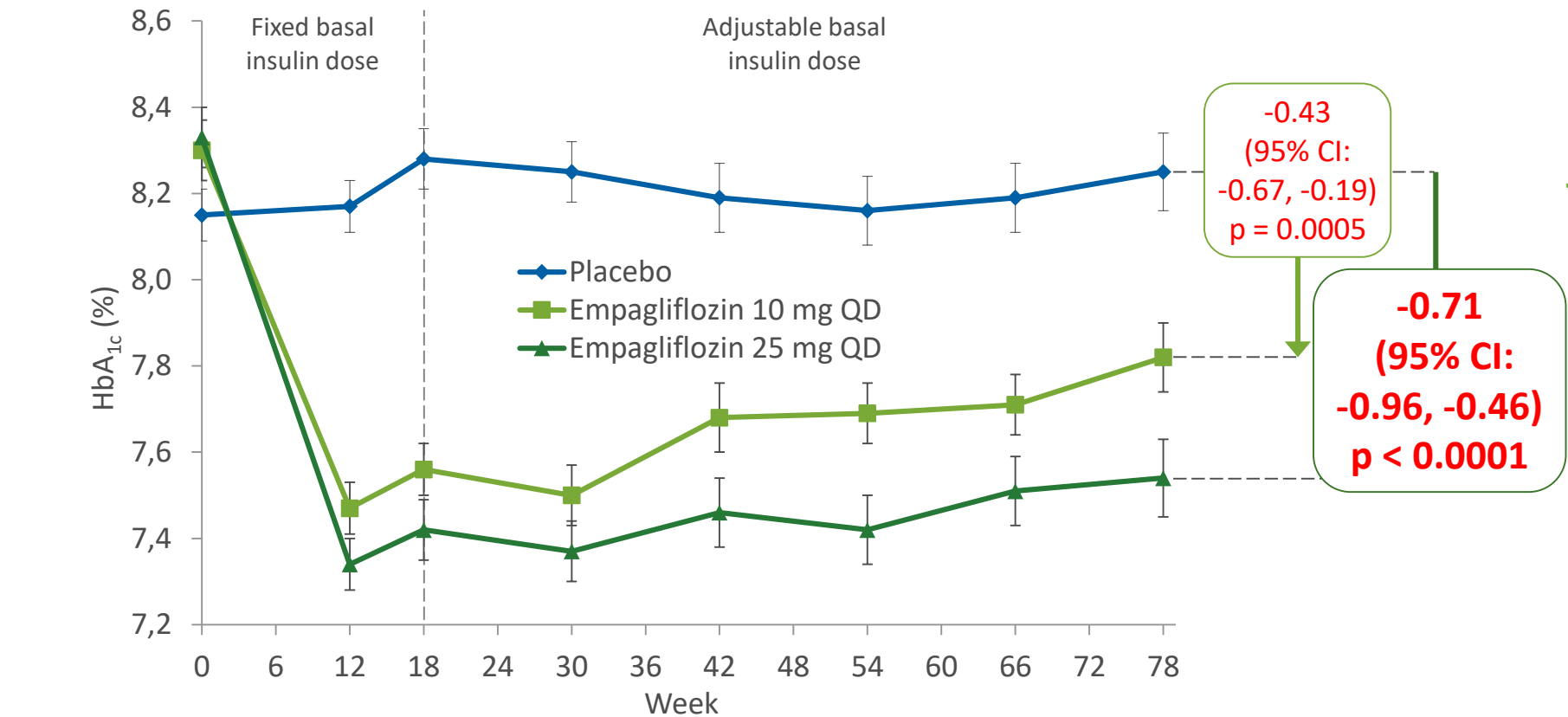
Reducción de dosis insulina basal media: - 18 UI

Retirada de insulina: n = 14 (25%)

