

Actualización sobre insulinas basales disponibles

Domingo Orozco Beltrán

Médico de familia en la Unidad de Investigación del Hospital de San Juan y Centro de Salud Cabo Huertas, Alicante.
Vicerrector de investigación de la Universidad Miguel Hernández

RESUMEN

El reto más complicado en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es alcanzar un óptimo control glucémico evitando la hipoglucemia.

La seguridad del tratamiento con insulinas puede alcanzarse empleando insulinas que presenten menor riesgo de hipoglucemia. Por este motivo hay que seguir trabajando para descubrir formas más seguras de insulina.

Palabras clave: insulinas, diabetes mellitus tipo 2.

TIPOS DE INSULINA BASAL

Uno de los retos en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), en general, y en el tratamiento con insulina especialmente, es evitar la hipoglucemia¹, siendo esta una complicación propia del tratamiento que ofrecemos y no de la enfermedad.

Un estudio realizado² para analizar las tendencias de los ingresos hospitalarios, la mortalidad hospitalaria y la duración media de la estancia hospitalaria por hipoglucemia en pacientes con diabetes en España desde 2005 hasta 2015 basado en datos del Instituto Nacional de Estadística, describe unas tasas de ingresos por cada 100.000 habitantes en 2015 de 23,7 en hombres y 13,2 en mujeres, observando una reducción de las mismas en el periodo estudiado.

Como la eficacia antihiper glucemiante está asegurada con el tratamiento insulínico, el reto para los profesionales sanitarios, los investigadores y la industria farmacéutica es la seguridad. Los profesionales deben emplear insulinas que tengan el menor riesgo de hipoglucemia y los investigadores y la industria seguir trabajando para descubrir formas más seguras de insulina.

La insulina es un péptido formado por 51 aminoácidos que se disponen formando dos cadenas de 21 y 30 aminoácidos respectivamente, unidas por tres puentes disulfuro (Figura 1). Se sintetiza en las células β de los islotes de Langerhans del páncreas a partir de la proinsulina, un péptido de cadena única, donde es almacenada para su uso.

La insulina está disponible para su uso en humanos desde 1925. Inicialmente se obtenía por extracción del páncreas del ganado (porcino y bovino). Pero en los años 80 se desarrolló la tecnología necesaria para producir insulina de forma sintética y la nueva insulina denominada “humana” reemplazó para el tratamiento de la diabetes a la insulina de origen animal.

Durante los últimos años, la tecnología de ADN recombinante ha hecho posible el desarrollo de análogos de insulina con un perfil farmacocinético más fisiológico.

PROPIEDADES DE LA INSULINA BASAL IDEAL

Los pacientes a menudo son reacios a iniciar o intensificar el tratamiento con insulina por diferentes causas entre las que destacan³: miedo a inyecciones dolorosas, aparición de hipoglucemia, aumento de peso, deterioro de la calidad de vida, complejidad de los regímenes terapéuticos de insulina y el coste de los fármacos.

Una insulina basal ideal debería tener las siguientes características⁴: un perfil farmacodinámico sin picos, al menos 24 h de duración de acción, muy bajo riesgo de hipoglucemia, debe ser bien tolerada tanto en la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) como en la DM2, y tener una acción predecible sin ninguna

variabilidad intra e interindividual. La búsqueda de la insulina basal ideal continúa.

Además del riesgo bajo de hipoglucemias, otras características que debería tener una insulina ideal son⁵: un efecto hipoglucemiante de al menos 24h con una única administración diaria; bajo riesgo mitogénico; un buen perfil de tolerabilidad, de manera que se reduzca también el riesgo de otros efectos secundarios, como la ganancia de peso; que se pueda utilizar en monoterapia, como parte de una terapia bolo-basal o en combinación con otros antidiabéticos, y que sea igualmente efectiva y segura tanto en DM1 como en DM2.

Pero además de las características de la insulina, hay demandas percibidas por los pacientes y las asociaciones de pacientes que aún no están plenamente cubiertas: procurar mayor información sobre la diabetes a toda la sociedad para que esté informada sobre esta enfermedad crónica; facilitar instrucciones para prevenir problemas futuros relacionados con la diabetes, tanto DM1 como DM2; mejorar los apoyos necesarios no cubiertos por los servicios sanitarios, en especial el apoyo psicológico para afrontar la patología; utilizar Internet como vía de comunicación para informarse sobre los avances en diabetes, con la implementación de webs especializadas; conocer los avances científicos y las nuevas tecnologías.

La insulina basal (IB) exógena espera simular la secreción endógena de insulina fisiológica del páncreas en personas sin diabetes permitiendo mantener una insulinemia media a lo largo del día cuando no hay ingesta de alimentos. En las personas con DM1 donde no existe producción de insulina por el páncreas, esta insulina es imprescindible para sobrevivir.

En las personas con DM2 donde queda alguna capacidad de secreción, pero que resulta insuficiente, la administración de IB ayuda a mantener la insulinemia.

La IB desempeña un papel fundamental durante el ayuno pues inhibe la neoglucogénesis hepática evitando la hiperglucemia en ayunas, además de inhibir la lipólisis en el tejido adiposo, reduciendo el aporte de ácidos grasos al hígado, evitando la cetogénesis.

