



PERSONALIZ *arTe*⁷
El arte de individualizar el tratamiento en DM2

Desafíos clínicos en el fenotipo SIRD: intensificación terapéutica en la diabetes tipo 2

Estrategias basadas en la evidencia para
el paciente con resistencia severa a la insulina
y fallo a arGLP-1.

REVISIÓN DE CASO CLÍNICO Y EVIDENCIA ACTUAL

arGLP-1: agonista del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1; SIRD: *Severe Insulin-Resistant Diabetes*.


Toujeo[®]
insulina glargina 300 U/ml

sanofi



Conozcamos a
Siro
54 años

Caso clínico ficticio.



El paciente: Siro, 54 años.

Diagnóstico: diabetes tipo 2 (10 años de evolución).

Fenotipo: obesidad grado II (IMC >35 kg/m²) con predominio de adiposidad visceral.

El muro terapéutico (tratamiento actual)



Semaglutida 1 mg s.c./semana
(dosis plena)

Metformina 2 g/día

Dapagliflozina 10 mg/día

Estado actual



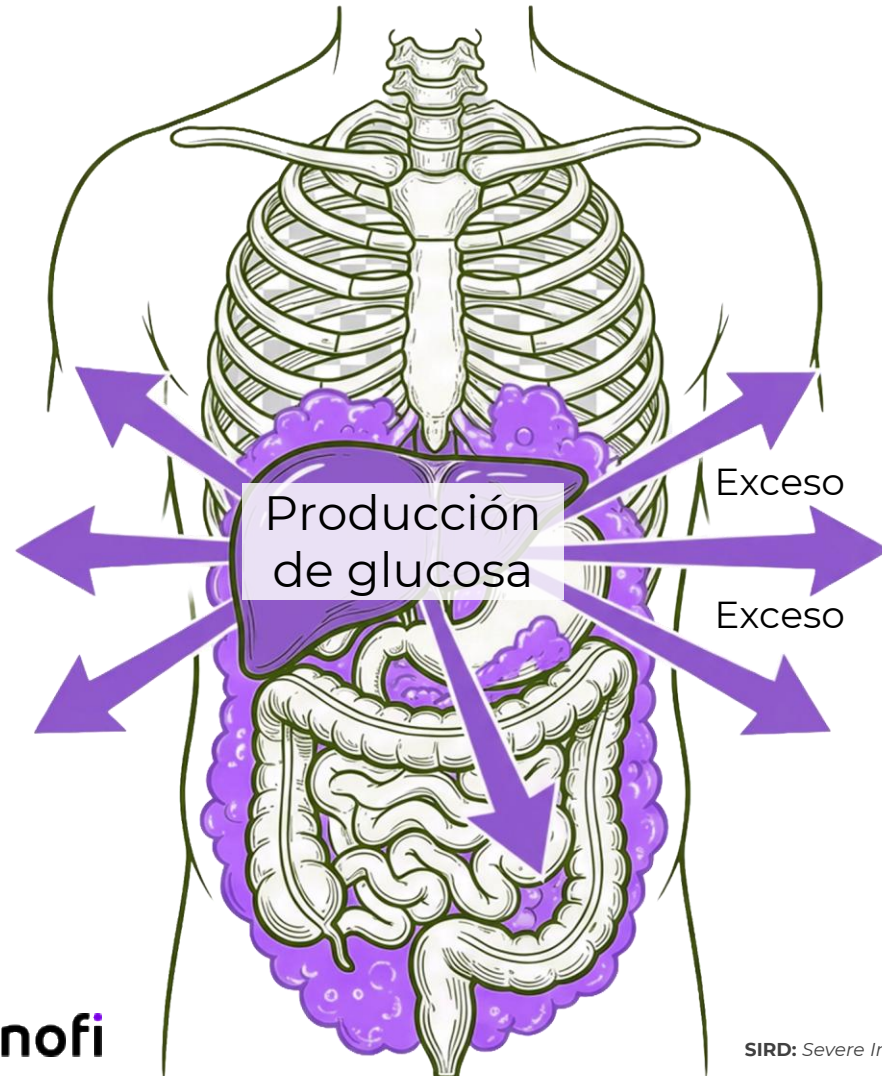
HbA_{1c}: **8,1 %** (fuera de objetivo)



HOMA-IR: **elevado** (resistencia severa)

El paciente está en tratamiento *gold standard* no insulínico, pero no alcanza el control. ¿Por qué?

