

# La nueva insulina glargina 300 unidades/ml<sup>21</sup> proporciona un perfil de actividad más uniforme y un control prolongado de la glicemia en estado estacionario en comparación con la insulina glargina 100 unidades/ml<sup>21</sup>

Diabetes Care 2015;38:637–643 | DOI: 10.2337/dc14-0006

## OBJETIVO

Caracterizar la farmacocinética (PC) y farmacodinámica (FD) de una nueva insulina glargina que comprende 300 unidades/mL<sup>21</sup> (Gla-300), en comparación con la insulina glargina 100 unidades/mL<sup>21</sup> (Gla-100) en estado de equilibrio en personas con diabetes tipo 1.

## DISEÑO Y MÉTODOS DE LA INVESTIGACIÓN

Se realizó un estudio aleatorizado, en doble ciego, cruzado (N = 30), con la aplicación de la técnica del clamp euglicémico en un período de 36 h. En este estudio de dosis múltiples en estado estacionario, los participantes recibieron administraciones subcutáneas una vez al día de ya sea 0,4 (cohorte 1) o 0,6 unidades/kg<sup>21</sup> (cohorte 2) de Gla-300 durante 8 días en un período de tratamiento y 0,4 unidades/kg<sup>21</sup> de Gla-100 durante 8 días en el otro. Aquí nos centramos en los resultados de una comparación directa entre las dosis de 0,4 unidades/kg<sup>21</sup> de cada tratamiento. Las evaluaciones de FC y FD realizadas en el último día de tratamiento incluyen las mediciones de insulina sérica utilizando un radioinmunoensayo y la técnica de clamp de glucosa euglicémico automatizado a través de 36 h.

## RESULTADOS

En estado estacionario, los perfiles de la concentración de insulina (INS) y la tasa de infusión de glucosa (GIR) de Gla-300 fueron más constantes y distribuidos de manera más uniforme durante 24 h en comparación con los de Gla-100 y duraron más tiempo, según lo observado para el tiempo más tardío (~ 3 h) a 50% del área bajo las curvas del INS sérico y tiempo GIR desde la hora cero hasta las 36 h después de la dosificación. El control estrecho de la glucosa sanguínea (105 £ mg/dl<sup>21</sup>) se mantuvo durante aproximadamente 5 h más (mediana de 30 h) con Gla-300 en comparación con Gla-100.

## CONCLUSIONES

Gla-300 proporciona perfiles FC y FD más uniformes en estado estacionario y una duración de acción más prolongada que Gla-100, extendiendo el control de la glucosa sanguínea mucho más allá de las 24 h.

# Control sostenido de la glicemia durante un año y menos eventos de hipoglicemia con la nueva insulina glargina 300 U/ml en comparación con 100 U/ml en personas con diabetes tipo 2 que utilizan insulina basal además de insulina a la hora de la comida: ensayo clínico aleatorizado, de 12 meses, EDITION 1, incluyendo la extensión de 6 meses

M. C. Riddle<sup>1</sup>, H. Yki-Järvinen<sup>2</sup>, G. B. Bolli<sup>3</sup>, M. Ziemien<sup>4</sup>, I. Muehlen-Bartmer<sup>4</sup>, S. Cissokho<sup>5</sup> & P. D. Home<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Department of Medicine, Oregon Health and Science University, Portland, OR, USA

<sup>2</sup>Department of Medicine, University of Helsinki, Helsinki, Finland

<sup>3</sup>Department of Medicine, Perugia University Medical School, Perugia, Italy

<sup>4</sup>Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt am Main, Germany

<sup>5</sup>Keyrus Biopharma, Levallois-Perret, France

<sup>6</sup>Department of Medicine, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK

**Objetivos:** Evaluar el mantenimiento de la eficacia y seguridad de la insulina glargina 300 U/ml (Gla-300) frente a glargina 100 U/ml (Gla-100) en personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) que utilizan insulina basal más insulina a la hora de la comida, durante 12 meses, en el ensayo clínico EDITION 1.

