hablando
dediabetes.

Caso clínico

Paciente con 14 años de evolución de la DM2 que acude a consulta por mal control glucémico con un tratamiento basado en antidiabéticos orales y dieta.

Conoce las diferentes opciones de intensificación que se plantean.

Dra. Rosa Casañ

Endocrinóloga, Hospital Clínico de Valencia (Valencia)

Caso clínico de la Dra. Rosa Casañ en su práctica clínica. Datos no publicados. Imagen de paciente ficticia.
DM2: diabetes mellitus tipo 2.

MAT-ES-2301620 (v1). Julio 2023

sanofi

hablando
dediabetes.

Presentación del caso

Visita 1

Mal control glucémico y función renal disminuida

Visita 2

Persiste el mal control glucémico a pesar de haber iniciado iSGLT2

Visita 3

Tras 24 meses bien controlado con arGLP-1, el paciente vuelve a perder el control.

Conclusiones

Mensajes CLAVE

Ficha técnica

sanofi

Varón, 69 años,

remitido por mal control de DM2

- Desde su diagnóstico (hace 14 años), está en tratamiento con fármacos orales y dieta, aunque le cuesta llevarla
- Peso: 89 kg
- IMC: 31,2 kg/m^2
- PA: 140/90 mmHg

ANTECEDENTES

- Dislipemia
- HTA de difícil control
- Exfumador (desde hace 11 años)
- Intervenciones quirúrgicas: apendicetopemia, dupuytren
- No se conocen alergias medicamentosas

TRATAMIENTO ACTUAL

- **Metformina:** 1 g/24 h
- **Linagliptina:** 5 mg/24 h
- **Atorvastatina:** 80 mg/24 h
- **Telmisartán + Hidroclorotiazida:** 80 mg/ 12,5 mg, 1 c/24 h

ANÁLISIS

- **Glucemia en ayunas** 167 mg/dl – **HbA_{1c} 8,9%** – Crp 1,8 mg/dl – **FGe 43 mL/min**
- **C-LDL 122 mg/dl** – C-HDL 34 mg/dl – Triglicéridos 194 mg/dl
- Orina: **CAC 480 mg/g**
- **ECG:** RS a 76 lpm, con datos de HVI

DIAGNÓSTICO

- DM2 con mal control
- Enfermedad renal diabética **(G3b-A3 KDIGO)**
- Retinopatía diabética no proliferante
- Neuropatía periférica
- Hipertensión arterial

Clasificación enfermedad renal diabética ›

Caso clínico de la Dra. Rosa Casañ en su practica clinica. Datos no publicados. Imagen de paciente ficticia.
CAC: cociente albúmina creatinina; **C-LDL:** colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; **C-HDL:** colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; **Crp:** creatinina plasmática; **DM2:** diabetes mellitus tipo 2; **ECG:** electrocardiograma; **FGe:** filtrado glomerular estimado; **HbA_{1c}:** hemoglobina glicosilada; **HTA:** hipertensión arterial; **HVI:** hipertrofia ventricular izquierda; **IMC:** índice de masa corporal; **lpm:** latidos por minuto; **PA:** presión arterial; **RS:** ritmo sinusal.

sanofi

Clasificación enfermedad renal diabética

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012

GFR categories (ml/min/ 1.73 m²) Description and range				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	**A2**	**A3**
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); **Yellow:** moderately increased risk; **Orange:** high risk; **Red:** very high risk.

Extraído de KDIGO 2012. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Official journal of the international society of nephrology. Vol 3. Issue 1, Jan 2013.

CKD: *chronic kidney disease*; **GFR:** *glomerular filtration rate.*

1. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Official journal of the international society of nephrology. Vol 3. Issue 1, Jan 2013.

VISITA 1. Mal control glucémico y función renal disminuida

PRIMER CAMBIO

+ iSGLT-2
(Dapagliflozina 10 mg/24 h)

Ver las guías ADA

TRATAMIENTO

- **Metformina:** 1 g/24 h
- **Linagliptina:** 5 mg/24 h
- **Dapagliflozina:** 10 mg/24 h
- **Atorvastatina:** 80 mg/24 h
- **Telmisartán + Hidroclorotiazida:** 80 mg/ 12,5 mg, 1 c/24 h

ANÁLISIS A LOS 3 MESES

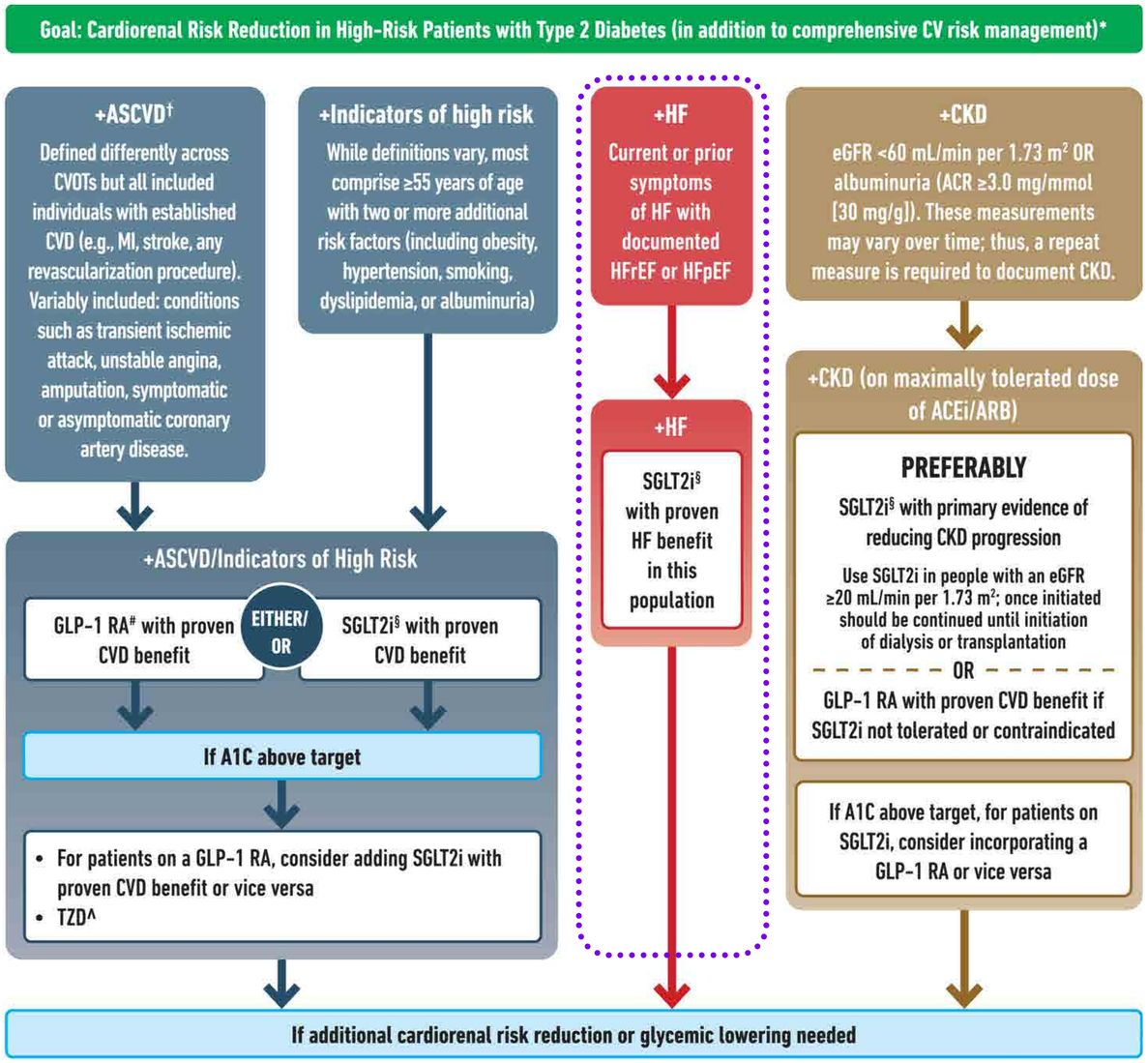
- **Glucemia en ayunas** 157 mg/dl – **HbA_{1c} 8,5% (↓0,4%)**
  Crp 1,9 mg/dl – **FGe 41 ml/min**
- **C-LDL 69 mg/dl** – C-HDL 36 mg/dl
  Triglicéridos 174 mg/dl
- Orina: **CAC 230 mg/g** (previo 480 mg/g)
- **Asintomático**
- **Peso:** 87 kg; **IMC:** 30,5 kg/m²; **PA:** 135/85 mmHg

¿Te sorprenden estos resultados?
Observa el estudio CREDENCE

Caso clínico de la Dra. Rosa Casan en su practica clinica. Datos no publicados. Imagen de paciente ficticia.
CAC: cociente albúmina creatinina; **C-LDL:** colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; **C-HDL:** colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; **Crp:** creatinina plasmática; **DM2:** diabetes mellitus tipo 2; **FGe:** filtrado glomerular; **HbA_{1c}:** hemoglobina glicosilada; **IMC:** índice de masa corporal; **iSGLT-2:** inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2; **PA:** presión arterial.

sanofi

Tratamiento farmacológico ADA23



En adultos con DM2 y riesgo alto de ECVA/ECVA establecida, insuficiencia cardiaca y/o enfermedad renal crónica, el régimen de tratamiento debe incluir agentes que reduzcan el riesgo cardiovascular[1]

* In people with HF, CKD, established CVD or multiple risk factors for CVD, the decision to use a GLP-1 RA or SGLT2i with proven benefit should be independent of background use of metformin;† A strong recommendation is warranted for people with CVD and a weaker recommendation for those with indicators of high CV risk. Moreover, a higher absolute risk reduction and thus lower numbers needed to treat are seen at higher levels of baseline risk and should be factored into the shared decision-making process. See text for details; ^ Low-dose TZD may be better tolerated and similarly effective; § For SGLT2i, CV/renal outcomes trials demonstrate their efficacy in reducing the risk of composite MACE, CV death, all-cause mortality, MI, HHF, and renal outcomes in individuals with T2D with established/high risk of CVD; # For GLP-1 RA, CVOTs demonstrate their efficacy in reducing composite MACE, CV death, all-cause mortality, MI, stroke, and renal endpoints in individuals with T2D with established/high risk of CVD.