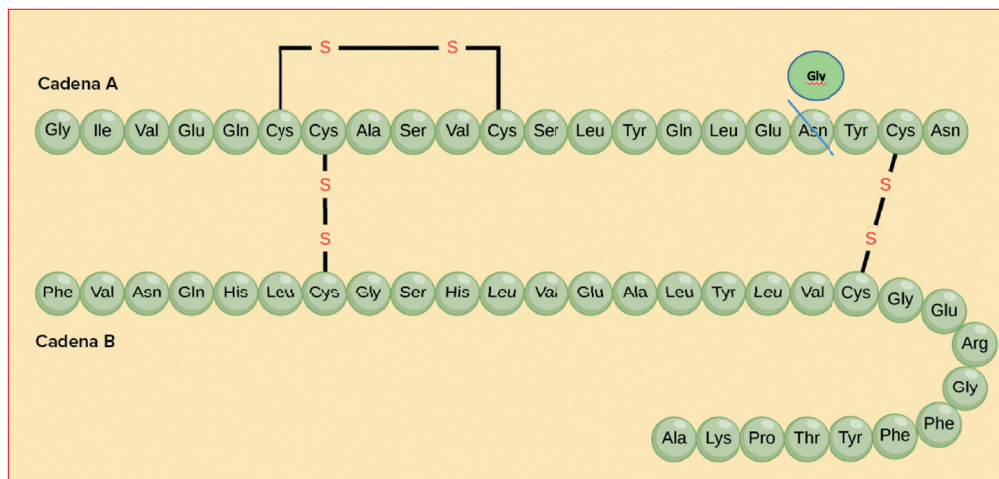
La IB ideal sería aquella que se aproximara a la secreción fisiológica. En primer lugar, debería ser una insulina que, tras su administración, no presentara picos en su acción, que fuera estable, para evitar fluctuaciones que pudieran favorecer la hiperglucemia.

Tabla 1. Características de la insulina basal ideal.

- Muy bajo riesgo de hipoglucemia
- Perfil farmacodinámico sin picos
- Al menos 24 h de duración de acción. Única administración diaria
- Bien tolerada, efectiva y segura tanto en DM1 como en DM2
- Acción predecible sin ninguna variabilidad intra e interindividual
- Bajo riesgo mitogénico
- Buena calidad de vida, evitando la ganancia de peso
- Empleable en monoterapia, en terapia bolo-basal o en combinación con otros antidiabéticos

Fuente: Elaboración propia.

Figura 1. Estructura de la insulina humana.



Fuente: Imagen de dominio público.

INSULINAS BASALES DISPONIBLES

El perfil de acción de una insulina está determinado por su patrón de absorción y distribución desde el punto de inyección. Las insulinas basales tienen diferentes mecanismos de proyección que dan lugar a diferentes perfiles PK/PD y propiedades clínicas. En base a esto, podríamos clasificar los análogos de insulina basal de acción prolongada en análogos de primera generación (Gla-100 y detemir) y de segunda generación (Gla-300 y degludec)⁶.

En la Tabla 2 se describen los diferentes tipos de IB disponibles. En ella puede observarse el periodo de tiempo para el inicio de acción de cada insulina tras su administración, el tiempo para el pico máximo de acción y la duración del efecto.

En relación con los tipos de insulina de acuerdo al Consenso⁷ para el tratamiento con insulina de la DM2 y a la revisión de la redGDPS⁸ merece destacarse lo siguiente:

Insulina NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*)⁹

La insulina NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*) fue la primera en emplearse para el tratamiento de la DM2 de forma extendida en todo el mundo. Al principio proveniente de animales y más adelante sintetizada como humana.

La insulina NPH es una insulina humana de acción intermedia que se obtiene añadiendo protamina a la insulina humana regular. Presenta un pico de acción máxima entre las 4 y 6 h y su duración efectiva es de 12 h. Se puede administrar en 1 o 2 dosis, en combinación con fármacos orales y puede usarse en el embarazo. Es importante ver la diferencia de la curva de acción de la NPH (Figura 2) que tiene forma de “V” invertida

alcanzando un pico máximo de acción entre las 4 y las 8 h tras su administración, mientras el resto de IB carecen de pico máximo de acción pues la curva es plana. Respecto a la duración total de la acción, para la insulina NPH es de 12 horas, mientras que el resto de IB tienen una mayor duración desde detemir, 12-20 horas, hasta glargina 300 U/ml (Gla-300), 24-36 horas.

Un reciente metaanálisis apoya el uso de análogos de acción prolongada, en lugar de la insulina NPH, como insulina basal para el tratamiento de la DM2, sin preferencias por ningún análogo de acción prolongada sobre los demás¹⁰.

Insulinas basales de primera generación^{11,12}

El desarrollo y la introducción en la práctica clínica de los análogos de IB de primera generación representó un avance significativo para reducir la hipoglucemia en comparación con las IB humanas. Sin embargo, a pesar de esta reducción, muchas personas con DM2 que reciben IB de primera generación siguen experimentando hipoglucemias¹³.

