Terapia con insulina: para quién y cuándo?

Dr. Chih Hao Chen Ku, FACE
Servicio de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios
Departamento de Farmacología y Toxicología Clínica, Universidad de Costa Rica

MAT-MX-2002140
EndoDrChen.com

Conflictos de interés

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

EndoDrChen.com

Agenda

- Indicaciones absolutas de insulina
- Uso de insulina en:
  - Primera línea
  - Segunda línea
  - Tercera línea de tratamiento

Indicaciones absolutas

Indicaciones absolutas de tratamiento

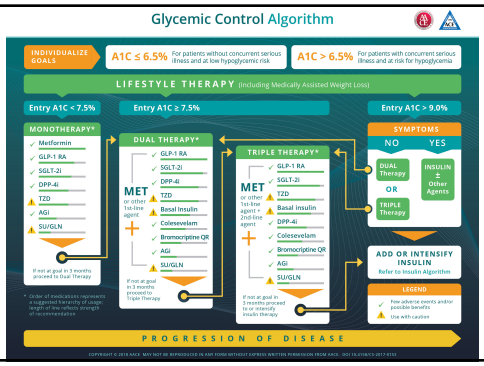
- DM-1
  - No siempre el diagnóstico es tan sencillo
  - Podemos tener pacientes que debutan en edad adultas y tener sobrepeso/obesidad
  - Sospecha clínica
    - Sin muchos datos de resistencia a la insulina
    - Debut con cetoacidosis (no excluye posibilidad de DM-2)
    - Historia de otras patologías autoinmunes
    - Pacientes que progresan rápidamente a insulinopenia (LADA)
  - Hay reportes en algunos lados del mundo de aumento de incidencia post COVID19

Indicaciones absolutas de tratamiento

- Paciente en estado catabólico: poliuria, polidipsia, pérdida de peso
  - La terapia con insulina es lo que más rápidamente va a revertir el estado y mejorar los síntomas
  - La glucotoxicidad puede hacer que la respuesta a agentes orales sea mala
  - En esta fase aguda de pérdida de peso… el uso de agentes que promueven pérdida de peso será conveniente, más allá de la glucotoxicidad? (arGLP-1 ó iSGLT2)
  - Pueden tener condiciones asociadas en ese momento que contraindican el uso de otros agentes
    - P.e. Por deshidratación puede tener insuficiencia renal

Indicaciones de tratamiento

- Diabetes durante el embarazo?
- Metformin y glibenclamida
  - Evaluados en el contexto de diabetes gestacional, no en pacientes con DM-2 que se embarazan
  - Son usos off label
  - Muchos fallan a orales durante el embarazo e igual hay que hacer la conversión a insulina
- Recordar que las metas de tratamiento durante el embarazo son más estrictas



Primera línea de tratamiento: hay justificación?

Diseño

- Pacientes naives de tratamiento
- CSII vs MDI vs orales (glicazida, metformin o ambas)
- Titulación de insulina cada día y orales cada 3 días
- Se excluyen los que no alcanzan metas de tratamiento
- 2 semanas de tratamiento estable y suspende

EndoDrChen.com

Weng J. Lancet. 2008;371:1753

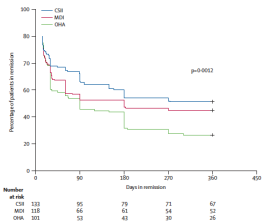
Características

	CSII	MDI	Oral hypoglycaemic agents
Number	133	118	101
Men (n)	88	81	58
Age (years)	50 (11)	51 (10)	52 (9)
Body-mass index (kg/m²)	25·1 (3·0)	24·4 (2·7)	25·1 (3·3)
Fasting plasma glucose (mmol/L)			
Before therapy	11·3 (3·3)	11·5 (3·2)	10·8 (2·9)
After therapy*	6·6 (1·5)	6·8 (1·6)	6·5 (1·6)
2-h postprandial plasma glucose (mmol/L)			
Before therapy	16·1 (5·5)	17·5 (5·5)	16·6 (5·0)
After therapy*	7·5 (2·2) (n=113)	8·1 (2·9) (n=111)	8·2 (2·7) (n=90)
HbA_{1c} (%)			
Before therapy	9·8 (2·3)	9·7 (2·3)	9·5 (2·5)
After therapy*	8·0 (1·5)	8·0 (1·6)	7·9 (1·7)

