



Manejo de la hiperglucemia en el paciente hospitalizado

José M^a de Miguel-Yanes, MD, PhD, MBA
Servicio de Medicina Interna
Hospital Gregorio Marañón. UCM



Manejo de la hiperglucemia en el paciente hospitalizado.

Agenda

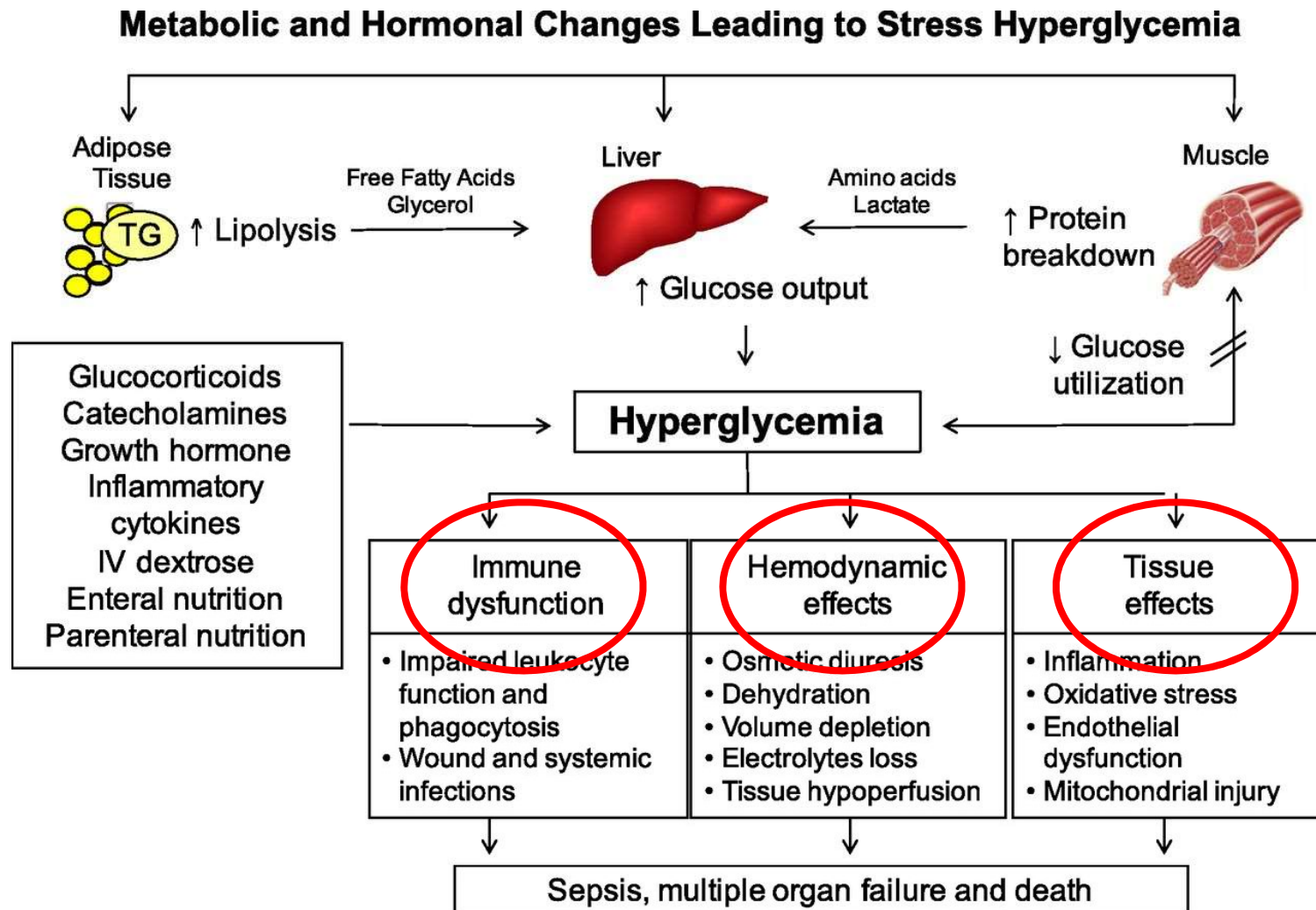
- Importancia del control de la glucemia
- La clínica
- Factores a tener en cuenta. Objetivos
- Impacto de la hipoglucemia. Nuevas insulinas
- Riesgo cardiovascular
- Guías terapéuticas. Aplicación práctica

Manejo de la hiperglucemia en el paciente hospitalizado.

Agenda

- Importancia del control de la glucemia
- La clínica
- Factores a tener en cuenta. Objetivos
- Impacto de la hipoglucemia. Nuevas insulinas
- Riesgo cardiovascular
- Guías terapéuticas. Aplicación práctica

Pathophysiology of hyperglycemia and its complications in older adults



Guillermo E. Umpierrez, and Francisco J. Pasquel. Dia Care 2017;40:509-517

La evidencia (I)

- >Umpierrez GE, et al. Hyperglycemia: an **independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes**. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:978–982
- >Capes SE, et al. Stress hyperglycaemia and increased risk of death **after myocardial infarction** in patients with and without diabetes: a systematic overview. Lancet. 2001;355:773–778
- >Capes SE, et al. Stress hyperglycemia and prognosis of **stroke** in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. Stroke. 2001;32:2426–2432
- >Falciglia M, et al. Hyperglycemia-related mortality **in critically ill patients** varies with admission diagnosis. Crit Care Med. 2009;37:3001–3009
- >Kosiborod M, et al. Elevated admission glucose and mortality **in elderly patients hospitalized with heart failure**. Circulation. 2009;119:1899–1907

La evidencia (II)

>Baker EH, et al. Hyperglycaemia is associated with poor outcomes in patients admitted to hospital with **acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease**. Thorax. 2006;61:284–289

>McAlister FA, et al. The relation between hyperglycemia and outcomes in 2,471 patients admitted to the hospital with **community-acquired pneumonia**. Diabetes Care 2005;28:810–815

>McAlister FA, et al. Diabetes and **coronary artery bypass surgery**: an examination of perioperative glycemic control and outcomes. Diabetes Care 2003;26:1518–1524

>Pomposelli JJ, et al. Early postoperative glucose control predicts **nosocomial infection rate** in diabetic patients. J Parenter Enteral Nutr. 1998;22:77–81

>Kosiborod M et al. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with **acute myocardial infarction**: implications for patients with and without recognized diabetes. Circulation. 2005;111:3078–3086

Hiperglucemia de estrés

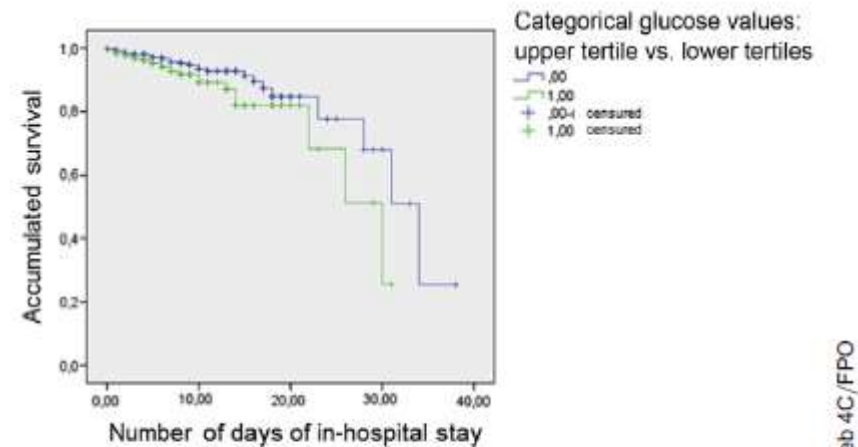


Fig. 1. Survival analysis and log rank test evaluating in-hospital mortality according to plasma glucose values. The figure shows the difference for in-hospital mortality between participants with plasma glucose values in the upper tertile (green color) vs. the two lower tertiles (blue color). Log Rank test (Mantel-Cox): $p = 0.04$. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

En pacientes **no diabéticos**, por cada $\Delta 10$ mg/dl en la cifra de glucemia en Urgencias en la primera determinación, la mortalidad aumentó un **10%**

¿Es importante controlar la hiperglucemia, o es algo secundario en el paciente con DM?

- Mejora el pronóstico a corto plazo
- Evita la aparición de complicaciones
- Acorta la estancia hospitalaria
- Oportunidad “de oro” para ajuste terapéutico

Manejo de la hiperglucemia en el paciente hospitalizado.

Agenda

- Importancia del control de la glucemia
- **La clínica**
- Factores a tener en cuenta. Objetivos
- Impacto de la hipoglucemia. Nuevas insulinas
- Riesgo cardiovascular
- Guías terapéuticas. Aplicación práctica

La clínica: Tipos de diabetes

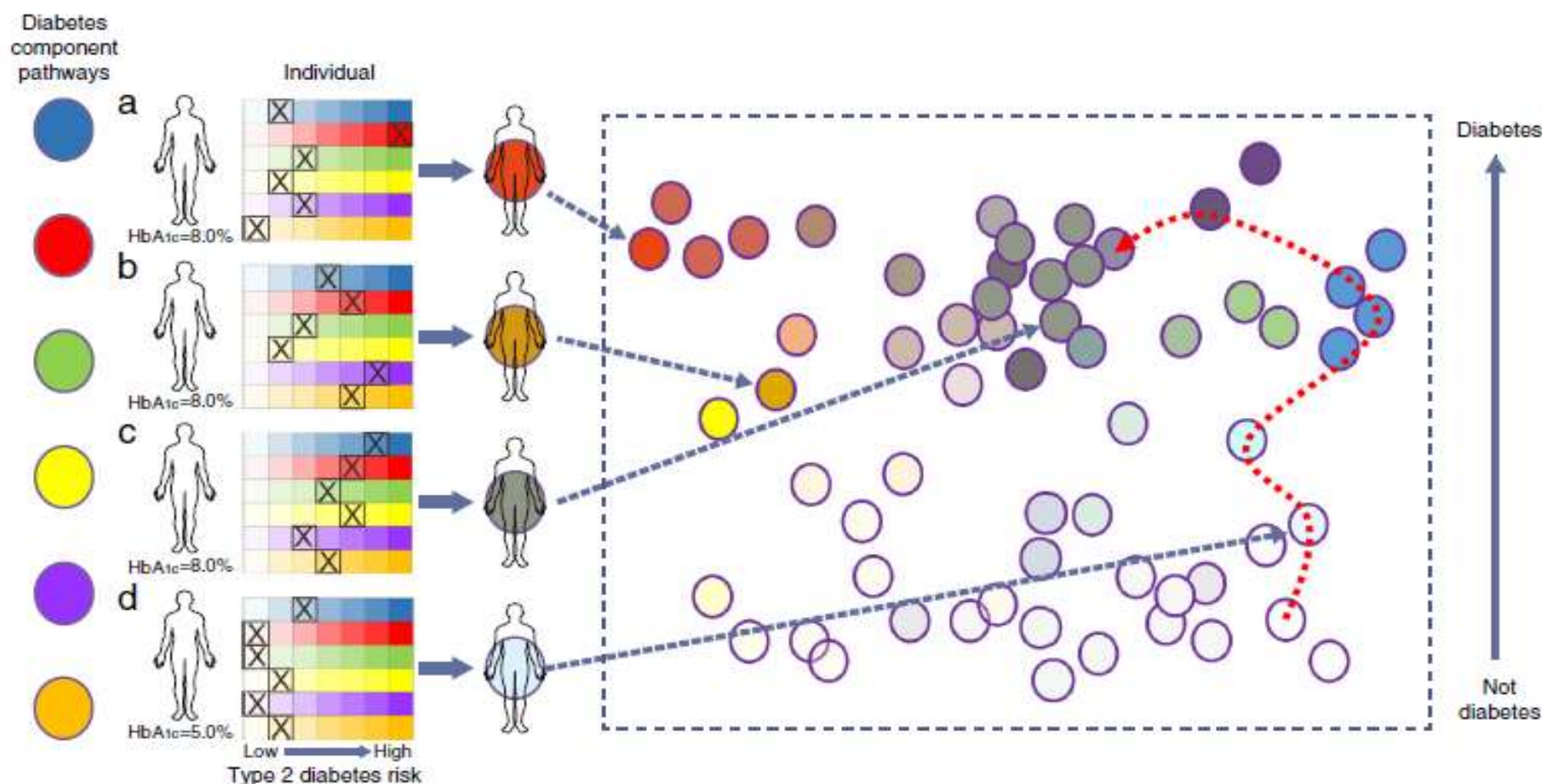
Primarias:

- DM-1: 5-10%. A cualquier edad. Debut más “explosivo” en niños. A veces sin AutoAc (tipo 1B).