Extraído de American Diabetes Association. Diabetes Care. 2023;46(1):S1-S290.

ADA: *American Diabetes Association*; **ACEi:** inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (por sus siglas en inglés); **CKD:** enfermedad renal crónica (CKD, por sus siglas en inglés); **CV:** cardiovascular; **CVOT:** ensayo de resultados cardiovasculares (CVOT, por sus siglas en inglés); **DM2:** diabetes mellitus tipo 2; **ECVA:** enfermedad cardiovascular aterosclerótica; **eGFR:** tasa de filtrado glomerular (por sus siglas en inglés); **HF:** insuficiencia cardiaca (por sus siglas en inglés); **HFrEF:** insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (por sus siglas en inglés); **HFpEF:** insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada (por sus siglas en inglés); **GLP-1 RA:** agonista del receptor del péptido similar a glucagón 1 (por sus siglas en inglés); **MI:** infarto de miocardio (por sus siglas en inglés); **SGLT2i:** inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (por sus siglas en inglés); **TZD:** tiazolidinediona.

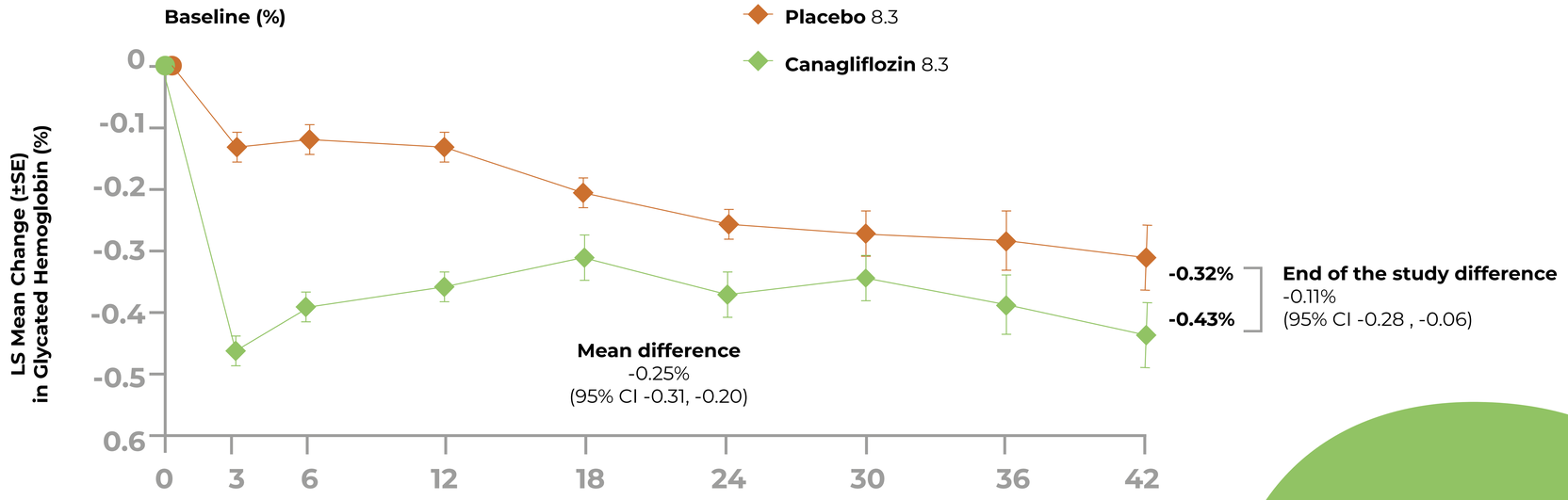
1. American Diabetes Association. Standards of Care in Diabetes 2023. Diabetes Care. 2023;46(1):S1-S290.

Crp: creatinina plasmática; **DM2:** diabetes mellitus tipo 2; **FGe:** filtrado glomerular; **HbAIc:** hemoglobina glicosilada; **IMC:** índice de masa corporal; **iSGLT-2:** inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2; **PA:** presión arterial.

Estudio CREDENCE: estudio con iSGLT-2 en pacientes con IR y diabetes[1]

Figure S4. Effects on intermediate outcomes (ITT)*

A) Glycated hemoglobin



No. of Participants									
Placebo	2150	2103	2066	1981	1882	1728	1172	688	252
Canagliflozin	2154	2108	2074	2024	1909	1817	1254	729	274

En los pacientes con IR y diabetes, la HbA_{1c} disminuyó 0,25% con canagliflozina frente placebo[1]

Adaptado de Perkovic V, *et al.* N Engl J Med. 2019;380:2295-2306

*Las diferencias de medias mostradas se basan en el análisis del tratamiento.
El estudio CREDENCE fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, de 2 grupos paralelos que incluyó a personas con DM2 y una tasa de filtrado glomerular entre 30 y 90 ml/min/1,73m² que recibieron canagliflozina 100mg/día o placebo. El seguimiento medio fue de 2,63 años.
DM2: diabetes mellitus tipo 2; **HbA_{1c}:** hemoglobina glisocilada; **IR:** insuficiencia renal; **iSGLT-2:** inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; **ITT:** *intention to treat;* **TFG:** tasa de filtrado glomerular.

1. Perkovic V, *et al.* N Engl J Med. 2019;380:2295-2306

iSGLT-2: inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2; **PA:** presión arterial.

VISITA 2. Persiste el mal control glucémico a pesar de haber iniciado iSGLT2

SEGUNDO CAMBIO

- iDPP-4
(Linagliptina 5 mg/24 h)

+ arGLP-1
(Semaglutida oral progresiva 3-7-14 mg/24 h)

Ver las guías ADA

TRATAMIENTO

- **Metformina:** 1 g/24 h
- ~~**Linagliptina:** 5 mg/24 h~~
- **Dapagliflozina:** 10 mg/24 h
- **Semaglutida oral progresiva:** 3-7-14 mg/24 h
- **Atorvastatina:** 80 mg/24 h
- **Telmisartán + Hidroclorotiazida:** 80 mg/ 12,5 mg, 1 c/24 h

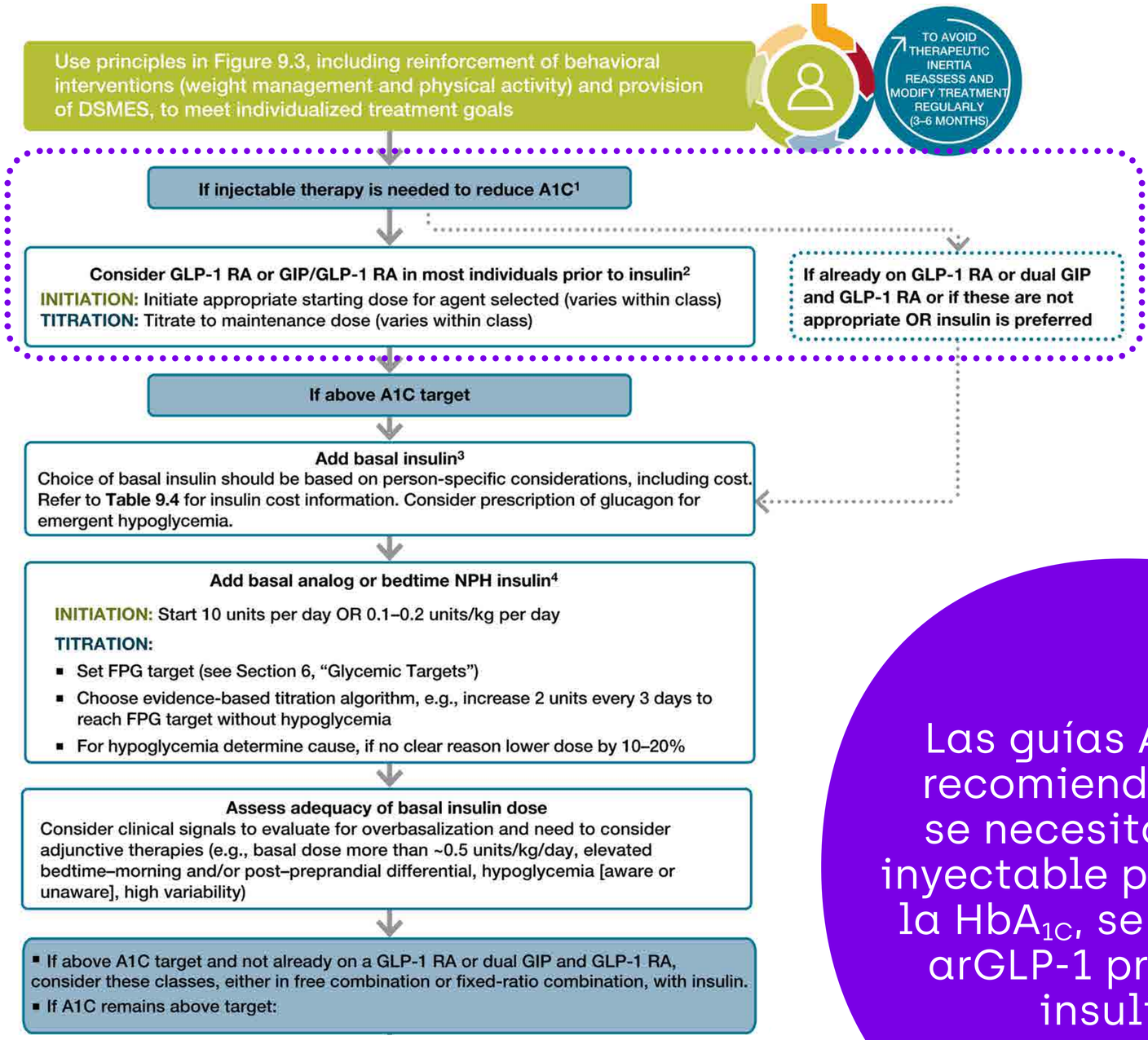
ANÁLISIS A LOS 3 MESES

- Glucemia en ayunas 157 mg/dl – **HbA_{1c} 7,3% (↓1,2%)**
  Crp 1,9 mg/dl – **FGe 41 ml/min**
- **C-LDL 71 mg/dl** – C-HDL 38 mg/dl
  Triglicéridos 149 mg/dl
- Orina: **CAC 140 mg/g**
- **Asintomático**
- **Peso:** 83 kg (↓4kg); **PA:** 128/78 mmHg