EndoDrChen.com

Weng J. Lancet. 2008;371:1753

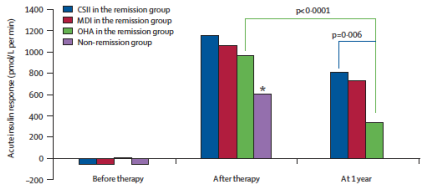
Pacientes en remisión



EndoDrChen.com

Weng J. Lancet. 2008;371:1753

Secreción aguda de insulina



EndoDrChen.com

Weng J. Lancet. 2008;371:1753

Reflexiones…

- Qué impacto tendrá esto a largo plazo?
- En DM-1, se ha demostrado que pequeñas cantidades de péptido C que secreten predicen mejor control y menor riesgo de hipoglicemias
- Por lo tanto, si un paciente debuta hiperglicémico… valdrá la pena iniciar orales o será mejor insulina por un tiempo?

EndoDrChen.com

Metanálisis inicio temprano

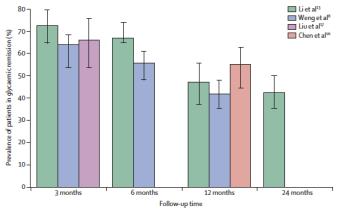
	Year of publication	Sample size	Design	IIT regimen	IIT duration (days)	Baseline mean age (years)	Baseline proportion of men (%)	Baseline mean BMI (kg/m²)	Baseline HbA_{1c} (%)	Total follow-up after IIT (months)	Evaluation of glycaemic remission
Li Y et al[63]	2004	126	Interventional; one arm	CSII	14	48·6 (11·6)	61·9%	25·1 (3·6)	10·0% (1·9)	24	Yes
Chen H et al[64]	2007	138	Interventional; one arm	CSII	14	45·8 (7·0)	62·3%	25·4 (3·4)	11·9% (2·0)	0	No
Zhao Q et al[65]	2007	120	Interventional; one arm	CSII	14	47·0 (12·0)	83·3%	24·0 (3·0)	Not available	0	No
Chen H et al[7]	2008	22	Randomised controlled trial for long-term IIT; one arm on short-term IIT	MDI	14	58·7 (16·0)	77·3%	27·7 (6·5)	11·7% (1·9)	0	No
Weng J et al[8]	2008	251	Randomised controlled trial; one arm on IIT	CSII and MDI	14	50·0 (10·5)	67·3%	24·7 (2·8)	9·7% (2·3)	12	Yes
Chen A et al[66]	2012	118	Interventional; one arm	CSII	14-21	51·6 (10·2)	66·0%	25·0 (3·0)	11·0% (2·1)	12	Yes
Liu L et al[67]	2012	64	Interventional; one arm	CSII	14	49·3 (9·5)	68·7%	25·5 (3·5)	11·1% (1·8)	3	Yes

Data are mean (SD) unless otherwise stated. IIT=intensive insulin therapy. CSII=continuous subcutaneous insulin infusion. MDI=multiple daily injections. BMI=body-mass index. HbA_{1c}=glycated haemoglobin.

EndoDrChen.com

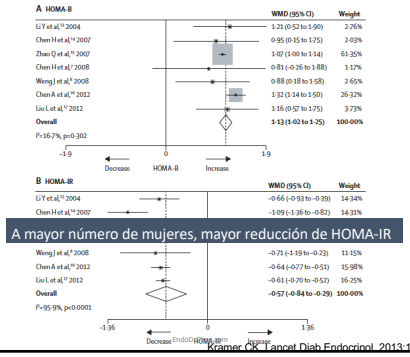
Kramer CK. Lancet Diab Endocrinol. 2013;1:28

Remisión glicémica



EndoDrChen.com

Kramer CK. Lancet Diab Endocrinol. 2013;1:28



A mayor número de mujeres, mayor reducción de HOMA-IR

EndoDrChen.com

Kramer CK. Lancet Diab Endocrinol. 2013;1:28

Predictores de respuesta

- Mayor IMC basal
- Menor glicemia basal
- Al suspender la insulina, menor glicemia basal y post carga