La clínica: Tipos de diabetes

Primarias:

- DM-1: 5-10%. A cualquier edad. Debut más “explosivo” en niños. A veces sin AutoAc (tipo 1B).
- DM-2. Generalmente >40 años. Sobrepeso.



Masa células beta

Función islotes

Autoinmunidad islotes

Incretinas

Obesidad

Distribución adiposidad

Resistencia insulínica

s. The concepts are illustrated pathways ('base colours') and s. The grids display the range pathways and the position of the pathophysiology of individuals (shown in red), that of individuals from multiple processes (grey colour, respectively). s. Individuals with type 2 diabetes-associated risk factors have a larger cohort have a more complex pathophysiology (reduced to

two dimensions here for illustrative purposes) with respect to the status of each of the component pathways (with hue denoting the mixture of type 2 diabetes-associated contributions and saturation broadly reflecting diabetic status). Some individuals, such as individual 'a', lie at the extremes and represent 'archetypes' for particular component pathways, whereas individuals 'b' and 'c' lie more centrally, reflecting a more complex pathophysiology. Individual 'd' is currently not diabetic but the red dotted line describes their past and future path through this multidimensional space, up to and beyond the point at which diabetes is diagnosed. To convert values for HbA_{1c} in % into mmol/mol, subtract 2.15 and multiply by 10.929

¿Una única enfermedad?

Edad biológica, autonomía
¿Quiere pincharse?

Fragilidad, caídas
Expectativa de vida



Sobrepeso
Adherencia

Enfermedad vascular
Enfermedad renal

Tipos de diabetes

Primarias:

- DM-1: 5-10%. A cualquier edad. Debut más “explosivo” en niños. A veces sin AutoAc (tipo 1B).
- DM-2. Generalmente >40 años. Sobrepeso.

Otras formas y otros conceptos:

LADA: aparentemente DM2, pero necesitan insulina precozmente, no tienen sobrepeso. Autoinmunidad en la familia.

MODY: Adolescentes, sin sobrepeso. Autoinmunidad negativa. HAD (monogénicas). Sulfonil-ureas.

Pancreatopriva: pancreatitis crónica, hemocromatosis, FQ, cirugía

Hiperglucemia de estrés

Esteroides, Cushing, feocromocitoma, acromegalia, hipertiroidismo, gestación

Alteraciones DNA mitocondrial

Sdme. Wolfram

En todos los tipos subyace una deficiencia relativa o absoluta de insulina. La consecuencia es la hiperglucemia, con manifestaciones clínicas (s. cardinales) y complicaciones a largo plazo.

El momento del ingreso hospitalario. Caso 1

- AL es un varón de 57 años con diabetes tipo 2 de 7 años de evolución, ingresado en observación por episodios típicos de dolor torácico. Pesa 85 Kg, IMC de 31. Ingesta oral normal. Se decide ingreso hospitalario para coronariografía.
- Toma glibenclamida: 1-1-1 + metformina: 1-0-1, entre otros fármacos
- Perfiles (mg/dL)

56	200	231
71	178	145
		56
- HbA1c de 9,1%, urea de 72, Cr de 1,5 mg/dl, FG (MDRD) de 43 mL/min/1.73 m²
- ¿Modificaciones en relación al control glucémico?

El momento del ingreso hospitalario. Caso 1

- Opciones terapéuticas:
 1. Continuar con estos agentes orales
 2. Continuar estos agentes orales con una insulina en escala
 3. Comenzar con una insulina en escala solo
 4. Continuar agentes oral + insulina basal
 5. Pauta insulina basal-bolos

El momento del ingreso hospitalario. Caso 2

- Mujer de 52 años ingresada por hipertensión pulmonar idiopática con insuficiencia cardiaca
- Diabetes (>10 años), insulinizada desde hace siete años y en tratamiento con insulina detemir 18UI (22h), insulina regular 5-8-5 (D-A-C) y sildenafil, epoprostenol, bosentan, furosemida, espironolactona, hierro y acenocumarol
- Peso 60Kg, talla 160cms (IMC:23). PA 80/50 mmHg.
- Analítica: Glucosa de 39 mg/dL, urea de 123 mg/dL, Cr de 1,06 mg/dL, Na de 131 meq/L, K de 3,3 meq/L, anemia de 10 g/dL. Albúmina 2.8 g/L
- Nos avisan al 8º día de su ingreso para ajuste de tto.

Caso 2. Perfiles de glucemia capilar, mg/dL

	aD	dD	aA	dA	aC	dC
19/06					290	283
20/06	66		61		116	277
21/06	51		150		116	170
22/06	60			120	251	
23/06	48	102	54		395	243
24/06	88		164		273	
25/06	357		409	372	274	230
26/06	232				425	305

Propuesta de cambio

- A. Apoyo nutricional + detemir 18 UI a las 23 h + insulina regular subiendo dosis en cena 5-8-8 y añadiendo 3 UI de regular en merienda
- B. Apoyo nutricional + detemir 18 UI en desayuno + insulina regular a la misma dosis (5-8-5)
- C. Apoyo nutricional con misma pauta de detemir nocturna, pero reduciendo el aporte de basal de insulina un 25% y el aporte prandial otro 25%
- D. Apoyo nutricional, disminuyendo los RTD de insulina un 30%, con cambio a degludec 14 UI en desayuno y sustituyendo la insulina regular por aspart, 3-5-3 ui en D-A-C

Manejo de la hiperglucemia en el paciente hospitalizado.

Agenda

- Importancia del control de la glucemia
- La clínica
- **Factores a tener en cuenta. Objetivos**
- Impacto de la hipoglucemia. Nuevas insulinas
- Riesgo cardiovascular
- Guías terapéuticas. Aplicación práctica

Ámbito hospitalario: cambios en la alimentación a tener en cuenta

- Cambios de horarios
- Cambios de tipo de alimentos y en la actividad física
- Tomas intermedias frecuentes
- Con frecuencia, tomas de alimentos suspendidas: agudizaciones, traslados, pruebas complementarias
- Comidas “insípidas”
- Anorexia: síntoma frecuente

Objetivos glucémicos

Objetivo glucémico en paciente diabético: individualizar

Control de la glucemia:

Más estricto >>>>>>>>>>>Menos estricto

HbA1C < 7%

HbA1C: 7,5-8,5%

Actitud del paciente, dependencia

Muy motivados, adherencia,
autonomía

Poco motivados, no adherencia,
pobre autonomía

Riesgo si hipoglucemia o efectos adversos

Bajo

Alto

Duración de la diabetes

Reciente diagnóstico

Larga evolución

Expectativa de vida

Larga

Corta

Comorbilidades

Ausentes

Importantes

Complicaciones vasculares establecidas

Ausentes

Graves

Apoyo, recursos socio-familiares

Cuantiosos

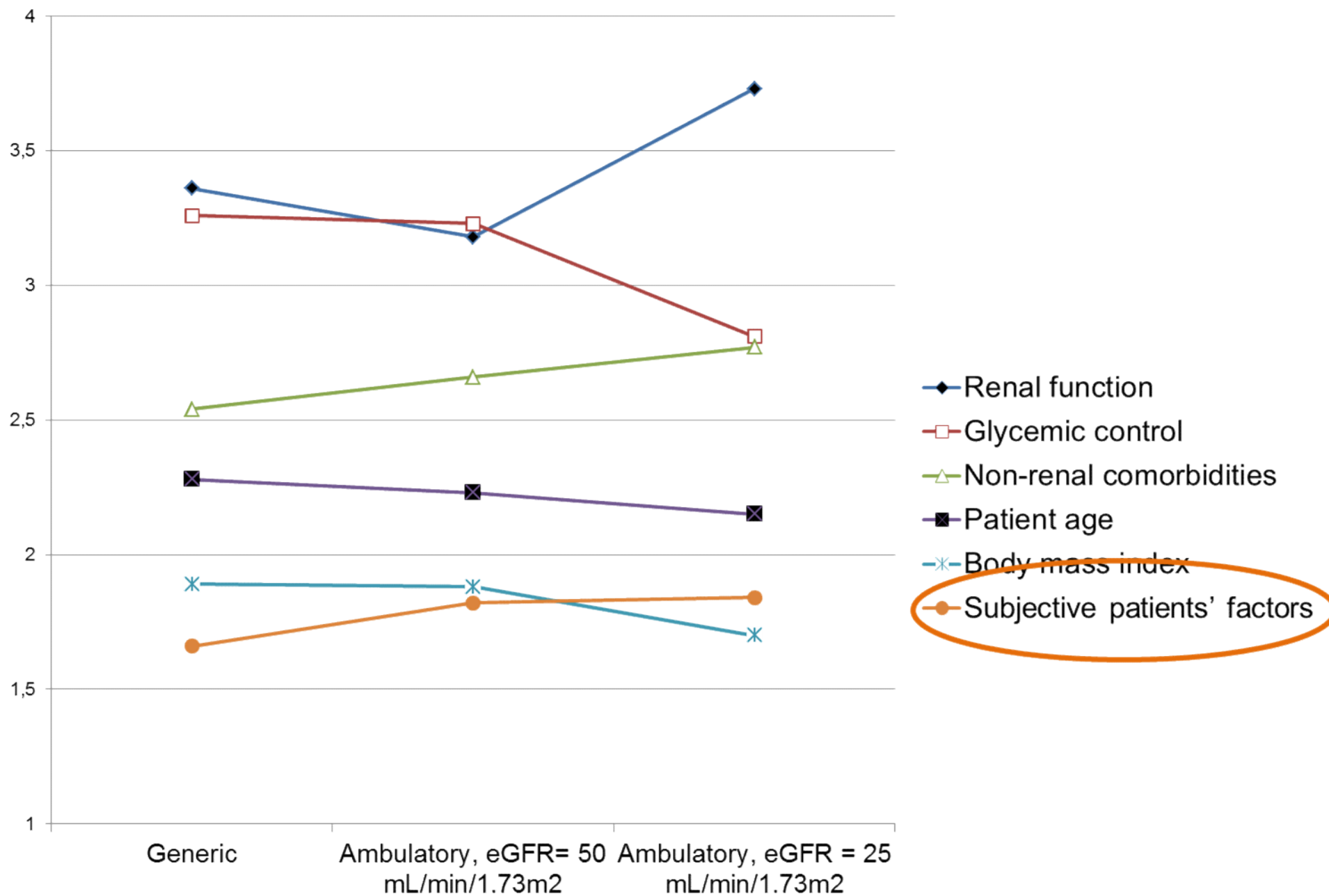
Limitados

Objetivos terapéuticos

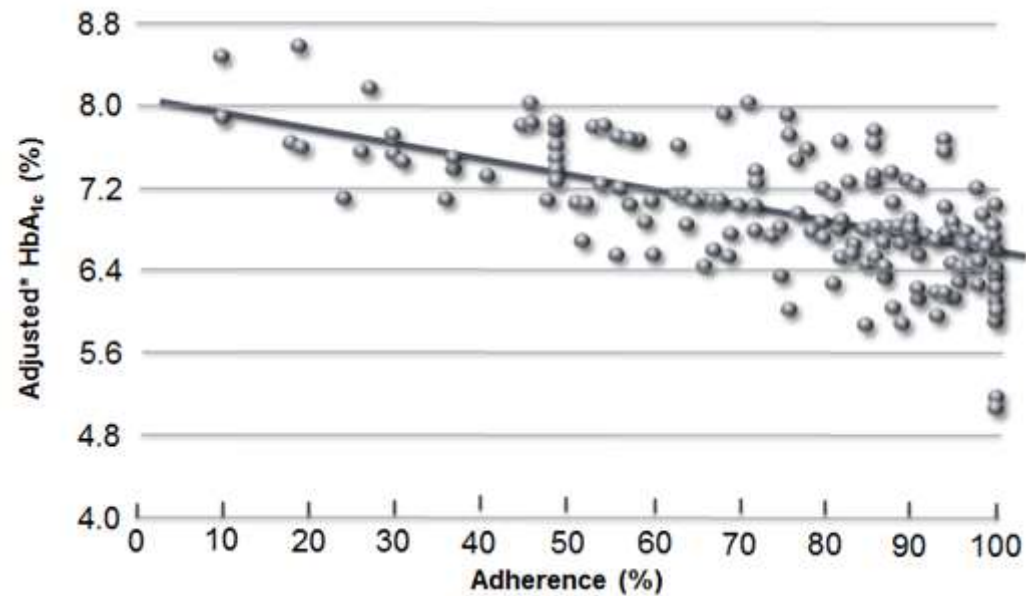
- Terapia no insulínica: objetivos combinados de control metabólico, sin ganancia de peso y en ausencia de hipoglucemias, idealmente reduciendo RCV
- Terapia insulínica: control glucémico sin hipoglucemias y flexibilidad

