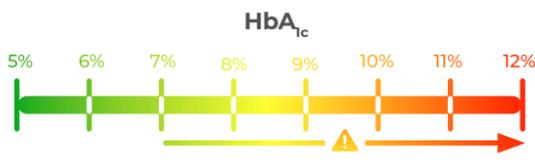


Presente y futuro de la insulinización en Atención Primaria

Consecuencias del retraso en la intensificación en pacientes con DM2 y sin enfermedad CV

En pacientes con $HbA_{1c} \geq 7\%$ sin intensificación durante 1 año se identificó un aumento del riesgo de:

- Infarto de miocardio: **+67%**
- Accidente cerebrovascular: **+51%**
- Insuficiencia cardíaca: **+64%**
- Enfermedad cardiovascular compuesta: **+62%**



¿Cuándo se requiere tratamiento insulínico?²

Al diagnóstico de la DM2

- Pérdida de peso inexplicable por otra causa
- Cetonuria intensa
- $HbA_{1c} > 9\%$
- Síntomas cardinales de diabetes (poliuria, polidipsia o polifagia)

Evolución de la DM2

Insulinización transitoria

- Enfermedad febril
- Ingreso hospitalario
- Embarazo
- Cirugía mayor
- Tratamiento con corticoides

Insulinización permanente

- Control glucémico deficiente en pacientes tratados con ADNI a dosis plenas
- Cetonuria y pérdida espontánea de peso, con menos hipoglucemia
- Enfermedades crónicas que contraindiquen otros antidiabéticos: insuficiencia renal, hepática o pancreática

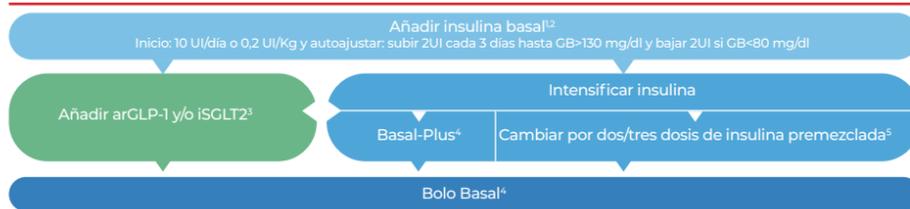
¿Con qué tipo de insulina iniciamos la insulinización?²

Inicio con insulina basal

Esquema basado en algoritmo de insulinización de la DM2 de la redGDPS 2022.

1. Antes del inicio de la insulina valorar como primer inyectable un arGLP-1 en pacientes con IMC>30. 2. Reducir dosis o suspender sulfonilureas. 3. Añadir arGLP-1/SGLT2 mejora riesgo cardiorenal, pérdida de peso, con menos hipoglucemia. Suspender IDPP4 si se añade arGLP-1. 4. Suspender sulfonilureas. Permite más flexibilidad horaria. 5. Suspender sulfonilureas. Requiere hábitos y horarios constantes.

Dieta, ejercicio y educación terapéutica



Insulinas basales comercializadas en España

Presentación	UI/ml	ml	Plumas	UI Totales	€/ día ^b	PVPiva ^a (4%)
Toujeo® SoloStar ⁶³ (300 UI/ml 3 plumas precargadas 1,5 ml)*	300	1,5	3	1350	1,5€	50,63€
Toujeo® DoubleStar ⁶³ (300 UI/ml 3 plumas precargadas 3 ml)*	300	3	3	2700	1,5€	101,24€
Lantus® Solostar ⁶⁴ (100 UI/ml 5 plumas precargadas 3 ml)	100	3	5	1500	1,5€	56,25€
Abasaglar ⁶⁵ (100 UI/ml 5 plumas precargadas 3 ml)	100	3	5	1500	1,5€	56,25€
Semglee ⁶⁶ (100 UI/ml 5 plumas precargadas 3 ml)	100	3	5	1500	1,5€	56,25€
Tresiba® 100 ⁷ (100 UI/ml 5 plumas precargadas 3 ml) ^c	100	3	5	1500	1,98€	80,33€
Tresiba® 200 ⁸ (200 UI/ml 3 plumas precargadas 3 ml) ^c	200	3	3	1800	1,98€	96,41€
Levemir ⁶⁹ (100 UI/ml 5 plumas precargadas 3 ml)	100	3	5	1500	1,78€	78,52€
Humulina NPH ⁶⁰ (100 UI/ml 6 plumas precargadas 3 ml)	100	3	6	1800	1,01€	45,63€

Datos de enero de 2023.