En cuanto a las IB de primera generación, la insulina detemir es un análogo soluble de insulina, cuya duración de acción depende de la dosis: 12 h para dosis de 0,2 U/kg y 20 h para dosis de 0,4 U/kg. En un tercio de los pacientes será preciso administrar 2 dosis para cubrir las 24 h.

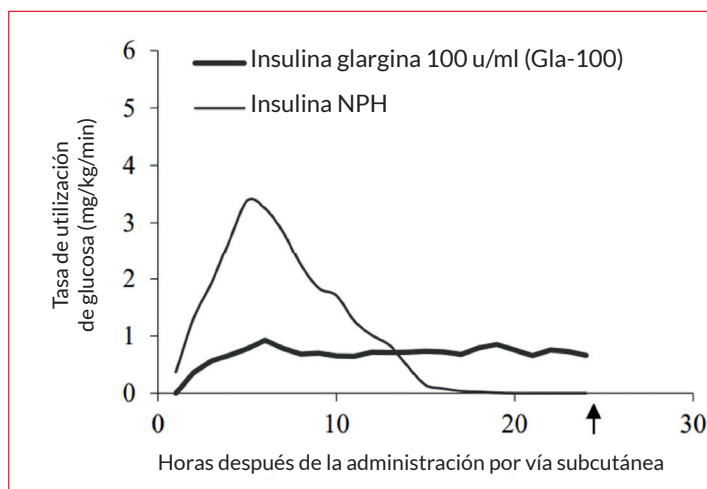
La insulina glargina 100 U/ml (Gla-100) es un análogo de insulina humana obtenido por tecnología de ADN recombinante proveniente de una bacteria (*Escherichia coli*) sustituyendo en la posición 21 de la cadena A de la insulina, el aminoácido asparagina por glicina, y añadiendo en la posición 30 de la cadena B, dos moléculas de arginina. Gla-100 es un análogo con inicio de acción más lento que la NPH, con un perfil de

Tabla 2. Tipos de insulina basal.

	Intermedia	Prolongada			
		Primera generación		Segunda generación	
	NPH Humana	Glargina 100 U/ml (Gla-100)	Detemir	Glargina 300 U/ml (Gla-300)	Degludec
Inicio	2 h	1-2 h	1-2 h	2-4 h	1-2 h
Pico máx.	4-8 h	Sin pico	Sin pico	Sin pico	Sin pico
Duración	12 h	18-24 h	12-20 h	24-36 h	24-42 h
Frecuencia /día	1-2 dosis	1 dosis	1-2 dosis	1 dosis	1 dosis

Fuente: Elaboración propia.

Figura 2. Perfil de la insulina NPH vs. glargina.



Fuente: Modificado de ficha técnica. Lantus SoloStar 100 unidades/ml. Agencia Europea del Medicamento. Insulina glargina 100 U/ml (Gla-100).

acción más suave, sin picos y presenta una duración de acción de hasta 18-24 h. Debe administrarse una vez al día, todos los días a la misma hora. La duración de acción más prolongada de la insulina glargina 100 U/ml (Gla-100) está relacionada directamente con su menor tasa de absorción y respalda su administración una vez al día. Para el cambio de insulina NPH dos veces al día a Gla-100 una vez al día, se debe reducir la dosis diaria entre un 20 y un 30 % para minimizar el riesgo de hipoglucemia. Para el cambio de insulina NPH una vez al día a Gla-100 una vez al día, no se modifica la dosis.

Insulinas basales de segunda generación^{14,15}

La insulina glargina 300 U/ml (Gla-300) presenta una concentración de 300 U/ml lo que supone una reducción de un tercio del volumen de inyección, con una superficie de precipitado más pequeña lo que da lugar a una liberación más sostenida. Tiene un perfil farmacodinámico y farmacocinético más plano y prolongado que Gla-100 con menor riesgo de hipoglucemias y similar reducción de HbA1c en los pacientes con DM2. En los ensayos clínicos se necesitó de media una dosis basal 10-18 % más alta que con glargina 100 U/ml (Gla-100).

La insulina degludec es un análogo de insulina humana obtenido por tecnología de ADN recombinante proveniente de una bacteria (*Saccharomyces cerevisiae*) suprimiendo el último aminoácido de la cadena B y añadiendo un ácido glutámico desde el aminoácido Lisina en posición B29 al ácido graso hexadecanoico. Estos cambios aportan la propiedad de formar multihexámeros tras la administración subcutánea, produciendo un depósito soluble de liberación prolongada estable y una

semivida superior a 24 horas. Se aconseja su administración diaria, pero permite una alta flexibilidad en su administración, con períodos entre dosis de 8 a 40 h. Esto puede ser de interés en caso de olvidos o de necesidades cambiantes diarias como por ejemplo pacientes que dependen de cuidadores que cambian de horario. Como insulina de inicio no está financiada en España, requiere visado de inspección y puede prescribirse a pacientes tratados con insulinas y análogos de acción prolongada que necesitan dos inyecciones basales diarias y que tengan riesgo relativamente alto de sufrir hipoglucemia.