Elección de tratamiento: factores determinantes





Es crucial la adherencia al tratamiento



Es crucial la adherencia al tratamiento



SEMERGEN - Medicina de familia



205/13 - Adherencia en tratamiento del paciente diabético. Estudio Adheri2

E. Labrador Balba^a, F.J. Alonso Moreno^b, M.J. Faus Dader^c, M. Rodríguez de Miguel^d, M.L. Orera Peña y A. Hernández Mijares^e

^aGerente Médico; ^bMedical Advisor; ^cHead of Medical. Mylan. Madrid. ^dMédico de Familia. CS Sillería. Toledo. ^eCatedrática de Microbiología y Biología Molecular. Facultad de Farmacia. Granada. ^fJefe de Endocrinología y Nutrición. Hospital Dr. Peset. Valencia.

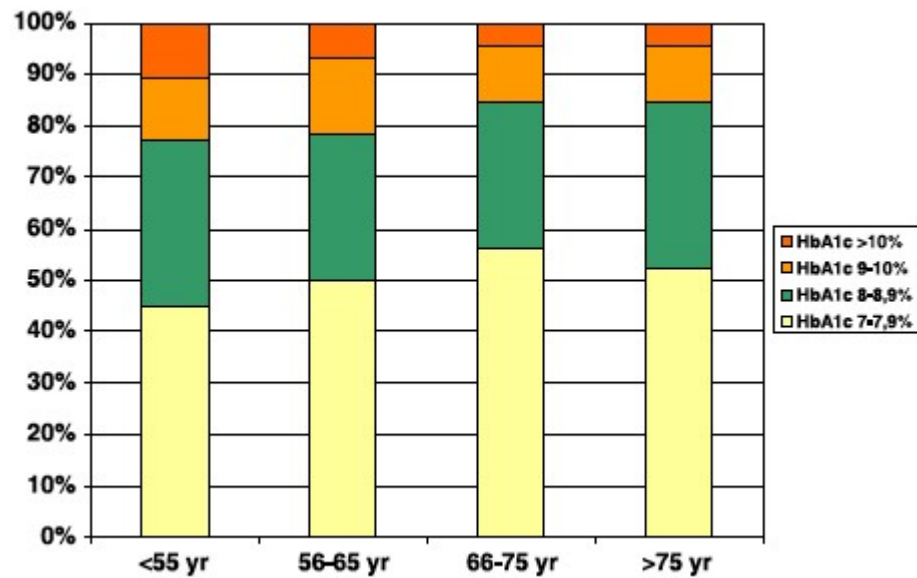
Resumen

Objetivos: Describir la percepción de la adherencia al tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) con obesidad, hipertensión arterial y/o dislipemia, por parte de médicos, farmacéuticos comunitarios y pacientes.

Metodología: Estudio observacional, descriptivo, transversal, no ligado a fármacos, realizado en una muestra de médicos, farmacéuticos y pacientes con DM2. Se recabó información mediante un cuestionario auto-cumplimentado. Los cuestionarios presentaban los mismos contenidos, adaptando las expresiones a la población diana.

Resultados: Se incluyeron 998 médicos, 419 farmacéuticos y 963 pacientes. La edad media (DE) fue de 52,8 (7,9) años 60,4 (15,5) años y 43,9 (9,9) años, respectivamente. En los pacientes la media de tiempo de diagnóstico de DM2 fue de 11,3 (8,9) años. Un 68% presentaba hipertensión, 59% hipercolesterolemia y 36,8% obesidad. El 47,3% tomaba entre 4-6 comprimidos diarios, el 31,6% tres o menos y un 21,2% siete o más. El test Morisky-Green mostró que el 34,6% eran no-adherentes al tratamiento. En relación a las estrategias de mejora de la adherencia al tratamiento, los pacientes consideran el papel del médico como educador el más importante (94%) seguido del papel de enfermería (82,3%) y el del farmacéutico (73,9%). La gran mayoría de médicos [99,2% (98,4-99,6)] y farmacéuticos [94,4% (91,7-96,3)] consideraban que reducir la complejidad de pauta terapéutica era importante para mejorar la adherencia, siendo importante únicamente para el 66,7% (63,6-69,6) de los pacientes. La principal modificación para los médicos sería disminuir la frecuencia de administración [47,9% (44,8-51,0)] mientras que para los pacientes lo principal sería adaptar la toma a actividades cotidianas [43% (39,9-46,1)].

Mal control glucémico crónico



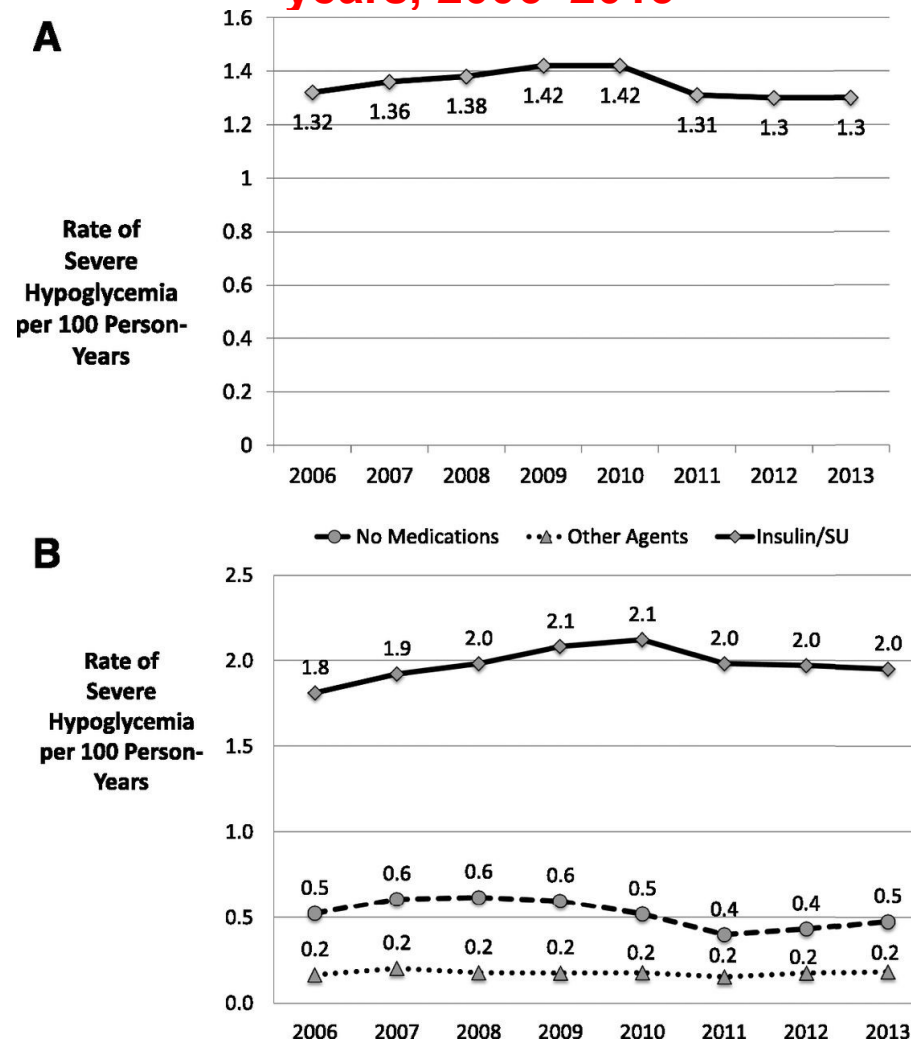
Pacientes españoles con DM-2
en tto. con insulina basal (N=9.899)

Manejo de la hiperglucemia en el paciente hospitalizado.

Agenda

- Importancia del control de la glucemia
- La clínica
- Factores a tener en cuenta. Objetivos
- **Impacto de la hipoglucemia. Nuevas insulinas**
- Riesgo cardiovascular
- Guías terapéuticas. Aplicación práctica

Age- and sex-standardized rate of severe hypoglycemia resulting in hospital admission, observation stay, or emergency department visit per 100 person-years, 2006–2013



Kasia J. Lipska et al. *Dia Care* 2017;40:468-475

Codificación de hipoglucemias (CMBD, 1997-2010)

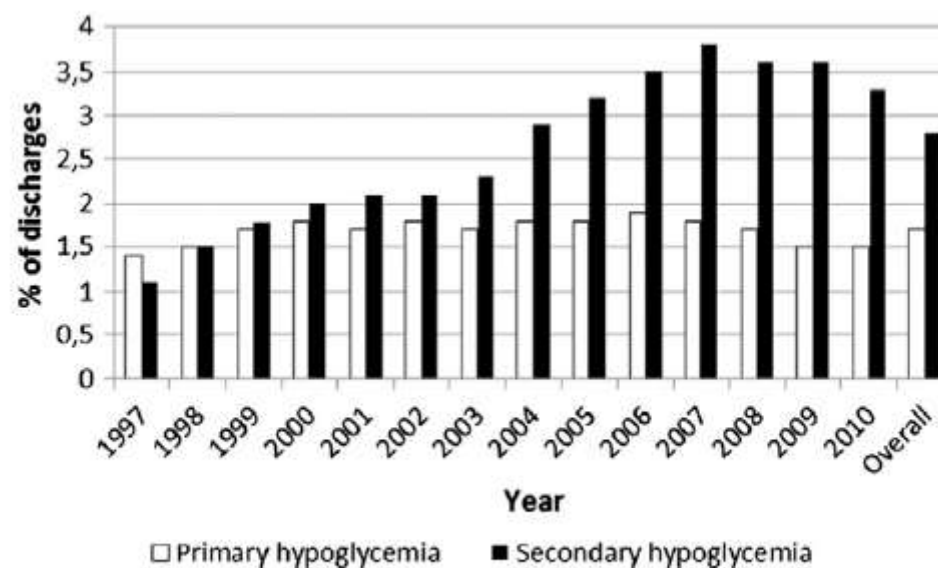


Fig. 1. Prevalence of hypoglycemia among discharges for the period from 1997 to 2010.

La hipoglucemia se asoció a una probabilidad un 12% mayor de morir en el Hospital

Table 2

The likelihood of in-hospital death for all causes in the matched cohorts (primary analysis).

	p-value	OR	95% CI
Sex (male)	.000	1.277	1.222 to 1.334
Age group (<14 years) ^a	.000	1.498	1.456 to 1.543
Readmission (No)	.000	2.498	2.257 to 2.763
Type of diabetes (Type 1)	.000	.379	.320 to .448
Charlson index	.000	1.638	1.569 to 1.710
PS secondary hypoglycemia ^b	.000	.370	.311 to .441
Primary Hypoglycemia (Without)	.000	.057	.034 to .096
Secondary Hypoglycemia (Without)	.000	1.118	1.090 to 1.147
Primary*Secondary Hypoglycemia ^c	.209	.700	.401 to 1.222

Reference categories contained within brackets.

^a Age was included in the model in 5-year intervals except for the first (<14 years) and last (>90 years) intervals. CI: confidence interval; OR: odds ratio; PS: propensity score.

^b This term evaluates the non-linear residual effects on the likelihood of death of the covariates used to create the propensity score.