Decodificando el fenotipo SIRD (*Severe Insulin-Resistant Diabetes*)



El problema fisiopatológico

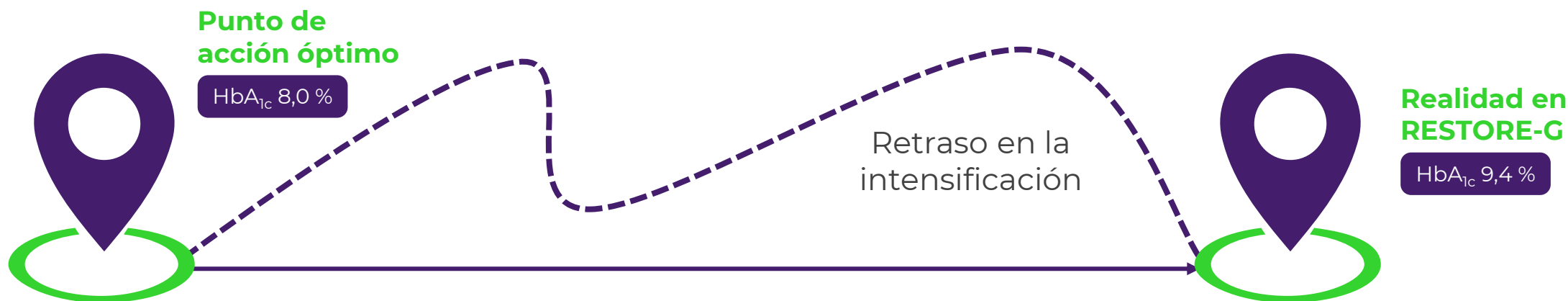
En el fenotipo SIRD, la resistencia a la insulina es la barrera primaria. Existe una producción hepática de glucosa descontrolada que los fármacos insulinosensibilizadores orales o incretinas solas no logran suprimir totalmente.

La realidad clínica

- Alta adiposidad visceral
- Riesgo cardiometabólico elevado
- Necesidad de potencia para vencer la resistencia del receptor

SIRO no falla por falta de adherencia, sino porque su biología requiere un “refuerzo basal” directo.

La amenaza de la inercia clínica: lecciones del estudio RESTORE-G¹



El retraso real¹

El estudio de vida real en Italia mostró que la intensificación con insulina basal suele ocurrir cuando la HbA_{1c} ya ha alcanzado niveles del 9,0 %-9,4 %.



El riesgo¹

Esperar a ese deterioro implica someter al paciente a meses o años de glucotoxicidad innecesaria.



La estrategia¹

RESTORE-G valida que el *switch* a insulina basal (67,6 % de los casos) o la adición (*add-on*) son estrategias efectivas que no deben retrasarse.

Con una HbA_{1c} del 8,1 %, SIRO está en el momento crítico para intensificar. No debemos esperar a que llegue al 9 %.¹

HbA_{1c}: hemoglobina glicada.

La prueba de fuego: ¿es Gla-300 suficiente para la resistencia extrema a la insulina?

Más de lo mismo

El estudio DELIVER-T¹

Pacientes que no alcanzaron control con tirzepatida (agonista dual GIP/GLP-1).

Intensificación con Gla-300

Fallo a arGLP-1/agonista dual

Para validar la eficacia de Gla-300 en un paciente como SIRO (tratado con semaglutida), observamos un escenario aún más desafiante:

Hipótesis

Gla-300 funciona tras el fallo de un agonista dual GIP/GLP-1 o un arGLP-1

arGLP-1: agonista del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1; GIP: polipéptido insulínico dependiente de glucosa; Gla-300: insulina glargina 300 U/ml; GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1.