Caso clínico de la Dra. Rosa Casan en su practica clinica. Datos no publicados. Imagen de paciente ficticia.
arGLP-1: agonista del receptor del péptido similar a glucagón 1; **CAC:** cociente albúmina creatinina; **C-LDL:** colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; **C-HDL:** colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; **Crp:** creatinina plasmática; **DM2:** diabetes mellitus tipo 2; **FGe:** filtrado glomerular; **HbA_{1c}:** hemoglobina glicosilada; **iDPP-4:** inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; **IMC:** índice de masa corporal; **PA:** presión arterial.

sanofi

Tratamiento inyectable ADA23



Las guías ADA 2023 recomiendan que si se necesita terapia inyectable para reducir la HbA_{1C}, se considere arGLP-1 previo a la insulina[1]

Extraído de American Diabetes Association. Diabetes Care. 2023;46(1):S1-S290.

ADA: *American Diabetes Association*; **arGLP-1:** agonista del receptor del péptido similar a glucagón 1 (por sus siglas en inglés); **HbA_{1C}:** hemoglobina glucosilada; **NPH:** protamina neutra de Hagedorn.

1. American Diabetes Association. Standards of Care in Diabetes 2023. Diabetes Care. 2023;46(1):S1-S290.

c-HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; **Crp:** creatinina plasmática; **DM2:** diabetes mellitus tipo 2; **FGe:** filtrado glomerular; **HbA1c:** hemoglobina glicosilada; **iDPP-4:** inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; **IMC:** índice de masa corporal; **PA:** presión arterial.

Tras 24 meses bien controlado con arGLP-1, el paciente vuelve a perder el control

EVOLUCIÓN A LOS 24 MESES

• Glucemia en ayunas 197 mg/dl - **HbA_{1c} 8,1%** - Crp 1,8 mg/dl FGe 42 ml/min. **Orina:** CAC 290 mg/g

TERCER CAMBIO

+ Análogo de insulina basal
(Gla-300: 16 UI/24 h)

• Se enseña al paciente a ajustar la dosis para alcanzar glucemia basal entre 80-120, sin hipoglucemias con cambios cada 3-5 días

Estudio GRADE

Ver las guías ADA

TRATAMIENTO

- **Metformina:** 1 1 g/24 h
- **Dapagliflozina:** 10 mg/24 h
- **Semaglutida oral progresiva:** 14 mg/24 h
- **Atorvastatina:** 80 mg/24 h
- **Telmisartán + Hidroclorotiazida:** 80 mg/ 12,5 mg, 1 c/24 h
- **Insulina glargina Gla-300:** 16 UI al día

ANÁLISIS A LOS 3 MESES

- **Peso:** 83 kg (flecha para arriba 1 kg); PA: 128/78 mmHg
- Glucemia en ayunas 127 mg/dl - HbA_{1c} 6,9% - Crp 1,8 mg/dl - FGe 42 ml/min
- **Orina:** CAC 190 mg/g
- **Dosis de Gla-300:** 24 UI

EVOLUCIÓN DEL CASO

	Basal	Con iSGLT-2	Con arGLP-1	24 meses	Gla-300
HbA_{1c} (%)	8,9	8,5	7,3	8,1	6,9
Peso (kg)	89	87	83	82	83
FG (ml/min)	43	41	43	42	42
CAC (mg/g)	480	230	140	290	190

¿Por qué nos planteamos iniciar el tratamiento con Gla-300?

Caso clínico de la Dra. Rosa Casan en su practica clinica. Datos no publicados. Imagen de paciente ficticia.
arGLP-1: agonista del receptor del péptido similar a glucagón 1; **CAC:** cociente albúmina creatinina; **Crp:** creatinina plasmática; **DM2:** diabetes mellitus tipo 2; **FGe:** filtrado glomerular; **Gla-300:** insulina glargina 300 U/ml; **HbA_{1c}:** hemoglobina glicosilada; **IMC:** índice de masa corporal; **iSGLT-2:** inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2; **PA:** presión arterial; **UI:** unidades internacionales.

sanofi

Tratamiento farmacológico ADA23

USE OF GLUCOSE-LOWERING MEDICATIONS IN THE MANAGEMENT OF TYPE 2 DIABETES

HEALTHY LIFESTYLE BEHAVIORS; DIABETES SELF-MANAGEMENT EDUCATION AND SUPPORT (DSMES); SOCIAL DETERMINANTS OF HEALTH (SDOH)

TO AVOID THERAPEUTIC INERTIA REASSESS AND MODIFY TREATMENT REGULARLY (3–6 MONTHS)

Goal: Cardiorenal Risk Reduction in High-Risk Patients with Type 2 Diabetes (in addition to comprehensive CV risk management)*

+ASCVD†

Defined differently across CVOTs but all included individuals with established CVD (e.g., MI, stroke, any revascularization procedure). Variably included: conditions such as transient ischemic attack, unstable angina, amputation, symptomatic or asymptomatic coronary artery disease.

+Indicators of high risk

While definitions vary, most comprise ≥55 years of age with two or more additional risk factors (including obesity, hypertension, smoking, dyslipidemia, or albuminuria)

+ASCVD/Indicators of High Risk

GLP-1 RA# with proven CVD benefit — EITHER/OR — SGLT2i§ with proven CVD benefit

If A1C above target

- For patients on a GLP-1 RA, consider adding SGLT2i with proven CVD benefit or vice versa
- TZD^

+HF

Current or prior symptoms of HF with documented HFrEF or HFpEF

+HF

SGLT2i§ with proven HF benefit in this population

+CKD

eGFR <60 mL/min per 1.73 m^2 OR albuminuria (ACR ≥3.0 mg/mmol [30 mg/g]). These measurements may vary over time; thus, a repeat measure is required to document CKD.

+CKD (on maximally tolerated dose of ACEi/ARB)

PREFERABLY

SGLT2i§ with primary evidence of reducing CKD progression

Use SGLT2i in people with an eGFR ≥20 mL/min per 1.73 m^2; once initiated should be continued until initiation of dialysis or transplantation

OR

GLP-1 RA with proven CVD benefit if SGLT2i not tolerated or contraindicated

If A1C above target, for patients on SGLT2i, consider incorporating a GLP-1 RA or vice versa

If additional cardiorenal risk reduction or glycemic lowering needed

Goal: Achievement and Maintenance of Glycemic and Weight Management Goals

Glycemic Management: Choose approaches that provide the efficacy to achieve goals:

Metformin OR Agent(s) including COMBINATION therapy that provide adequate EFFICACY to achieve and maintain treatment goals

Consider avoidance of hypoglycemia a priority in high-risk individuals

In general, higher efficacy approaches have greater likelihood of achieving glycemic goals

Efficacy for glucose lowering

Very High:
Dulaglutide (high dose), Semaglutide, Tirzepatide

Insulin

Combination Oral, Combination Injectable (GLP-1 RA/Insulin)

High:
GLP-1 RA (not listed above), Metformin, SGLT2i, Sulfonylurea, TZD

Intermediate:
DPP-4i

Achievement and Maintenance of Weight Management Goals:

Set individualized weight management goals

General lifestyle advice: medical nutrition therapy/eating patterns/ physical activity

Intensive evidence-based structured weight management program

Consider medication for weight loss

Consider metabolic surgery

When choosing glucose-lowering therapies:

Consider regimen with high-to-very-high dual glucose and weight efficacy

Efficacy for weight loss

Very High:
Semaglutide, Tirzepatide

High:
Dulaglutide, Liraglutide

Intermediate:
GLP-1 RA (not listed above), SGLT2i

Neutral:
DPP-4i, Metformin

If A1C above target

Identify barriers to goals:

- Consider DSMES referral to support self-efficacy in achievement of goals
- Consider technology (e.g., diagnostic CGM) to identify therapeutic gaps and tailor therapy
- Identify and address SDOH that impact achievement of goals

* In people with HF, CKD, established CVD or multiple risk factors for CVD, the decision to use a GLP-1 RA or SGLT2i with proven benefit should be independent of background use of metformin;† A strong recommendation is warranted for people with CVD and a weaker recommendation for those with indicators of high CV risk. Moreover, a higher absolute risk reduction and thus lower numbers needed to treat are seen at higher levels of baseline risk and should be factored into the shared decision-making process. See text for details; ^ Low-dose TZD may be better tolerated and similarly effective; § For SGLT2i, CV/renal outcomes trials demonstrate their efficacy in reducing the risk of composite MACE, CV death, all-cause mortality, MI, HHF, and renal outcomes in individuals with T2D with established/high risk of CVD; # For GLP-1 RA, CVOTs demonstrate their efficacy in reducing composite MACE, CV death, all-cause mortality, MI, stroke, and renal endpoints in individuals with T2D with established/high risk of CVD.