**Métodos:** El EDITION 1 fue un estudio aleatorizado, multicéntrico, de dos grupos, abierto, de fase IIIa. Los participantes que completaron el período inicial de tratamiento de 6 meses continuaron recibiendo Gla-300 o Gla-100, según lo aleatorizado anteriormente, una vez al día durante una fase de extensión abierta de 6 meses. Se evaluaron los cambios en la hemoglobina glicosilada (HbA1c) y las concentraciones de glucosa plasmática en ayunas, la dosis de insulina, los eventos hipoglucémicos y el peso corporal.

**Resultados:** De 807 participantes inscritos en la fase inicial, el 89% (359/404) asignado a Gla-U300 y el 88% (355/403) asignado a Gla-U100 completó los 12 meses. El control glicémico se mantuvo en ambos grupos (HbA1c medio: Gla-300, 7,24%; Gla-100, 7,42%), con una reducción más sostenida de la HbA1c para Gla-300 a los 12 meses: la diferencia media en los mínimos cuadrados Gla-300 vs Gla-100: HbA1c - 0,17 [intervalo de confianza del 95% (IC) 0,30 a 0,05]%. La dosis basal media diaria de insulina a los 12 meses fue 1,03 U/kg para Gla-300 y 0,90 U/kg para Gla-100. Un porcentaje más bajo de los participantes presentó  $\geq 1$  evento hipoglucémico confirmado [ $\leq 3,9$  mmol/l ( $\leq 70$  mg/dl)] o grave con Gla-300 que con Gla-100 a cualquier hora del día [24 h; 86 vs 92%; riesgo relativo 0,94 (IC del 95% 0,89 a 0,99)] y durante la noche [54 vs 65%; riesgo relativo de 0,84 (IC del 95%: 0,75 a 0,94)], mientras que las tasas anuales de este tipo de eventos hipoglucémicos fueron similares. No se observaron diferencias entre los tratamientos en los eventos adversos.

**Conclusión:** Durante los 12 meses de tratamiento de la diabetes tipo 2 que requiere de insulina basal e insulina a la hora de la comida, el control glicémico fue más sostenido y menos individuos informaron hipoglicemia con Gla-300 que con Gla-100. La dosis media de insulina basal fue mayor con Gla-300 en comparación con Gla-100, pero el número total de eventos hipoglucémicos y la tolerabilidad global no difirió entre los tratamientos.

**Palabras clave:** insulina basal, control de la glicemia, insulina glargina, insulina a la hora de la comida.

# La insulina glargina 300 U/ml frente a la de 100 U/ml: perfiles de glucosa de la mañana frente a las inyecciones de la tarde en adultos con diabetes mellitus tipo 1 medidos con monitorización continua de glucosa (CGM)

R.M. Bergenstal<sup>1</sup>, T.S. Bailey<sup>2</sup>, D. Rodbard<sup>3</sup>, M. Ziemien<sup>4</sup>, H. Guo<sup>5</sup>, I. Muehlen-Bartmer<sup>4</sup>, A.J. Ahman<sup>6</sup>; <sup>1</sup>International Diabetes Center at Park Nicollet, Minneapolis, <sup>2</sup>AMCR Institute, Escondido, Biomedical Informatics Consultants, Potomac, <sup>4</sup>Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt am Main, Germany, <sup>5</sup>BDM Consulting Inc., Somerset, <sup>6</sup>Oregon Health and Science University, Portland, USA.

**Antecedentes y objetivos:** Los estudios anteriores con clamp euglicémico en la diabetes tipo 1 (DM1) mostraron que la insulina glargina 300 U/ml (Gla-300) proporciona una cobertura distribuida uniformemente durante las 24 horas debido a la baja fluctuación y alta reproducibilidad en la exposición de la insulina glargina. El objetivo primario de este estudio exploratorio en DM1 fue comparar el porcentaje de tiempo en el intervalo glucémico de 4.4 a 7.8 mmol/l, utilizando CGM durante el tratamiento con Gla-300 vs insulina glargina 100 U/ml (Gla-100). Se evaluaron la HbA<sub>1c</sub>, el nivel medio de glucosa, la variabilidad de la glucosa y la incidencia de hipoglicemia.