Comercializados por (en orden según aparición de arriba a abajo): SANOFI AVENTIS, SANOFI AVENTIS, SANOFI AVENTIS, LILLY, VIATRIS, NOVO NORDISK, NOVO NORDISK, NOVO NORDISK, LILLY.

*Toujeo® está al mismo precio que Lantus® y sus biosimilares.

a. Según NOMENCLATOR. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/nomenclator.do>. Último acceso febrero 2023. b. Coste tratamiento/día asumiendo una dosis diaria de 40 UI. Definida por la OMS. c. Precio financiado.

Toujeo® DoubleStar® es la pluma precargada de insulina de más capacidad comercializada en España³⁻¹⁰

Gla-300 (Toujeo®) tiene el mismo precio por UI que Gla-100 (Lantus® y sus biosimilares) para las mismas unidades³

³Según NOMENCLATOR. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/nomenclator.do>. Último acceso febrero 2023.

Características de una insulina basal ideal

- Perfil de acción plano que reproduzca la secreción fisiológica de la insulina basal¹¹
- Absorción constante y reproducible¹¹
- Menor variabilidad y menor tasa de hipoglucemias¹¹
- Eficaz y segura¹²
- 24h de duración¹¹
- Aumento mínimo de peso¹³

Gla-300 (Toujeo®)

- Liberación más gradual que Gla-100: perfil más plano, constante y prolongado (duración de unas 36 h)^{14,15}

- Cuando se inyecta subcutáneamente forma un microprecipitado menor que libera menos cantidad de unidades de glargina, pero durante más tiempo que el precipitado con Gla-100

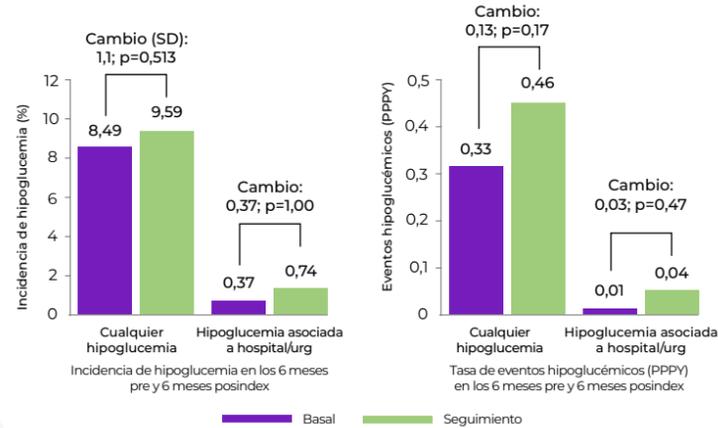
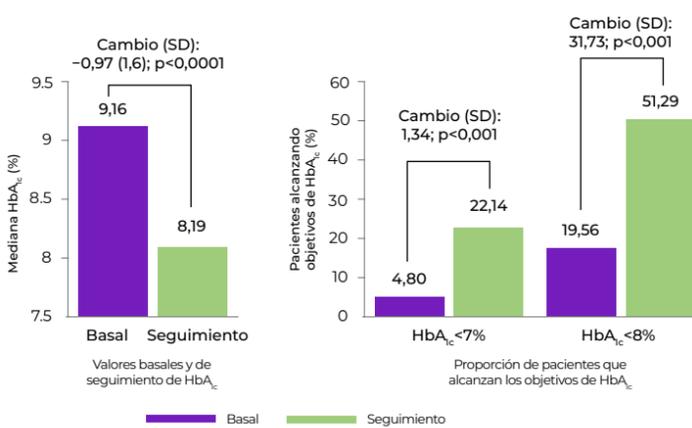
- Mismas unidades que Gla-100 en un tercio del volumen^{15,16}

