



Intensificación: basal bolo vs premezcla

Dr. Chih Hao Chen Ku, FACE

Servicio de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios
Departamento de Farmacología y Toxicología Clínica,
Universidad de Costa Rica

Conflictos de interés

- Conferencista: Astra Zeneca, Abbott Nutrición, Novartis Oncology, Novo Nordisk, Merck Sharp & Dohme, Roche, Glaxo SmithKline, Sanofi Aventis, Bayer, Merck Serono
- Advisory Board: Novartis Oncology, Sanofi Aventis, Astra Zeneca, Novo Nordisk, Stendhal, Pfizer
- Investigación clínica: Astra Zeneca, Novartis Pharma Logistics Inc., Merck Sharp & Dohme, Glaxo SmithKline, Organon, Boehringer Ingelheim, Roche, Novo Nordisk

EndoDrChen.com

Agenda

- Qué sigue después de una insulina basal?
 - Premezcla
 - Basal plus
 - Bolos secuenciales
 - Basal bolo
- Pros y contras de cada uno
- Medicina basado en la evidencia
- Nuevas recomendaciones

Inercia luego de insulina basal

Inercia a intensificación

- 11696 pacientes de una base de datos del Reino Unido
- Hba1c 9.7% cuando iniciaron insulina basal
- 36% de pacientes intensificaron
 - Mediana 4.3 años
- Factores que retrasan intensificación: edad y duración de DM
- Factores que aceleran intensificación: IMC

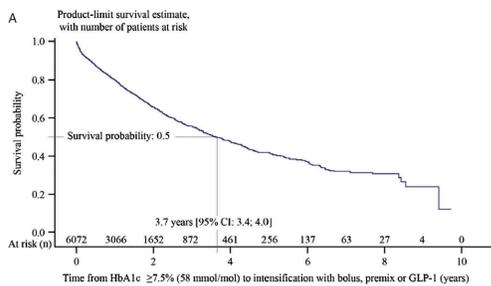
Khunti K. Diab Obes Metab. 2016;18:401

Inercia a intensificación

- Para pacientes que tenían indicación de intensificación (Hba1c >7.5%)
 - Sólo 30.9% intensificaron
 - 96.1% Hba1c >7.5%
 - 88.9% Hba1c >8%
 - 60.5% Hba1c >9%
 - Promedio 9.3%
 - 30.2% bajaron hba1c y quedaron con <7.5%
 - Mediana para intensificación 3.7 años

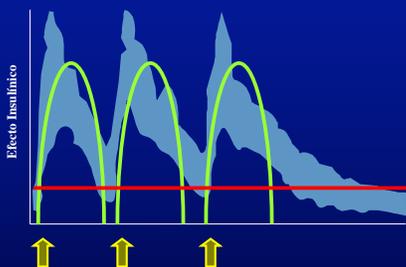
Khunti K. Diab Obes Metab. 2016;18:401

Tiempo para intensificación

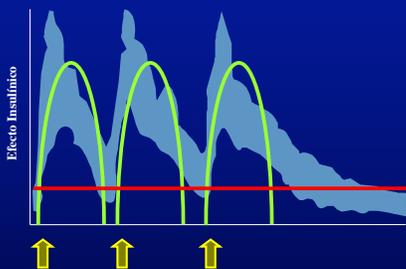


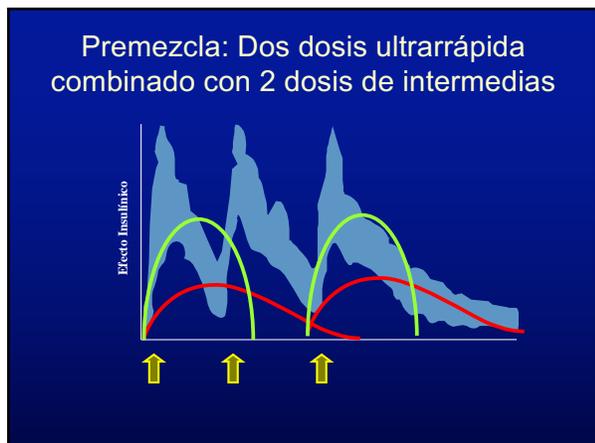
Khunti K. Diab Obes Metab. 2016;18:401

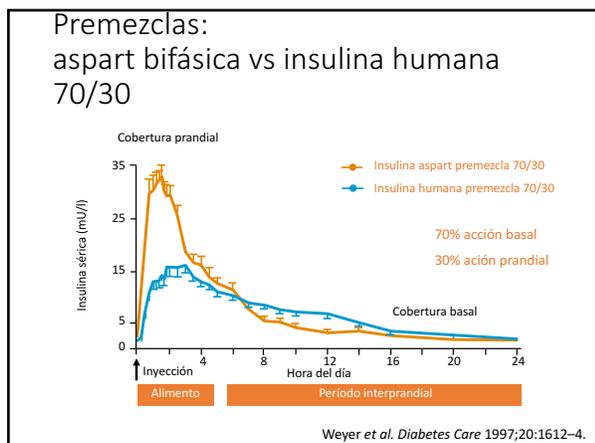
Basal bolo: 3 dosis ultrarrápida + 1 basal