^c This term corresponds to the interaction term between primary and secondary hypoglycemia. It is an independent term that quantifies the effect of having primary hypoglycemia and subsequently developing secondary hypoglycemia on the likelihood of death.

Estudio RABBIT 2

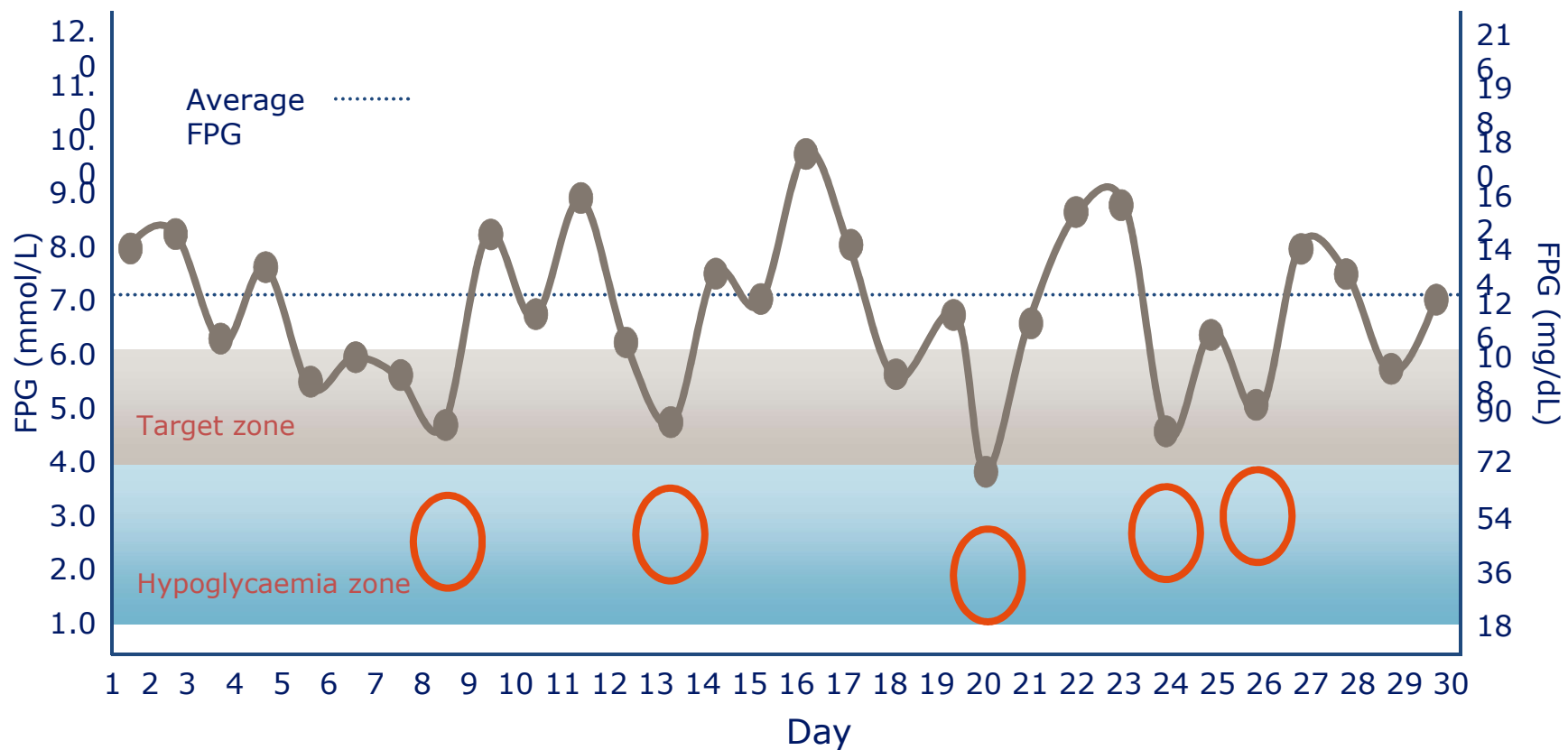
Table 3

Hypoglycemic events

Variable	All	SSI	Basal-bolus insulin	P value
Number of patients	211	107	104	
Number of BG tests	3,778	1,826	1,952	
BG <40 mg/dL				
Number of patients (%)	4 (3.8)	0 (0)	4 (3.8)	0.057
Number of events	4	0	4	
Number of readings (%)	0.10	0	0.20	
BG <60 mg/dL				
Number of patients (%)	14 (6.6)	2 (1.9)	12 (11.5)	0.005
Number of events	17	2	15	
Number of readings (%)	0.45	0.11	0.77	
BG <70 mg/dL				
Number of patients (%)	29 (0.8)	5 (4.7)	24 (23)	<0.001
Number of events	44	6	38	
Number of readings (%)	1.16	0.33	1.95	

La pauta basal-bolos se asocia a **mayor** número de hipoglucemias que la escala de insulina

La variabilidad glicémica predice el riesgo futuro de hipoglucemia

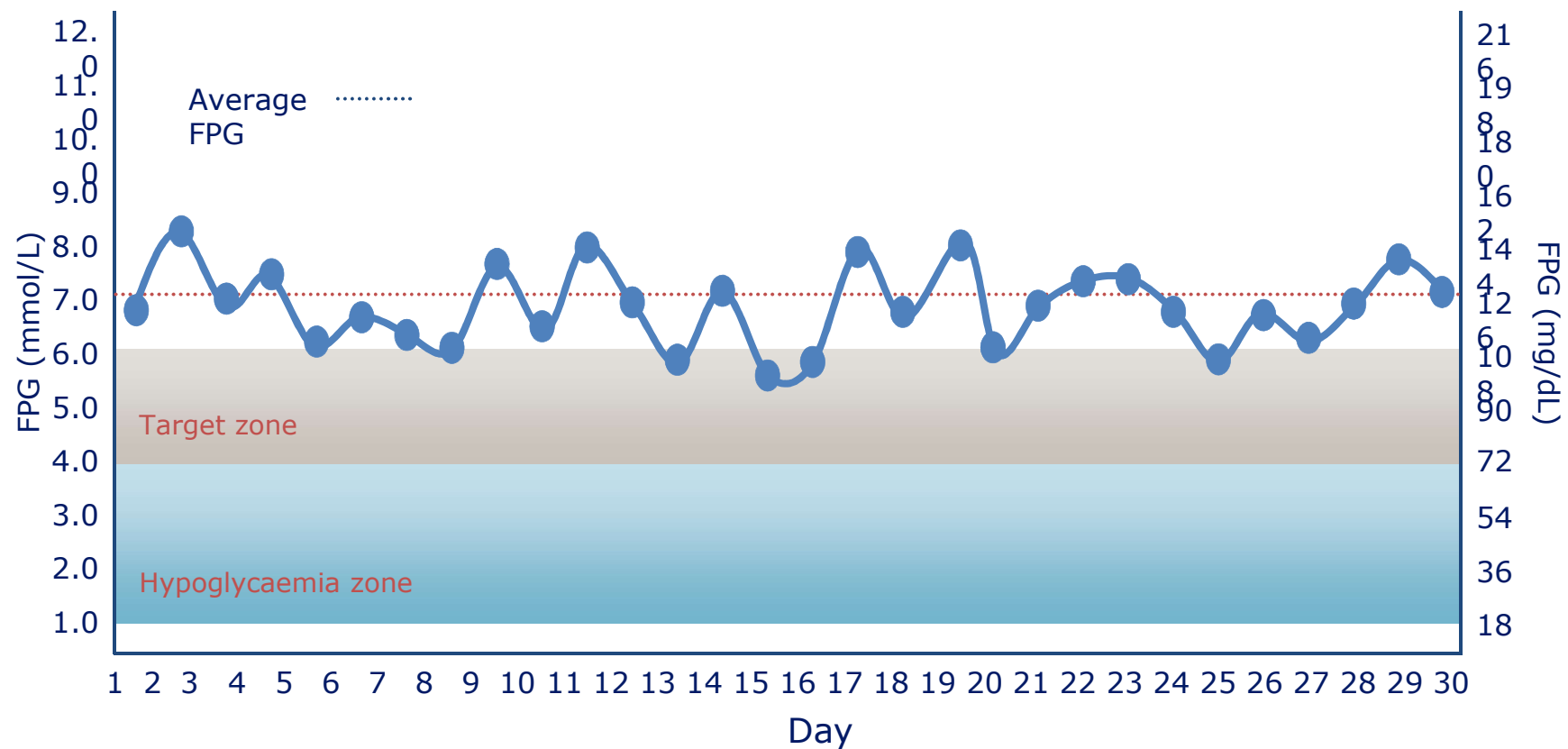


FPG, fasting plasma glucose

Adapted from Kovatchev *et al. Diabetes Care* 2006;29:2433–8



Una menor variabilidad puede reducir el riesgo de hipoglucemia



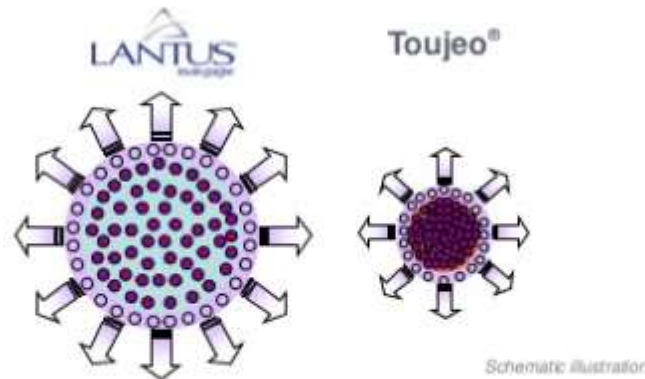
FPG, fasting plasma glucose

Adapted from Kovatchev *et al. Diabetes Care* 2006;29:2433–8



Glargina U300

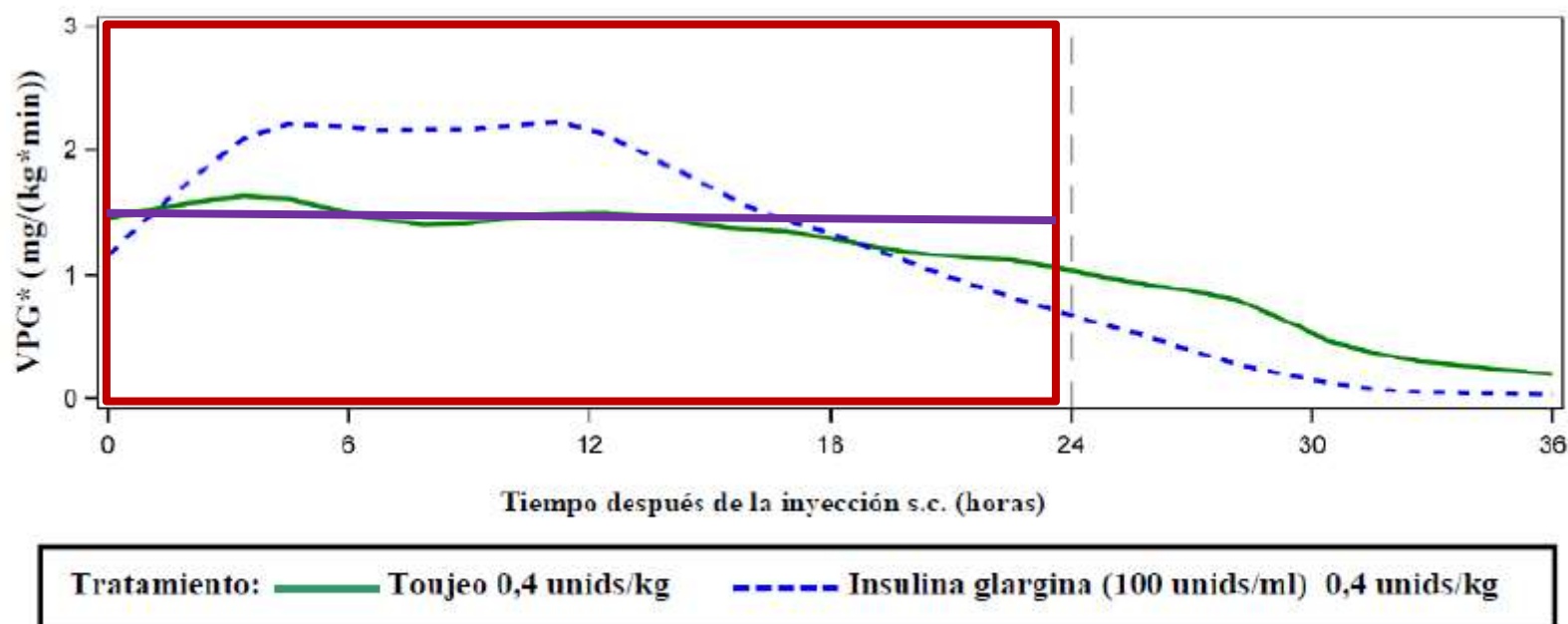
Toujeo® Provides More Constant Absorption of Glargine after Subcutaneous Injection