Las IB de primera generación han venido usándose ampliamente. A pesar de ello, en práctica clínica real, solo el 38 % de las personas con diabetes mellitus alcanzan un objetivo de hemoglobina glucosilada (HbA1c) < 7 % en el primer año tras iniciar el tratamiento con insulina, y sólo un 8 % más en el segundo año¹⁶. Probablemente el miedo a la hipoglucemia, tanto por parte del paciente como del médico, dificulte el ajuste de la dosis para conseguir un buen control.

Por tanto las nuevas IB presentan un perfil más “fisiológico” al reducir el pico de acción, y, al ser más estables, reducen el riesgo teórico de producir hipoglucemias. Por otro lado, tener una duración de acción más prolongada permite más seguridad en el mantenimiento de la acción que en las IB de primera generación.

COMPARACION ENTRE INSULINAS BASALES DE PRIMERA Y SEGUNDA GENERACIÓN

Numerosos estudios sobre el tratamiento de la DM2 con análogos de IB de segunda generación han demostrado una

mayor duración de acción, menor variabilidad glucémica y menor hipoglucemia en comparación con los análogos de IB de primera generación^{17,18,19,20}.

Metaanálisis

Varios metaanálisis han evaluado esta comparación. En el metaanálisis de Díaz-Fernández *et al.*²¹, se incluyeron nueve estudios, con 3.977 pacientes adultos. En comparación con Gla-100, el uso de Gla-300 redujo la hipoglucemia nocturna confirmada un 19 % [RR = 0,81 (0,69, 0,95)] y la hipoglucemia nocturna clínicamente significativa un 25 % [RR = 0,75 (0,63, 0,91)]. Se observaron reducciones de los episodios de hipoglucemia nocturna clínicamente significativa en un 36 % [RR = 0,64 (0,42; 0,97)] en los pacientes con DM1. Se identificó una pequeña disminución de los niveles de HbA1c a favor de Gla-300 en la muestra agrupada [ES = -0,08 (IC del 95 %: -0,14; -0,01)].

En el metaanálisis de Twigg *et al.*²², se analizaron los ensayos clínicos EDITION 1, 2 y 3 de forma conjunta, tres estudios multicéntricos, aleatorizados, abiertos, de grupos paralelos, de fase 3a, de diseño similar, comparando el uso de Gla-300 con el de Gla-100, pero en personas con diferentes características: aquellos que recibían previamente insulina basal y prandial, los que tenían como tratamiento previo insulina basal + hipoglucemiantes orales, o los que no recibían ninguna insulina previa, respectivamente. Además, se analizaron diferentes subgrupos: edad (< 65 y ≥ 65 años), índice de masa corporal (IMC < 30 y ≥ 30 kg/m²), edad de inicio (< 40, 40-50 y > 50 años) y duración de la diabetes (< 10 y ≥ 10 años). Los criterios de resultado valorados fueron: HbA1c, hipoglucemia, cambio de peso corporal y dosis de insulina. La reducción de la HbA1c fue comparable entre las dos insulinas, en todos los subgrupos de pacientes. Se observó un menor riesgo de eventos hipoglucémicos nocturnos (0 a 6 de la mañana) o eventos graves con Gla-300 frente a Gla-100 en todos los subgrupos de pacientes.

En el metaanálisis de Ritzel *et al.*²³, las reducciones de HbA1c se mantuvieron mejor a lo largo de 12 meses con Gla-300 que con Gla-100 (-0,10 % [IC del 95 %: -0,18 a -0,02]; p = 0,0174). El riesgo de hipoglucemia confirmada (≤ 3,9 mmol/L) o grave fue un 15 % inferior con Gla-300 frente a Gla-100 por la noche (RR 0,85 [IC del 95 %: 0,77-0,92]) y un 6 % inferior en cualquier momento del día (RR 0,94 [IC del 95 %: 0,90-0,98]). Las tasas de hipoglucemia fueron un 18 % inferiores con Gla-300 frente a Gla-100 por la noche (RR 0,82 [IC del 95 %: 0,67-0,99]), pero comparables a cualquier hora del día. La HbA1c <7,0 % sin hipoglucemia

nocturna fue alcanzada por un 24 % más de participantes con Gla-300 que con Gla-100 (RR 1,24 [IC del 95 %: 1,03-1,50]). La hipoglucemia grave fue poco frecuente en ambos grupos de tratamiento.

Estudios clínicos

En esta sección se van a repasar los estudios clínicos realizados hasta la fecha con las insulinas glargina 100 U/ml (Gla-100) y glargina 300 U/ml (Gla-300).

Diferentes ensayos clínicos del programa EDITION^{24,25,26} compararon la eficacia y la seguridad de un análogo de IB de segunda generación (Gla-300) con un análogo de IB de primera generación (Gla-100) en un amplio grupo de adultos con DM2. Estos estudios demostraron la no inferioridad de Gla-300 en la reducción de HbA1c (criterio de valoración primario) con menos hipoglucemia, en particular hipoglucemia nocturna, en comparación con glargina 100 U/ml (Gla-100) (criterio de valoración secundario).