78-week study with empagliflozin as add-on to long-acting insulin

Change in HbA_{1c} over time to Week 78

EMPA-REG BASAL™: study 1245.33

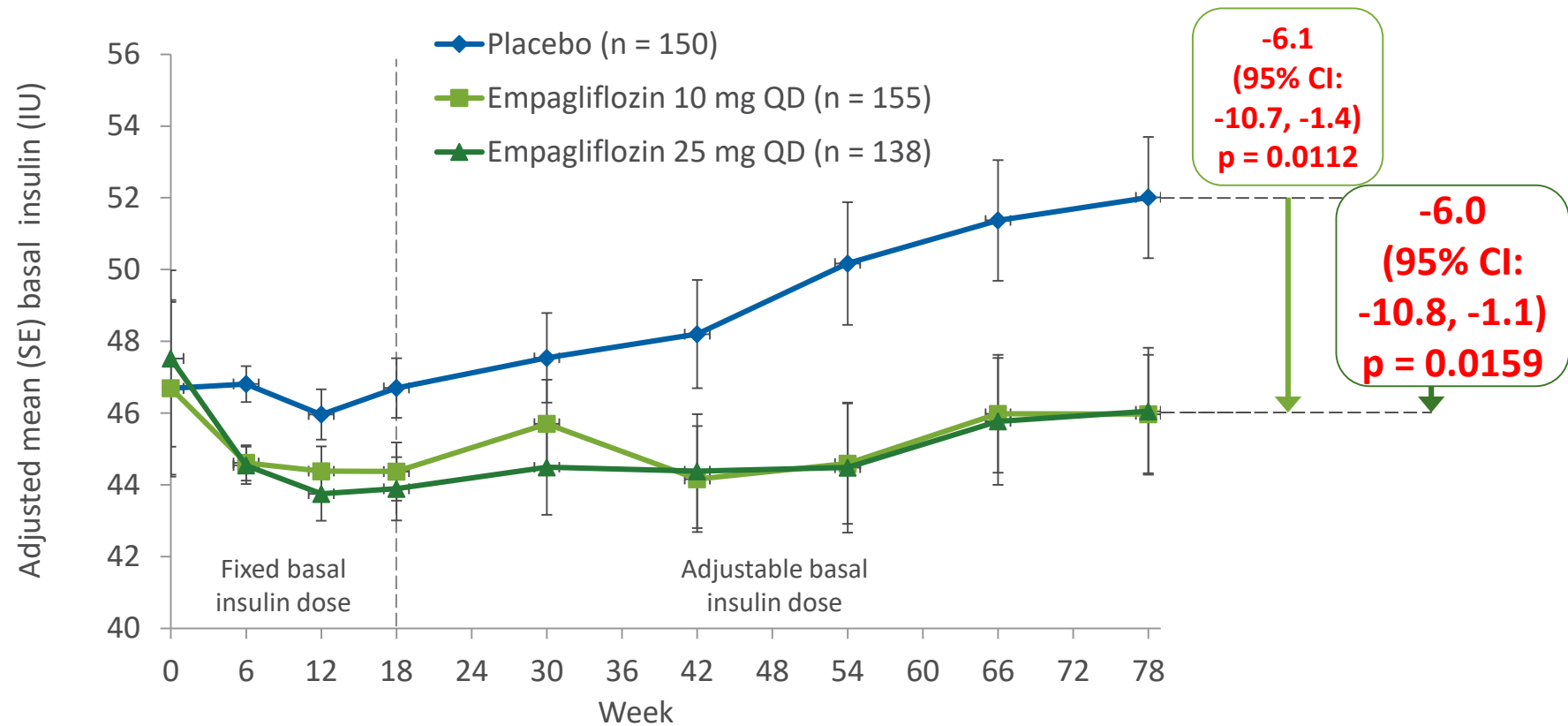


N/Week	BL	12	18	30	42	54	66	78
Placebo	156	129	141	132	119	113	105	98
EMPA 10 mg	160	132	148	137	123	121	115	114
EMPA 25 mg	137	120	123	114	110	107	98	96

BL, baseline; CI, confidence interval; EMPA, empagliflozin; HbA_{1c}, glycosylated haemoglobin; QD, once daily.
MMRM, FAS (OC-78).
Rosenstock J, et al. *Diabetes*. 2013(suppl 1):(P1102). [Data on file](#).