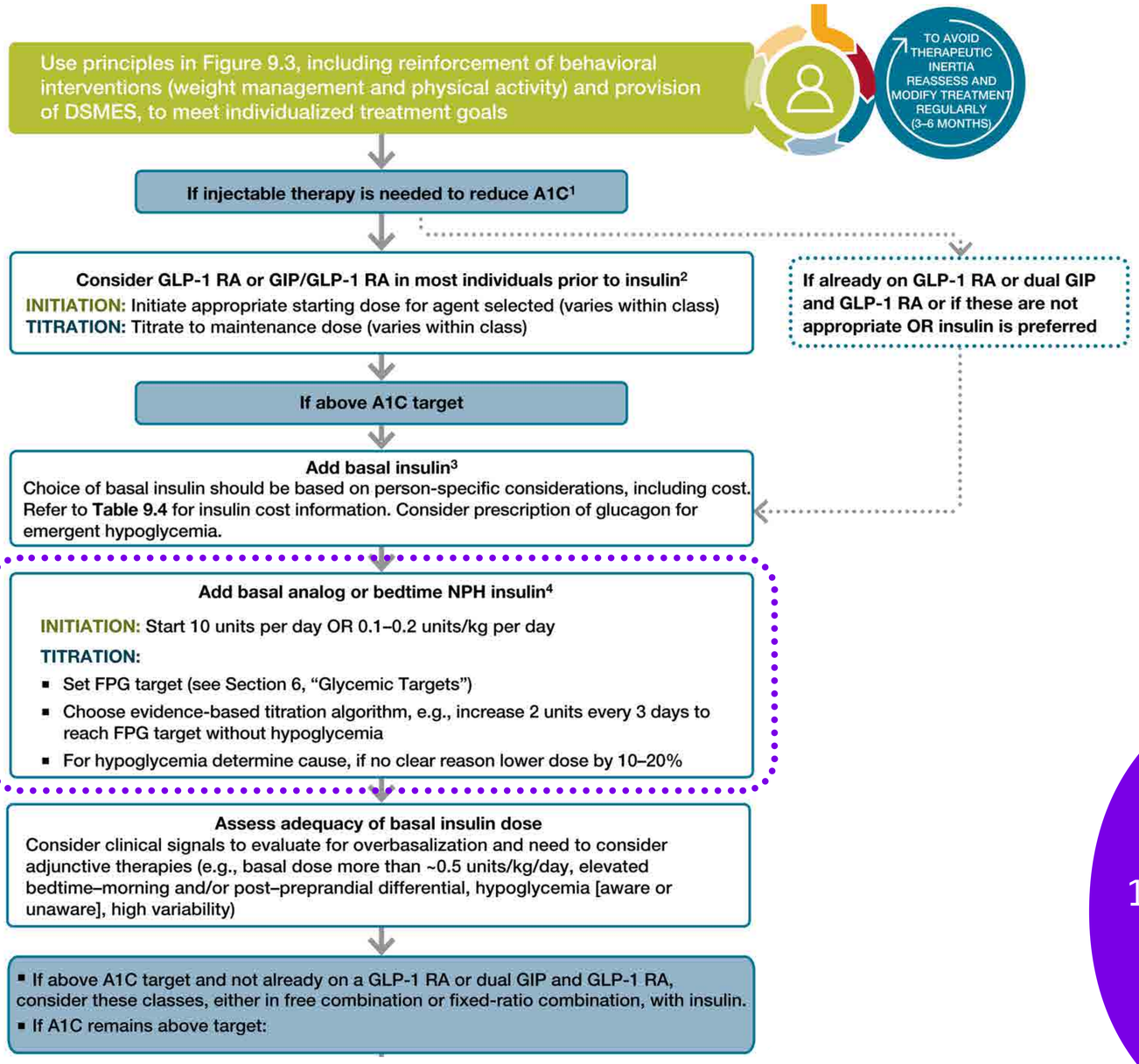
Extraído de American Diabetes Association. Diabetes Care. 2023;46(1):S1-S290.

ACEi: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (por sus siglas en inglés); **CKD:** enfermedad renal crónica (CKD, por sus siglas en inglés); **CV:** cardiovascular; **eGFR:** tasa de filtrado glomerular (por sus siglas en inglés); **HF:** insuficiencia cardiaca (por sus siglas en inglés); **HFrEF:** insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (por sus siglas en inglés); **HFpEF:** insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada (por sus siglas en inglés); **GLP-1 RA:** agonista del receptor del péptido similar a glucagón 1 (por sus siglas en inglés); **MI:** infarto de miocardio (por sus siglas en inglés); **SGLT2i:** inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (por sus siglas en inglés); **TZD:** tiazolidinediona.

1. American Diabetes Association. Standards of Care in Diabetes 2023. Diabetes Care. 2023;46(1):S1-S290.

DM2: diabetes mellitus tipo 2; **FGe:** filtrado glomerular; **HbA1c:** hemoglobina glicosilada; **IMC:** índice de masa corporal; **iSGLT-2:** inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2; **PA:** presión arterial; **UI:** unidades internacionales.

Tratamiento inyectable ADA23



1. Considerar insulina como el primer inyectable si hay evidencia de catabolismo en curso, síntomas de hiperglucemia, cuando los niveles de A1C (>10% [86 mmol/mol]) o el nivel de glucosa en sangre (300 mg/dl [16,7 mmol/l]) son muy elevados, o existe la posibilidad de un diagnóstico de diabetes tipo 1.

2. Al seleccionar arGLP-1, tenga en cuenta la preferencia individual, la disminución de la A1C, el efecto reductor del peso o la frecuencia de la inyección. Si hay ECV, considere arGLP-1 con beneficio demostrado para la ECV. Los arGLP-1 orales o inyectables son adecuados.

3. Para personas con arGLP-1 y combinación de insulina basal, considerar el uso de un producto combinado de proporción fija (IDegLira o iGlartLixi).

4. Considerar el cambio de la NPH vespertina a un análogo basal si la persona desarrolla hipoglucemia y/o se olvida con frecuencia de administrarse NPH por la noche y se controlaría mejor con una dosis por la mañana de una insulina basal de acción prolongada.

5. Si se añade insulina prandial a la NPH, considerar la posibilidad de iniciar un régimen de insulina automezclada o premezclada para reducir el número de inyecciones necesarias.

INICIO:
10 UI o 0,1-0,2 UI/kg y posterior titulación[1]

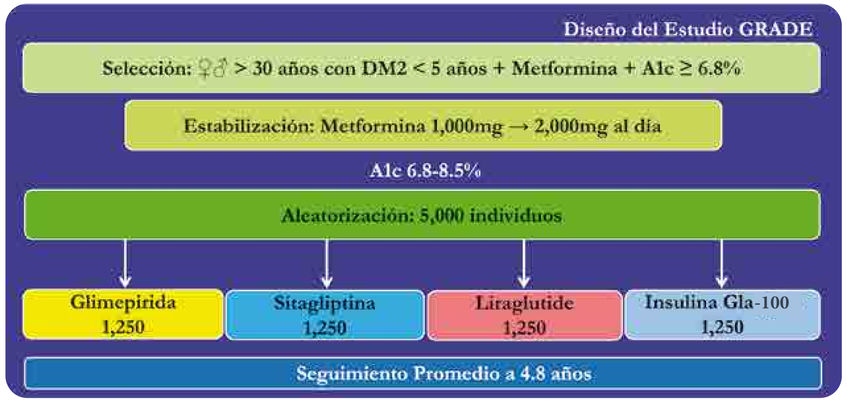
Extraído de American Diabetes Association. Diabetes Care. 2023;46(1):S1-S290.

ADA: *American Diabetes Association*; **GLP-1 RA:** agonista del receptor del péptido similar a glucagón 1 (por sus siglas en inglés); **HbA_{1c}:** hemoglobina glucosilada; **NPH:** protamina neutra de Hagedorn.

1. American Diabetes Association. Standards of Care in Diabetes 2023. Diabetes Care. 2023;46(1):S1-S290.

DM2: diabetes mellitus tipo 2; **FGe:** filtrado glomerular; **HbA1c:** hemoglobina glicosilada; **IMC:** índice de masa corporal; **iSGLT-2:** inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2; **PA:** presión arterial; **UI:** unidades internacionales.

Estudio GRADE[1]

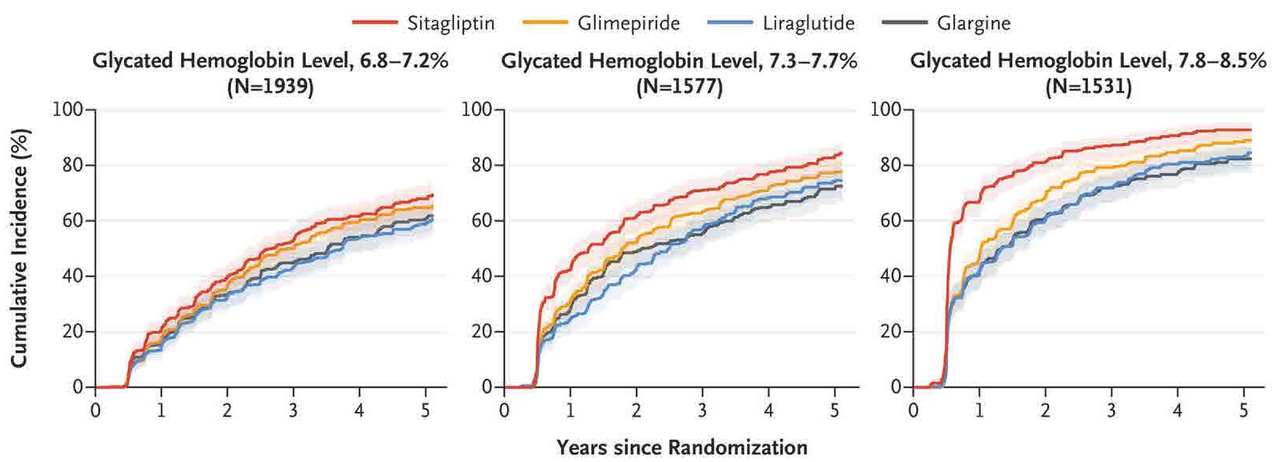


The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

RESEARCH SUMMARY

Glycemia Reduction in Type 2 Diabetes — Glycemic Outcomes

The GRADE Study Research Group DOI: 10.1056/NEJMoa2200433



Risk Reductions vs. Sitagliptin (95% CI)			
Glargine	17 (3 to 29)	32 (19 to 42)	46 (36 to 55)
Glimepiride	8 (–7 to 21)	21 (7 to 33)	36 (23 to 46)
Liraglutide	21 (8 to 33)	32 (20 to 42)	45 (35 to 54)

Extraído de Nathan DM, *et al.* N Engl J Med. 2022;387:1063-74.