EndoDrChen.com

Kramer CK. Lancet Diab Endocrinol. 2013;1:28

Insulinas basales como terapia segunda línea

Metanálisis: terapias post metformin monoterapia

Meta-regression adjusting for baseline A1C level (95% CI), %												
Placebo												
−0.84 (−0.96, -0.73)	Sulfonylureas											
−0.72 (−1.00, −0.46)	0.11 (−0.14, 0.37)	Glinides										
−0.82 (−0.97, −0.67)	0.02 (−0.13, 0.17)	−0.10 (−0.38, 0.20)	TZD									
−0.64 (−0.87, −0.40)	0.20 (−0.05, 0.47)	0.09 (−0.26, 0.45)	0.18 (−0.09, 0.46)	AGI								
−0.72 (−0.81, −0.63)	0.12 (0.04, 0.22)	0.00 (−0.25, 0.28)	0.10 (−0.04, 0.25)	−0.08 (−0.33, 0.17)	DPP4-inhibitors							
−1.04 (−1.17, −0.89)	−0.20 (−0.32, −0.05)	−0.31 (−0.59, −0.01)	−0.22 (−0.38, −0.03)	−0.40 (−0.67, −0.12)	−0.32 (−0.45, −0.18)	GLP-1						
−0.90 (−1.21, −0.59)	−0.06 (−0.36, 0.25)	−0.18 (−0.57, 0.23)	−0.08 (−0.41, 0.24)	−0.26 (−0.66, 0.12)	−0.18 (−0.49, 0.12)	0.13 (−0.15, 0.42)	Basal insulin					
−1.10 (−1.47, −0.73)	−0.26 (−0.61, 0.11)	−0.37 (−0.81, 0.07)	−0.28 (−0.66, 0.11)	−0.46 (−0.96, −0.02)	−0.38 (−0.74, −0.01)	−0.06 (−0.45, 0.30)	−0.20 (−0.56, 0.16)	Biphasic insulin				

Liu SC. Diab Obes Metab. 2012;14:810

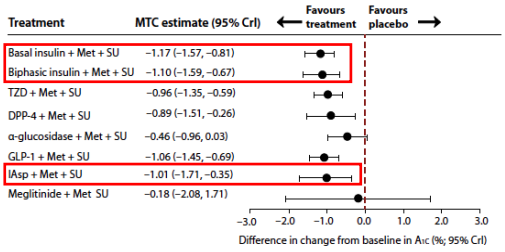
Metanálisis: terapias post SU monoterapia

HbA1c, % (MD, 95% CI)							
PLA	**-0.65 (-0.96, -0.35)**	**-0.67 (-0.83, -0.51)**	**-1.12 (-1.36, -0.89)**	**-0.85 (-1.07, -0.63)**	**-0.82 (-1.20, -0.44)**	**-0.59 (-0.89, -0.29)**	**-0.97 (-1.48, -0.46)**
0.65 (0.35, 0.96)	**SGLT-2i**	-0.02 (-0.36, 0.32)	**-0.47 (-0.85, -0.09)**	-0.19 (-0.54, 0.15)	-0.17 (-0.53, 0.19)	0.06 (-0.36, 0.49)	-0.32 (-0.91, 0.27)
0.67 (0.51, 0.83)	0.02 (-0.32, 0.36)	**DPP-4i**	**-0.45 (-0.73, -0.16)**	-0.17 (-0.45, 0.10)	-0.15 (-0.56, 0.26)	0.08 (-0.23, 0.39)	-0.30 (-0.78, 0.18)
1.12 (0.89, 1.36)	**0.47 (0.09, 0.85)**	**0.45 (0.16, 0.73)**	**GLP-1RA**	0.27 (-0.02, 0.56)	0.30 (-0.13, 0.73)	**0.53 (0.15, 0.91)**	0.15 (-0.41, 0.71)
0.85 (0.63, 1.07)	0.19 (-0.15, 0.54)	0.17 (-0.10, 0.45)	-0.27 (-0.56, 0.02)	**TZD**	0.02 (-0.34, 0.39)	0.26 (-0.12, 0.63)	-0.13 (-0.68, 0.43)
0.82 (0.44, 1.20)	0.17 (-0.19, 0.53)	0.15 (-0.26, 0.56)	-0.30 (-0.73, 0.13)	-0.02 (-0.39, 0.34)	**Met**	0.23 (-0.25, 0.72)	-0.15 (-0.79, 0.49)
0.59 (0.29, 0.89)	-0.06 (-0.49, 0.36)	-0.08 (-0.39, 0.23)	**-0.53 (-0.91, -0.15)**	-0.26 (-0.63, 0.12)	-0.23 (-0.72, 0.25)	**AGI**	-0.39 (-0.97, 0.18)
0.97 (0.46, 1.48)	0.32 (-0.27, 0.91)	0.30 (-0.18, 0.78)	-0.15 (-0.71, 0.41)	0.13 (-0.43, 0.68)	0.15 (-0.49, 0.79)	0.38 (-0.19, 0.96)	**Basal**

Qian D. PLOS One. 2018. Aug 17.