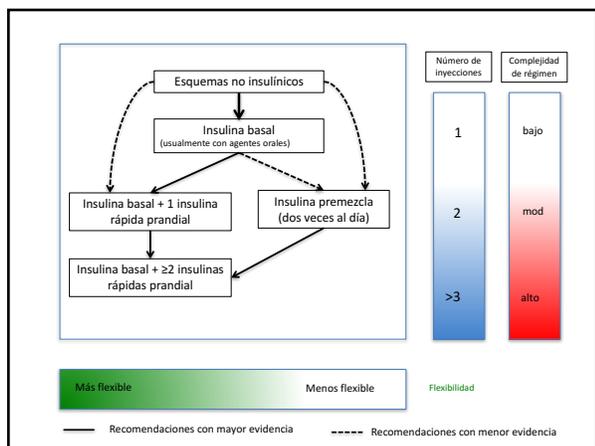


Basal + bolos secuenciales









EVIDENCIA CLÍNICA: CUANDO INICIA TRATAMIENTO

PACIENTES CON DESAYUNOS LIGEROS

Diseño

- Es un hábito muy común desayunar muy poco o no desayunar del todo
 - Asociado a mayor descontrol metabólico
 - Asociado a mayor peso
 - Hábitos de la infancia persisten en la edad adulta
- Pacientes que consumen <15% del total de calorías diarias en el desayuno
- Premezcla tid (mix 25 ó 50) vs basal bolo (glargina + 1, 2 ó 3 dosis de lispro)

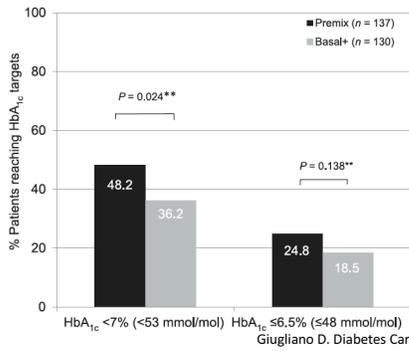
Giugliano D. Diabetes Care. 2014;37:372

Diseño

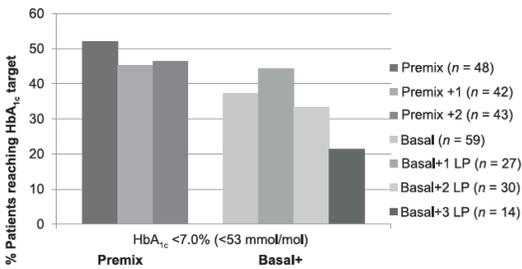
- Esquemas de tratamiento:
 - 1 dosis de premezcla al almuerzo (mix 50) ó cena (mix 25) y luego se agrega la segunda dosis
 - La tercer dosis se agrega como mix25 antes del desayuno y se cambia a mix50 si glicemia antes del almuerzo estaba alto
 - 1 dosis de basal, luego se van agregando bolos secuenciales según las glicemias

Giugliano D. Diabetes Care. 2014;37:372

Metas de Hba1c



Metas de Hba1c



Hypoglycemia

Types	Premix (n = 169)		Basal+ (n = 173)		P value, incidence/rate
	Incidence, n (%)	Rate, mean (SD)	Incidence, n (%)	Rate, mean (SD)	
All hypoglycemia	109 (64.5)	9.63 (19.31)	104 (60.1)	8.13 (13.45)	0.379/0.435
Nocturnal episodes	58 (34.3)	1.91 (5.20)	41 (23.7)	1.09 (3.25)	0.018/0.068
Non-nocturnal episodes	102 (60.4)	7.72 (16.36)	98 (56.6)	7.04 (12.12)	0.472/0.733
Severe episodes	4 (2.4)	0.09 (0.74)	6 (3.5)	0.12 (0.80)	—/0.852

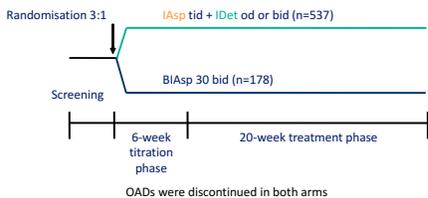
All treated patients with at least one dose of study medication. Incidence is the number/percentage of patients with a least one event between baseline and study end. Rate is per episode/patient/1 year.

Giugliano D. Diabetes Care. 2014;37:372

PREFER: study design

Inclusion criteria:

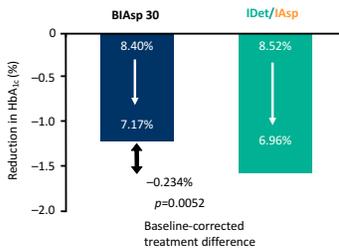
- One or two OADs without insulin
- One or two OADs with od NPH/glargine
- 7% ≤ HbA_{1c} ≤ 12%



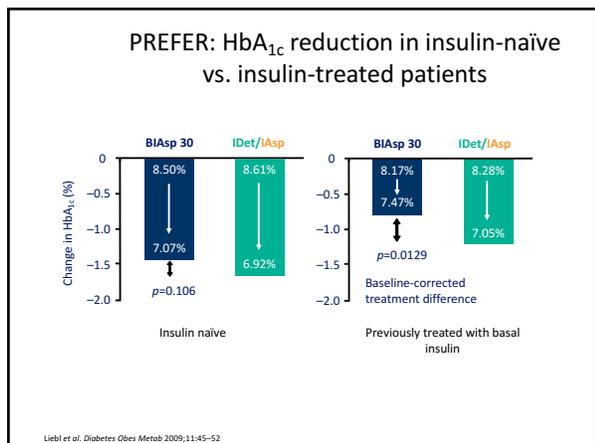
OAD, oral antidiabetic drug; od, once daily; NPH, neutral protamine Hagedorn; glargine, insulin glargine; HbA_{1c}, glycosylated haemoglobin; A_{1c}, tid, three times daily