El estudio EDITION2²⁷ fue un ensayo clínico prospectivo comparando glargina 300 U/ml (Gla-300) y glargina 100 U/ml (Gla-100) en pacientes con DM2 tratados con insulina basal y antidiabéticos orales (sin sulfonilureas). Se observó con glargina 300 U/ml (Gla-300) una reducción significativa del 37 % en la tasa anual de hipoglucemia nocturna confirmada o grave (cociente de tasas 0,63 [IC del 95 %: 0,42-0,96]; p = 0,031), y menos participantes experimentaron algún evento hipoglucémico (RR 0,84 [IC del 95 %: 0,71-0,99]). El aumento de peso fue significativamente menor (-0,7 [IC del 95 %: -1,3 a -0,2] kg; p = 0,009).

El estudio EDITION 3^{28,29} analizó la eficacia y seguridad del uso de Gla-300 vs. Gla-100 en pacientes con DM2 tratados con antidiabéticos orales que requerían tratamiento con insulina por primera vez debido al mal control glucémico. Se observó una reducción a los 6 meses de seguimiento de la HbA1c de -1,42 % con Gla-300 y de -1,46 % Gla-100 sin diferencias significativas. Es decir, la eficacia fue similar con ambas insulinas. En cuanto a la seguridad, se observó a los 6 meses de tratamiento, comparando Gla-300 versus Gla-100, una reducción de hipoglucemias (<3 mmol/L) documentadas sintomáticas casi a la mitad, tanto a nivel nocturno (OR = 0,55; IC del 95 %: 0,28-1,07) como en cualquier momento del día (OR = 0,55; IC del 95 %: 0,35-0,85).

Un subestudio del programa EDITION demostró que la eficacia y seguridad de Gla-300 se mantuvieron incluso con una flexibilidad de ± 3h en el momento de administración³⁰.

El programa de estudios DELIVER estudió las propiedades de glargina 300 U/ml (Gla-300) en comparación con otras insulinas en la práctica clínica real mediante el estudio retrospectivo de cohortes.

El estudio DELIVER 2³⁰ comparó la eficacia, seguridad y uso de recursos sanitarios asociados al cambio de IB a Gla-300 en comparación con otras IB en pacientes con DM2 tratados previamente con IB y ADNI. Se observó una reducción de HbA1c comparable entre ambas cohortes. No obstante, la incidencia de hipoglucemia (15,4 % vs. 18,1 %; $p = 0,015$) fue significativamente inferior con Gla-300 y se observó una reducción del 32 % las hipoglucemias asociadas con hospitalización o visita a urgencias con Gla-300.

El estudio DELIVER Naïve³¹ comparó la eficacia y seguridad de Gla-300 y Gla-100 en pacientes con DM2 que comenzaban el tratamiento con insulina por primera vez. Durante el seguimiento de 6 meses, los pacientes tratados con glargina 300 U/ml (Gla-300) presentaron una mayor disminución de la HbA1c (-1,52 vs. -1,30; $p = 0,003$) y más pacientes alcanzaron una HbA1c < 7 % (25,0 % vs. 21,5 %; $p = 0,029$) y < 8 % (55,0 % vs. 49,2 %; $p = 0,002$); y HbA1c < 7 % sin hipoglucemia (21,9 % vs. 17,4 %; $p = 0,003$) y < 8 % sin hipoglucemia (49,1 % frente a 41,8 %; $p < 0,001$). Los pacientes que iniciaron el tratamiento con Gla-300 tuvieron una probabilidad similar o menor de sufrir hipoglucemia asociada a la hospitalización o a atención en el servicio de urgencias durante el seguimiento a los 3 y 6 meses.

ACHIEVE³² fue un estudio prospectivo en práctica clínica real de 12 meses de seguimiento que comparó la seguridad y eficacia de Gla-300 frente a los análogos de insulina basal de primera generación (Gla-100 o detemir), analizando la proporción de participantes que alcanzaron los objetivos individualizados de HbA1c sin hipoglucemia sintomática o grave documentada durante 6 meses. Este objetivo fue conseguido por el 31,3 % y el 27,9 % de los pacientes tratados con Gla-300 o IB de primera generación, respectivamente (OR 1,19; IC del 95 %: 1,01-1,39; $p = 0,03$). El 78,4 y 75,3 % de los pacientes no presentaron hipoglucemia sintomática o grave documentada (OR 1,19; IC del 95 %: 1,01-1,41). Los cambios en la HbA1c, la glucosa plasmática en ayunas, el peso y la dosis de análogos de BI fueron similares en ambos grupos.

En otro estudio retrospectivo realizado en España³³, en práctica clínica real, comparando Gla-300 y Gla-100 se observó que la dosis media al inicio del estudio fue de 0,19 U/kg/día, en ambas cohortes. Los pacientes que recibieron Gla-300 mostraron un aumento de la dosis media (U/kg/día) de 5,1, 10,3 y 12,8 %, a los 6, 12 y 18 meses, respectivamente, respecto a Gla-100. No hubo diferencias en el nivel de HbA1c ni en el peso.