- 3 veces más unidades de insulina glargina por ml
- Volumen de inyección menor

- Menor riesgo de hipoglucemias que Gla-100: menos hipoglucemias totales (24h) y por la noche¹⁷

- Flexibilidad en la administración diaria (+/-3h)¹⁶

El estudio DELIVER-G demuestra que añadir Gla-300 (Toujeo®) a arGLP-1 mejora el control glucémico sin aumentar las hipoglucemias¹⁸



Cómo INICIAR el tratamiento con Gla-300 (Toujeo®)*

Para más información consulta [AQUÍ](#)



10 UI/día
o 0,2 UI/kg**

En cualquier momento del día

*En pacientes con DM2, una vez al día.
**Según ficha técnica de Toujeo® y American Diabetes Association. Diabetes Care. 2021;44(Suppl 1):S1-S232.

Cómo AJUSTAR la dosis¹⁹

En función de la glucemia basal

Mantener dosis si GB está entre 80 y 130

Si hipoglucemia (< 80 mg/dl),
▼ bajar 2 o 4 UI

▲ 2 UI cada tres días hasta glucemia basal <130mg/dl

Conclusiones

01

Es fundamental **individualizar** el objetivo glucémico²

02

En caso de no conseguir el control glucémico, hay que **intensificar**²

03

Gla-300 (Toujeo®) ofrece al mismo precio que Lantus® y sus biosimilares, la misma eficacia con un menor riesgo de hipoglucemia*

Las hipoglucemias* frecuentemente pasan desapercibidas²⁰

DM2

47% de los pacientes

POR LA NOCHE

74% de los pacientes



*Confirmadas con sistema de monitorización continua de glucosa.

Cómo clasificar una hipoglucemia²¹

Criterio glucémico/descripción	
Nivel 1	Glucosa <70 mg/dl (3,9 mmol/L) y ≥54 mg/dl (3,0 mmol/L)
Nivel 2	Glucosa <54 mg/dl (3,0 mmol/L)
Nivel 3	Evento grave caracterizado por un estado mental y/o físico alterado que requiere atención para el tratamiento de la hipoglucemia

Adaptado de Agiostratidou, et al. (2017)

Los episodios de hipoglucemia a menudo no son reconocidos por los pacientes

Personas con mayor riesgo de hipoglucemia grave²²⁻²⁶

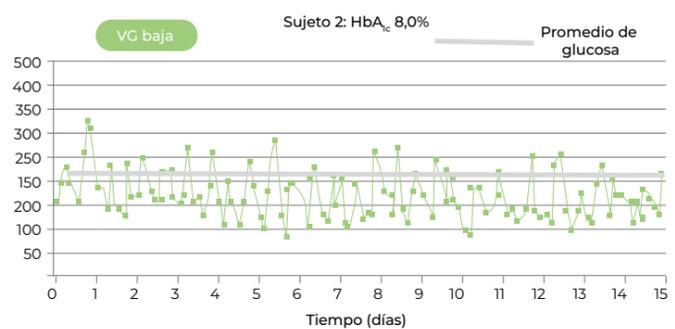
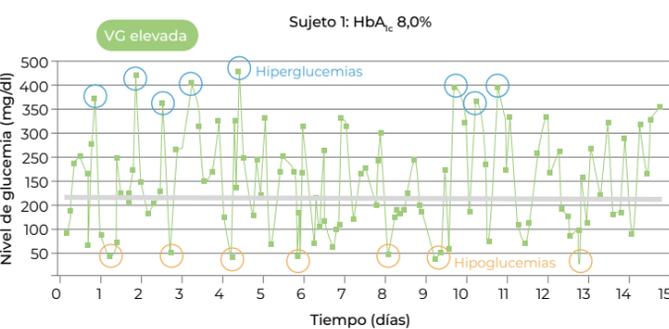
- Duración prolongada de la DM
- Episodios previos de hipoglucemia
- HbA_{1c} <6,5% o >9%
- Índice de masa corporal <18,5 kg/m²
- Neuropatía autonómica
- Presencia de úlceras periféricas
- Insuficiencia renal
- Tratamiento intensivo bolo basal
- Intensificación del tratamiento reciente
- Tratamiento con insulina, repaglinida o sulfonilureas
- Uso concomitante de fármacos betabloqueantes, neurolepticos, IECA, AINE