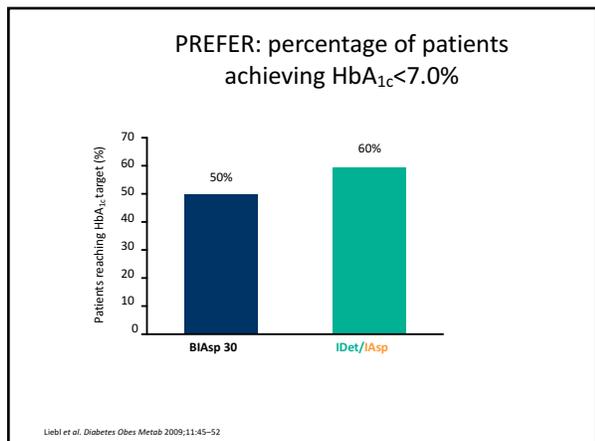
Liebl et al. Diabetes Obes Metab 2009;11:45-52

PREFER: HbA_{1c} reduction



Liebl et al. Diabetes Obes Metab 2009;11:45-52





PREFER: rate of hypoglycaemia

Hypoglycaemia	BIAsp 30	IDet/IAsp
Major (n)	0	5
Minor* (% patients)	28%	31%
Nocturnal minor (% patients)	7.3%	7.4%
Incidence [#] of minor (events/subject/year)	1.9	1.8
Incidence of nocturnal minor (events/subject/year)	0.5	0.7

Between-treatment differences not significant

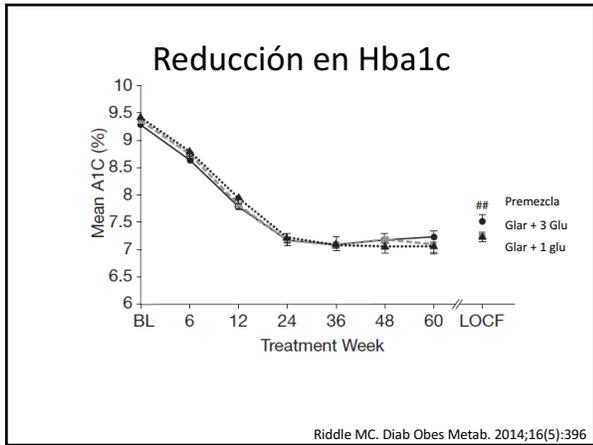
*Confirmed by blood glucose<3.1 mmol/l
[#]Calculated for the final 20 weeks of the study
 Liebl et al. Diabetes Obes Metab 2009;11:45-52

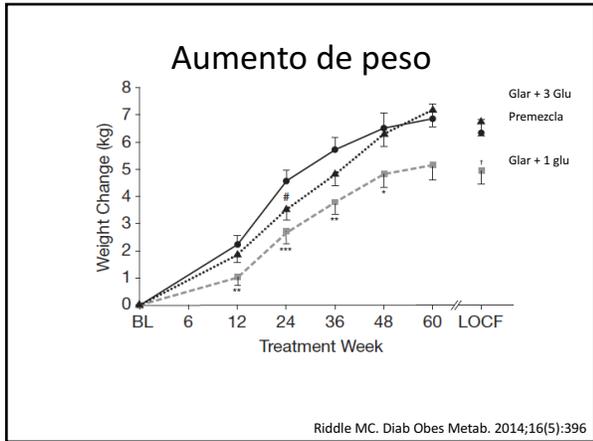
En pacientes en quien se inicia la insulización...

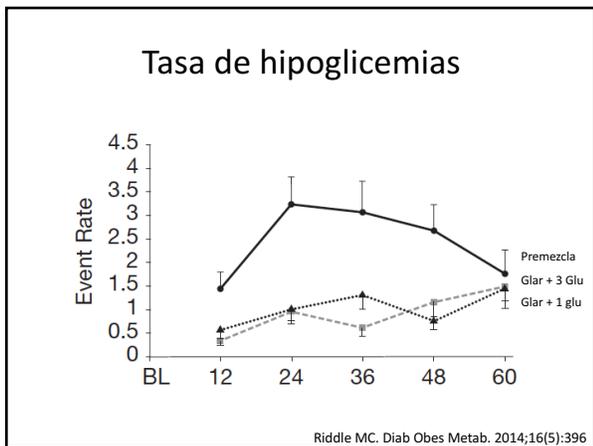
- Parece que no hay mucha diferencia entre premezcla y basal bolo
- El inconveniente parece ser que para que sea realmente eficaz, hay que usar 2 tipos de premezclas, creando confusión

**CUANDO FALLA UNA BASAL...
BASAL BOLO VS PREMEZCLA**

**HABRÁ UNA FORMA MÁS SENCILLA DE
HACERLO? BOLOS SECUENCIALES VS
PREMEZCLA Y BASAL BOLO**





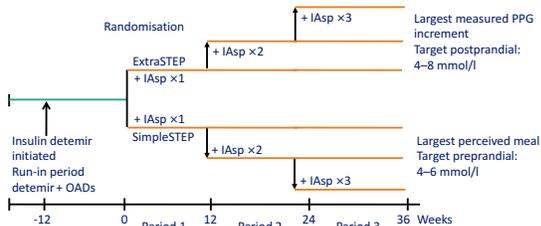


Otros parámetros

- Dosis de insulina (diferencias no significativas)
 - Glargina + 1 glulisina: 0.92 ± 0.47 u/kg/día
 - Premezcla: 1.05 ± 0.66 u/kg/día
 - Glargina + 3 glulisina: 1.05 ± 0.73 u/kg/día
- Necesidad de bolos
 - Glargina + 1 glulisina: 75%
 - Glargina + 3 bolos:
 - 23% 1 bolo
 - 21% 2 bolos
 - 18% 3 bolos