- Three-fold more concentrated formulation of glargine
- Reduced volume (1/3) and reduced surface area (1/2) of subcutaneous depot
- Slower and more constant rate of absorption

Glargina U300 tiene un perfil de acción más plano que glargina U100

Figura 1: Perfil de la actividad en estado estacionario en pacientes con diabetes tipo 1 en un estudio de clamp euglicémico de 36 horas

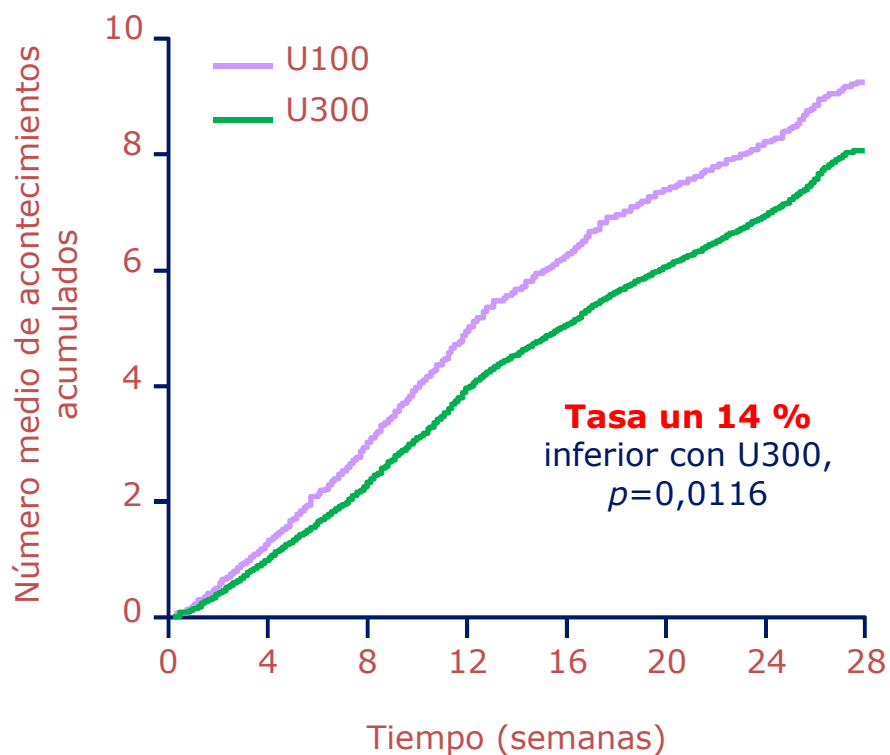


*VPG: velocidad de perfusión de glucosa: se refiere a la cantidad de glucosa perfundida para mantener unos niveles de glucosa plasmática constantes (valores medios por hora). El periodo de observación finalizó a las 36 horas.

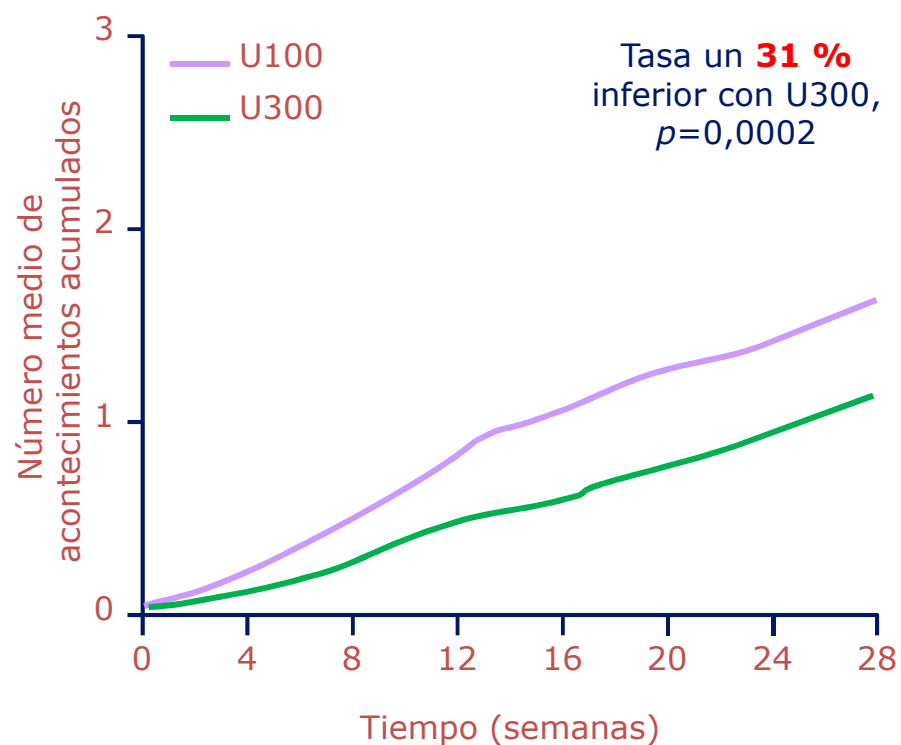
Meta-análisis EDITION I–III: hipoglucemia (glargina U300 vs. glargina U100)

Principales beneficios en el período de ajuste posológico

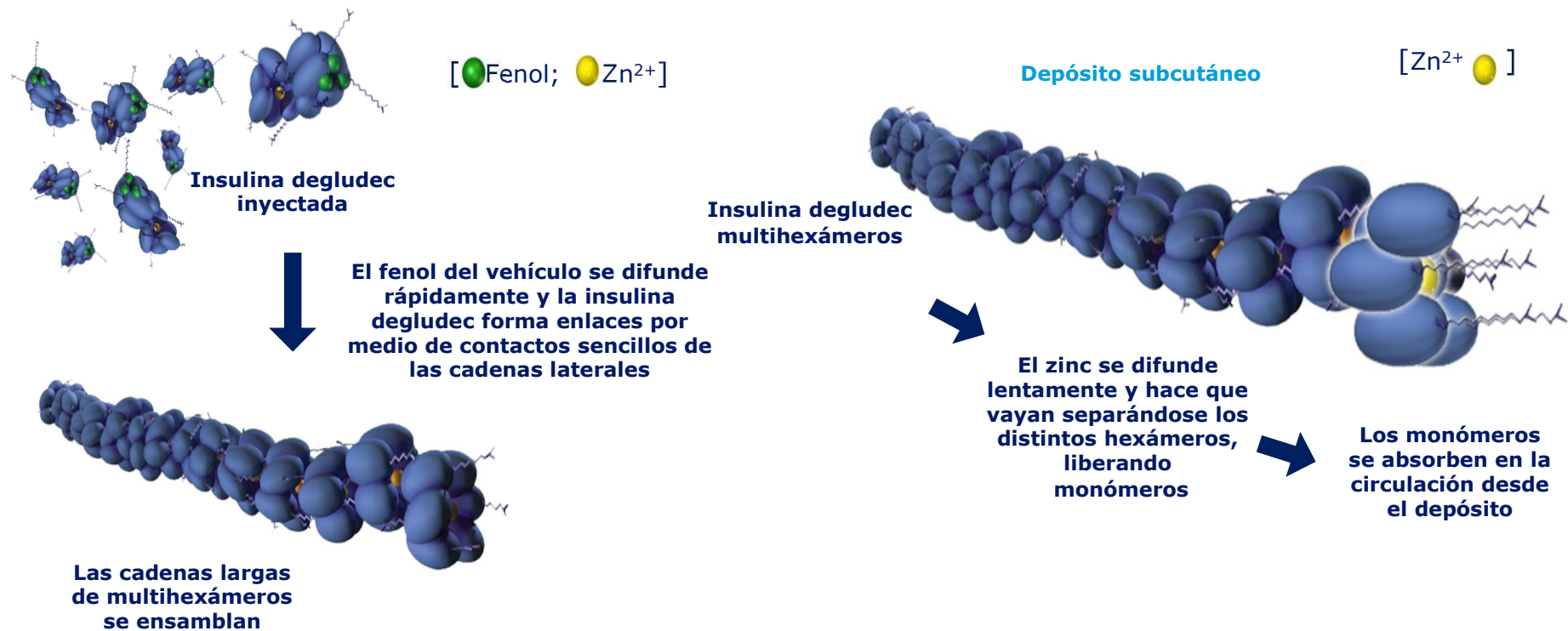
A cualquier hora del día



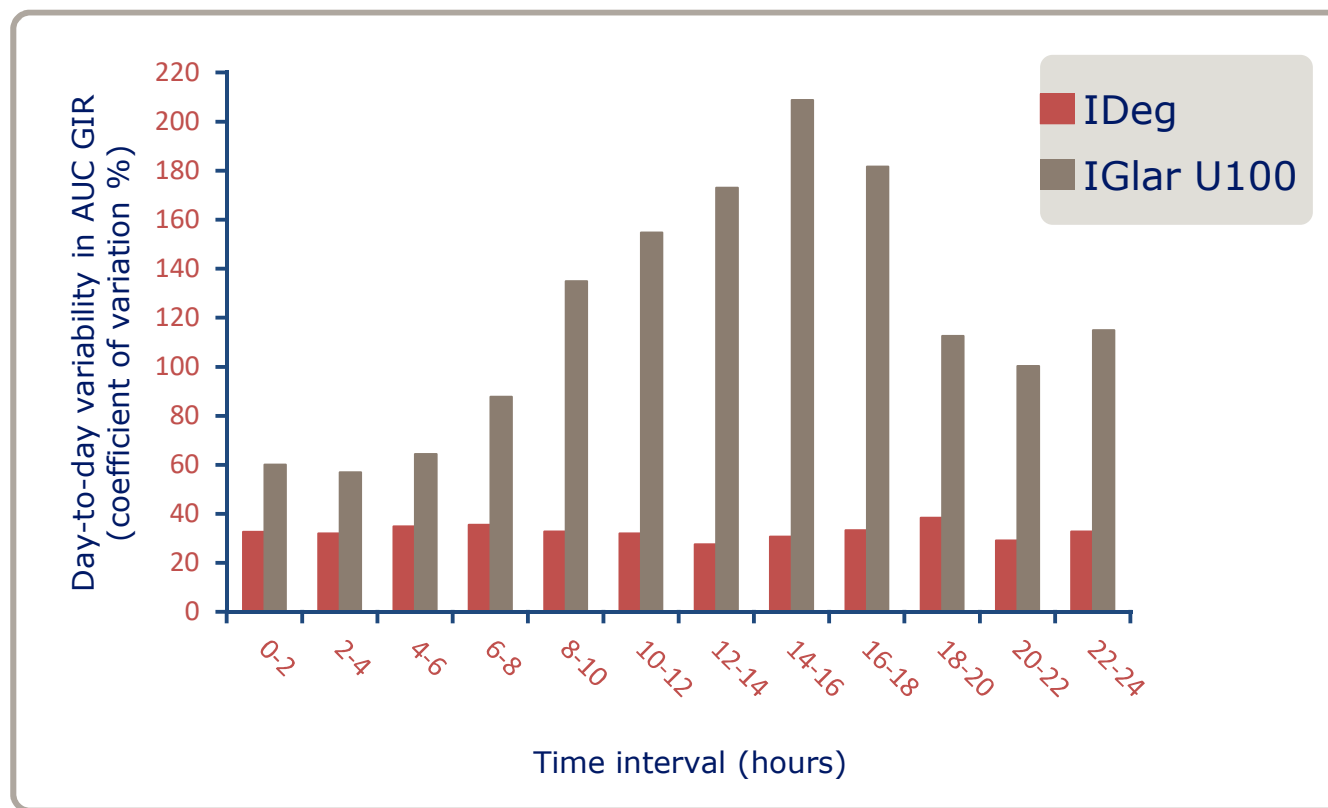
Nocturna



Insulina degludec: formación de multihexámeros y liberación lenta después de la inyección



Variabilidad farmacodinámica del efecto hipoglucemiante a lo largo de las 24 horas: 4 veces inferior para degludec vs. U100



Endpoint	IDeg CV (%)	IGlar U100 CV (%)	p value
AUC _{GIR,0-24h}	20	82	<0.0001

54 patients with **T1D**. Clamp euglicémico días 6, 9 y 12 de tto..