**Materiales y métodos:** En este estudio multicéntrico, de 16 semanas, abierto, de fase 2, 59 adultos con DM1 (edad media 44,2 y; duración DM 22,1 y; HbA<sub>1c</sub> basal de 7,46%) fueron asignados al azar (1: 1) para recibir Gla- 300 o Gla- 100 una vez al día, con el cruce entre las inyecciones matutinas y vespertinas. Los datos CGM se evaluaron durante las 2 últimas semanas de cada período de 8 semanas del estudio.

**Resultados:** La HbA<sub>1c</sub> fue similar para Gla-300 y Gla-100 (7.02% vs 7.17%) en la semana 16, y la glucosa media (sensor de glucosa CGM [SG] desde la semana 15 a 16) fue similar para Gla-300 vs Gla-100 ( 9,2 mmol/l vs 9,4 mmol/l). El porcentaje de tiempo SG estuvo dentro del rango meta de 4.4 a 7.8 mmol/l con Gla-300 y para Gla-100 fue del 32% frente a 31% (media LS, diferencia [IC 95%] 0,75 [-3,61 a 5,12]%, NS).

La hipoglicemia fue menor en los sujetos que recibieron Gla-300 vs Gla-100 usando umbrales SG de 3,9, 3,3, 2,8 y 2,2 mmol/l. La hiperglicemia por sobre los umbrales de 10,0, 13,9 y 22,2 mmol/l también fue menor.

La frecuencia (%) de los valores SG de 13,9 mmol/l para los que recibieron Gla-300 vs Gla-100 fue media (DE) 4,7 (3,3) vs 5,4 (4,3) y 12,7 (8,0) vs 16,4 (10,5), respectivamente. Los perfiles de glucosa media de 24 h, con un promedio de SG durante las 2 últimas semanas de cada período de tratamiento para todos los sujetos en Gla-300 o Gla-100, mostraron menos excursión bajo Gla-300 (Figura). Cuando se combinaron los períodos de inyección matinal y vespertina, todas las métricas para la variabilidad glucémica intra sujetos fueron consistentemente más bajas con Gla-300: la desviación estándar total fue inferior en un 7,4%, la variabilidad durante el día fue inferior en un 5,4%, la variabilidad entre las medias diarias fue inferior en 14,3% y la variabilidad entre los días a la misma hora del día fue inferior en un 7,2%.

**Conclusión:** En 59 adultos con DM1, Gla-300 inyectado ya sea en la mañana o en la tarde proporcionó un control global de la glucosa y porcentaje de tiempo en el rango SG objetivo similares (4,4 a 7,8 mmol/l) vs Gla-100, con menos hipoglicemia, un perfil medio de glucosa para todos los sujetos con menos excursión de glucosa y menor variabilidad intra y entre días de la glucosa.

# La nueva insulina glargina 300 unidades/ml frente a la glargina 100 unidades/ml en personas con diabetes tipo 2 que reciben agentes orales e insulina basal: control de la glucosa e hipoglicemia en un ensayo aleatorizado, controlado, de seis meses (EDITION 2)

Diabetes Care 2014;37:3235–3243 | DOI: 10.2337/dc14-0990

## OBJETIVO

Comparar la eficacia y seguridad de la nueva insulina glargina 300 unidades/ml (Gla-300) con glargina 100 unidades/ml (Gla-100) en personas con diabetes tipo 2 que usan insulina basal ( $\pm$  42 unidades/día) más medicamentos hipoglicemiantes orales (OAD).

## DISEÑO Y MÉTODOS DE LA INVESTIGACIÓN

El EDITION 2 fue un estudio multicéntrico, abierto, de dos grupos. Pacientes adultos que reciben insulina basal más OAD fueron aleatorizados para Gla-300 o Gla-100 una vez al día durante 6 meses. El criterio de valoración primario fue el cambio en la HbA<sub>1c</sub>. El criterio de valoración secundario principal fue el porcentaje de participantes con uno o más eventos hipoglucémicos nocturnos confirmados ( $\leq$  3,9 mmol/l [ $\leq$  70 mg/dl]) o graves desde la semana 9 al mes 6.