La insulina Glargina 100 y la liraglutida fueron significativamente más eficaces al alcanzar y mantener los niveles de HbA_{1C} deseados*[1]

El estudio GRADE fue un ensayo clínico aleatorizado de 4 grupos paralelos que incluyó 5047 participantes con DM2 de menos de 10 años de evolución que recibían exclusivamente metformina y presentaban una HbA1c entre 6.8 y 8.5%. Fueron asignados aleatoriamente a un tratamiento con glimepirida, liraglutida, sitagliptina o Gla-100 en combinación con metformina.
*Estudio sin inclusión de iSGLT-2, perfiles de pacientes de EE.UU.
DM2: diabetes melliuts 2; **HbA_{1C}:** hemoglobina glicosilada; **iSGLT-2:** inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2; **NIH:** *National Institutes of Health*.
1. Nathan DM, *et al.* N Engl J Med. 2022;387:1063-74.

DM2: diabetes mellitus tipo 2; **FGe:** filtrado glomerular; **HbA1c:** hemoglobina glicosilada; **IMC:** índice de masa corporal; **iSGLT-2:** inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2; **PA:** presión arterial; **UI:** unidades internacionales.

CONCLUSIONES

01.

Alcanzar un control glucémico adecuado fue fundamental para evitar complicaciones micro y macrovasculares

02.

El uso de iSGLT-2 es prioritario en pacientes con afectación renal, pero en filtrados bajos poco eficaz para el control glucémico. El uso de arGLP-1 es potente para el control glucémico, pero su eficacia no es ilimitada

03.

Las insulinas basales de 2ª generación ofrecen un mejor perfil de seguridad que las de 1ª generación, por lo que fueron preferibles para el inicio de la insulinización

arGLP-1: agonista del receptor del péptido similar a glucagón 1; **iSGLT-2:** inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2.

sanofi

Importancia del control glucémico para prevenir las complicaciones a largo plazo

Barreras al inicio e intensificación de la insulina

Importancia del periodo de titulación

Análogos de insulina basal de 1ª generación y 2ª generación

Eficacia y seguridad de Gla-300 *vs.* Gla-100

Intensificación con Gla-300 en pacientes con arGLP-1

Gla-300 *vs.* Gla-100 en personas con enfermedad renal

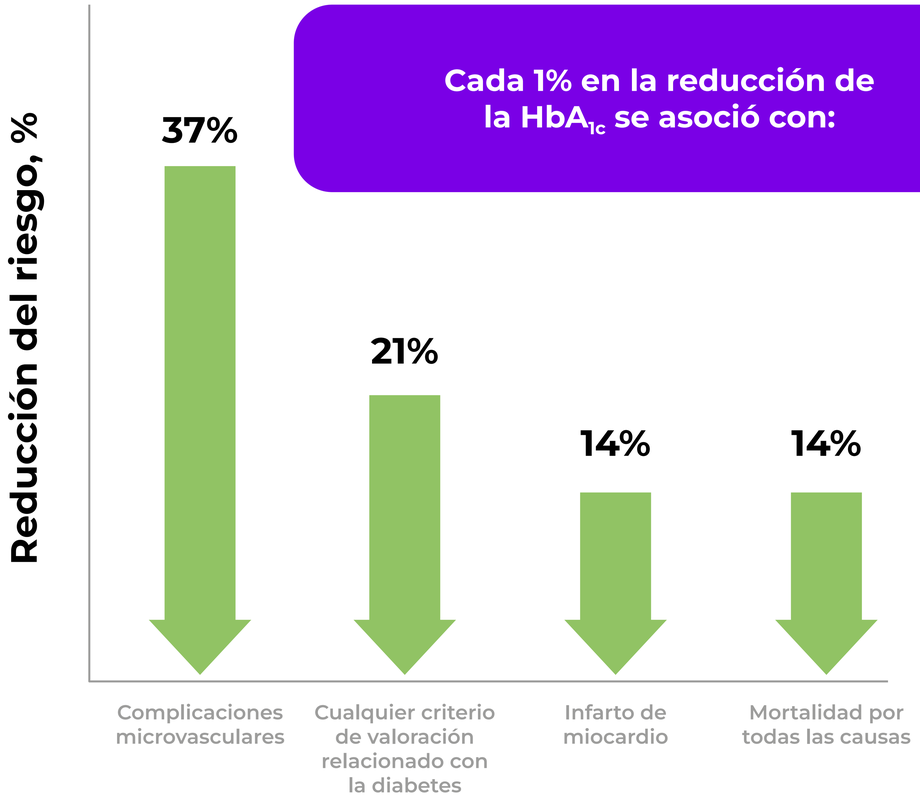
arGLP-1: agonista del receptor del péptido similar a glucagón 1; **Gla-100:** insulina glargina 100 U/ml; **Gla-300:** insulina glargina 300 U/ml.

sanofi

Importancia del control glucémico para prevenir las complicaciones a largo plazo

ESTUDIO UKPDS[1]

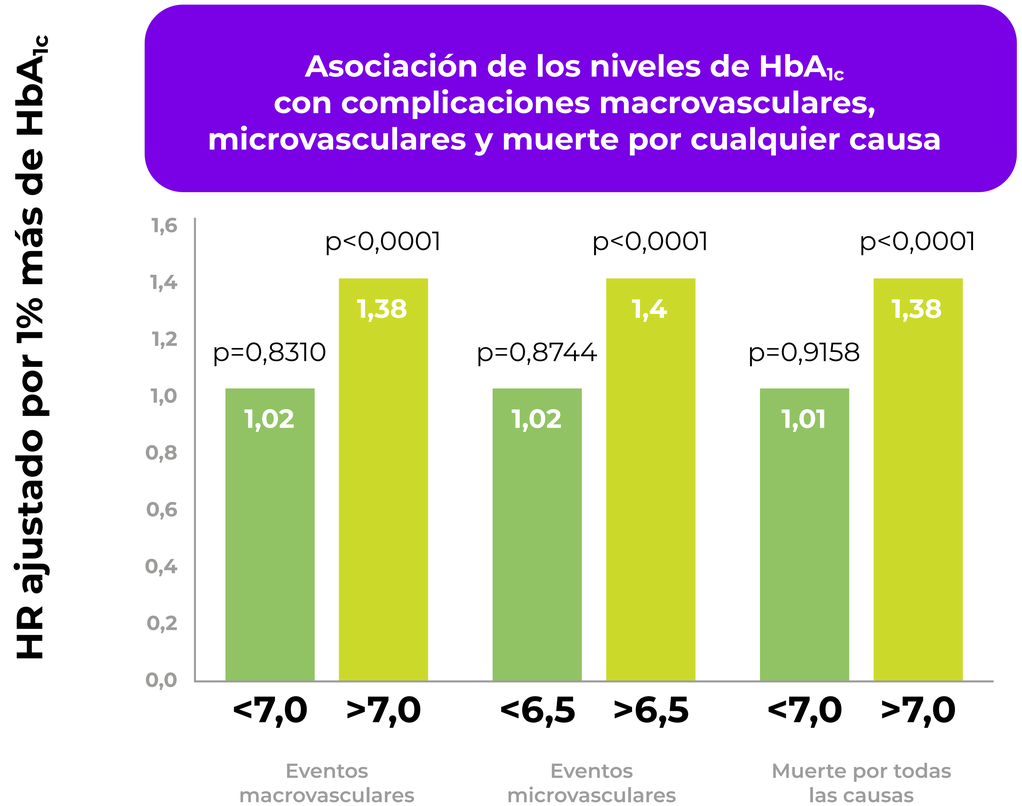
Cada 1% en la reducción de la HbA_{1c} se asoció con:



Adaptado de Stratton IM, *et al.* BMJ. 2000;321:405-412.

ESTUDIO ADVANCE[2]

Asociación de los niveles de HbA_{1c} con complicaciones macrovasculares, microvasculares y muerte por cualquier causa



Adaptado de Zoungas S, *et al.* Diabetologia. 2012;55:636-643.