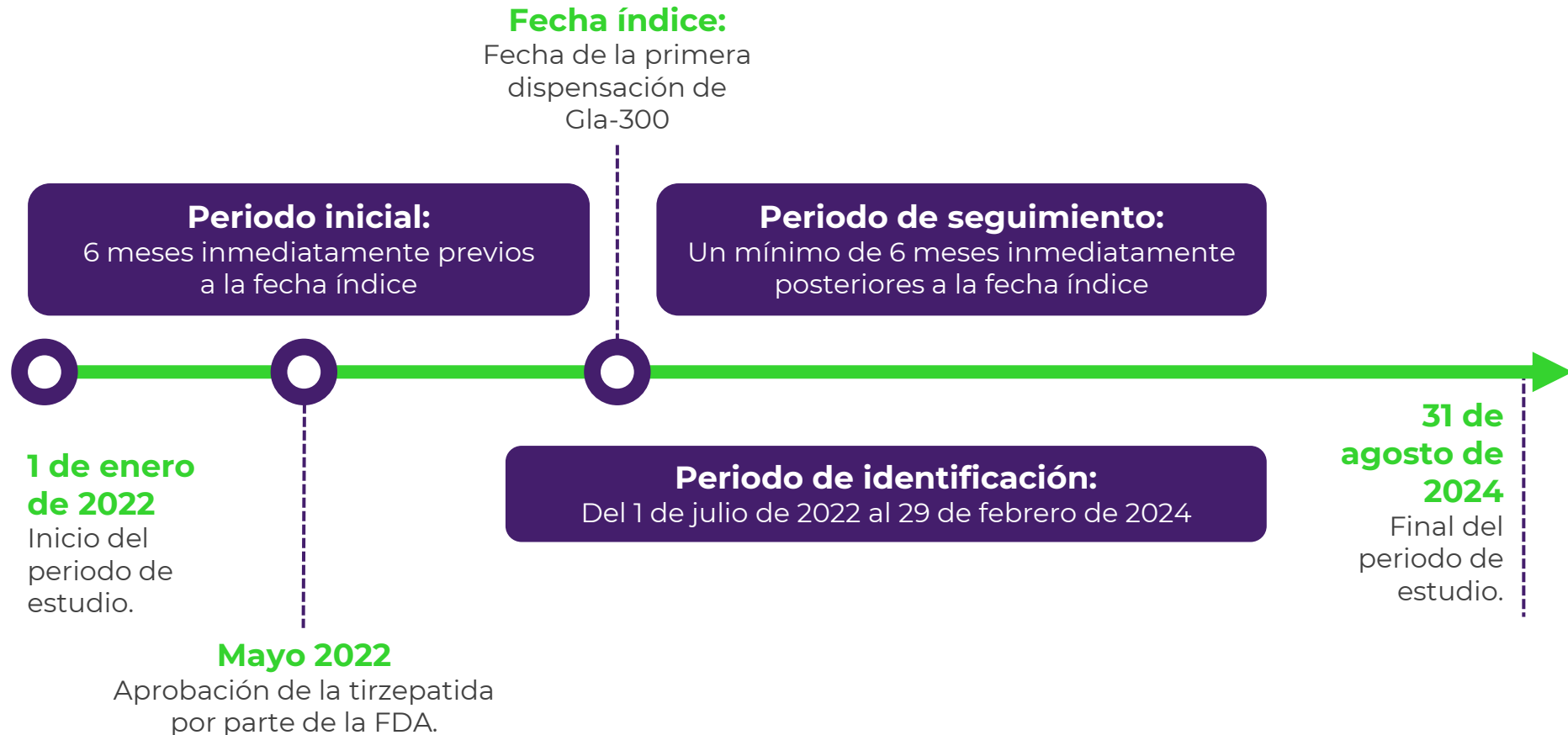
DELIVER-T: diseño del estudio de vida real (2022-2024)¹

Contexto: análisis retrospectivo de la base de datos Optum Clinformatics® (EE. UU.).

Población:

- Pacientes con DM2 sin tratamiento previo con insulina
- Previamente tratados con tirzepatida
- Control subóptimo (HbA_{1c} >7,0 %)

N: 82 pacientes en el análisis primario (HbA_{1c} >7 %).

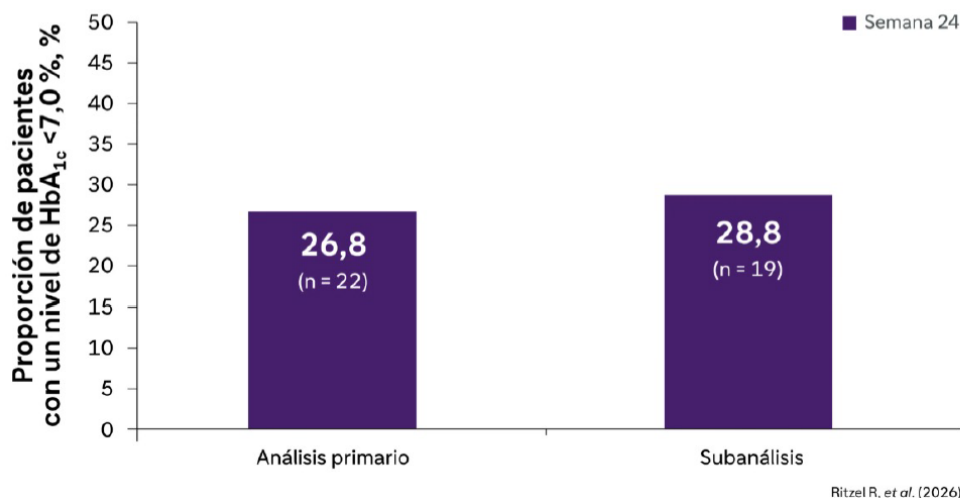
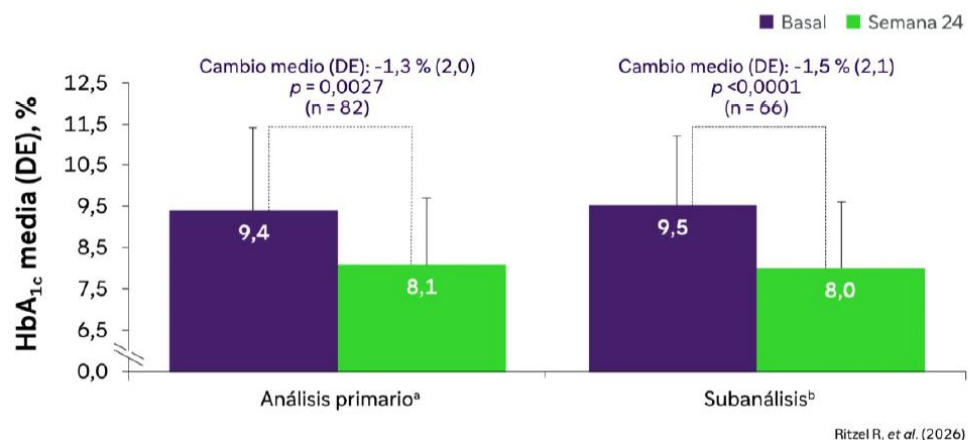