Seguridad cardiovascular

ORIGIN (*Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention*)³⁴ fue un estudio de diseño factorial 2x2, aleatorizado, multicéntrico realizado en 12.537 participantes con alto riesgo cardiovascular (CV) con alteración de la glucosa en ayunas (IFG) o alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT) (12 % de los participantes) o con diabetes mellitus tipo 2 tratados con ≤ 1 antidiabético oral (88 % de los participantes). Los participantes fueron aleatorizados (1:1) para recibir insulina glargina ($n = 6.264$), titulada (ajustada) hasta alcanzar unos valores de glucemia en ayunas (FPG) ≤ 95 mg/dl (5,3 mM), o tratamiento estándar ($n = 6.273$). La primera de las dos variables principales de eficacia fue el tiempo transcurrido hasta la primera aparición de muerte CV, infarto de miocardio (IM) no mortal, o ictus no mortal y la segunda variable principal de eficacia fue el tiempo hasta la aparición de cualquiera de los primeros acontecimientos de la primera variable principal, o procedimientos de revascularización (coronaria, carótida o periférica) u hospitalización por insuficiencia cardíaca. La insulina glargina no alteró el riesgo relativo de enfermedad CV y mortalidad CV cuando se comparó con el tratamiento estándar. No existieron diferencias entre insulina glargina y el tratamiento estándar para las dos variables principales; ni para cualquier componente de la variable compuesta; para la mortalidad por cualquier causa; o para el resultado microvascular.

COMPARACIÓN ENTRE INSULINAS BASALES DE SEGUNDA GENERACIÓN

Diversos estudios se han publicado comparando ambas insulinas. Kisioglu *et al.*³⁵ observó una tasa de hipoglucemia y eficacia similares entre Gla-300 y degludec. En el estudio de Cindro *et al.*³⁶ no hubo diferencias significativas entre Gla-300 y degludec en cuanto a la reducción de los valores medios de glucosa y al coeficiente de variación. Ambas insulinas redujeron los triglicéridos y aumentaron las HDL sin diferencias significativas entre ellas.

El estudio de Tibaldi³⁷ en práctica clínica real en EE. UU., observó una mejora significativa de la HbA1c, mayor reducción de las tasas y de la probabilidad de hipoglucemia y un menor riesgo de interrupción del tratamiento con degludec frente a glargina 300 U/ml (Gla-300).

No obstante, el estudio BRIGHT³⁸ comparó a lo largo de 24 semanas la eficacia y seguridad de Gla-300 y degludec

en pacientes con DM2 que no habían recibido previamente insulina basal. Gla-300 y degludec proporcionaron una reducción glucémica y un riesgo de hipoglucemia comparables durante todo el periodo de estudio. Durante la fase de titulación (semanas 0-12) la incidencia (RR 0,74; IC del 95 %: 0,57 a 0,97) y tasa de hipoglucemias (RR 0,77; IC del 95 %: 0,62 a 0,96) fue significativamente inferior con Gla-300.

Recientemente, el estudio INRANGE³⁹ analizó en pacientes con DM1 un objetivo nuevo de control mediante el uso de MCG que fue el tiempo en rango, observando que un 52,7 % vs. 55,9 % alcanzaron el objetivo de control con este criterio sin diferencias entre ambos tratamientos. Las tasas de incidencia de hipoglucemias documentada durante 24 horas fueron también similares (74,4 vs. 82,2; NS). En definitiva, la mayoría de estudios apuntan que existen más similitudes que diferencias entre las propiedades de Gla-300 y degludec.