†Ajustado por edad, sexo, tratamiento aleatorizado de PA y glucosa (excluido en los análisis de subgrupos de tratamiento aleatorizado), CAC media, FGe media, PAS media, triacilglicerol medio, C-LDL medio, C-HDL medio, IMC medio y las covariables basales adicionales de hipertensión actualmente tratada, antecedentes de enfermedad macrovascular, antecedentes de enfermedad microvascular, tabaquismo, consumo de alcohol, anomalías en el ECG (hipertrofia ventricular izquierda, onda Q, fibrilación auricular) y duración de la diabetes.
CAC: cociente albúmina creatinina; **C-LDL:** colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; **C-HDL:** colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; **DM2:** diabetes mellitus tipo 2; **ECG:** electrocardiograma; **HbA_{1c}:** hemoglobina glicosilada; **HR:** *Hazard Ratio*; **PA:** presión arterial; **PAS:** presión arterial sistólica; **UKPDS**: *United Kingdom Prospective Diabetes Study*.
1. Stratton IM, *et al*. BMJ. 2000;321:405-412. **2.** Zoungas S, *et al*. Diabetologia. 2012;55:636-643.

sanofi

Barreras al inicio e intensificación de la insulina

Pacientes

Creencia de que el tratamiento con insulina es un fracaso personal[1]

Falta de explicación de las razones y beneficios de iniciar insulina[2]

Falta de educación y de apoyo individual[3]

Falta de confianza en el ajuste de dosis[2]

Asociación de dosis más altas de insulina con la progression de la enfermedad[1,4]

Miedo a la dependencia[1]

Miedo a la inyección[5]

Miedo a la hipoglucemia y al aumento de peso[6]

Miedo a los regimenes de titulación complejos[6]

Conceptos erróneos y preocupaciones sobre el uso de la insulina[7]

No adherencia[8]

Profesionales sanitarios

Falta de tiempo/apoyo[6]

Escasez de recursos[6]

Enfoques de tratamiento incoherentes y/o inadecuados[7]

Falta de confianza y de formación en la iniciación a la insulina[3]

Coste de la atención sanitaria[7]

Inercia terapéutica[7]

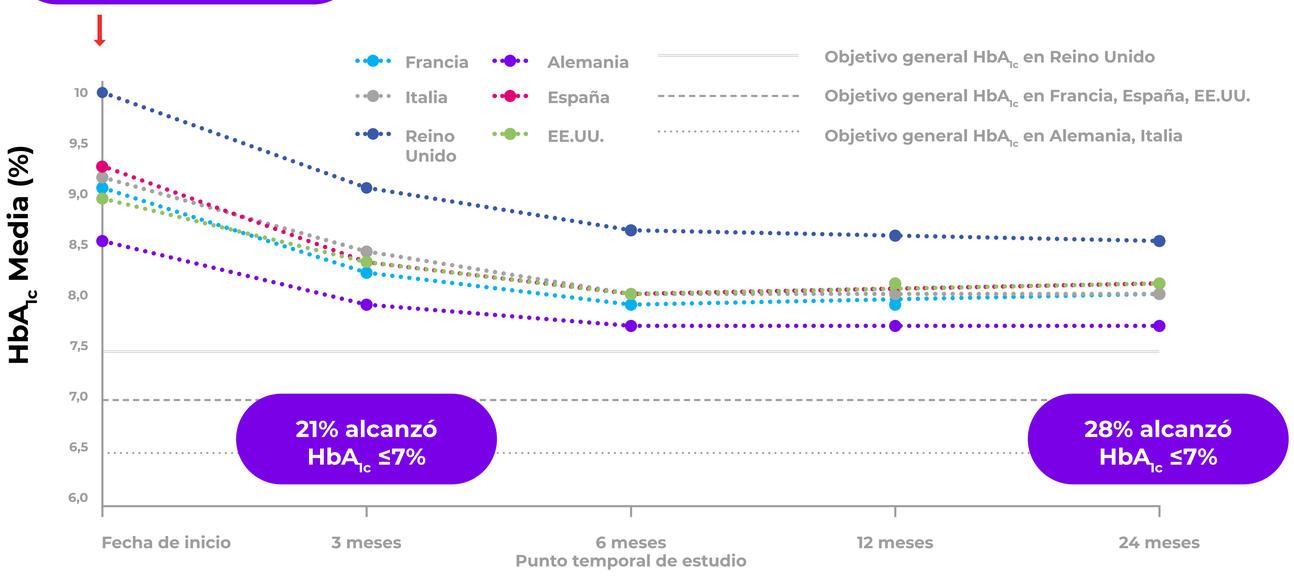
HCP: *healthcare professional;* **HbA_{1c}:** hemoglobina glicosilada.

1. Peyrot M, *et al*. Diabet Med 2012;29:682–9; **2.** Karter AJ, *et al*. Diabetes Care 2010;33:733–35; **3.** Alkhaifi M, *et al*. J Fam Med. 2015;2:1034; **4.** Simon AC, *et al*. J Med Internet Res. 2014;16:e235; **5.** Zambanini A, *et al. Diabetes Res Clin Pract*. 1999;46:239–46; **6.** Ross SA, *et al.* Curr Med Res Opin. 2011;27(Suppl 3):13–20; **7.** Khunti K, *et al. Diabetes Obes Metab*. 2013;15:690–700; **8.** Petznick AM. J Am Osteopath Assoc. 2013;113:S6–16.

sanofi

Importancia del periodo de titulación

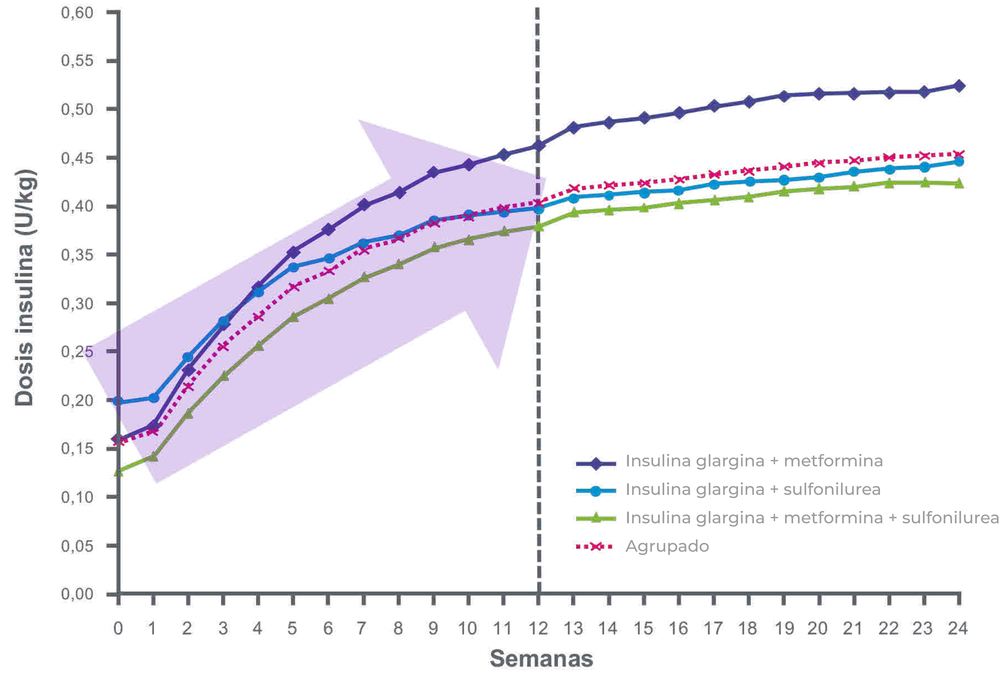
42% tenía HbA_{1c} >9% al iniciar la insulina basal



Adaptado de Owens DR, *et al.*
Diabetes Res Clin Pract. 2014;106:264-74.

El control en las primeras 12 semanas es un predictor para el control a medio y largo plazo[2*]

Gran parte de la titulación se produce en las primeras 12 semanas[1]



Adaptado de Owens DR, *et al.* Diabetes Res Clin Pract. 2014;106:264-74.

*Análisis observacional retrospectivo de 40,627 pacientes con DM2 ± ADOs/AR-GLP-1 que inician terapia con insulina basal en Francia, Alemania, Italia, España, Reino Unido y EEUU (2008-2012) – Cegedim Strategic Data
HbA_{1c}: hemoglobina glicosilada; **IB:** Insulina basal.
1. Owens DR, *et al.* Diabetes Res Clin Pract. 2014;106:264-74. **2.** Mauricio D, *et al.* Diabetes Obes Metab. 2017;19(8):1155-64.

sanofi

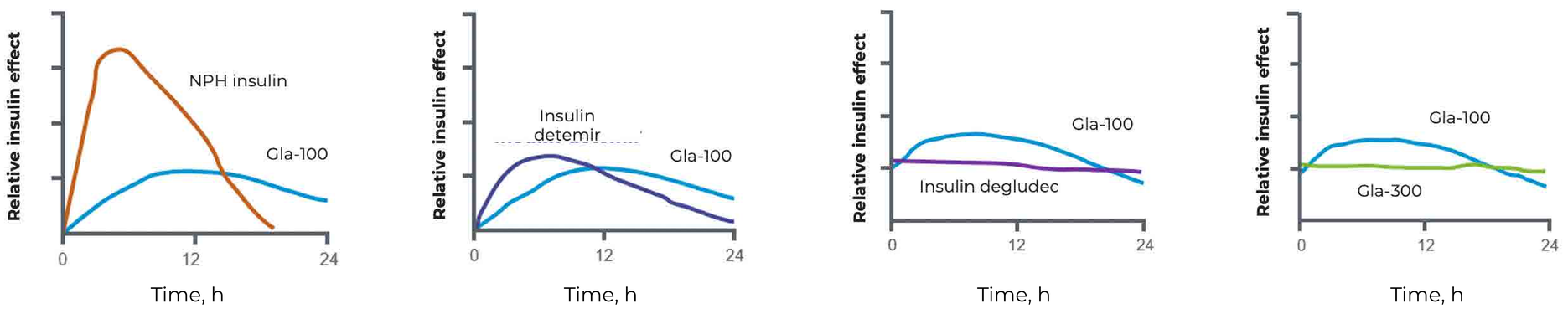
Análogos de insulina basal de 1ª generación y 2ª generación