## RESULTADOS:

Los participantes aleatorizados ( $n = 811$ ) presentaron un HbA<sub>1c</sub> medio (DE) del 8,24% (0,82) e IMC de 34,8 kg/m<sup>2</sup> (6,4). El control glucémico mejoró de manera similar con ambas insulinas basales; reducción media de mínimos cuadrados (SD) desde el basal fue 2 0,57% (0,09) para Gla-300 y 2 0,56% (0,09) para Gla-100 (diferencia media 2 0,01% [IC del 95% 2 0,14 a 0,12]), con la dosis 10 % más alta de Gla-300. Se observó menos hipoglicemia nocturna confirmada ( $\leq$  3,9 mmol/l [ $\leq$  70 mg/dl]) o severa con Gla-300 desde la semana 9 al mes 6 (riesgo relativo 0,77 [IC del 95%: 0,61 a 0,99];  $P = 0,038$ ) y durante las primeras 8 semanas. Se informaron menos eventos de hipoglicemia nocturna y en cualquier momento (24 h) durante todo el período de 6 meses. El aumento de peso fue menor con Gla-300 que con Gla-100 ( $P = 0,015$ ). No se identificaron diferencias entre los tratamientos en los parámetros de seguridad.

## CONCLUSIONES

Gla-300 fue tan eficaz como Gla-100 y estuvo asociada con un menor riesgo de hipoglicemia durante la noche y en cualquier momento del día.

# Artículo: Comportamientos y barreras para la adhesión durante el tratamiento con insulina en el estudio multinacional de las actitudes de los pacientes y médicos hacia el tratamiento con insulina a nivel global

M. Peyrot<sup>1,2</sup>, A. H. Barnett<sup>3</sup>, L. F. Meneghini<sup>4</sup> and P.-M. Schumm-Draeger<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Department of Sociology, Loyola University of Maryland, <sup>2</sup>Department of Medicine, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA, <sup>3</sup>University of Birmingham and BioMedical Research Unit, Heart of England NHS Foundation Trust, Birmingham, UK, <sup>4</sup>Department of Medicine, University of Miami, Miami, FL, USA and <sup>5</sup>Department of Medicine, Bogenhausen Academic Teaching Hospital, Munich, Germany  
Accepted 31 January 2012

## Abstracto

**Objetivos:** examinar las creencias del paciente y el médico sobre la terapia con insulina y el grado en el que los pacientes adhieren a sus regímenes de insulina.

**Métodos:** una encuesta en línea de 1250 médicos (600 especialistas, 650 médicos de atención primaria) que tratan a pacientes con diabetes y una encuesta telefónica de 1530 pacientes tratados con insulina (180 con diabetes tipo 1, 1350 con la diabetes tipo 2) en China, Francia, Japón, Alemania, España, Turquía, el Reino Unido o los EE.UU..

**Resultados:** un tercio (33,2%) de los pacientes informó omisión de insulina / no adhesión al menos 1 día en el último mes, con un promedio de 3,3 días. Tres cuartas partes (72,5%) de los médicos informan que su paciente típico no toma su insulina según lo prescrito, con una media de 4,3 días al mes de omisión/no adhesión con la insulina basal y 5,7 días por mes de omisión/no adhesión para la insulina prandial. Los pacientes y los proveedores indicaron las mismas cinco razones más comunes para la omisión/no adhesión con la insulina: demasiado ocupado; viajes; omisión de las comidas; estrés/problemas emocionales; vergüenza pública. Los médicos informaron de un bajo éxito del paciente en iniciar la insulina en el momento oportuno y el ajuste de las dosis de insulina. La mayoría de los médicos informan que muchos pacientes tratados con insulina no tienen un control adecuado de la glucosa (87,6%) y que los tratarían de manera más agresiva si no fuera por la preocupación acerca de la hipoglicemia (75,5%). Aunque la mayoría de los pacientes (y médicos) consideran el tratamiento con insulina como restrictivo, más pacientes ven el tratamiento con insulina como presentando un impacto más positivo que negativo en sus vidas.