DELIVER-T: eficacia robusta post tirzepatida¹



Reducción de HbA_{1c}: descenso significativo de **-1,3 %** ($p = 0,0027$).

Consecución de objetivos: 26,8 % de los pacientes alcanzaron HbA_{1c} <7,0 % en solo 6 meses.



DE: desviación estándar; HbA_{1c}: hemoglobina glicada.

^aEl análisis primario (grupo de cambio/adición de Toujeo[®]) incluyó a pacientes con HbA_{1c} >7,0 % al inicio que habían sido previamente tratados con tirzepatida y a quienes se les añadió o cambió a Toujeo[®].

^bEl subanálisis (grupo de adición de Toujeo[®]) incluyó a pacientes con HbA_{1c} >7,0 % al inicio que habían sido tratados con tirzepatida y a quienes se les añadió Toujeo[®].

Impacto clínico: Gla-300 demostró ser efectivo para el control glucémico de los pacientes en que la terapia dual (GIP/GLP-1) fue insuficiente.



GIP: polipéptido insulínico dependiente de glucosa; **Gla-300:** insulina glargina 300 U/ml; **GLP-1:** péptido similar al glucagón tipo 1; **HbA_{1c}:** hemoglobina glicada.

1.Ritzel R, et al. Real-World Effectiveness of Insulin Glargine 300 U/ml in People with Type 2 Diabetes Previously Treated with Tirzepatide: The DELIVER-T Study. Diabetes Ther. 2026 Jan;17(1):133-147



No se registraron hipoglucemias que requirieran atención sanitaria en **DELIVER-T**¹



No se reportaron eventos hipoglucémicos relacionados con la utilización de recursos sanitarios durante el periodo de seguimiento de 6 meses.