Insulina glargina 100 U/ml (Gla-100) y la insulina detemir (IDet), se desarrollaron para superar algunas limitaciones de las primeras insulinas basales, como la insulina NPH, con una absorción menos variable y una duración de acción más prolongada[1,2]

Insulinas basales de acción más prolongada, insulina glargina 300 U/ml (Gla-300) y insulina degludec (IDeg), se han desarrollado desde entonces con una menor variabilidad y con una duración de acción más prolongada (>24 h)[1,2]

Cronología

Comparación de perfiles



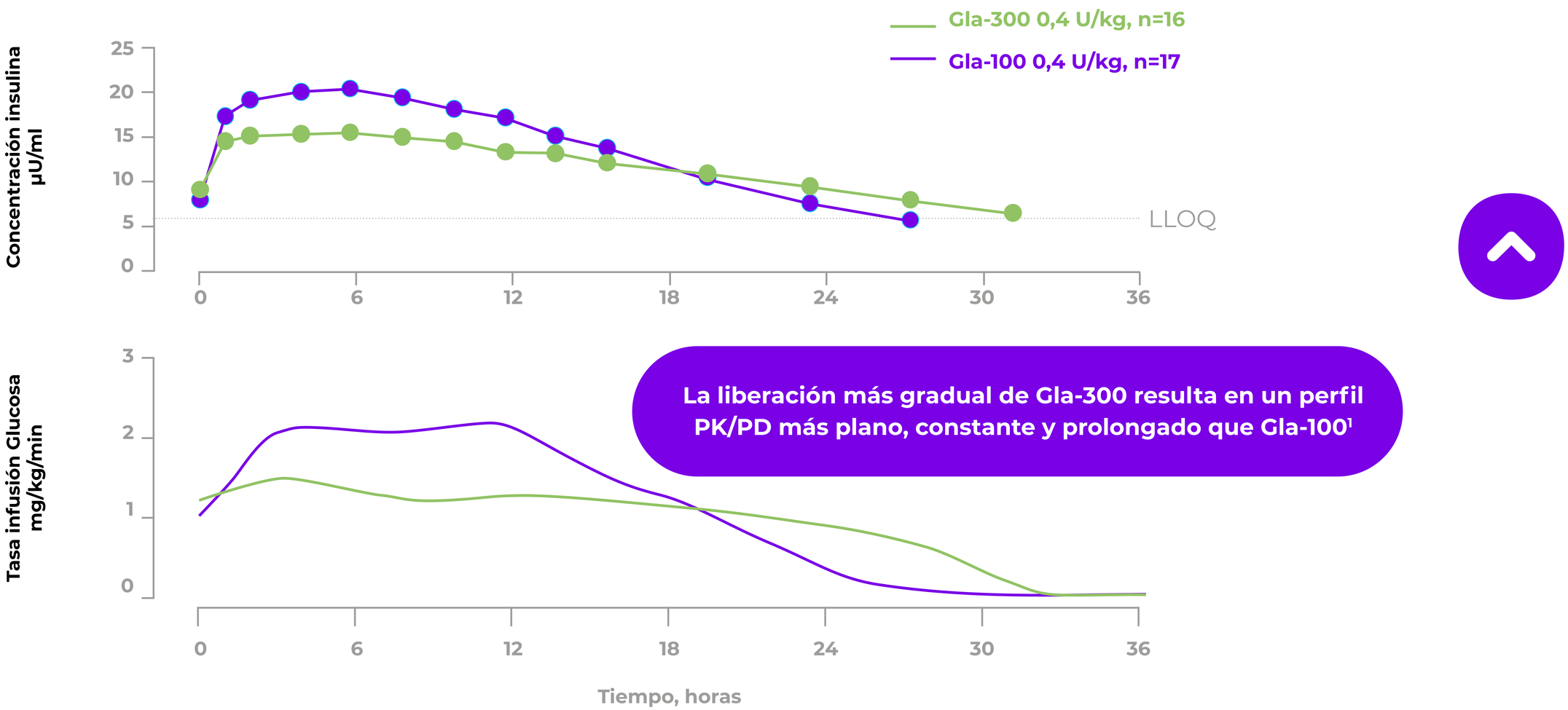
Adaptada de Pettus J, *et al*. Diabetes Metab Res Rev. 2016;32(6):478–496.Res Rev. 2016;32(6):478–496.

Comparación de la acción tras una dosis única para NPH y Gla-100 y para Gla-100 e insulina detemir; Comparación en estado estacionario para Gla-100 y Gla-300 y para Gla-100 e insulina degludec.
Gla-100: insulina glargina 100 U/ml; **Gla-300:** insulina glargina 300 U/ml; **NPH:** protamina neutra de Hagedorn; **IDet:** insulina detemir. **IDeg:** insulina degludec

1. Eliaschewitz FG, Barreto T. Diabetol Metab Syndr. 2016;6;8:2; **2.** Pettus J, *et al*. Diabetes Metab Res Rev. 2016;32(6):478–496.; **3.** Ficha técnica Humulina® NPH; **4.** Ficha técnica Lantus®. **5.** Ficha técnica Levemir®.
6. Ficha técnica degludec. **7.** Ficha técnica Toujeo®.

sanofi

Análogos de insulina basal de 1ª generación y 2ª generación



La liberación más gradual de Gla-300 resulta en un perfil PK/PD más plano, constante y prolongado que Gla-100[1]

Adaptado de Becker RHA, *et al.* Diabetes Care. 2015;38:637-643.

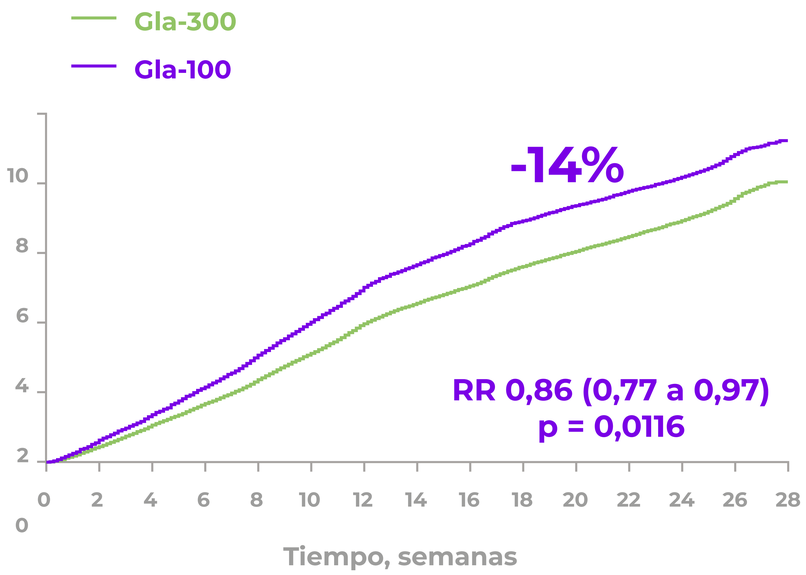
Estudio aleatorizado, doble ciego, cruzado (N = 30), aplicando el técnica de clamp euglucémico durante un período de 36 h.
Gla-100: insulina glargina 100 U/ml; **Gla-300:** insulina glargina 300 U/ml; **LLOQ:** *lower limit of quantification*; **PK/PD:** análisis farmacocinético/farmacodinámico.
1. Becker RHA, *et al.* Diabetes Care. 2015;38:637-643.

sanofi

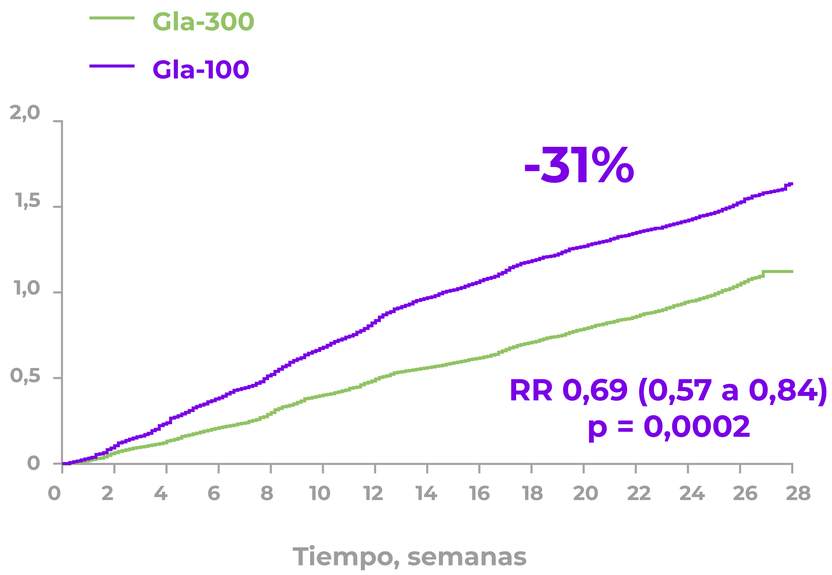
Eficacia y seguridad de Gla-300 *vs*. Gla-100

EDITION 1-2-3‡

Hipoglucemia a cualquier hora (24 h)
Número medio acumulado de eventos confirmados* y/o severas por participante



Hipoglucemia nocturna (00:00-05:59 h)
Número medio acumulado de eventos confirmados* y/o severas por participante



Menos hipoglucemias confirmadas o graves con Gla-300 *vs*. Gla-100[1]