AUC, area under the curve; CV, coefficient of variation; GIR, glucose infusion rate; IDeg, insulin degludec; IGlargin U100, insulin glargine U100; T1D, type 1 diabetes
Heise *et al. Diabetes Obes Metab* 2012;14:859-64



Resumen de los criterios de valoración clínicos y la eficacia (Programas EDITION vs. BEGIN)

	glargina U300 (en estudio frente a U100)	Degludec (en estudio frente a U100)
Reducción de HbA1c	similar	similar
Diferencia de glucemia basal	-0,21*	-0,42**
Hipoglucemias totales	-14%	-16%***
Hipoglucemias nocturnas	-31%	-32%*** (en insulín-naïve, en fase de mto., la reducción es del 49% en nocturnas y del 86% en severas)
Dosis	+12%	-12% en DMT1 -10% en DMT2
Flexibilidad	±3 horas	A cualquier hora del día con un mínimo de 8 horas entre la dosis de un día y el siguiente

* (resultados promedio de los estudios EDITIONI/II/III)

** (resultados promedio de los estudios **ONCE LONG**, **BB**, **FLEX**, **LOW VOLUME**, **ONCE ASIA**, **T1 BB LONG**, **T1 FLEX**)

*** Datos agrupados (DT1/DT2) de "Confirmed and Nocturnal Hypos in Maintenance Period" Ratner y cols. (2013)



SWITCH 2: riesgo de hipoglucemia– criterios de inclusión

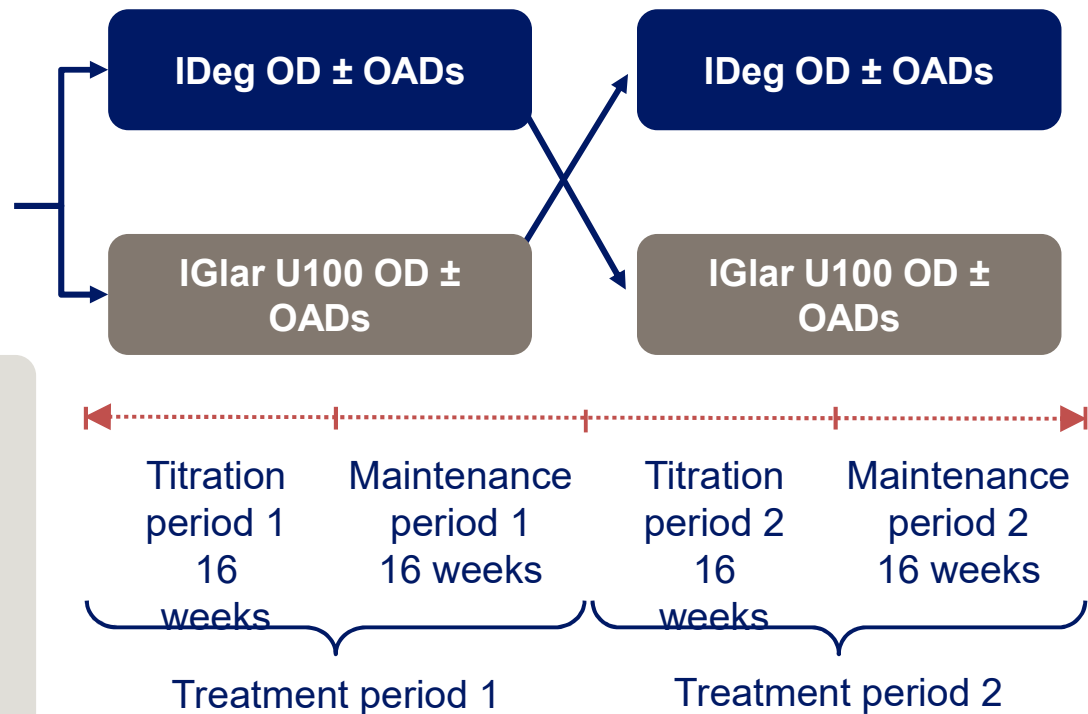
	Total	
	n	%
Nº pacientes	720	100.0
Pacientes en riesgo de hipoglucemia. Al menos un criterio de los siguientes:	546	75.8
a. Que hubieran experimentado ≥ 1 episodio de hipoglucemia grave el último año	118	16.4
b. ERC moderada (FGe 30–59 ml/min/1.73m ²)	159	22.1
c. Síndrome de no reconocimiento de hipoglucemias	129	17.9
d. Insulinizados ≥ 5 años	356	49.4
e. Episodio de hipoglucemia reciente (12 semanas)	478	66.4



SWITCH 2: diseño del estudio



Patients with
type 2 diabetes
(n=721)



Patient characteristics inclusion criteria

- Age ≥ 18 years
- Type 2 diabetes ≥ 26 weeks
- Basal insulin $\pm$ OADs ≥ 26 weeks
- HbA_{1c} $\leq 9.5\%$
- BMI ≤ 45 kg/m²

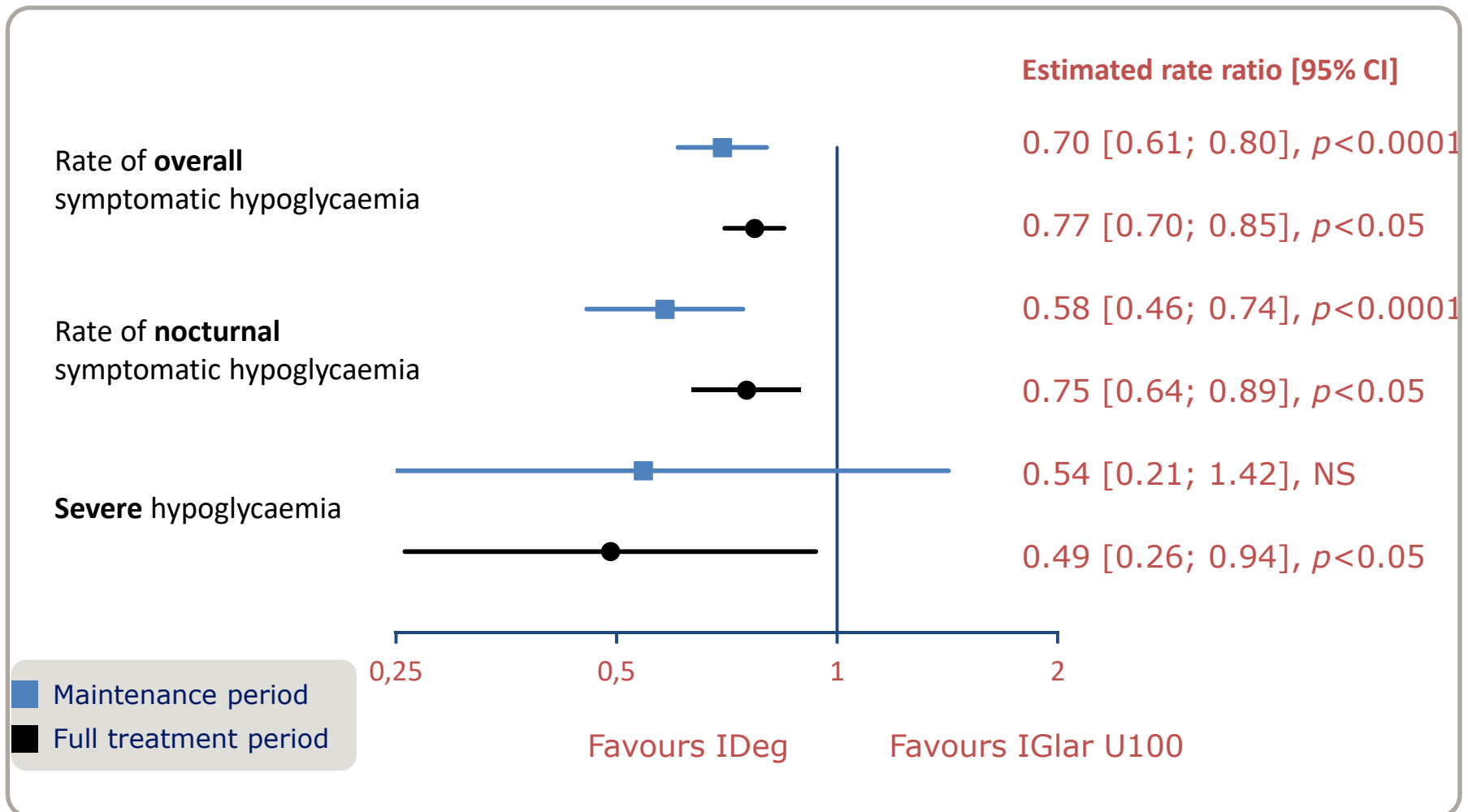
Trial information

- Double-blind
- Crossover
- Treat-to-target
- Randomised 1:1





SWITCH 2: hypoglycemia



All episodes of severe hypoglycaemia were confirmed by external adjudication committee
CI, confidence interval; IDeg, insulin degludec; IGLar U100, insulin glargine U100; NS, not significant
Wysham *et al. Diabetes* 2016;65(Suppl. 1A):LB24



SWITCH 2: NNT x 1 año con degludec frente a glargina U100 para evitar hipoglucemias

	Fase de mantenimiento	Toda la fase de tratamiento
Cualquier hipoglucemia sintomática	1 (RRR 30%)	2 (RRR 23%)
Hipoglucemia sintomática nocturna	3 (RRR 42%)	5 (RRR 25%)
Hipoglucemia grave	NS (RRR 46%)	21 (RRR 51%)

Manejo de la hiperglucemia en el paciente hospitalizado.

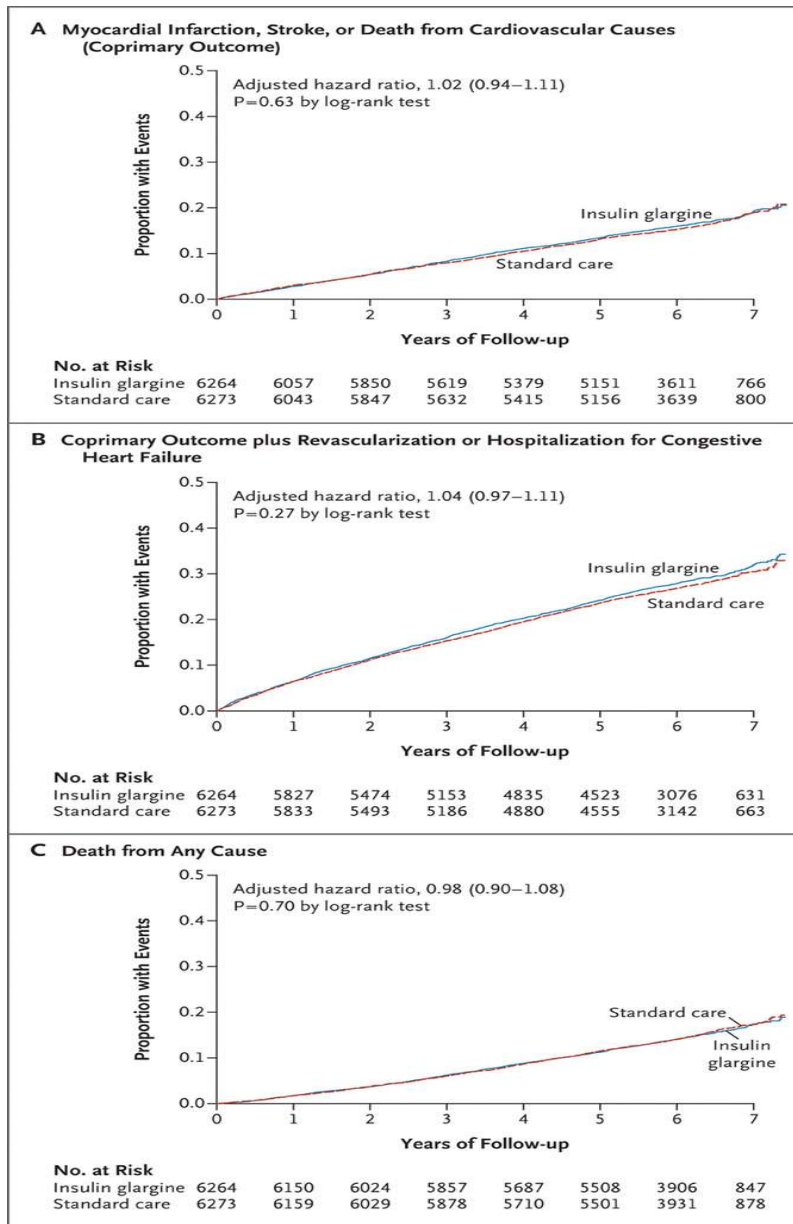
Agenda

- Importancia del control de la glucemia
- La clínica
- Factores a tener en cuenta. Objetivos
- Impacto de la hipoglucemia. Nuevas insulinas
- **Riesgo cardiovascular**
- Guías terapéuticas. Aplicación práctica

Insulina glargina

N=12.537

Seguimiento: 6,2 años



The ORIGIN Trial Investigators. N Engl J Med 2012;367:319-328.