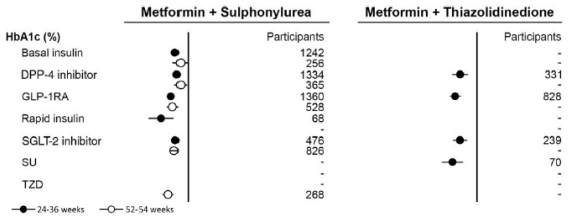
Tercera línea de tratamiento: El escenario usual, después de fallo a dos antidiabéticos orales

Metanálisis: post metformin + SU



McIntosh B. Open Medicine. 2012;6(2):e62

Metanálisis: tercera línea de tratamiento



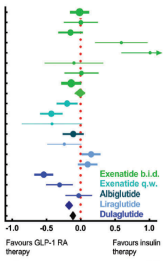
Zaccardi F. Diab Obes Metab. 2018;20:985

arGLP-1 vs insulina basal después de agentes orales

Metanálisis: arGLP1 vs insulina basal: Hba1c

A **GLP-1 RA versus insulin treatment (OGLM background)**

Study	Duration of action	Difference in means	Lower Limit	Upper Limit	Z-value	p-value
Heine et al. 2005 [44]	short	-0.02	-0.16	0.12	-0.24	0.81
Barnett et al. 2007 [33]	short	0.00	-0.25	0.25	0.00	1.00
Nauck et al. 2007 [47]	short	-0.15	-0.33	0.03	-1.63	0.10
Bergenstal et al. 2009 a [34]	short	0.59	0.21	0.97	3.02	0.0026
Bergenstal et al. 2009 b [34]	short	1.01	0.59	1.43	4.72	< 0.0001
Bunck et al. 2009 [35]	short	-0.10	-0.53	0.33	-0.46	0.65
Davies et al. 2009 [38]	short	0.01	-0.24	0.26	0.08	0.94
Gallwitz et al. 2011 [41]	short	-0.14	-0.29	0.01	-1.87	0.061
All short-acting GLP-1 RAs		**-0.02**	**-0.09**	**0.06**	**-0.39**	**0.70**
Diamant et al. 2010 [40]	long	-0.20	-0.35	-0.05	-2.67	0.010
Inagaki et al. 2012 [45]	long	-0.43	-0.60	-0.26	-5.08	< 0.0001
Davies et al. 2013 [37]	long	-0.42	-0.86	0.02	-1.87	0.061
Weissman et al. 2014 [50]	long	-0.11	-0.27	0.05	-1.39	0.16
Russell-Jones et al. 2009 [49]	long	-0.24	-0.49	0.01	-1.89	0.059
D'Alessio et al. 2015 [36]	long	0.15	0.01	0.29	2.12	0.034
Gough et al. 2015 [43]	long	0.10	-0.04	0.24	1.37	0.17
Araki et al. 2015 [32]	long	-0.54	-0.68	-0.40	-7.66	< 0.0001
Giorgino et al. 2015 a [42]	long	-0.31	-0.50	-0.12	-3.13	0.0018
Giorgino et al. 2015 b [42]	long	-0.03	-0.22	0.16	-0.30	0.76
All long-acting GLP-1 RAs		**-0.17**	**-0.22**	**-0.12**	**-6.24**	**< 0.0001**
All GLP-1 RAs		**-0.12**	**-0.16**	**-0.07**	**-5.30**	**< 0.0001**