Consecuencias de las hipoglucemias^{20,27,28}

- Muerte
- Coma
- Coste hospitalización
- Complicaciones cardiovasculares
- Aumento de fracturas y mortalidad asociada a la misma
- Pérdidas de consciencia
- Aumenta riesgo de convulsiones
- Reduce calidad de vida
- Riesgo aumentado de accidentes de tráfico
- Aumento del riesgo de demencia
- Ganancia de peso por alimentación defensiva

La HbA_{1c} no aporta información sobre las excursiones glucémicas ni sobre las hipoglucemias

Una variabilidad glucémica elevada se asocia a un mayor número de eventos de hiper e hipoglucemia²⁹

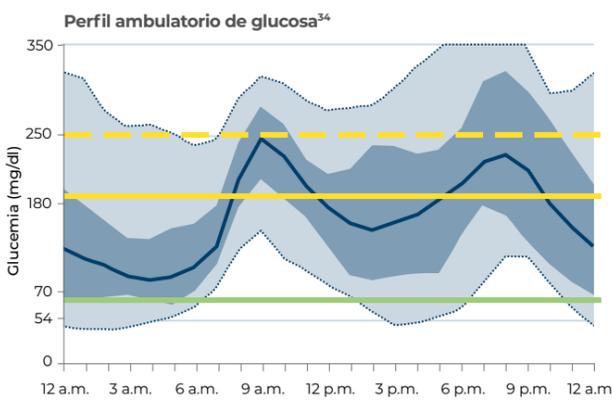


Adaptadas de Kovatchev y Cobelli (2016)
*Indicadores de glucosa de 15 días en dos sujetos con HbA_{1c} idénticas del 8,0%, pero con diferentes grados de VG. La VG alta en el sujeto 1 se reflejó en numerosos episodios de hipo e hiperglucemia, mientras que la VG baja en el sujeto 2 no produjo dichos episodios.

La variabilidad glucémica puede aportar información complementaria a la HbA_{1c} para fundamentar las decisiones terapéuticas²⁹⁻³³

La monitorización continua de glucosa nos permite evaluar el tiempo en rango³⁴

El tiempo en rango también es un importante indicador del control glucémico y está íntimamente relacionado con una mayor calidad de vida del paciente³⁴



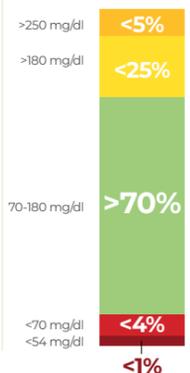
Diabetes tipo 1 y tipo 2

TAR - Tiempo por encima del rango
Porcentaje de tiempo en hiperglucemia >180 mg/dl

TIR - Tiempo en rango
Porcentaje de tiempo que la glucosa se encuentra dentro del objetivo establecido, habitualmente 70-180 mg/dl

TBR - Tiempo por debajo del rango
Porcentaje de tiempo en hipoglucemia < 70 mg/dl