Riddle MC. Diab Obes Metab. 2014;16(5):396

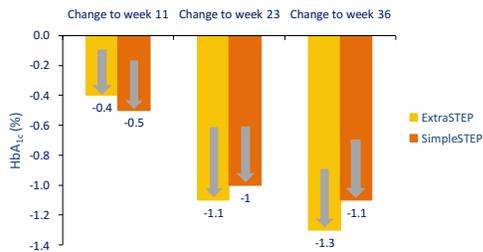
STEPwise™: study design



- Inclusion criteria:
- T2DM >6 months
 - HbA_{1c} 7.5-10.0%
 - Basal insulin ≥ 3 months +1-3 OADs

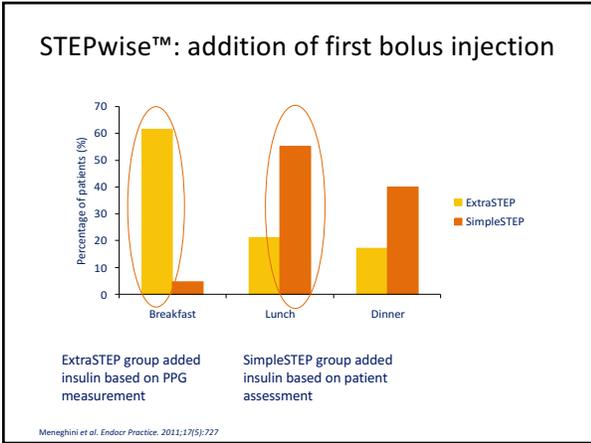
T2DM, type 2 diabetes; OAD, oral antidiabetic drug; IAsp, insulin aspart
Meneghini et al. Endocr Pract. 2011;17(5):727

STEPwise™: change in HbA_{1c}



Change was adjusted for baseline HbA_{1c}

Meneghini et al. Endocr Pract. 2011;17(5):727



Comparación

- Ya que los bolos secuenciales son efectivos, cómo son comparados con el esquema de un basal bolo completo
- El inicio secuencial de bolos hará alguna diferencia en Hba1c a largo plazo?

Treatment intensification with stepwise addition of prandial insulin aspart boluses compared with full basal-bolus therapy (FullSTEP Study): a randomised, treat-to-target clinical trial

Helena W Rodbard, Virginia E Visco, Henning Andersen, Line C Hjørnt, David H W Shu

Lancet Diabetes Endocrinol 2014; 2: 30-37

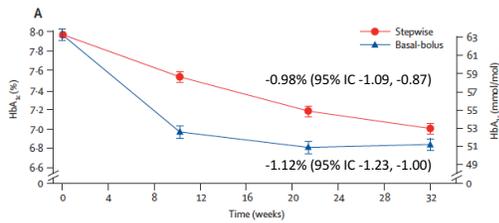
Rodbard HW. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2:30-37

Procedimientos

- Basal bolo:
 - 2 u de insulina aspart con cada comida
- Stepwise:
 - 4 u de insulina aspart con la mayor comida agregando un segundo bolo a la semana 11 o tercer bolo a la semana 22 si hba1c >7%
 - Mayor comida: definido como la comida con mayor contenido de carbohidrato determinado por el paciente

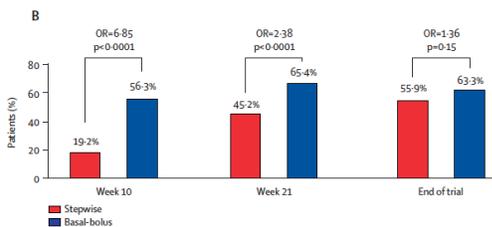
Rodbard HW. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2:30-37

Eficacia en Hba1c



Rodbard HW. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2:30-37

Pacientes que alcanzaron Hba1c <7%



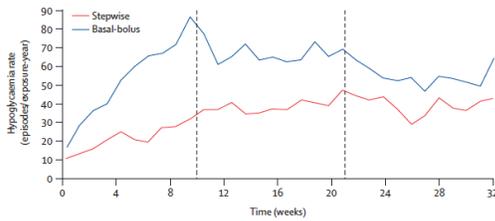
Rodbard HW. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2:30-37

Requerimientos de insulina

- Basal bolus: 0.6 u/kg de bolo
- Stepwise: 0.5 u/kg de bolo
 - 17% requirieron un sólo bolo
 - 27% requirieron 2 bolos
 - 40% requirieron 3 bolos
- En ambos grupos, la insulina basal fue 0.6 u/kg