78-week study with empagliflozin as add-on to long-acting insulin

Change in basal insulin dose over time

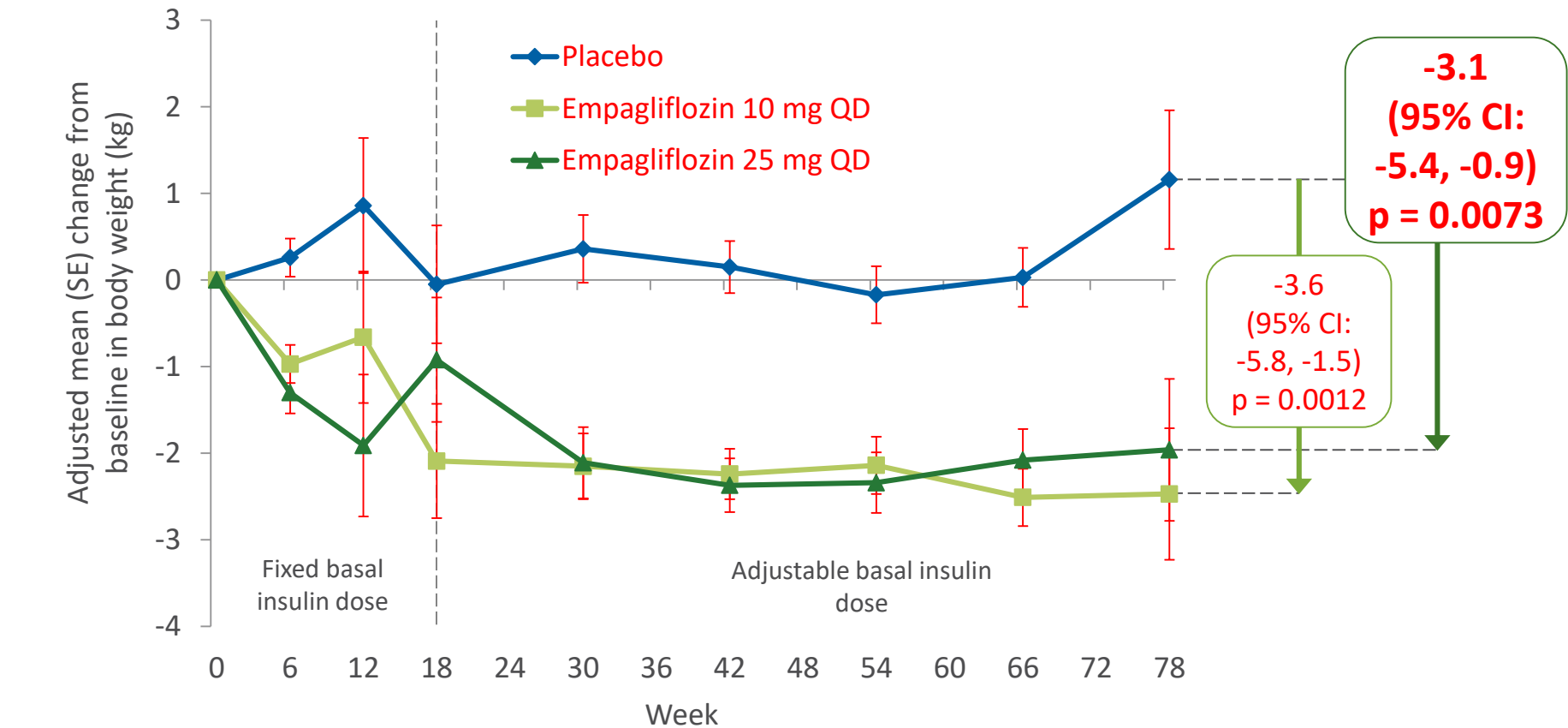


N/Week	BL	6	12	18	30	42	54	66	78
78	150	150	146	140	130	120	112	105	102
EMPA 10 mg	155	155	151	146	133	126	122	117	115
EMPA 25 mg	138	138	126	121	116	111	104	98	96

BL, baseline; CI, confidence interval; EMPA, empagliflozin; IU, international unit; QD, once daily; SE, standard error.
MMRM. FAS (OC-78).
Rosenstock J, et al. *Diabetes*. 2013(suppl 1):(P1102). [Data on file](#).

78-week study with empagliflozin as add-on to long-acting insulin

Change in body weight from baseline over time



N/Week	BL	6	12	18	30	42	54	66	78
Placebo	160	160	145	141	133	120	114	105	100
EMPA 10 mg	164	163	152	148	136	123	120	114	113
EMPA 25 mg	144	143	133	125	117	111	106	97	96

BL, baseline; CI, confidence interval; EMPA, empagliflozin; QD, once daily; SE, standard error.
MMRM. FAS (OC). [Data on file](#).