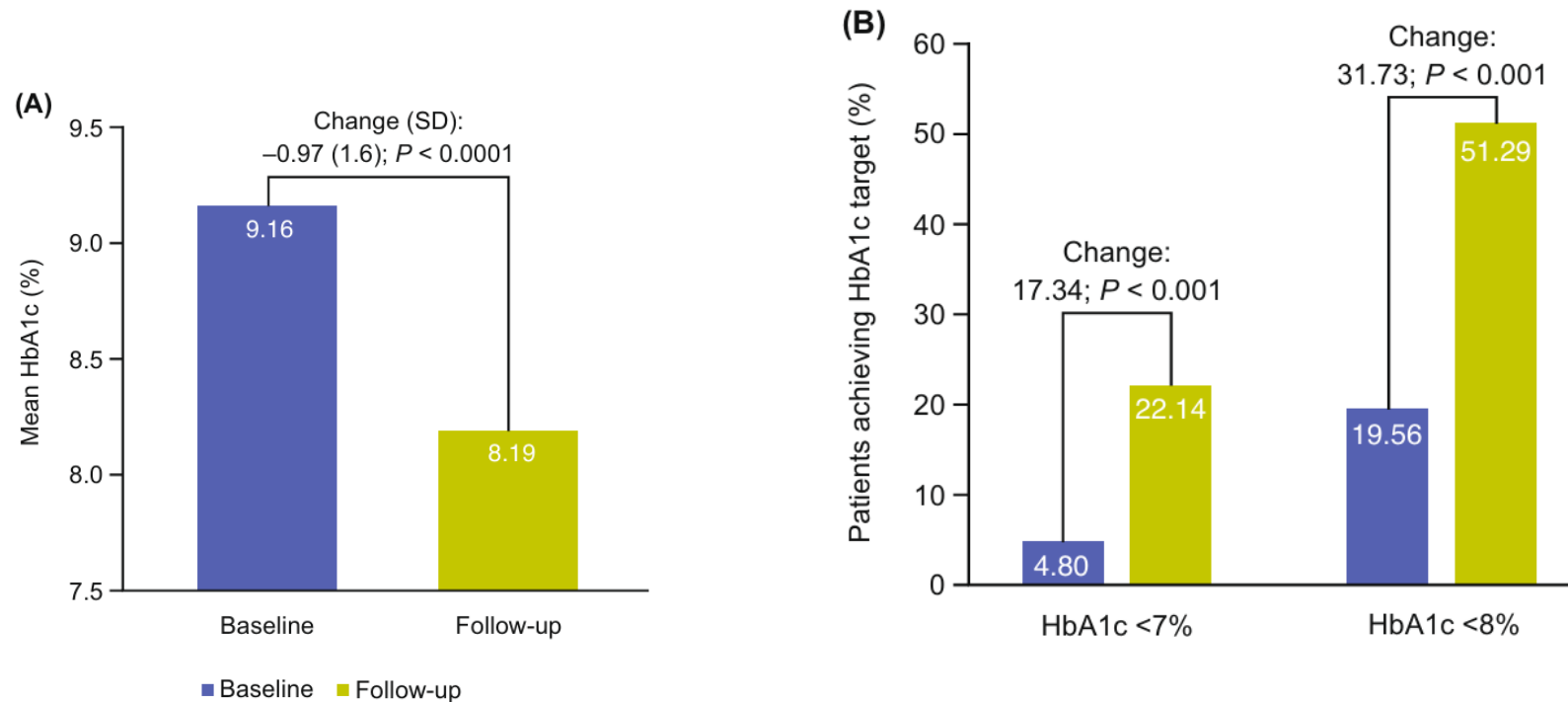
Aunque no significa que no ocurrieran eventos hipoglucémicos, no requirieron tratamiento.



Significado para SIRO: la intensificación con Gla-300 ofrece seguridad, un factor crítico para evitar el rechazo del paciente al tratamiento con insulina.

Confirmación en el escenario post arGLP-1: Estudio DELIVER-G

Intensificación con Gla-300 en pacientes tratados con arGLP-1



Relevancia: en pacientes tratados con arGLP con control glucémico subóptimo, intensificar con Gla-300 es una alternativa de optimización del tratamiento.

Derribando barreras: peso y uso de recursos



Peso corporal (DELIVER-G)

Impacto neutro: no se observaron cambios significativos en el peso (108,0 vs. 108,4 kg) al añadir Gla-300 a arGLP-1.



Uso de recursos sanitarios

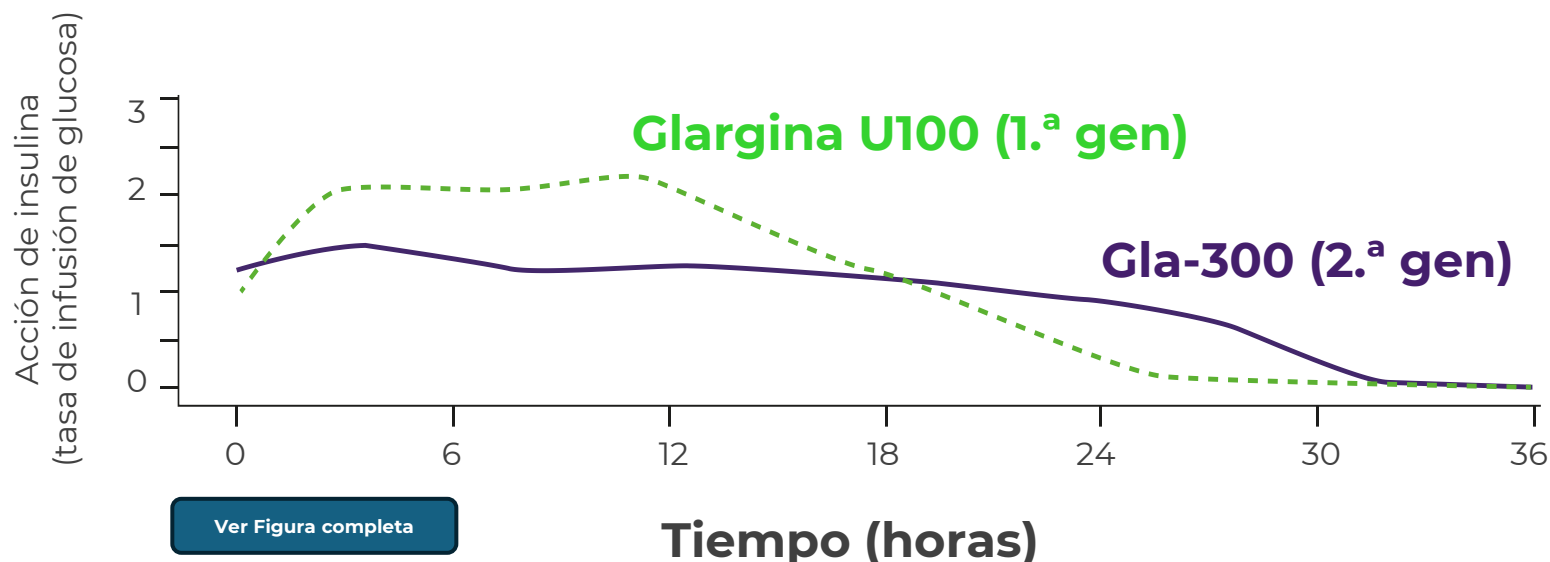
Reducción de visitas: la intensificación con Gla-300 se asoció con una disminución significativa de las visitas ambulatorias totales y relacionadas con la diabetes durante el seguimiento.