Rodbard HW. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2:30-37

Hipoglicemia

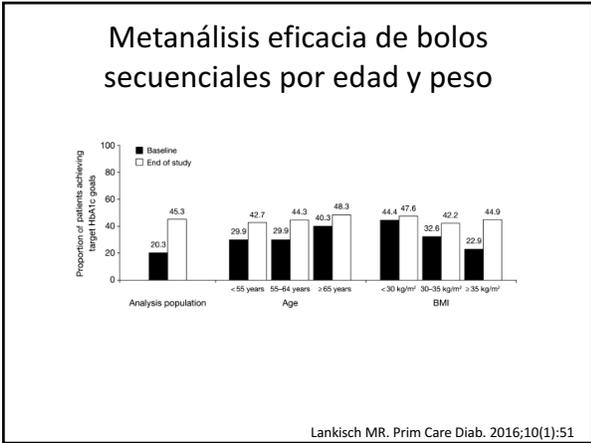


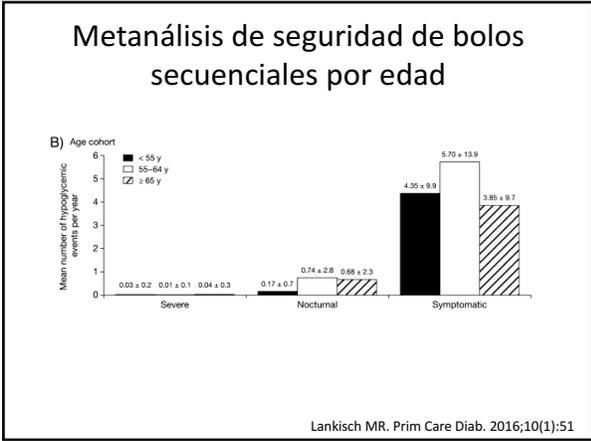
Rodbard HW. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2:30-37

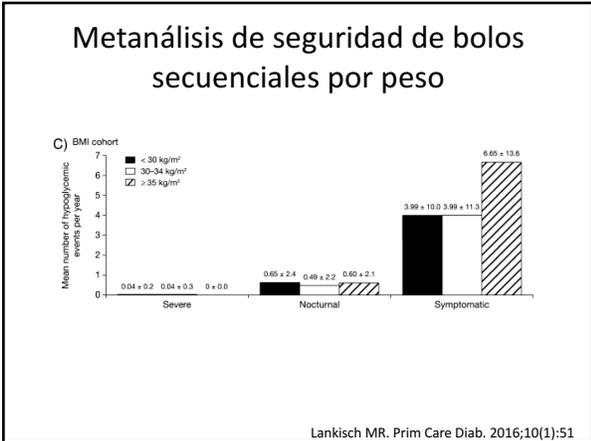
FULLSTEP

- Los bolos secuenciales fueron no inferiores a basal bolo al final de las 32 semanas
- En el grupo STEPWISE 17% de los pacientes se controlaron con 1 sólo bolo de insulina rápida y 27% con 2 bolos
- Menores tasas de hipoglicemias en el grupo FULLSTEP

Rodbard HW. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2:30-37







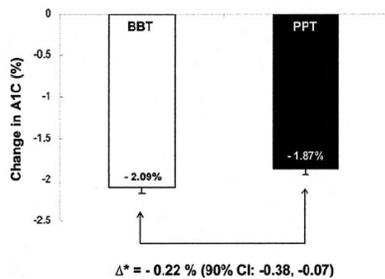
BASAL BOLO COMPLETO VS PREMEZCLA

Diseño

- Población caucásica 55%, fallo a glargina con o sin orales
- Antidiabéticos orales se continúan durante el estudio
- Lispro mix 50 tid, la dosis de la noche podía cambiarse a mix 25 en caso de que glicemia en ayunas mayor a 110 mg/dl
- Vs basal bolo completo

Rosenstock J. Diabetes Care. 2008;31:20

Reducción media de Hba1c



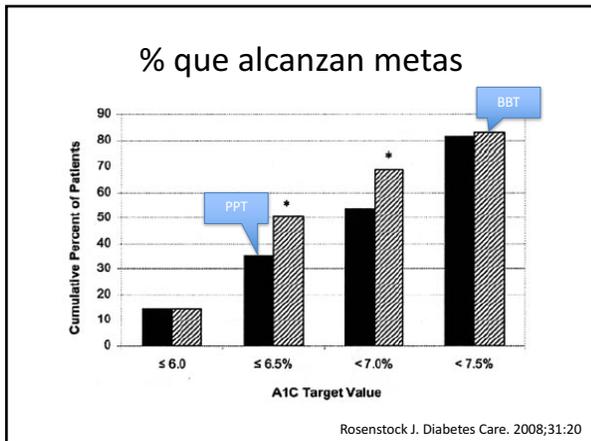
Rosenstock J. Diabetes Care. 2008;31:20

Hipoglicemias

Type of symptomatic hypoglycemia	PPT	BBT	P
Overall hypoglycemia			
Incidence	169 (90.37)	166 (88.77)	0.736
Rate (number of episodes · patient ⁻¹ · year ⁻¹)	51.20 ± 50.08	48.70 ± 48.41	0.619
Nocturnal hypoglycemia			
Incidence	109 (58.29)	110 (58.82)	1.000
Rate (number of episodes · patient ⁻¹ · year ⁻¹)	4.78 ± 7.15	6.17 ± 10.68	0.139
Severe hypoglycemia			
Incidence	6 (3.21)	4 (2.14)	0.751
Rate (number of episodes · patient ⁻¹ · year ⁻¹)	0.10 ± 0.65	0.04 ± 0.31	0.266
Hypoglycemia confirmed by PG values			
PG <72 mg/dl (<4.0 mmol/l)			
Incidence	165 (88.24)	165 (88.24)	1.000
Rate (number of episodes · patient ⁻¹ · year ⁻¹)	46.50 ± 48.00	44.95 ± 46.80	0.747
PG <60 mg/dl (<3.3 mmol/l)			
Incidence	148 (79.14)	150 (80.21)	0.898
Rate (number of episodes · patient ⁻¹ · year ⁻¹)	20.75 ± 26.86	19.26 ± 24.51	0.574
PG <50 mg/day (<2.8 mmol/l)			
Incidence	104 (55.61)	115 (61.50)	0.294
Rate (number of episodes · patient ⁻¹ · year ⁻¹)	7.34 ± 12.88	5.93 ± 9.92	0.230

Data are means ± SD or n (%) unless otherwise indicated. PG, plasma glucose.