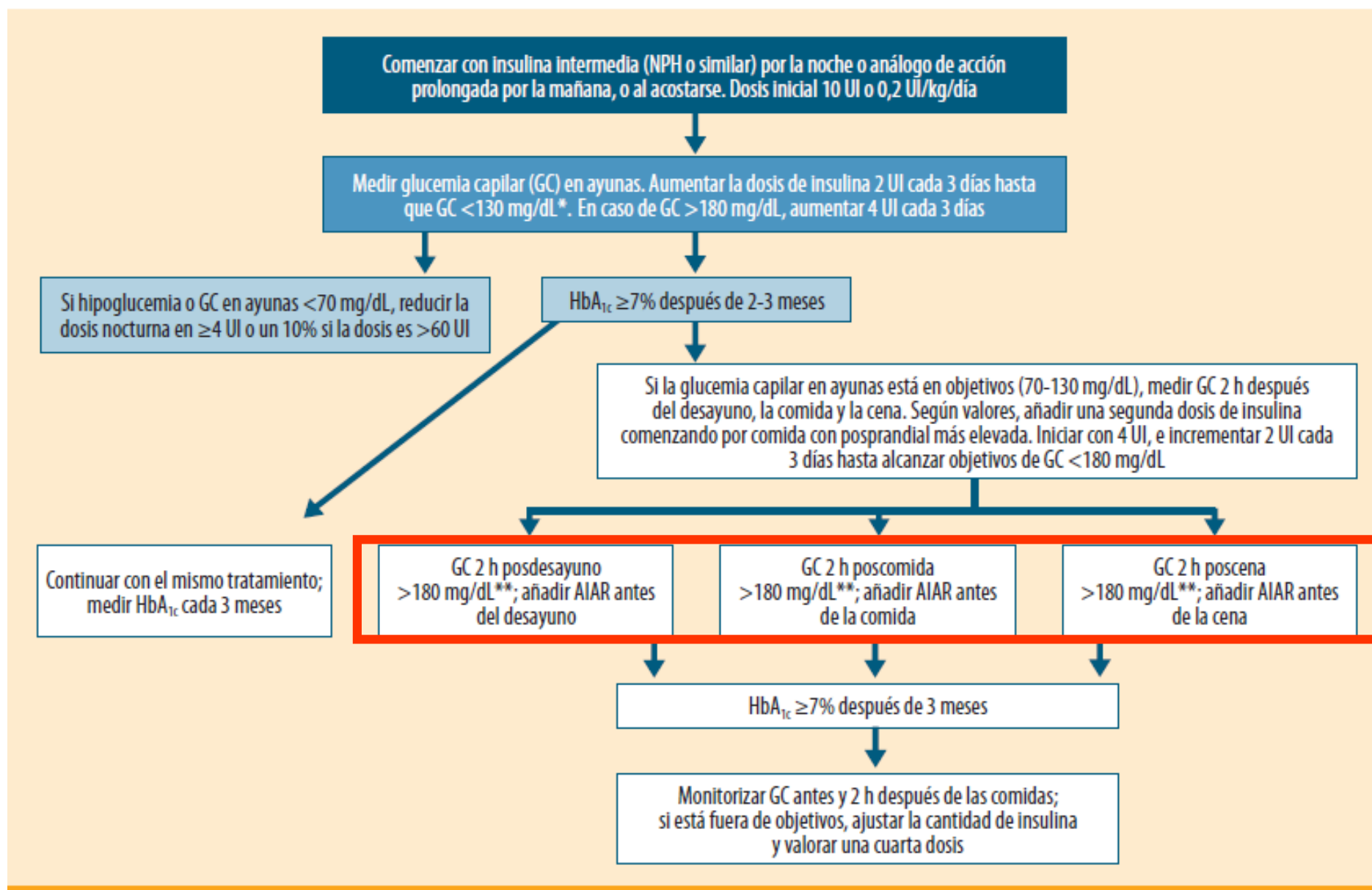


Figura 2. Algoritmo de inicio y ajuste del tratamiento insulínico para pacientes con diabetes tipo 2. Modificado del algoritmo de la ADA/EASD 2009⁵.