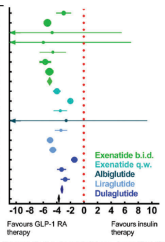


Abd El Aziz MS. Diab Obes Metab. 2017;19:216

Metanálisis: arGLP1 vs insulina basal: peso

A **GLP-1 RA versus insulin treatment (OGLM background)**

Study	Duration of action	Difference in means	Lower Limit	Upper Limit	Z-value	p-value
Barnett et al. 2007 [33]	short	-3.00	-4.11	-1.89	-5.30	< 0.0001
Nauck et al. 2007 [47]	short	-5.40	-5.95	-4.85	-19.09	< 0.0001
Bergenstal et al. 2009 a [34]	short	-4.70	-14.96	5.56	-0.90	0.37
Bergenstal et al. 2009 b [34]	short	-6.00	-18.94	6.94	-0.91	0.36
Bunck et al. 2009 [35]	short	-4.80	-6.54	-2.86	-4.85	< 0.0001
Davies et al. 2009 [38]	short	-5.71	-6.57	-4.85	-13.03	< 0.0001
Gallwitz et al. 2011 [41]	short	-5.10	-5.71	-4.49	-16.39	< 0.0001
All short-acting GLP-1 RAs		**-5.10**	**-5.44**	**-4.75**	**-28.93**	**< 0.0001**
Diamant et al. 2010 [40]	long	-4.00	-4.56	-3.45	-14.13	< 0.0001
Inagaki et al. 2012 [45]	long	-2.01	-2.48	-1.54	-8.38	< 0.0001
Davies et al. 2013 [37]	long	-3.50	-4.50	-2.50	-6.85	< 0.0001
Weissman et al. 2014 [50]	long	-2.63	-14.58	9.32	-0.43	0.67
Russell-Jones et al. 2009 [49]	long	-3.40	-4.32	-2.49	-7.29	< 0.0001
D'Alessio et al. 2015 [36]	long	-5.00	-5.48	-4.52	-20.41	< 0.0001
Gough et al. 2015 [43]	long	-4.60	-5.11	-4.09	-17.60	< 0.0001
Araki et al. 2015 [32]	long	-1.42	-1.89	-0.95	-5.90	< 0.0001
Giorgino et al. 2015 a [42]	long	-3.31	-3.98	-2.64	-9.75	< 0.0001
Giorgino et al. 2015 b [42]	long	-2.77	-3.44	-2.11	-8.16	< 0.0001
All long-acting GLP-1 RAs		**-3.28**	**-3.47**	**-3.09**	**-33.48**	**< 0.0001**
All GLP-1 RAs		**-3.71**	**-3.88**	**-3.54**	**-43.32**	**< 0.0001**



Abd El Aziz MS. Diab Obes Metab. 2017;19:216

Reflexiones

- Basados en estos hallazgos, las guías actuales recomiendan arGLP1 como primer inyectable
- En la práctica, es esto implementable a gran escala?
- Uso de arGLP1 es limitado en el mundo real
  - La mayoría de las ocasiones limitados a endocrinólogos
  - El acceso es una gran limitante para la mayoría de los pacientes
    - La mayoría de los sistemas públicos de salud no lo tienen
    - El costo a nivel privado es mayor comparado con otras terapias

Reflexiones (2)

- A pesar de las recomendaciones, en la práctica la insulina basal termina siendo el primer inyectable
  - Amplia experiencia
  - La mayoría de los médicos están familiarizados con insulinas basales
  - Tal vez se falla un poco en la titulación e intensificación

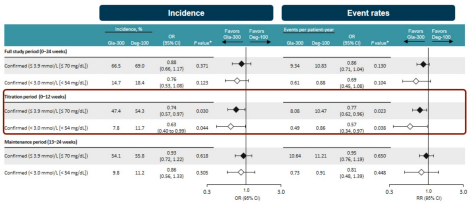
Limitantes

Hypoglycemia & Weight (6 -7 years)

	Glargine (N=6264)		Standard (N=6273)		P
	%	/100py	%	/100py	
Any Non-severe					
1 or more episodes	57	17	25	5	<0.001
Severe					
1 or more episodes	6	1.0	2	0.3	<0.001

	Glargine	Standard	P
Weight Change Since Randomized	1.6 kg (3.5 lbs)	-0.5 kg (1 lb)	<0.001

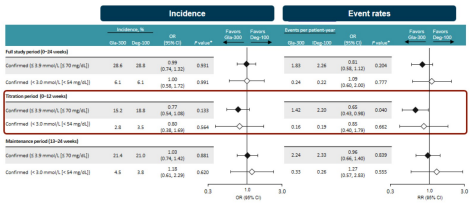
BRIGHT: Anytime (24 h) Hypoglycemia



Confirmed hypoglycemia included documented symptomatic or asymptomatic hypoglycemia (≤ 3.9 mmol/L or < 3.0 mmol/L [≤ 70 mg/dL or < 54 mg/dL]), and severe events if any; only 1 participant experienced severe hypoglycemia (1 event), in the Gla-300 group, due to a skipped evening meal and not reducing her insulin dose after a non-severe event 2 days earlier.
All *P* values presented are nominal, not adjusted for multiplicity. Safety population (Gla-300, n = 463; Deg-100, n = 462).