Rosenstock J. Diabetes Care. 2008;31:20



- ### Otros resultados
- No se alcanzó no inferioridad de premezcla
 - Mayores dosis de insulina en grupo premezcla (146 u vs 123 u por día)
 - 55% hicieron switch a mix 25 en la noche, alcanzando Hba1c menor (6.9% switch vs 7.1% en no switch)
- Rosenstock J. Diabetes Care. 2008;31:20

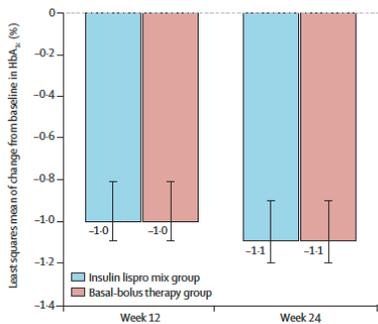
CUANDO FALLA PREMEZCLA: BASAL BOLO VS PREMEZCLA TID

Introducción

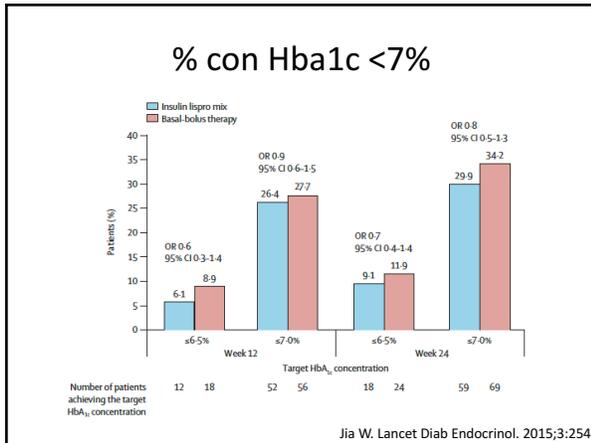
- Realizado en población asiática
- Lispro mix 50 antes del desayuno y almuerzo y mix 25 antes de cena vs glargina + 3 dosis de lispro
- Es una alternativa que se incluye en las guías chinas de manejo de DM
- 24 semanas de tratamiento
- Todos usando premezcla bid de base

Jia W. Lancet Diab Endocrinol. 2015;3:254

Reducción de Hba1c



Jia W. Lancet Diab Endocrinol. 2015;3:254



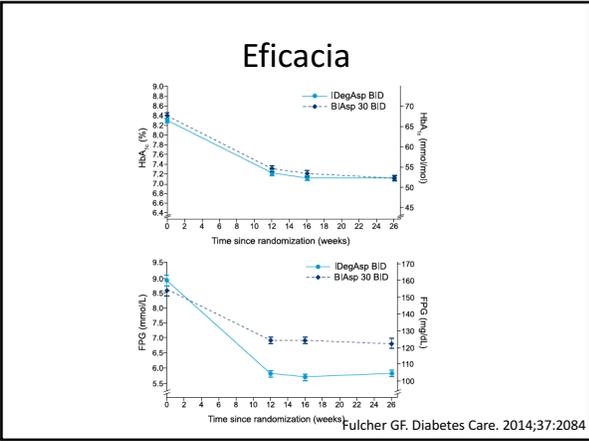
Hipoglicemias

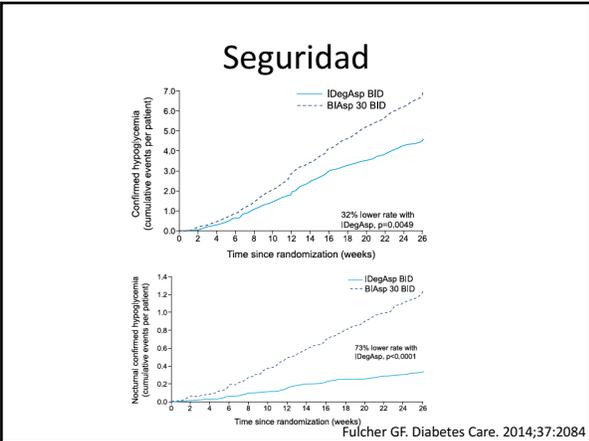
	Premix group (n=197)	Basal-bolus group (n=202)	p value
Overall hypoglycaemia			
Incidence	108 (55%)	111 (55%)	--
Number of episodes	519	446	--
Rate (number of episodes per patient per 30 days)	0.47 (1.04)	0.41 (0.67)	0.148
Nocturnal hypoglycaemia			
Incidence	27 (14%)	22 (11%)	--
Number of episodes	37	44	--
Rate (number of episodes per patient per 30 days)	0.03 (0.09)	0.05 (0.21)	0.235
Severe hypoglycaemia			
Incidence	0	0	--
Number of episodes	0	0	--
Rate (number of episodes per patient per 30 days)	0	0	--
Documented symptomatic hypoglycaemia			
Incidence	76 (39%)	68 (34%)	--
Number of episodes			
Asymptomatic hypoglycaemia			
Incidence	60 (31%)	70 (35%)	--
Number of episodes	145	209	--

Jia W. Lancet Diab Endocrinol. 2015;3:254

- ### Consideraciones
- Dos premezclas diferentes
 - Pierde la ventaja de usar un solo lapicero y más bien crea un poco más de confusión
 - 3 inyecciones diarias vs 4 inyecciones diarias
 - Titulación más rígida
 - Población asiática
- Jia W. Lancet Diab Endocrinol. 2015;3:254