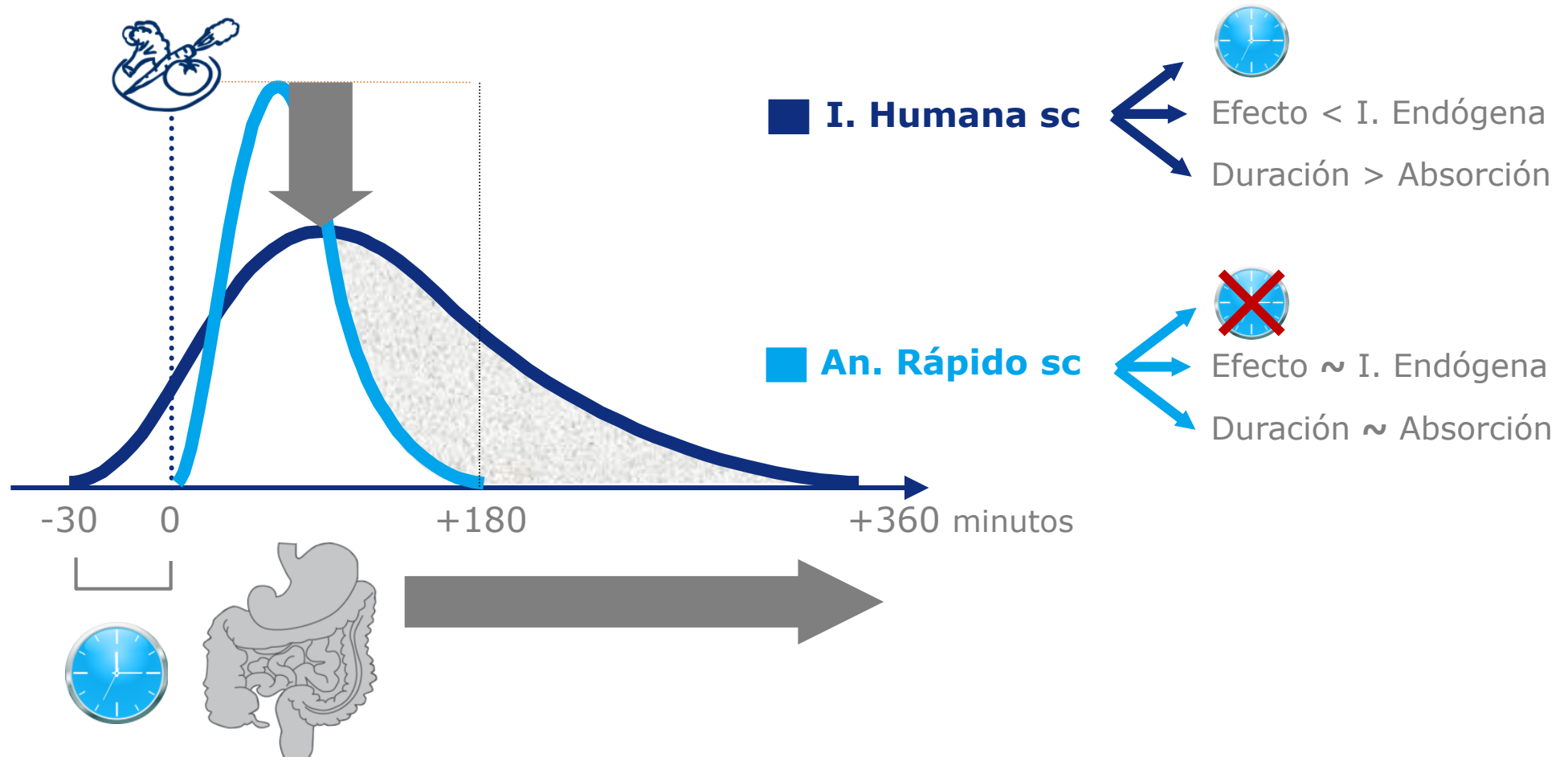
GC: glucemia capilar; AIAR: análogo de insulina de acción rápida. *El objetivo para la glucemia basal en numerosos trabajos es <110 mg/dL^{11,12}.

**El tratamiento con un AIAR se recomienda si la GC a las 2 h después de las comidas es >180 mg/dL, siendo el objetivo que alcanzar una GC <140 mg/dL.