OBJETIVOS

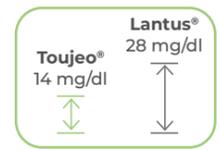
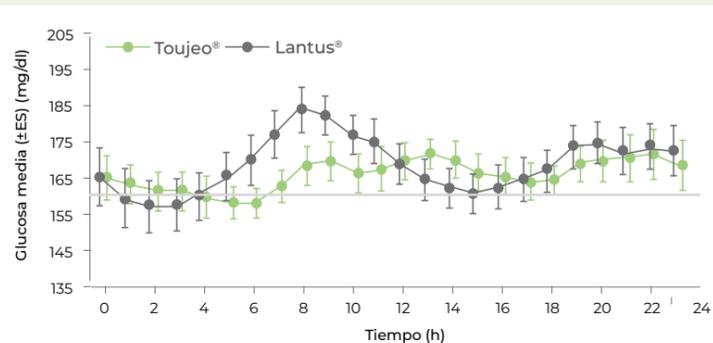


El coeficiente de variación [% CV] es una métrica importante para medir la amplitud de la variabilidad glucémica³⁴

Punto de corte para diferenciar entre diabetes estable e inestable: % CV ≤36%^{32,34,36}

CV >36% (pacientes con alta variabilidad glucémica) está relacionado con hipo e hiperglucemias³⁵

Toujeo®, glargina con concentración de 300 U/ml³
La media de los perfiles de glucosa fueron más constantes con Toujeo® en comparación con Gla-100, independiente del momento de la inyección (mañana o noche)³⁶



Diferencia entre los valores mínimo y máximo

Conclusiones

- 01 La hipoglucemia puede ser un factor limitante del tratamiento con insulina^{20,27,28}
- 02 La sospecha y detección activa de hipoglucemias de repetición, en especial las asintomáticas, es clave para evitar hipoglucemias graves²⁹
- 03 Gracias al perfil más plano de Gla-300, la tasa de hipoglucemias es menor que Gla-100³⁶