**Conclusiones:** El control de la glucosa es inadecuado entre los pacientes tratados con insulina, lo que en parte es atribuible a la omisión/no adherencia con la insulina y la falta de ajuste de la dosis. Existe una necesidad de regímenes de insulina que sean menos restrictivos y onerosos con un menor riesgo de hipoglicemia.

# Impacto del autotratamiento de la hipoglicemia en la diabetes tipo 2: una encuesta multinacional en pacientes y médicos

Meryl Brod, The Brod Group, Mill Valley, CA, USA, Azhar Rana, Global Medical Affairs, Novo Nordisk A/S, Soeborg, Denmark. Anthony H. Barnett, University of Birmingham and Diabetes Centre, Heart of England National Health Service Foundation Trust, Birmingham, UK

## Abstracto

### Objetivos:

Los objetivos fueron estimar la prevalencia del auto tratamiento de la hipoglicemia en pacientes que utilizan análogos de la insulina basal; identificar los factores demográficos, los relacionados con el tratamiento y conductuales; y describir las respuestas del paciente y el médico a estos eventos.

Diseño y métodos de la investigación:

El estudio GAPP2 (Actitud Global de Pacientes y Médicos 2) fue un estudio transversal, multinacional, en línea, de pacientes con diabetes tipo 2 tratados actualmente con insulina basal, y los profesionales de la salud implicados en la atención de estos pacientes. La variable primaria de interés fue la hipoglicemia auto-tratada en los últimos 30 días.

### Resultados:

Un total de 3042 pacientes tratados con análogos de la insulina basal y 1222 prescriptores completó la encuesta completa.

En general, el 36% de los pacientes experimentó hipoglicemia auto-tratada durante los últimos 30 días. En respuesta a la hipoglicemia auto-tratada, los pacientes informaron dosis de insulina basal olvidadas (7%), reducidas (11%) o destiempo (4%), aumento en el nivel de monitorización de la glucosa (40%) o uso de los recursos de cuidados médicos (7%). Los pacientes que informaron dosificación irregular de la insulina basal debido al olvido, administración a destiempo o reducción de la dosis también fueron significativamente más propensos a informar de un episodio de hipoglicemia auto-tratada en el mismo período de tiempo: 41% versus 34% ( $p=0.004$ ), 43% versus 33% ( $p=0.001$ ), y 56% versus 32% ( $p=0.001$ ) respectivamente. Los eventos nocturnos preocuparon a significativamente más pacientes que los eventos diurnos (42% versus 23%,  $p=0.001$ ). La preocupación del paciente sobre la hipoglicemia, régimen de insulina y la reducción de la dosis basal fueron identificados como la clave para diferenciar las variables asociadas con un mayor riesgo de eventos hipoglucémicos auto-tratados. La mayoría de los prescriptores (76%) cree que los análogos de insulina reducen al mínimo el riesgo de hipoglicemia nocturna en comparación con la insulina NPH; 46% también informó de haber sido contactado por lo menos una vez al mes por los pacientes bajo análogos de insulina después de los eventos hipoglucémicos auto-tratados.

### Conclusiones:

La hipoglicemia auto-tratada es común en aproximadamente un tercio de los pacientes que utilizan regímenes de análogos de insulina. Además, se encontró que la hipoglicemia auto-tratada estuvo asociada con efectos clínicamente significativos sobre el bienestar y funcionamiento del paciente, el manejo del paciente y el médico y la utilización de la asistencia sanitaria a pesar de las limitaciones potenciales de una encuesta auto-completado en línea, tales como la necesidad de centrada en el tema, la posibilidad de sub notificación y el sesgo social.