BIBLIOGRAFÍA

1. Álvarez-Guisasola F, Orozco-Beltrán D, Cebrián-Cuenca AM, Ruiz Quintero MA, Angullo Martínez E, Ávila Lachica L, Ortega Millán C, Caride Miana E, Navarro-Pérez J, Sagredo Pérez J, Barrot de la Puente J, Cos Claramunt FX. Manejo de la hiperglucemia con fármacos no insulínicos en pacientes adultos con diabetes tipo 2 [Management of hyperglycaemia with non-insulin drugs in adult patients with type 2 diabetes]. *Aten Primaria*. 2019 Aug-Sep;51(7):442-451. Spanish. doi: 10.1016/j.aprim.2019.05.014. Epub 2019 Jul 15. PMID: 31320123; PMCID: PMC6836897.
2. Orozco-Beltrán D, Guillén-Mollá A, Cebrián-Cuenca AM, Navarro-Pérez J, Gil-Guillén VF, Quesada JA, Pomares-Gómez FJ, Lopez-Pineda A, Carratalá-Munuera C. Hospital admissions trends for severe hypoglycemia in diabetes patients in Spain, 2005 to 2015. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021 Jan;171:108565. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108565. Epub 2020 Nov 23. PMID: 33242511.
3. Simon AC, DeVries JH. The future of basal insulin supplementation. *Diabetes Technol Ther*. 2011 Jun;13 Suppl 1:S103-8. doi: 10.1089/dia.2010.0251. Epub 2011 May 13. PMID: 21568722.
4. Madhu SV, Velmurugan M. Future of newer basal insulin. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013 Mar;17(2):249-53. doi: 10.4103/2230-8210.109690. PMID: 23776897; PMCID: PMC3683199.
5. Simo R. Nueva insulina basal de acción ultralenta: insulina degludec. *Av Diabetol* 2013;29(1):4-11.
6. Cheng A, Patel D, Reid T, Wyne K. Differentiating Basal Insulin Preparations: Understanding How they Work Explains Why They Are Different. *Adv Ther* (2019) 36:1018-1030.
7. Girbés Borrás J, Escalada San Martín J, Mata Cases M et al. Consenso sobre tratamiento con insulina en la diabetes tipo 2. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*. Volume 65, Suplemento 1, 2018.
8. Mata-Cases M. Tipos de insulina. *Diabetes Práctica* 2017;08 (Supl Extr 4):1-24. doi: 10.26322/2013.7923.1505400425.03.
9. Insulina isófona humana PRB (NPH Humulina). Ficha técnica. Lilly. Versión 08/2020.
10. Mannucci E, Caiulo C, Naletto L, Madama G, Monami M. Efficacy and safety of different basal and prandial insulin analogues for the treatment of type 2 diabetes: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine*. 2021 Dec;74(3):508-517. doi: 10.1007/s12020-021-02889-6. Epub 2021 Oct 2. PMID: 34599695.
11. Insulina Glargina 100 U/mL (Lantus). Ficha técnica. Sanofi. Versión 01/12/2021.
12. Insulina detemir (Levemir). Ficha técnica. Novo Nordisk. Versión 12/07/2021.
13. Cheng AYY, Wong J, Freemantle N, Acharya SH, Ekinci E. The Safety and Efficacy of Second-Generation Basal Insulin Analogues in Adults with Type 2 Diabetes at Risk of Hypoglycemia and Use in Other Special Populations: A Narrative Review. *Diabetes Ther*. 2020 Nov;11(11):2555-2593. doi: 10.1007/s13300-020-00925-8. Epub 2020 Sep 25. PMID: 32975710; PMCID: PMC7547921.
14. Insulina glargina 300 U/ml (Toujeo). Ficha técnica. Sanofi. Versión 11/04/2022.
15. Insulina degludec (Tresiba). Ficha técnica. Novo Nordisk. Versión 5/04/2022.
16. Blonde L, Meneghini L, Peng XV, et al. Probability of achieving glycemic control with basal insulin in patients with type 2 diabetes in real-world practice in the USA. *Diabetes Ther*. 2018;9(3):1347-58.
17. Becker RH, Nowotny I, Teichert L, et al. Low withinand between-day variability in exposure to new insulin glargine 300 U/ml. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(3):261-7.
18. 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.
19. Haahr H, Heise T. A review of the pharmacological properties of insulin degludec and their clinical relevance. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53(9):787-800.
20. Heise T, Nosek L, Böttcher SG, Hastrup H, Haahret H. Ultra-long-acting insulin degludec has a flat and stable glucose-lowering effect in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(10):944-50.
21. Díez-Fernández A, Cavero-Redondo I, Moreno-Fernández J, et al. Effectiveness of insulin glargine U-300 versus insulin glargine U-100 on nocturnal hypoglycemia and glycemic control in type 1 and type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Acta Diabetol*. 2019;56(3):355-64.