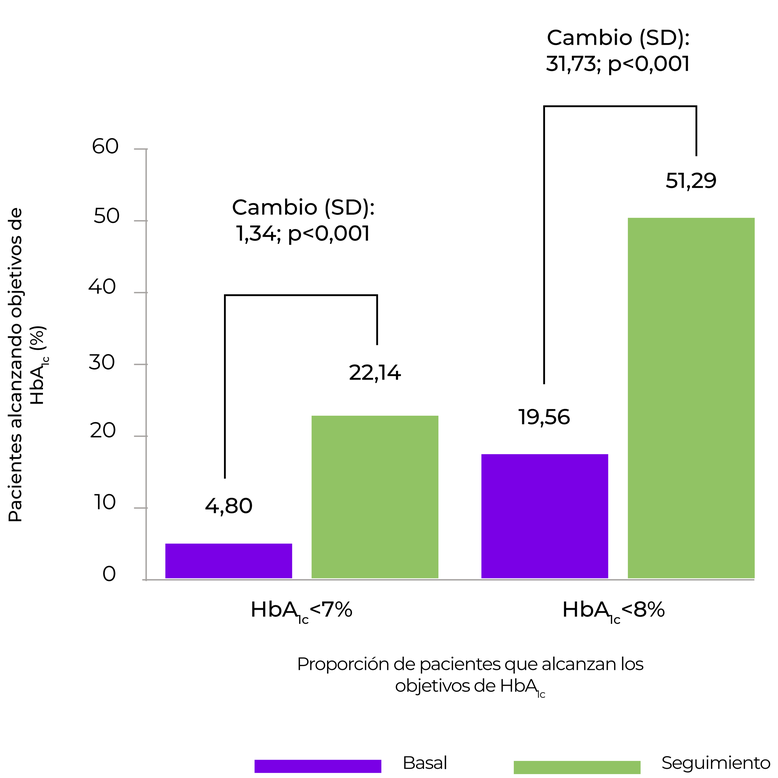
Adaptado de Ritzel R, *et al.* Diabetes Obes Metab. 2015;17:859-67.

Los estudios EDITION fueron multicéntricos, aleatorizados, abiertos, de grupos paralelos, de fase IIIa, con diseños y criterios de valoración similares.
Un metanálisis de los estudios a nivel de paciente permitió examinar estos criterios de valoración durante 6 meses en una gran población con DM2 (Gla-300, n = 1247; Gla-100, n = 1249).
*Eventos confirmados: glucosa en plasma ≤70 mg/dl (3,9 mmol/l).
Metanálisis de los estudios a nivel de paciente permitió examinar estos criterios de valoración durante 6 meses en una gran población con DM2 (Gla-300, n=1247; Gla-100, n=1249).
DM2: diabetes mellitus tipo 2; **Gla-100:** insulina glargina 100 U/ml; **Gla-300:** insulina glargina 300 U/ml; **RR:** riesgo relativo.
1. Ritzel R, *et al*. Diabetes Obes Metab. 2015;17:859-67.

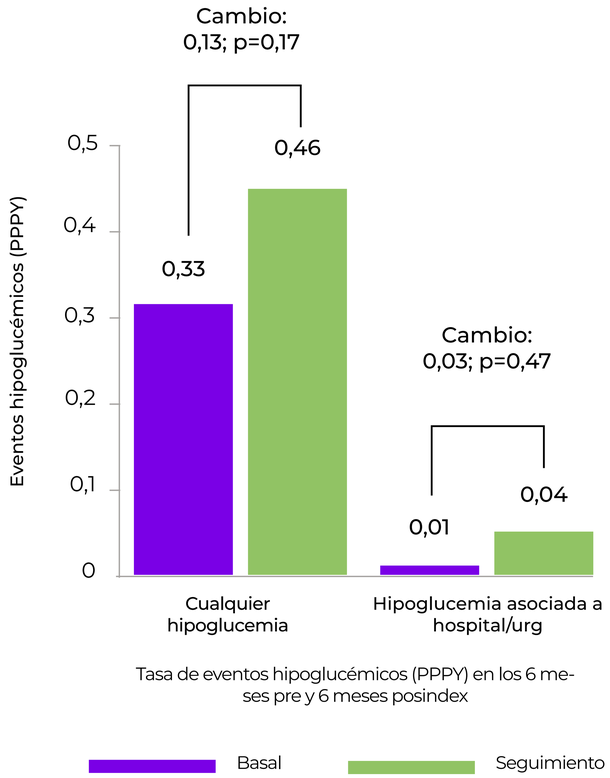
sanofi

Intensificación con Gla-300 en pacientes con arGLP-1

ESTUDIO DELIVER G



Proporción de pacientes que alcanzan los objetivos de HbA_{1c}



Tasa de eventos hipoglucémicos (PPPY) en los 6 meses pre y 6 meses posindex

Añadir Gla-300 a arGLP-1 mejora el control glucémico sin aumentar las hipoglucemias[1]

Adatado de Bailey T, *et al.* Diabetes Obes Metab 2022 Aug;24(8):1617-1622.

Análisis retrospectivo de datos extraídos de una fuente de datos de registros médicos electrónicos de EE. UU. (IBM® Explorys). Los pacientes seleccionados para su inclusión no habían recibido tratamiento previo con insulina antes de la intensificación del tratamiento con Toujeo®, tenían ≥12 meses de datos previos a Toujeo® y ≥6 meses de datos de seguimiento, y el 92,3% de ellos también recibieron al menos un OAD durante el período de referencia (N=271)

arGLP-1: agonista del receptor del péptido similar a glucagón 1; **Gla-300:** insulina glargina 300U/ml; **HbA_{1c}:** hemoglobina glicosilada; **SD:** *standard deviation,* **PPPY:** *per person per year.*

1. Bailey T, *et al*. Diabetes Obes Metab 2022 Aug;24(8):1617-1622.

sanofi

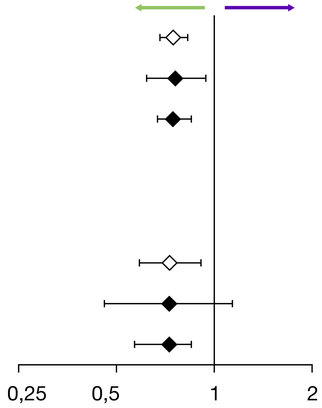
< Volver

Gla-300 *vs.* Gla-100 en personas con enfermedad renal

Metaanálisis estudios EDITION 1, 2 y 3 por subgrupos de EGFR

Nocturnas (12:00 – 5:59 AM)

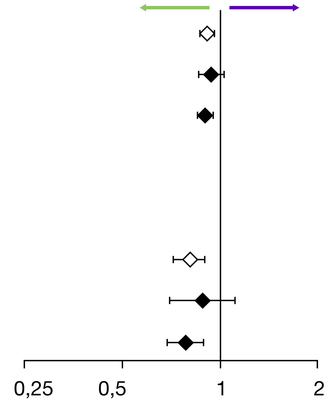
Función renal subgrupo, basal eGFR (ml/min/1,73m²)	Riesgo relativo (IC 95%) Gla-300 *vs.* Gla-100
Confirmado (≤3,9 mmol/l [≤70 mg/dl]) o grave	
Global	0,75 (0,68 a 0,83)
<60	0,76 (0,62 a 0,94)
≥60	0,75 (0,67 a 0,85)
Confirmado (<3,0 mmol/l [<54 mg/dl]) o grave	
Global	0,73 (0,59 a 0,91)
<60	0,73 (0,46 a 1,14)
≥60	0,73 (0,57 a 0,94)



Sin heterogeneidad del efecto del tratamiento entre los subgrupos renales para la hipoglucemia confirmada (≤3,9 mmol/l [≤70 mg/dl]): P=0,662† (nocturna); P=0,794† (en cualquier momento)

Cualquier hora del día (24 h)

Función renal subgrupo, basal eGFR (ml/min/1,73m²)	Riesgo relativo (IC 95%) Gla-300 *vs.* Gla-100
Confirmado (≤3,9 mmol/l [≤70 mg/dl]) o grave	
Global	0,91 (0,87 a 0,96)
<60	0,94 (0,86 a 1,03)
≥60	0,90 (0,85 a 0,95)
Confirmado (<3,0 mmol/l [<54 mg/dl]) o grave	
Global	0,81 (0,72 a 0,90)
<60	0,88 (0,70 a 1,11)
≥60	0,78 (0,69 a 0,89)



Sin heterogeneidad del efecto del tratamiento entre los subgrupos renales para la hipoglucemia confirmada (<3,0 mmol/l [<54 mg/dl]): P=0,871† (nocturna); P=0,495† (en cualquier momento)

Adaptada de Escalada J, *et al*. Diabetes Obes Metab. 2018;20(12):2860–2868.

Gla-300 proporcionó un control glucémico similar al de Gla-100 con un menor riesgo de hipoglucemia nocturna independientemente de la función renal[1]

Metanálisis utilizando datos agrupados de 6 meses de los ensayos EDITION 1, 2 y 3 (N = 2496). Los participantes elegibles, de ≥18 años de edad con diagnóstico de diabetes tipo 2 (T2DM), se asignaron aleatoriamente a recibir una dosis de Gla-300 o Gla-100 por la mañana. Los resultados combinados se evaluaron en dos subgrupos de función renal: tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) <60 y ≥60 ml/min/1,73 m2.†Método logístico; P<0,05 corresponde a heterogeneidad significativa del efecto del tratamiento.
IC: intervalo de confianza; **Gla-100:** insulina glargina 100 U/ml; **Gla-300:** insulina glargina 300 U/ml; **TFGe:** tasa de filtración glomerular estimada.
1. Escalada J, *et al*. Diabetes Obes Metab. 2018;20(12):2860–2868.

sanofi

hablando
dediabetes.

Ficha técnica

https://www.sanoficonladiabetes.es/dam/jcr:c5289d9b-7b5c-40f9-ad0c-7212e9375a77/ft-web-sanoficonladiabetes.pdf

sanofi