La ventaja de la 2.^a generación (Gla-300) en el fenotipo SIRD^{1,2}

PERSONALIZ arTe

El arte de individualizar el tratamiento en DM2

Acción de insulina¹



Perfil PK/PD plano:² vs insulinas de primera generación, proporcionando una actividad más estable durante más de 24 horas, crucial para suprimir la producción hepática de glucosa nocturna y en ayunas.

Menor variabilidad (intra e inter día):³ reduce el riesgo de hipoglucemias comparado con insulinas basales de 1.^a generación (Gla-100), permitiendo una titulación más agresiva, necesaria en la resistencia severa.

Evidencia RESTORE-G:⁴ el uso de insulinas de 2.^a generación se asocia a mejores resultados de seguridad y eficacia en la práctica real.

Gla-100: insulina glargina 100 U/ml; Gla-300: insulina glargina 300 U/ml; PK/PD: farmacocinético/farmacodinámico; SIRD: Severe Insulin-Resistant Diabetes.

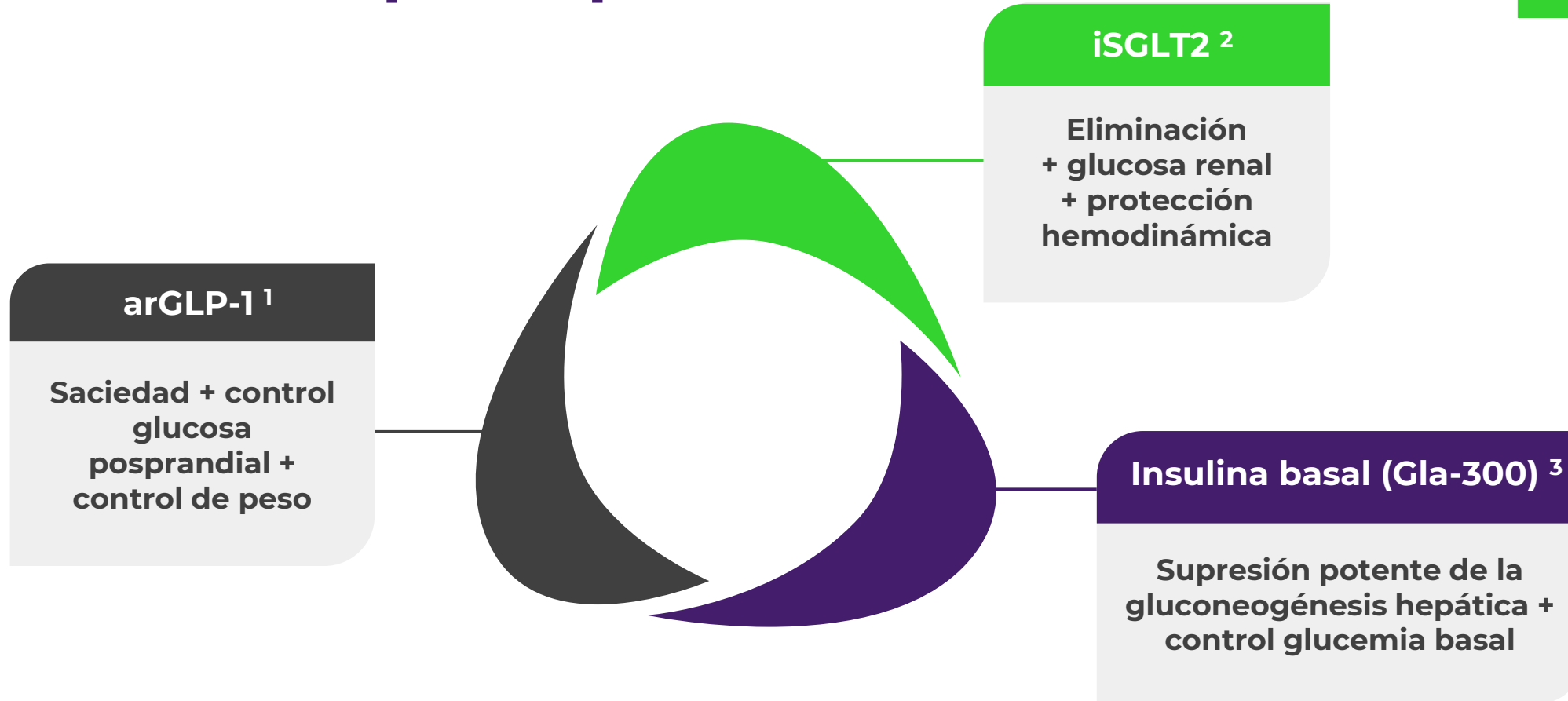
1. Becker RH, et al. Diabetes Care. 2015;38:637-43.25