BASAL PLUS VS PREMEZCLA



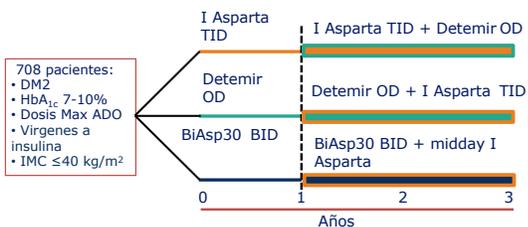


Otros resultados

- Mayor número de pacientes alcanzan metas Hba1c <7% sin hipoglicemias (21% IDegAsp vs 14% BiAsp)
- Menos aumento de peso (1.7 kg vs 2.2 kg de manera significativa)
- Menor dosis de insulina (1.08 u/kg vs 1.2 u/kg)
- Curiosamente en ambas ramas de tratamiento las dosis de insulina en las noches fueron mayores que durante el día

Fulcher GF. Diabetes Care. 2014;37:2084

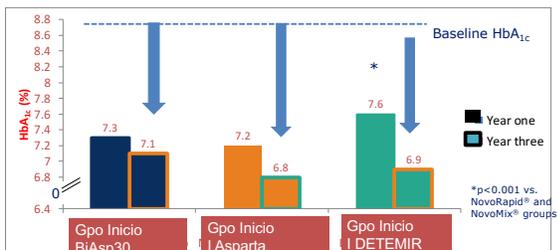
Estudio 3 años diseñado para investigar el inicio e intensificación de insulina



708 pacientes:
 • DM2
 • HbA_{1c} 7-10%
 • Dosis Max ADO
 • Virgenes a insulina
 • IMC ≤40 kg/m²

Tx con SU reemplazado por una segunda insulina en el 1er año si:
 • HbA_{1c} ≥10% o
 • HbA_{1c} ≥8% en 2 ocasiones consecutivas
 O si:
 • HbA_{1c} >6.5% al finalizar el 1er año
Adapted from Holman et al. NEJM 2009; 361:1736-47

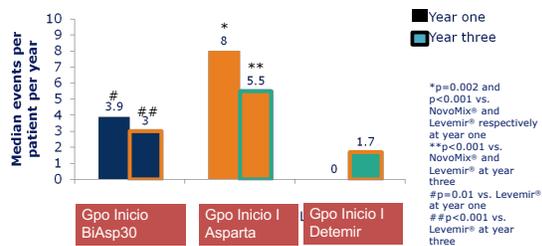
Control sostenido de HbA_{1c} en los 3 brazos



NB. Mean HbA_{1c} at 1 year; median HbA_{1c} at 3 years

Adapted from Holman et al. NEJM 2007; 357:1716-30

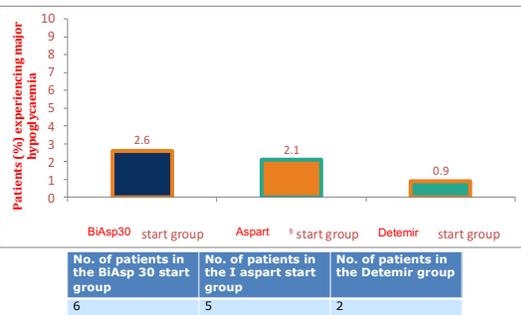
Tasas de hipoglucemia menor



Minor hypoglycaemia did occur in the first year with Levemir®, however the median rate was 0

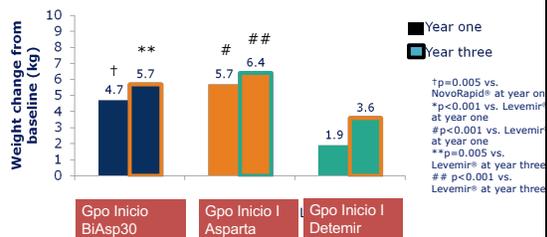
Holman et al. NEJM 2007; 357:1716-30

Baja proporción de pacientes experimentaron hipoglucemia mayor en 3 años



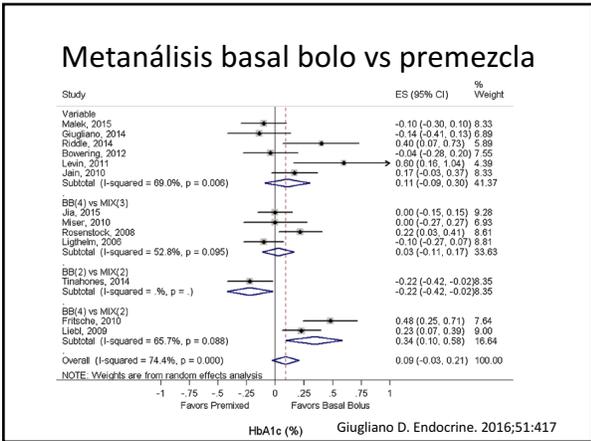
Holman et al. NEJM 2007; 357:1716-30

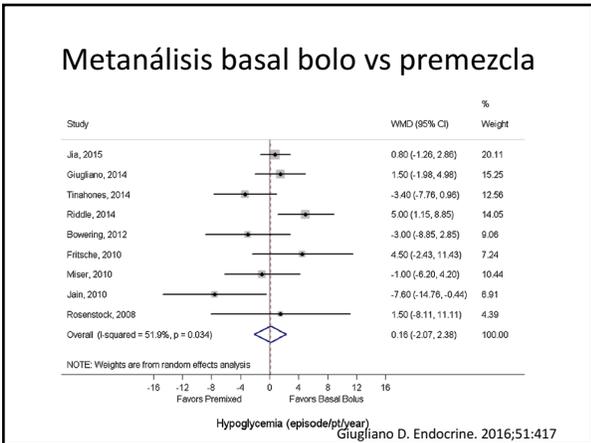
Ventaja en el peso sostenida con I Detemir durante la intensificación