ADNI: antidiabéticos no insulínicos; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; arGLP-1: agonistas del receptor de GLP-1; % CV: coeficiente porcentual de variación para la glucosa; DM: diabetes mellitus; DM2: diabetes mellitus tipo 2; ES: error estándar; GB: glucemia basal; Gla: insulina glargina; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; IDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; IMC: índice de masa corporal; ISGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; OMS: Organización Mundial de la Salud; TAR: tiempo por encima del rango; TBR: tiempo por debajo del rango; TIR: tiempo en rango; U: unidades; UI: unidad internacional; VG: variabilidad glucémica.
1. Paul SK, Klein K, Thorsted BL, et al. Delay in treatment intensification increases the risks of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. Cardiovasc Diabetol. 2015;14:100. 2. Algoritmo de insulinización de la DM2. RedGDPS 2022. Diabetes práctica 2022; 2(Supl Extr 2):3-30. 3. Ficha técnica Toujeo®. 4. Ficha técnica Lantus®. 5. Ficha técnica Abasaglar®. 6. Ficha técnica Semglee®. 7. Ficha técnica Tresiba® 100. 8. Ficha técnica Tresiba® 200. 9. Ficha técnica Levemir®. 10. Ficha técnica Humulina NPH. 11. Ganiats T. Variability in Insulin Action: Mechanisms, Implications, and Recent Advances. The Internet Journal of Family Practice. 2006 5 (2). 12. Giordano C. Insulin therapy: unmet needs and new perspectives. Minerva Endocrinol. 2013;38(1):95-102. 13. Carver C. Insulin treatment and the problem of weight gain in type 2 diabetes. Diabetes Educ. 2006;32(6):910-7. 14. Steintraesser A, Schmidt R, Bergmann K, et al. Investigational new insulin glargine 300 U/ml has the same metabolic as insulin glargine 100 U/ml. Diabetes Obes Metab. 2014;16(9):873-6. 15. Becker RH, Dahmen R, Bergmann K, et al. New insulin glargine 300 Units · mL⁻¹ provides a more even activity profile and prolonged glycaemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units · mL⁻¹. Diabetes Care. 2015;38(4):637-43. 16. Riddle MC, Bolli GB, Home PD, et al. Efficacy and Safety of Flexible Dosing Versus Fixed Dosing Intervals of Insulin Glargine 300 U/mL in People with Type 2 Diabetes. Diabetes Technol Ther. 2016;18(4):252-7. 17. Ritzel R, Roussel R, Bolli GB, et al. Patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2015;17(9):859-67. 18. Bailey TS, Gill J, Jones S M, et al. Real-world outcomes of addition of insulin glargine 300 U/mL (Gla-300) to glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1 RA) therapy in people with type 2 diabetes: The DELIVER-G study. Diabetes Obes Metab. 2022;24(8):1617-22. 19. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care. 2021;44(Suppl 1):S111-S24. 20. Chico A, Vidal-Rios P, Subirà M, et al. The continuous glucose monitoring system is useful for detecting unrecognized hypoglycemia in patients with type 1 and type 2 diabetes but is not better than frequent capillary glucose measurements for improving metabolic control. Diabetes Care. 2003;26(4):1153-7. 21. Agiostratidou C, Anhalt H, Ball D, et al. Standardizing Clinically Meaningful Outcome Measures Beyond HbA_{1c} for Type 1 Diabetes: A Consensus Report of the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Association of Diabetes Educators, the American Diabetes Association, the Endocrine Society, JDRF International, The Leona M. and Harry B. Helmsley Charitable Trust, the Pediatric Endocrine Society, and the T1D Exchange. Diabetes Care. 2017 Dec;40(12):1622-30. 22. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358(24):2560-72. 23. Miller ME, Bonds DE, Gerstein HC, et al. The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and glycated haemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study. Brmj. 2010;340:b5444. 24. Akram K, Pedersen-Bjergaard U, Carstensen B, et al. Frequency and risk factors of severe hypoglycaemia in insulin-treated Type 2 diabetes: a cross-sectional survey. Diabet Med. 2006;23(7):750-6. 25. Quilliam BJ, Simeone JC, Ozbay AB. Risk factors for hypoglycaemia-related hospitalization in patients with type 2 diabetes: a nested case-control study. Clin Ther. 2011;33(11):1781-91. 26. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al. Intensive glucose control and major cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2010;33(12):1335-43. 27. Landstedt-Hallin L, Englund A, Adamson U, et al. Increased QT dispersion during hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus. J Intern Med. 1999;246(3):299-307. 28. Cryer PE. Hypoglycemia, functional brain failure, and brain death. J Clin Invest. 2007;117(4):868-70. 29. Kovatchev B, Cobelli C. Glucose Variability: Timing, Risk Analysis, and Relationship to Hypoglycemia in Diabetes. Diabetes Care. 2016;39(4):502-10. 30. Satya Krishna SV, Kota SK, Modi KD. Glycemic variability: Clinical implications. Indian J Endocrinol Metab. 2013;17(4):611-9. 31. Wilmut EG, Choudhary P, Leelarathna L, et al. Glycaemic variability: The under-recognized therapeutic target in type 1 diabetes care. Diabetes Obes Metab. 2019;21(12):2599-608. 32. Monnier L, Colette C, Owens D. Glucose variability. Do we have to revisit the profusion of definitions to avoid confusion? Diabetes Metab. 2018;44(2):97-100. 33. Rayman G. Glycaemic control, glucose variability and the triangle of diabetes care. British Journal of Diabetes. 2016;16S3-S6. 34. Battelino T, Danne T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. Diabetes Care. 2019;42(8):1593-603. 35. Qu Y, Jacobson S, Zhang Q, et al. Rate of hypoglycemia in insulin-treated patients with type 2 diabetes can be predicted from glycemic variability data. Diabetes Technol Ther. 2012;14(11):1008-12. 36. Bergenstal RM, Bailey TS, Rodbard D, et al. Comparison of Insulin Glargine 300 Units/mL and 100 Units/mL in Adults With Type 1 Diabetes: Continuous Glucose Monitoring Profiles and Variability Using Morning or Evening Injections. Diabetes Care. 2017;40(4):554-60.