# La nueva insulina glargina 300 U/ml en comparación con glargina 100 U/ml en personas con diabetes tipo 2 que no han recibido insulina previamente, bajo medicamentos hipoglicemiantes orales: un ensayo clínico aleatorizado, controlado (EDITION 3)

G. B. Bolli<sup>1</sup>, M. C. Riddle<sup>2</sup>, R. M. Bergenstal<sup>3</sup>, M. Ziemien<sup>4</sup>, K. Sestakauskas<sup>5</sup>, H. Goyeau<sup>6</sup>, P. D. Home<sup>7</sup> & on behalf of the EDITION 3 study investigators

<sup>1</sup>Department of Medicine, Perugia University Medical School, Hospital Santa Maria della Misericordia, Perugia, Italy

<sup>2</sup>Department of Medicine, Oregon Health & Science University, Portland, OR, USA

<sup>3</sup>International Diabetes Center at Park Nicollet, Minneapolis, MN, USA

<sup>4</sup>Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt am Main, Germany

<sup>5</sup>Sanofi, Chilly Mazarin, France

<sup>6</sup>EXPERIS IT, Nanterre, France

<sup>7</sup>Institute of Cellular Medicine, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK

**Objetivos:** Comparar la eficacia y seguridad de la nueva insulina glargina 300 U/ml (Gla-300) con la de glargina 100 U/ml (Gla-100) en personas con diabetes tipo 2, que no han recibido insulina previamente y bajo medicamentos hipoglicemiantes por vía oral.

**Métodos:** El estudio EDITION 3 fue un estudio multicéntrico, de diseño abierto, con grupos paralelos. Los participantes fueron aleatorizados a Gla-300 o Gla-100 una vez al día durante 6 meses, se discontinuaron las sulfonilureas y glinidas, con un ajuste de la dosis destinada a lograr concentraciones de glucosa plasmática pre-desayuno de 4,4 a 5,6 mmol/l (80-100mg/dl). El criterio de valoración primario fue el cambio en la hemoglobina Glicosilada (HbA1c) desde el inicio hasta el mes 6. El criterio de valoración secundario principal fue el porcentaje de pacientes con  $\geq 1$  hipoglicemia nocturna confirmada [ $\leq 3.9$  mmol/l ( $\leq 70$  mg/dl)] o grave desde la semana 9 al mes 6. Se evaluaron otras mediciones de la glicemia e hipoglicemia, cambio de peso y la dosis de insulina.

**Resultados:** Los participantes aleatorizados (n = 878) tuvieron una edad media (desviación estándar) de 57,7 (10,1) años, duración de la diabetes 9,8 (6,4) años, índice de masa corporal 33,0 8,54 (1,06)% (6,7) kg/m<sup>2</sup> y HbA1c [69.8 ( 11,6) mmol/mol]. Los niveles de HbA1c se redujeron en cantidades equivalentes con los dos tratamientos; la diferencia media en los mínimos cuadrados en el cambio desde el inicio fue [intervalo de confianza del 95% (IC) -0,09 a 0,17] 0,04% o 0,4 (-1,0 a 1,9) mmol/mol. Numéricamente menos participantes informaron  $\geq 1$  hipoglicemia nocturna confirmada ( $\leq 3.9$  mmol/l) o grave desde la semana 9 al mes 6 [riesgo relativo (RR) (IC del 95%: 0,66 a 1,20) 0,89] con Gla-300 frente Gla-100; se observó un riesgo significativamente menor de hipoglicemia con esta definición durante el período de tratamiento de 6 meses [RR 0,76 (IC del 95%: 0,59 a 0,99)]. No se identificaron diferencias entre los tratamientos en los eventos adversos.

**Conclusiones:** Gla-300 es tan eficaz como Gla-100 en la reducción de HbA1c en personas con diabetes tipo 2 que no han recibido insulina previamente, con un menor riesgo de hipoglicemia.

**Palabras clave:** análogos de insulina basal, iniciación de insulina basal, diabetes tipo 2

# Hipoglicemia: Una visión general del temor a la hipoglicemia, la calidad de vida, y el impacto en los costos

## Abstracto

### Antecedentes:

El objetivo clínico en el tratamiento de la diabetes es lograr un buen control de la glicemia. El control cercano de la glicemia que se logra con un tratamiento hipoglicemiante intensivo reduce el riesgo de las complicaciones micro y macrovasculares a largo plazo de la diabetes, lo que resulta en una mejora en la calidad de vida para el paciente y la disminución de los costos del cuidado de la salud. El impacto positivo de un buen control de la glicemia se ve, sin embargo, contrarrestado por el impacto negativo de una mayor incidencia de hipoglicemia.