Holman et al. NEJM 2007; 357:1716-30

METANÁLISIS





ADHERENCIA A INSULINOTERAPIA SEGÚN ESQUEMAS

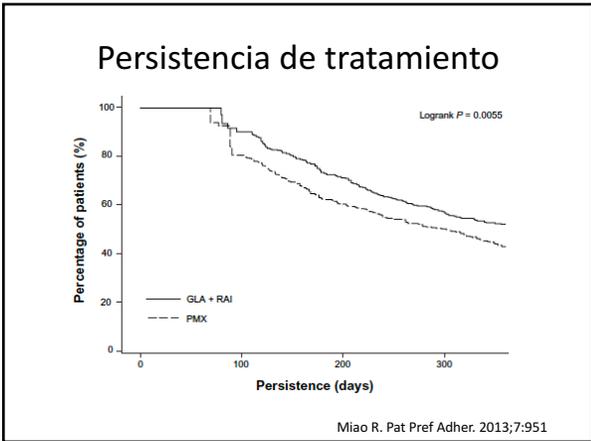
	Skipping doses		P-value
	Yes (n=88)	No (n=241)	
Age (years)	54.0±10.5	57.2±12.0	0.03*
Sex (F/M), n	42/46	139/102	0.5†
Diabetes duration (year)	7.6±5.5	9.6±6.7	0.07†
Daily insulin dose (IU/day)	46.9±24.0	40.2±24.0	0.03*
Insulin regimen, n (%)			0.04*
Basal insulin	54 (61.3)	111 (46.0)	
Premixed	20 (22.7)	58 (24.0)	
Basal insulin	14 (15.9)	72 (27.3)	
Fasting blood glucose (mg/dL)	153.7±63.0	146.5±57.0	0.30†
Postprandial blood glucose (mg/dL)	191.5±65.0	179.6±72.0	0.04*
Omitting dose for >=1 day (2-5 days), n (%)	8 (9.4)	-	-

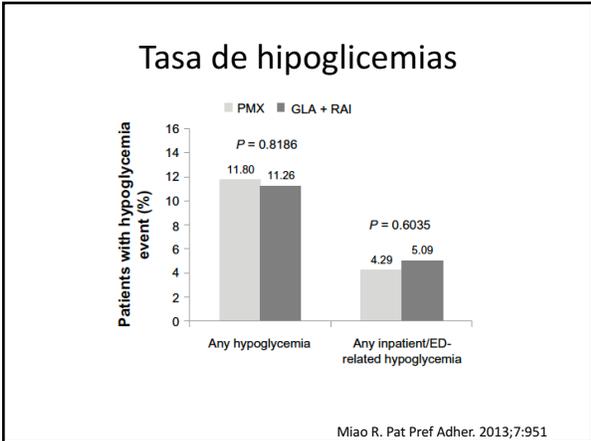
Gogas Yavuz D. Pat Pref Adh. 2015;9:1225

Reasons for treatment discontinuation,* n (%)	
Patient-related	66 (75.9)
Negative beliefs (risk of dependency, weight gain) about insulin therapy	21 (24.1)
Preference of oral medication	18 (20.6)
Normalization of blood glucose levels	16 (18.3)
Fear of injection/bleeding	5 (5.7)
Influence of family members and friends	6 (6.8)
Physician-related	12 (13.7)
Adverse events	7 (8.0)
Major hypoglycemia	2 (2.3)
Allergic skin reaction	3 (3.5)
Leg edema	2 (2.3)
Challenges in drug procurement	2 (2.2)
Reasons for dose skipping (n=88), n (%)	
Forgetting	36 (40.9)
Hypoglycemia	8 (9.0)
Normalization of blood glucose	5 (5.6)
Drug unavailability	8 (9.0)
Feeling good/consideration of injection unnecessary	20 (22.7)
Workload	7 (7.9)
Inability to eat	4 (4.5)

Gogas Yavuz D. Pat Pref Adh. 2015;9:1225







CONCLUSIONES

Cuál paciente para qué esquema?

Premix insulin analogs	Basal plus/basal bolus
Patient preference	Type 1 diabetes (any age)
Older age	Younger age
Need assistance with injections	Highly motivated and compliant
Organized lifestyle	Active lifestyle
Two meals a day or evening main meal	High variability in eating habits

Mosenzon O. Diabetes Care. 2013;36:S212

Cuál estrategia de intensificación?

<ul style="list-style-type: none"> • Basal plus/basal bolo <ul style="list-style-type: none"> – Mayor reducción de Hba1c? – Más fisiológico – Mejor titulación de dosificación – Uso de 2 lapiceros (tipos) de insulina que pueden producir confusión – Un poco más difícil 	<ul style="list-style-type: none"> • Premezclas <ul style="list-style-type: none"> – Hba1c ligeramente mayor? – Más rígido – Al titular, modifica dosis de ambos componentes – Un sólo lapicero – Más sencillo
--	---

Preguntas...
chenku2409@gmail.Com
EndoDrChen.Com

Malmberg K. Eur Heart J. 2005;26:650