2. Eliaschewitz FG, Barreto T. Concepts and clinical use of ultra-long basal insulin. Diabetol Metab Syndr. 2016;8:2.(Respalda: menor variabilidad inter/intra-día de Gla-300 vs Gla-100 y perfil más estable). [2016. Conc...ultra-long | PDF]

3. Cheng AYY, Wong J, Freemantle N, Acharya SH, Ekinici E. Safety and efficacy of second-generation basal insulin analogues in adults with type 2 diabetes at risk of hypoglycemia: a narrative review. Diabetes Ther. 2020;11:2555-2593.

4. Napoli R, et al. Treatment intensification following glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: Comparative effectiveness analyses between different basal insulins. RESTORE-G real-world study. Diabetes Obes Metab. 2024 Sep;26(9):3576-3586.

Sinergia en los mecanismos de acción: el ataque triple



Resultado: cobertura fisiopatológica completa del fenotipo SIRD.

Gla-300: insulina glargina 300 U/ml; **GLP-1:** péptido similar al glucagón tipo 1; **iSGLT2:** inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2; **SIRD:** *Severe Insulin-Resistant Diabetes*.

1. Chia CW, Egan JM. Role and development of GLP-1 receptor agonists in the management of diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2009 May 15;2:37.

2. Kim NH, Oh TJ, Choi SH, et al. Renoprotective Mechanism of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors.

3. Bolli GB, Home PD, Porcellati F, Riddle MC, Gerstein HC, Lucidi P, et al. The modern role of basal insulin in advancing therapy in people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2025;48(5):671-681

Pronóstico y seguimiento al iniciar I. Basal



Titulación:
ajuste cada 3 días según
glucemia en ayunas
(evitar inercia)³

Mes 6  **Objetivo⁴:**
HbA_{1c} <7,0 %

Expectativas
DELIVER-T: -1,3% en insulín-naïve
post-tirzepatida ¹
DELIVER-G: -0,97% tras añadir
Gla-300 a arGLP-1 ²

Seguridad
Riesgo bajo de hipoglucemia
severa

Mes 0 **Inicio:**
dosis conservadora
(0,1 – 0,2 U/kg o 10 U)³



1. Ritzel R, et al. Real-World Effectiveness of Insulin Glargine 300 U/ml in People with Type 2 Diabetes Previously Treated with Tirzepatide: The DELIVER-T Study. Diabetes Ther. 2026 Jan;17(1):133-147. 2. Bailey TS, Gill J, Jones MS, Shenoy L, Nicholls C, Westerbacka J. 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):1617-1622. 3. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes*; 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2026. Diabetes Care 1 January 2026; 49 (Supplement_1): S183–S215 4. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes*; 6. Glycemic Goals, Hypoglycemia, and Hyperglycemic Crises: Standards of Care in Diabetes—2026. Diabetes Care 1 January 2026; 49 (Supplement_1): S132–S149. <https://doi.org/10.2337/dc26-S006>



Conclusiones: superando la resistencia

- ✓ **Reconocer el fenotipo:** el paciente SIRD con fallo a arGLP-1 requiere un control basal potente
- ✓ **Actuar a tiempo:** evitar la inercia clínica (RESTORE-G); no esperar a una HbA_{1c} >9 %¹
- ✓ **Evidencia robusta:** DELIVER-T mostró que, tras control insuficiente con tirzepatida, la intensificación con Gla-300 redujo la HbA_{1c} sin hipoglucemia registrada²
- ✓ **Perfil integral:** Gla-300 mantiene una incidencia muy baja de hipoglucemia en intensificación, sin incrementarse tras arGLP-1 o agonista dual GIP/GLP-1, y con seguridad consistente¹⁻³



PERSONALIZ_{ar}Te

El arte de **individualizar el tratamiento en DM2**

La llegada del paciente a Endocrinología exige individualizar con detalle, ajustando y afinando el tratamiento según los matices de cada persona.