DEVOTE TRIAL

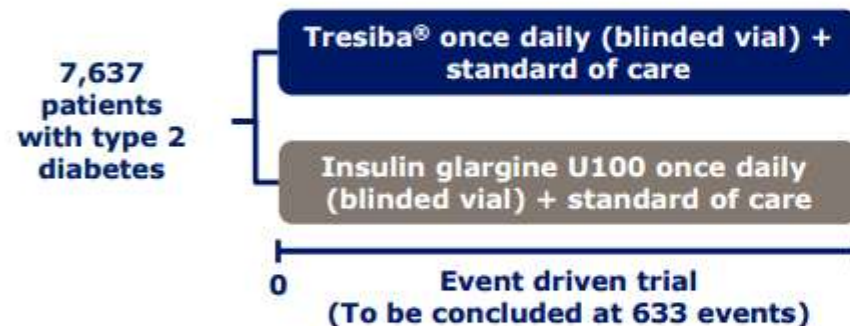
Investor conference call

DEVOTE headline results

Slide 4

DEVOTE was designed to investigate the CV safety of Tresiba® versus insulin glargine U100 in type 2 diabetes

DEVOTE trial design



Trial objective

- To investigate the cardiovascular safety of Tresiba®

CV: Cardiovascular

Key inclusion criteria: Adults above 50 years with type 2 diabetes and established cardiovascular disease, or above 60 years with multiple cardiovascular risk factors; $HbA_{1c} \geq 7.0\%$ or $HbA_{1c} < 7.0\%$ and current basal insulin therapy ≥ 20 units per day; treatment with ≥ 1 oral or injectable anti-diabetic drug(s)

changing
diabetes®

Trial endpoints

Primary endpoint: 3-point MACE

- Time from randomisation to first occurrence of a major adverse cardiovascular event (MACE) defined as either:
 - cardiovascular death,
 - non-fatal myocardial infarction, or
 - non-fatal stroke

Key secondary confirmatory endpoints

- Rate of severe hypoglycaemia episodes
- Proportion of subjects with one or more severe hypoglycaemia episodes
- Rate of nocturnal severe hypoglycaemia episodes



DEVOTE TRIAL

Investor conference call

DEVOTE headline results

Slide 5

Tresiba® demonstrates CV non-inferiority and reduces severe hypoglycaemia risk vs IGlargin U100 in DEVOTE trial

Cardiovascular outcomes and general safety

3-point MACE (Primary endpoint)

- Non-inferiority demonstrated with a hazard ratio of 0.91 in favour of Tresiba® relative to insulin glargine U100 with no statistically significant difference between the two treatments

General safety

- Tresiba® appeared to have a safe and well-tolerated profile consistent with previous trials conducted with Tresiba®

Severe hypoglycaemia

Severe hypoglycaemia

- Compared to insulin glargine U100, Tresiba® demonstrated a superior and statistically significant:
 - 40% reduction in the overall rate of severe hypoglycaemia episodes
 - 27% reduction in the proportion of subjects with one or more severe hypoglycaemia episodes

Nocturnal severe hypoglycaemia

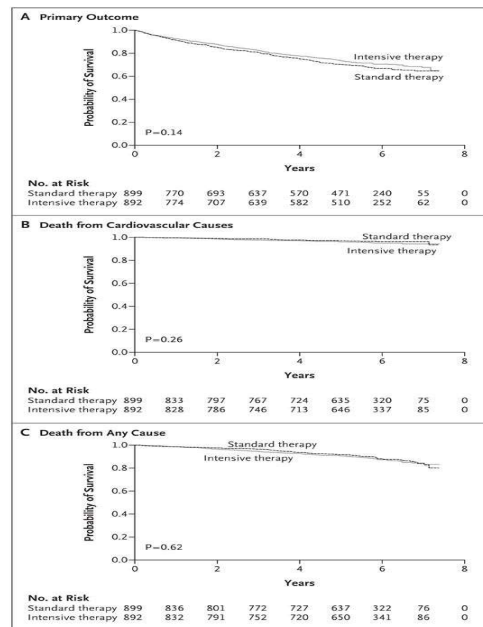
- Tresiba® demonstrated a superior and statistically significant 54% reduction compared to insulin glargine U100 in the rate of nocturnal severe hypoglycaemia episodes

Next steps

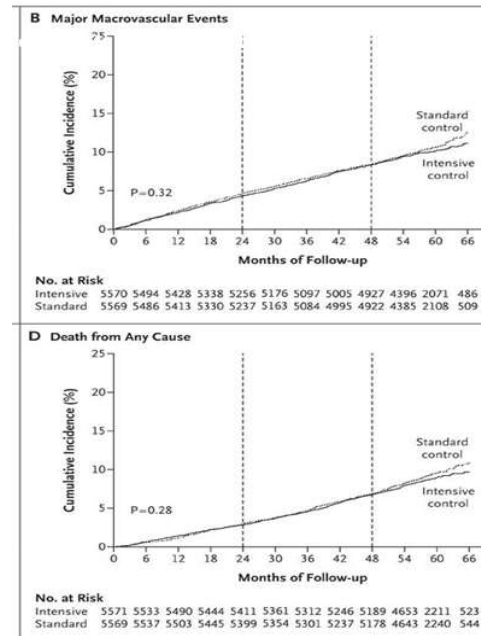
- Presentation of detailed results at a scientific meeting and submission to regulatory authorities in the first half of 2017

CV: Cardiovascular; IGlargin 100: insulin glargine U100; MACE: Major adverse cardiovascular event; 3-point MACE comprises cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke; expanded MACE comprises unstable angina in addition to 3-point MACE

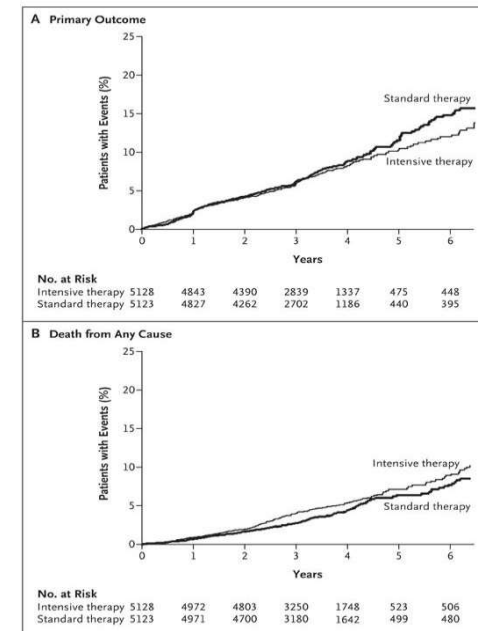
¿ES CUESTIÓN DE SER MÁS AGRESIVOS?



Estudio
ACCORD



Estudio
ADVANCE



Estudio
VADT

Accord Study Group. N Engl J Med. 2008;358:2545-59

The ADVANCE Collaborative Group. N Engl J Med 2008;358:2560-72

Duckworth W et al. N Engl J Med 2009;360:129-39

El mejor *antidiabético*, ¿una estatina?

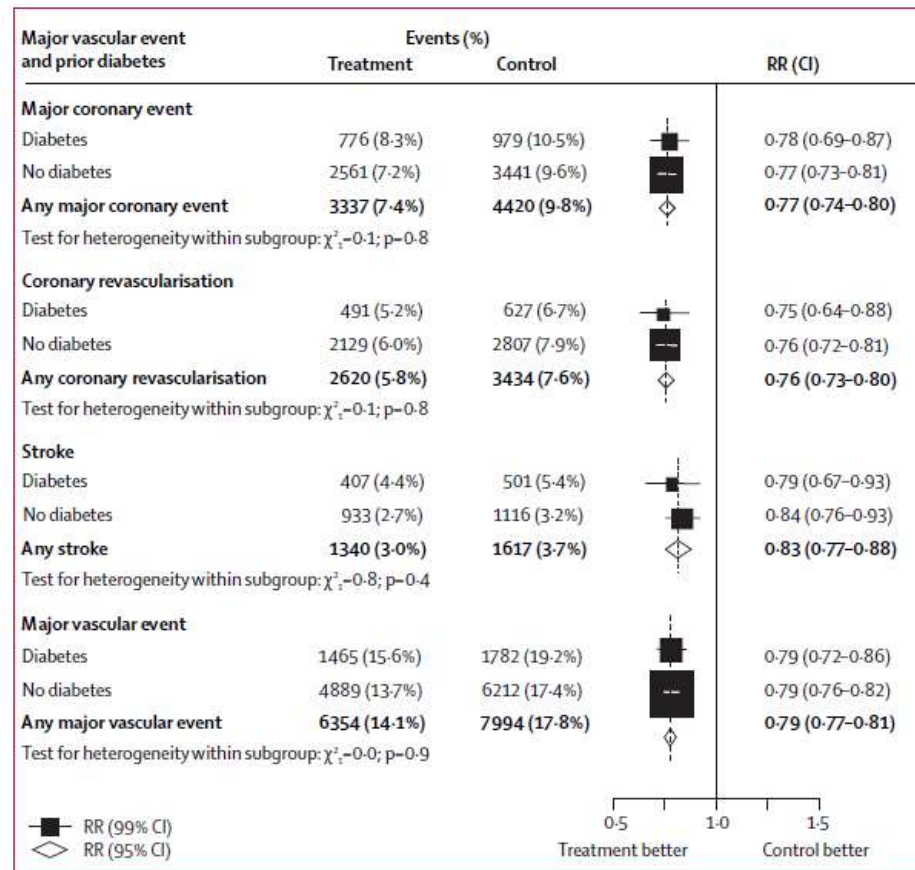


Figure 2: Proportional effects on major vascular events per mmol/L reduction in LDL cholesterol in participants presenting with or without diabetes