Cheng AYY. ADA 2018. Oral presentation 301-OR.

BRIGHT: Nocturnal (00:00–06:00 h) Hypoglycemia



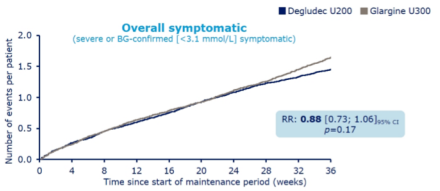
Confirmed hypoglycemia included documented symptomatic or asymptomatic hypoglycemia (≤ 3.9 mmol/L or < 3.0 mmol/L [≤ 70 mg/dL or < 54 mg/dL]), and severe events if any; only 1 participant experienced severe hypoglycemia (1 event), in the Gla-300 group, due to a skipped evening meal and not reducing her insulin dose after a non-severe event 2 days earlier.
All *P* values presented are nominal, not adjusted for multiplicity. Safety population (Gla-300, n = 463; Deg-100, n = 462).

Cheng AYY. ADA 2018. Oral presentation 301-OR.

Hypoglycaemia endpoints

MAINTENANCE period – primary endpoint

Prespecified analysis



CONCLUDE

BG, blood glucose; CI, confidence interval; glargine U300, insulin glargine 300 units/mL; RR, rate ratio

Hypoglycaemia endpoints

TITRATION and VARIABLE MAINTENANCE periods

		Degludec U200				Glargine U300			
		n	%	Events	Rate	n	%	Events	Rate
Titration period	Overall symptomatic*	69	8.6	95	39.3	74	9.3	132	55.2
	Nocturnal symptomatic*	20	2.5	26	10.8	20	2.5	40	16.7
	Severe	6	0.7	6	2.5	11	1.4	13	5.4
Variable maintenance period	Overall symptomatic*	160	20.6	331	91.4	224	29.2	440	121.7
	Nocturnal symptomatic*	46	5.9	67	18.5	97	12.6	148	40.9
	Severe	9	1.2	12	3.3	16	2.1	20	5.5

*Event defined as severe (requiring third-party assistance) or blood glucose <3.1 mmol/L confirmed with symptoms. All nocturnal hypoglycaemia reported between 00:01 and 05:59
%, proportion of patients with events; events, number of events; glargine U300, insulin glargine 300 units/mL; n, number of patients with events; rate, events per 100 patient-years of observation

CONCLUDE

Cómo explicamos estas diferencias en resultados?

- BRIGHT
  - Patrocinado por Sanofi
  - Pacientes sin uso previo de insulina
  - Glargina U300 vs degludec
  - Titulación a 80-100 mg/dl
  - Se alanzó el desenlace primario (no inferioridad Hba1c)
  - Menor incidencia de hipoglicemia durante el período de titulación favoreciendo glargina U300 (desenlace de seguridad)
- CONCLUDE
  - Patrocinado por Novo Nordisk
  - Usuarios de insulina en alto riesgo por hipoglicemia
  - Glargina U300 vs degludec
  - Titulación a 70-90 mg/dl
  - Sin diferencias en desenlace primario (hipoglicemia total) pero hubo una diferencia en el período de mantenimiento favoreciendo degludec

Conclusiones

Terapia con insulina: para quién?

- DM-1
- Estados catabólicos
- Embarazo
- En cualquier momento de la enfermedad con DM-2
  - Primera línea de tratamiento: preservación de células beta?
  - Segunda y tercera línea de tratamiento: no hay tope de dosis así como tampoco límite en la eficacia

Terapia con insulina: cuándo?

- Cuando no se llega a la meta de tratamiento con los agentes disponibles
- Cuando desarrolla contraindicaciones para el uso de otras terapias
  - Falla hepática
  - Nefropatía diabética (contraindica algunos fármacos)
  - Mucha labilidad (diálisis)
- En estados agudos de la enfermedad: internamientos por otras condiciones, cirugías, hospitalización

Preguntas…

chenku2409@gmail.com

Puede descargar la presentación en:

www.EndoDrChen.com