Es un proceso que combina técnica y sensibilidad, como quien pule **una obra de arte** hasta encontrar su forma exacta.

**TRACEMOS UN FUTURO MEJOR PARA
LOS PACIENTES**

sanofi




Toujeo[®]
insulina glargina 300 U/ml



PERSONALIZ *arTe*¹
El arte de individualizar el tratamiento en DM2

Muchas gracias

[Ver Ficha Técnica Toujeo® Doublestar®](#)



Toujeo® 300 unidades/ml DoubleStar®, solución inyectable en pluma precargada - 3 plumas 3 ml (CN: 727918.1). PVP: 97,34 €. PVP IVA: 101,24 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Tratamiento de Larga Duración. Financiado por SNS. Aportación reducida.

[Ver Ficha Técnica Toujeo® Solostar®](#)



Toujeo® 300 unidades/ml SoloStar®, solución inyectable en pluma precargada - 3 plumas 1,5 ml (CN: 706414.5). PVP: 48,68 €. PVP IVA: 50,63 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Tratamiento de Larga Duración. Financiado por SNS. Aportación reducida.



Toujeo[®]
insulina glargina 300 U/ml



sanofi

La ventaja de la 2.^a generación (Gla-300) en el fenotipo SIRD

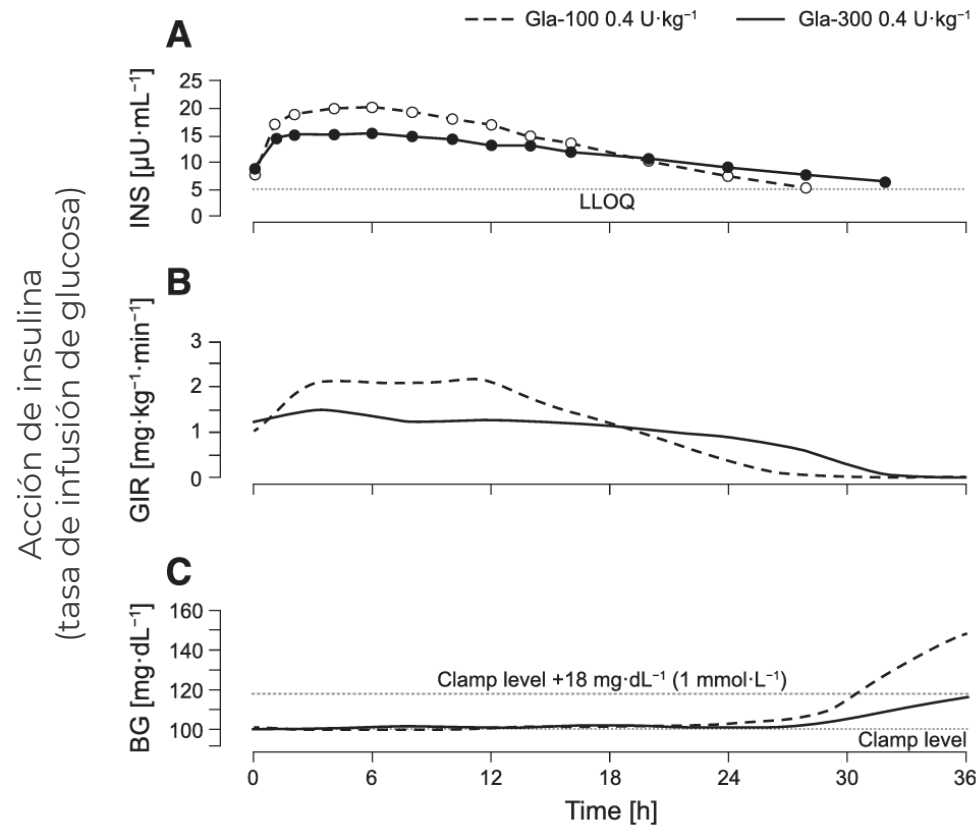


Figure 1—INS, GIR, and blood glucose profiles after multiple doses in steady state. Steady-state profiles of (A) mean INS (LLOQ = 5.02 units·mL⁻¹), (B) smoothed (LOESS factor 0.15) body-weight-standardized GIR, and (C) smoothed (LOESS factor 0.15) Biostator measured blood glucose, with threshold of blood glucose control ≤ 118 mg·dL⁻¹. All data shown from cohort 1; Gla-100 0.4 units·kg⁻¹ versus Gla-300 0.4 units·kg⁻¹. BG, blood glucose.

Volver