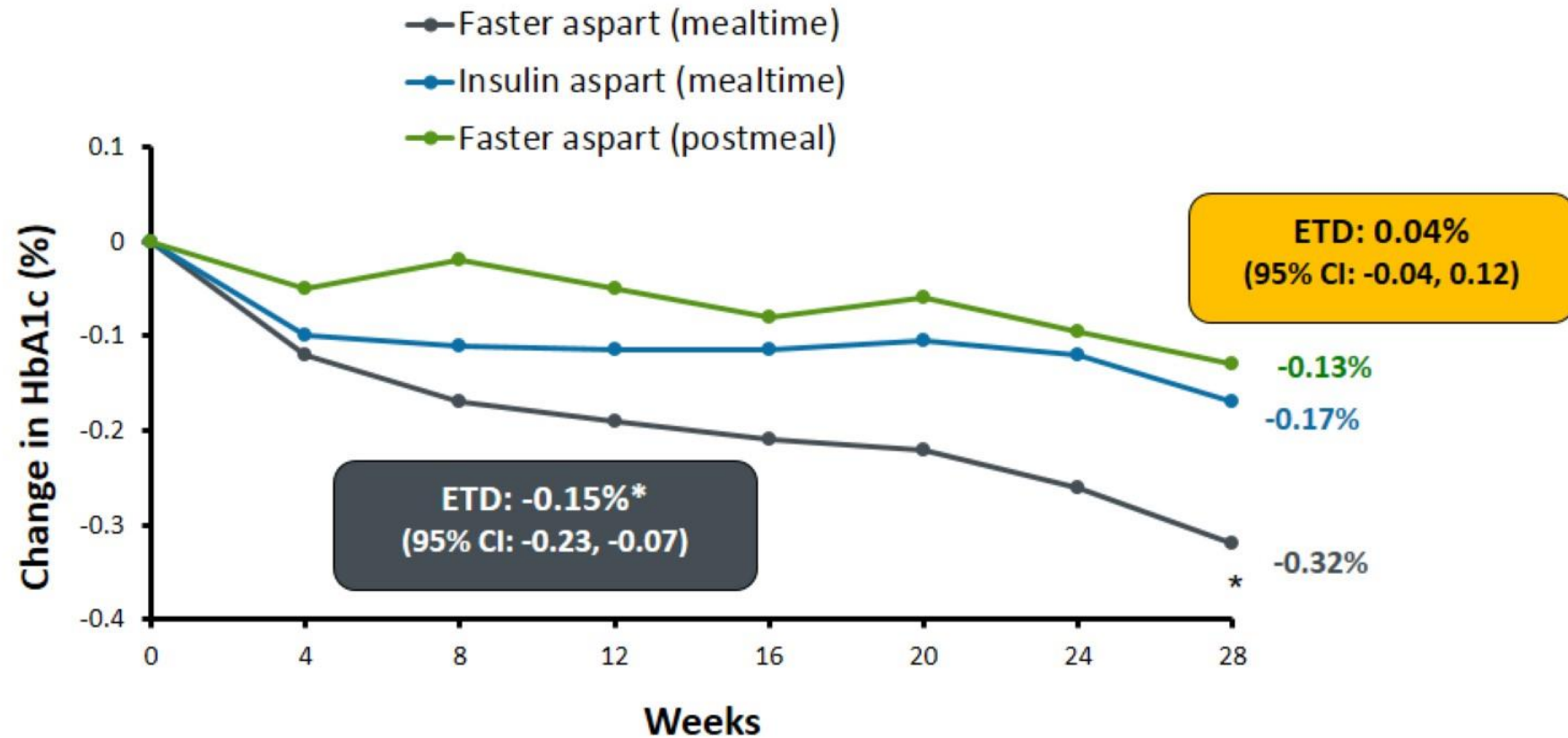
INSULINAS EN EL TRATAMIENTO DE LA DM2

Tipos de insulina según su perfil de acción

Insulinas rápidas: Insulina humana vs. Análogos rápidos (II)