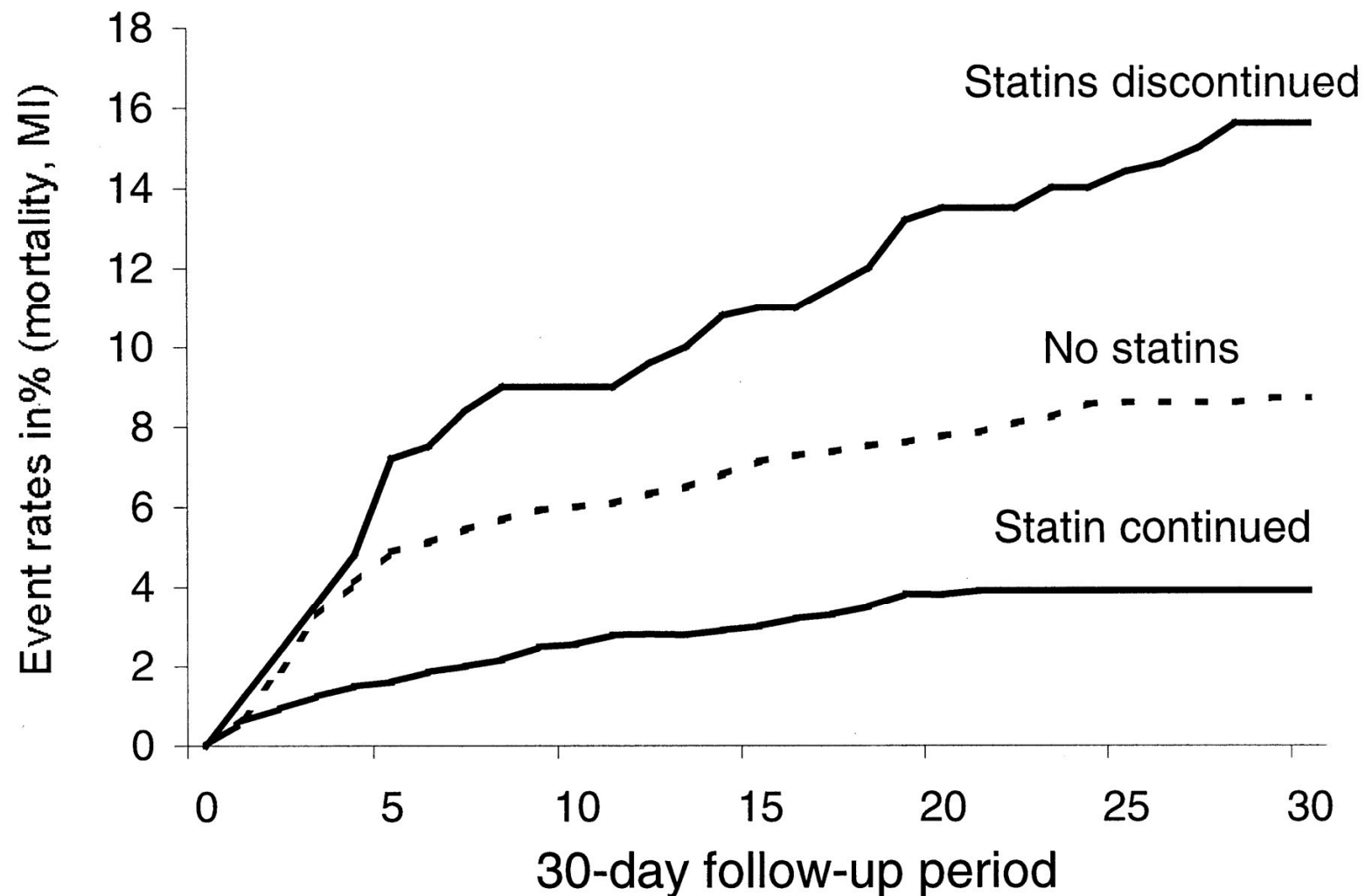
Recomendaciones estatinas guías ACC-AHA 2013

- Alta intensidad: reducir colesterol LDL $\geq$ 50% del basal
- Moderada intensidad: reducir colesterol LDL 30-50% del basal

NUEVO ALGORITMO

- Prevención secundaria (aterosclerosis clínica): Alta intensidad
- Prevención primaria:
 - LDL $\geq$ 190 mg/dL: Alta intensidad
 - Diabéticos > 40 años y LDL > 70 mg/dL:
 - Riesgo vascular a 10 años $\geq$ 7,5%: Alta intensidad
 - Riesgo vascular a 10 años < 7,5%: Moderada intensidad
 - No diabéticos > 40 años y LDL > 70 mg/dL:
 - Riesgo vascular a 10 años $\geq$ 7,5%: Moderada a alta intensidad

Event rate curves (death, nonfatal MI) during 30-day follow-up period for patients with continued statin therapy, withdrawn statin therapy, and without statin therapy



Christopher Heeschen et al. Circulation. 2002;105:1446-1452



Ensayos relevantes DM-2, 2016

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

Bernard Zinman, M.D., Christoph Wanner, M.D., John M. Lachin, Sc.D., David Fitchett, M.D., Erich Bluhmki, Ph.D., Stefan Hantel, Ph.D., Michaela Mattheus, Dipl. Biomath., 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

N Eng J Med 2015;373:2117-28

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JULY 28, 2016

VOL. 373 NO. 4

Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes

Steven P. Marso, M.D., Gilbert H. Daniels, M.D., Kirstine Brown-Frandsen, M.D., Peter Kristensen, M.D., E.M.B.A., Johannes F.E. Mann, M.D., Michael A. Nauck, M.D., Steven E. Nissen, M.D., Stuart Pocock, Ph.D., Neil R. Poulter, F.Med.Sc., Lasse S. Ravn, M.D., Ph.D., William M. Steinberg, M.D., Mette Stouckner, M.D., Bernard Zinman, M.D., Richard M. Bergenfelz, M.D., and John B. Buse, M.D., Ph.D., for the LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators*

N Eng J Med 2016;375:311-22

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome

Marc A. Pfeffer, M.D., Ph.D., Brian Claggett, Ph.D., Rafael Diaz, M.D., Kenneth Dickstein, M.D., Ph.D., Hertz C. Gerstein, M.D., Lars V. Køber, M.D., Francesca C. Lawson, M.D., Lin Ping, M.D., Xiaodan Wei, Ph.D., Eldrin F. Lewis, M.D., M.P.H., Aldo P. Maggioni, M.D., John J.V. McMurray, M.D., Ph.D., Jeffrey L. Probstfield, M.D., Matthew C. Riddle, M.D., Scott D. Solomon, M.D., and Jean-Claude Tardif, M.D., for the ELIXA Investigators*

N Eng J Med 2015;373:2247-57

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes

Steven P. Marso, M.D., Stephen C. Bain, M.D., Agostino Consoli, M.D., Freddy G. Eliaschewitz, M.D., Esteban Jódar, M.D., Lawrence A. Leiter, M.D., Ildiko Lingvay, M.D., M.P.H., M.S.C.S., Julio Rosenstock, M.D., Jochen Seufert, M.D., Ph.D., Mark L. Warren, M.D., Vincent Woo, M.D., Oluf Hansen, M.Sc., Anders G. Holst, M.D., Ph.D., Jonas Pettersson, M.D., Ph.D., and Tina Vilsbøll, M.D., D.M.Sc., for the SUSTAIN-6 Investigators*

N Eng J Med 2016;375:1834-44

Manejo de la hiperglucemia en el paciente hospitalizado.

Agenda

- Importancia del control de la glucemia
- La clínica
- Factores a tener en cuenta. Objetivos
- Impacto de la hipoglucemia. Nuevas insulinas
- Riesgo cardiovascular
- Guías terapéuticas. Aplicación práctica

Diabetes en el Hospital (I)

- Considere **determinar HbA1c** en todos los pacientes con diabetes o hiperglucemia ingresados en el Hospital si no se ha hecho en los 3 meses previos (B)
- Debería iniciarse tratamiento con insulina para la **hiperglicemia persistente >180 mg/dL**. Una vez se inicia la terapia insulínica, se recomienda un objetivo de 140–180 mg/dL para la mayoría de los pacientes críticos (A) y no-críticos (C)
- Objetivos más estrictos (<140 mg/dL) pueden ser apropiados para pacientes críticos seleccionados, siempre y cuando se consigan sin hipoglucemia (C)

Diabetes en el Hospital (II)

- Las infusiones de insulina iv deberían usarse aplicando protocolos validados escritos o computerizados que permitan ajustes predefinidos en la dosificación basados en las fluctuaciones en la glucemia y la dosis de la insulina (E)
- El régimen de insulina basal o basal-correctora es el preferido en los pacientes no-críticos con pobre ingesta oral y en aquellos en dieta absoluta. Si la ingesta es buena, se prefiere el **régimen basal-prandial-correctora** (A)
- Se desaconseja el uso de pautas de insulina móvil ascendente como terapia única durante el ingreso (A)

Diabetes en el Hospital (III)

- Debería existir un protocolo de manejo de la hipoglucemia en cada hospital. Cada paciente debería tener prescrito un plan de prevención y tratamiento de hipoglucemia. Deberían quedar registrados todos los episodios de hipoglucemia en la HC (E)
- El tratamiento debería ser revisado y modificado si se estima conveniente para prevenir hipoglucemias cuando se ha detectado algún valor <70 mg/dL (C)
- Cada paciente debería recibir un plan estructurado e individualizado al alta hospitalaria (B)

ADA 2012. Hiperglucemia en el paciente ingresado

A. Basal insulin orders

Discontinue oral diabetes drugs and non-insulin injectable diabetes medications upon hospital admission.

Starting insulin: calculate the total daily dose as follows:

0.2 to 0.3 U/kg of body weight in patients: aged ≥ 70 yr and/or glomerular filtration rate less than 60 ml/min.

0.4 U/kg of body weight per day for patients not meeting the criteria above who have BG concentrations of 7.8–11.1 mmol/liter (140–200 mg/dl).

0.5 U/kg of body weight per day for patients not meeting the criteria above when BG concentration is 11.2–22.2 mmol/liter (201–400 mg/dl).

Distribute total calculated dose as approximately 50% basal insulin and 50% nutritional insulin.

Give basal insulin once (glargine/detemir) or twice (detemir/NPH) daily, at the same time each day.

Give rapid-acting (prandial) insulin in three equally divided doses before each meal. Hold prandial insulin if patient is not able to eat.

Adjust insulin dose(s) according to the results of bedside BG measurements.

ADA 2012. Hiperglucemia en el paciente ingresado

C. Supplemental insulin scale

BG (mg/dl)	Insulin-sensitive	Usual	Insulin-resistant
>141–180	2	4	6
181–220	4	6	8
221–260	6	8	10
261–300	8	10	12
301–350	10	12	14
351–400	12	14	16
>400	14	16	18

The numbers in each column of *Section C* indicate the number of units of regular or rapid-acting insulin analogs per dose. "Supplemental" dose is to be added to the scheduled insulin dose. Give half of supplemental insulin dose at bedtime. If a patient is able and expected to eat all or most of his/her meals, supplemental insulin will be administered before each meal following the "usual" column dose. Start at insulin-sensitive column in patients who are not eating, elderly patients, and those with impaired renal function. Start at insulin-resistant column in patients receiving corticosteroids and those treated with more than 80 U/d before admission. To convert mg/dl to mmol/liter, divide by 18. Adapted from Refs. 16, 35, and 69.

El momento del ingreso hospitalario. Caso 1

- AL es un varón de 57 años con diabetes tipo 2 de 7 años de evolución, ingresado en observación por episodios típicos de dolor torácico. Pesa 85 Kg, IMC de 31. Ingesta oral normal. Se decide ingreso hospitalario para coronariografía.
- Toma glibenclamida: 1-1-1 + metformina: 1-0-1, entre otros fármacos
- Perfiles (mg/dL)

56	200	231
71	178	145
		56
- HbA1c de 9,1%, urea de 72, Cr de 1,5 mg/dl, FG (MDRD) de 43 mL/min/1.73 m²
- ¿Modificaciones en relación al control glucémico?

El momento del ingreso hospitalario. Caso 1

- Opciones terapéuticas:
 1. Continuar con estos agentes orales
 2. Continuar estos agentes orales con una insulina en escala
 3. Comenzar con una insulina en escala solo
 4. Continuar agentes oral + insulina basal
 5. Pauta insulina basal-bolos

Caso 2. Perfiles de glucemia capilar, mg/dL

	aD	dD	aA	dA	aC	dC
19/06					290	283
20/06	66		61		116	277
21/06	51		150		116	170
22/06	60			120	251	
23/06	48	102	54		395	243
24/06	88		164		273	
25/06	357		409	372	274	230
26/06	232				425	305

Apoyo nutricional, disminuyendo los RTD de insulina un 30%, con cambio a degludec 14 UI en desayuno y sustituyendo la insulina regular por aspart, 3-5-3 ui en D-A-C

Gracias