22. Twigg SM, Escalada J, Stella P, et al. Association of patient profile with glycemic control and hypoglycemia with insulin glargine 300 U/mL in type 2 diabetes: a post hoc patient-level meta-analysis. *Diabetes Ther.* 2018;9(5):2043-53.
23. Ritzel R, Roussel R, Giaccari A, Vora J, Brulle-Wohlhueter C, Yki-Järvinen H. Better glycaemic control and less hypoglycaemia with insulin glargine 300 U/mL vs glargine 100 U/mL: 1-year patient-level meta-analysis of the EDITION clinical studies in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Mar;20(3):541-548. doi: 10.1111/dom.13105. Epub 2017 Oct 5. PMID: 28862801; PMCID: PMC5836995.
24. Riddle MC, Bolli GB, Ziemien M, et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). *Diabetes Care.* 2014;37(10):2755-62.
25. Terauchi Y, Koyama M, Cheng X, et al. Glycaemic control and hypoglycaemia with insulin glargine 300 U/mL compared with glargine 100 U/mL in Japanese adults with type 2 diabetes using basal insulin plus oral anti-hyperglycaemic drugs (EDITION JP 2 randomised 12-month trial including 6-month extension). *Diabetes Metab.* 2017;43(5): 446-52.
26. Yki-Jarvinen H, Bergenstal R, Ziemien M, et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2). *Diabetes Care.* 2014;37(12):3235-43.
27. Yki-Järvinen H, Bergenstal RM, Bolli GB, Ziemien M, Wardecki M, Muehlen-Bartmer I, Maroccia M, Riddle MC. Glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus insulin glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal insulin and oral antihyperglycaemic drugs: the EDITION 2 randomized 12-month trial including 6-month extension. *Diabetes Obes Metab.* 2015 Dec;17(12):1142-9. doi: 10.1111/dom.12532. Epub 2015 Sep 14. PMID: 26172084; PMCID: PMC5049622.
28. Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, et al. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(4):386-94.
29. Bolli GB, Wysham C, Fisher M, et al. A post-hoc pooled analysis to evaluate the risk of hypoglycaemia with insulin glargine 300 U/mL (Gla-300) versus 100 U/mL (Gla-100) over wider nocturnal windows in individuals with type 2 diabetes on a basal-only insulin regimen. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(2):402-7.
30. Zhou F, Ye F, Berhanu P, et al. Real-world evidence concerning clinical and economic outcomes of switching to insulin glargine 300 units/mL vs other basal insulins in patients with type 2 diabetes using basal insulin. *Diabetes Obesity and metabolism.* 2018; 20:1293-1297.
31. Bailey TS, Zhou FL, Gupta RA, Preblick R, Gupta VE, Berhanu P, Blonde L. Glycaemic goal attainment and hypoglycaemia outcomes in type 2 diabetes patients initiating insulin glargine 300 units/mL or 100 units/mL: Real-world results from the DELIVER Naïve cohort study. *Diabetes Obes Metab.* 2019 Jul;21(7):1596-1605. doi: 10.1111/dom.13693. Epub 2019 Apr 5. PMID: 30843339; PMCID: PMC6618106.
32. Meneghini LF, Sullivan SD, Oster G, Busch R, Cali AMG, Dauchy A, Gill J, Bailey TS. A pragmatic randomized clinical trial of insulin glargine 300 U/mL vs first-generation basal insulin analogues in insulin-naïve adults with type 2 diabetes: 6-month outcomes of the ACHIEVE Control study. *Diabetes Obes Metab.* 2020 Nov;22(11):2004-2012. doi: 10.1111/dom.14152. Epub 2020 Sep 3. PMID: 32729217; PMCID: PMC7692902.
33. Duque N, Artime E, Romera I, Lebrec J, Díaz S, Rubio M, Sicras-Mainar A, Carretero-Anibarro E, Mundet X, Gorgojo-Martínez JJ, Reviriego J. Real-World Use of Insulin Glargine U100 and U300 in Insulin-Naïve Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: DosInGlar Study. *Adv Ther.* 2021 Jul;38(7):3857-3871. doi: 10.1007/s12325-021-01773-z. Epub 2021 May 29. PMID: 34052987; PMCID: PMC8280027.
34. Lombard L, Distiller L, Aalbers J. ORIGIN trial shows safety and efficacy of insulin glargine: no adverse cardiovascular outcomes after a 6.2-year follow up of early insulin use. *Cardiovasc J Afr.* 2012 Jul;23(6):357-8. PMID: 23091824.
35. Kisioglu SV, Demir AS, Tufekci D, Emur Gunay Y, Coskun H, Ucuncu O, Nuhoglu I, Kocak M, Karakullukcu S, Ersoz HO. Clinical research of insulin glargine U300 basal-bolus therapy and insulin degludec/aspart co-formulation in type 2 diabetes mellitus: A real world experience. *Int J Clin Pract.* 2021 Sep;75(9):e14377. doi: 10.1111/ijcp.14377. Epub 2021 May 29. PMID: 34003539.
36. Cindro PV, Krnić M, Modun D, Smajić B, Vuković J. The differences between insulin glargine U300 and insulin degludec U100 in impact on the glycaemic variability, arterial stiffness and the lipid profiles in insulin naïve patients suffering from type two diabetes mellitus - outcomes from cross-over open-label randomized trial. *BMC Endocr Disord.* 2021 Apr 29;21(1):86. doi: 10.1186/s12902-021-00746-1. PMID: 33926446; PMCID: PMC8082786.
37. Tibaldi J, Hadley-Brown M, Liebl A, Haldrup S, Sandberg V, Wolden ML, Rodbard HW. A comparative effectiveness study of degludec and insulin glargine 300 U/mL in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2019 Apr;21(4):1001-1009. doi: 10.1111/dom.13616. Epub 2019 Jan 8. PMID: 30552800; PMCID: PMC6590449.
38. Riddle M, Bolli G, Home P, et al. Efficacy and Safety of Flexible Versus Fixed Dosing Intervals of Insulin Glargine 300 U/ml in People with Type 2 diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics.* Vol 18,4,2016.
39. Battelino T, Bosnyak Z, Danne T, Mukherjee B, Edelman S, Pilonget V, Choudhary P, Renard E, Bergenstal R. InRange: Comparison of the Second-Generation Basal Insulin Analogues Glargine 300 U/mL and Degludec 100 U/mL in Persons with Type 1 Diabetes Using Continuous Glucose Monitoring-Study Design. *Diabetes Ther.* 2020 Apr;11(4):1017-1027. doi: 10.1007/s13300-020-00781-6. Epub 2020 Feb 25. Erratum in: *Diabetes Ther.* 2020 Jul;11(7):1607-1608. Erratum in: *Diabetes Ther.* 2020 Aug;11(8):1907-1908. PMID: 32100192; PMCID: PMC7136362.