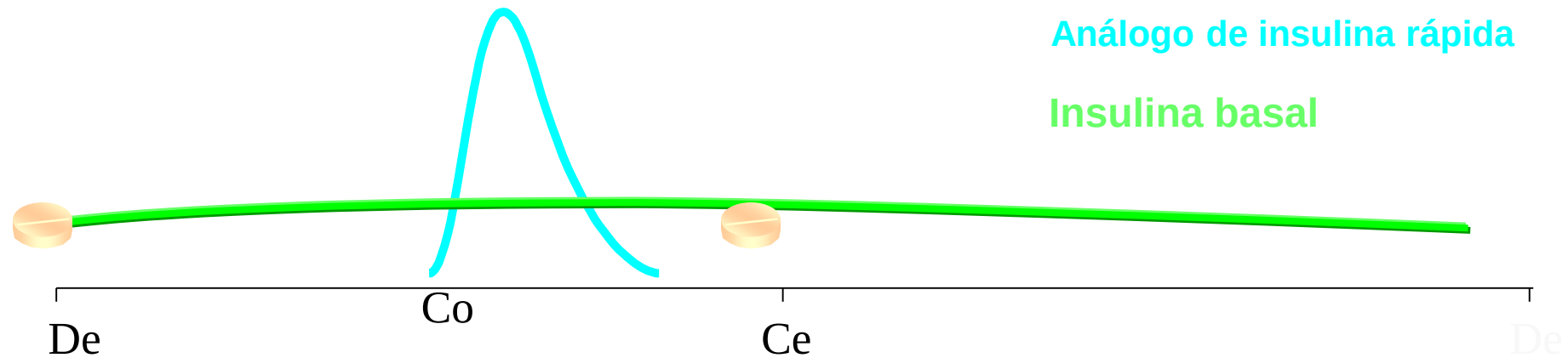


Onset 1: Mean HbA1c Change From Baseline



*Statistically significant

Terapia “basal-plus”: 1ª dosis AIAR



Registrar GPP 2 h después de las 3 comidas principales 3 días

Iniciar la administración de insulina prandial con un Análogo de Insulina Rápida antes de la comida que provoque el mayor aumento de la GPP: 4-6U

Ajustar dosis de AIR cada 3 días, hasta $GPP > 140$ (aumentar o disminuir de 1 o 2 U)

Mantener los ADOs (retirar secretagogo prandial)

Cálculo de dosis de análogo de rápida en terapia basal-plus

Tabla 2. Cálculo de la dosis inicial de insulina prandial

Modalidades	Dosis inicial
Dosis inicial fija	4 UI
Dosis en función de la insulina basal ¹⁷	10% de la dosis de insulina basal
Dosis en función del peso corporal	0,05 UI/kg
Dosis en función de la glucemia posprandial ¹³	Glucemia (mmol/L) / 2 (1 mmol/L= 18 mg/dL)

Caso Clínico 4.

Mujer de 84 años, tras ingreso en Hospital por ictus, es dada de Alta con Toujeo: 0-0-18, y Humalog Kwik pen según pauta:

- Si < 150 no poner
- Entre 151 y 200 añadir 4 U
- Entre 201 y 250 añadir 6 U
- Entre 251 y 300 añadir 8 U
- Si > 300 añadir 12 U

Aporta los siguientes controles:

A Des	D Des	A Com	D Com	A Cen	D Cen	Noche
190 (4)		123 (0)		260 (8)		Sudor
256 (8)		46 (0)		221 (6)		
181 (4)		98 (0)		319(12)		36

Caso Clínico 4: Problemas

- Encarnizamiento Terapéutico: Objetivo, mejorar calidad de vida (también de la familia) y evitar las hipoglucemias
- Escalas de ajuste como único tratamiento: Ignorancia máxima de lo que es la diabetes y de la farmacocinética de la insulina

Ajuste de dosis de Análogo de Insulina Rápida

- 1. Ajuste en función de Glucemia post-prandial
- 2. Ajuste en función de Raciones de hidratos de carbono (ratio Insulina HdC)
- 3. Finalmente, corrección según Glucemia pre-prandial:
 - Factor de Sensibilidad: cantidad de glucosa que disminuye 1 U de AIAR
. $FS = 1800/DTI$
 - Si hay muchas correcciones el problema es de la insulina anterior !!!!

Caso Clínico 4: Soluciones

A Des	D Des	A Com	D Com	A Cen	D Cen	Noche
190 (4)		123 (0)		260 (8)		Sudor
256 (8)		46 (0)		221 (6)		
181 (4)		98 (0)		319(12)		36

No administrar Humalog en el desayuno

AUMENTAR INSULINA BASAL HASTA EL OBJETIVO (< 130 a. des).
Valorar ADOs para retirar insulina rápida

De administrarse rápida EN LA COMIDA, para evitar la HPP que llega a la cena. Iniciar con 4-5 unidades hasta merienda < 180

No administrar hUMALOG en la cena

Correcciones Insulina rápida:

Factor de Sensibilidad a la insulina: FSI= 1700/DTI

Toujeo: 0-0-22

Jentadueto: 1-0-1

Humalog: 0-4-0

~~Si < 150 no poner
Entre 151 y 200 añadir 4 U
Entre 201 y 250 añadir 6 U
Entre 251 y 300 añadir 8 U
Si > 301 añadir 12 U~~

~~Si < 175 Igual pauta
Entre 175 y 240 añadir 1 U
Entre 241 y 305 añadir 2 U
Si > 305 añadir 3-4 U. (revisar y corregir pauta)
* No siempre necesita~~

FSI de nuestra paciente: $1700/26 = 65$ (1u ↓ 65 mg/dl)

Objetivo de glucemia: 110

Los controles de glucemia son para tomar decisiones,
no para fastidiar al paciente/familia

Correcciones Insulina rápida:

Factor de Sensibilidad a la insulina: FSI= 1800/DTI

FSI de nuestra paciente: $1800/30 = 60$ (1u ↓ 60 mg/dl)

Objetivo de glucemia: 120

Insulina Basal: 0-0-22

Jentaducto: 1-0-1

Humalog: 0-4-0

Si < 150 no poner

Entre 151 y 200 añadir 4 U

Entre 201 y 250 añadir 6 U

Entre 251 y 300 añadir 8 U

Si > 301 añadir 12 U

Si < 180 Igual pauta

Entre 181 y 240 añadir 1 U

Entre 241 y 300 añadir 2 U

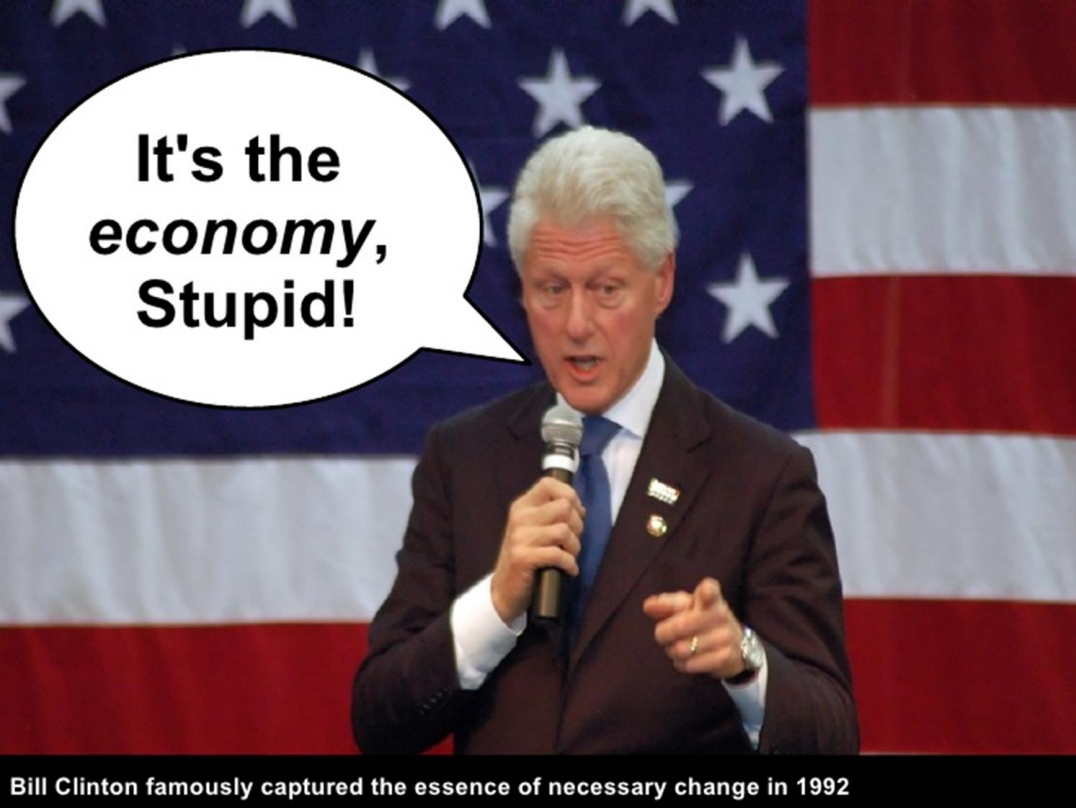
Si > 301 añadir 3-4 U.

(revisar y corregir pauta)

Los controles de glucemia son para tomar decisiones,
no para fastidiar al paciente/familia

Intensificación de la Insulinización

- Siempre intensificar primero la Insulina Basal:
 - ENTREGAR ALGORITMO DE AJUSTE DE DOSIS
- Intensificación con AGLP1 (y/o iSGLT2):
 - Menos ganancia ponderal
 - Menos hipoglucemias
 - Menos dosis de insulina
- Progresión en la Insulinización: Control post-prandial y seguir escalonamiento en el tratamiento de la diabetes: Basal-Plus, Basal-Plus-Plus, Basal-Bolus
- Primera dosis de rápida: AIAR. Determinar GPP. Iniciar con 4 U Antes de la comida que provoque mayor GPP



La mayor parte del gasto en Diabetes es para tratar sus complicaciones y pagar sus costes indirectos

SCIENTIFIC STATEMENT

Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2012