### Métodos:

Se realizó una búsqueda en PubMed para identificar la literatura publicada sobre el impacto de la hipoglicemia, tanto en la calidad de vida de los pacientes como en los costos asociados al sistema de salud y la sociedad.

### Resultados:

En las personas con diabetes tipo 1 o tipo 2, la hipoglicemia se asocia con una reducción en la calidad de vida, el aumento del temor y ansiedad, reduce la productividad y aumenta los costos de la atención de salud. El temor a la hipoglicemia puede promover comportamientos compensatorios con el fin de evitar la hipoglicemia, tales como disminución de las dosis de insulina, resultando en un mal control glucémico y un mayor riesgo de consecuencias graves para la salud. Cada evento no grave puede estar asociado con una pérdida funcional en el rango de 0,0033 hasta 0,0052 a través de 1 año, lo que contribuye al impacto negativo.

### Limitaciones:

Esta revisión tiene por objeto proporcionar una visión general de la hipoglicemia en la diabetes y su impacto en los pacientes y la sociedad, y por lo tanto no es una evaluación completa de todos los estudios que informaron episodios de hipoglicemia.

### Conclusión:

Para proporcionar la mejor atención posible a los pacientes y una estrategia de tratamiento rentable los que toman las decisiones acerca del cuidado de la salud, un tratamiento que proporcione un buen control de la glicemia con un riesgo limitado de hipoglicemia sería una adición bienvenida a las opciones de gestión de la diabetes.



# La nueva insulina glargina 300 unidades/ml frente a glargina 100 unidades/ml en personas con diabetes tipo 2 que reciben insulina basal y a la hora de la comida: control de la glucosa e hipoglicemia en un ensayo clínico aleatorizado, controlado, con una duración de 6 meses (EDITION 1)

Diabetes Care 2014;37:2755–2762 | DOI: 10.2337/dc14-0991

## **OBJETIVO**

Comparar la eficacia y seguridad de la nueva insulina glargina 300 unidades/ml (Gla-300) con glargina 100 unidades/ml (Gla-100) en personas con diabetes tipo 2 que reciben insulina basal ( $\pm$  42 unidades/día), además de la insulina la hora de la comida.

## **DISEÑO Y MÉTODOS DE LA INVESTIGACIÓN**

El EDITION 1 (NCT01499082) fue un estudio multinacional, abierto, de grupos paralelos, con una duración de 6 meses. Pacientes adultos con A1c de hemoglobina Glicosilada (HbA1c) 7,0 a 10,0% (53 a 86 mmol/mol) fueron aleatorizados a recibir Gla-300 o Gla-100 una vez al día con el ajuste de la dosis en busca de lograr un nivel de glucosa plasmática en ayunas de 4,4 a 5,6 mmol/l. El criterio de valoración primario fue el cambio en HbA1c desde el basal; el criterio de valoración secundario principal fue el porcentaje de participantes con uno o más eventos de hipoglicemia nocturna confirmada ( $\leq$  3.9 mmol/l) o severa desde la semana 9 al mes 6.

## **RESULTADOS**

Los participantes (n = 807) tenían una edad media de 60 años, duración de la diabetes 16 años, índice de masa corporal de 36,6 kg/m<sup>2</sup>, y HbA1c 8,15% (65,6 mmol/mol). La reducción de HbA1c fue equivalente entre los regímenes; la diferencia media en los mínimos cuadrados -0,00% (IC del 95%: -0,11 a 0,11) (-0,00 mmol/mol [-1,2 a 1,2]). Menos participantes informaron de uno o más eventos de hipoglicemia nocturna confirmados ( $\leq$  3,9 mmol/l) o graves entre la semana 9 y el mes 6 con Gla-300 (36 vs. 46% con Gla-100; riesgo relativo 0,79 [IC 95% 0.67- 0.93] ; P <0,005); las tasas de incidencia y los eventos de hipoglicemia nocturna también fueron más bajos con Gla-300 en las primeras 8 semanas de tratamiento. No se identificaron diferencias en la tolerabilidad y seguridad entre los tratamientos.

## **CONCLUSIONES**

Gla-300 controla la HbA1c, tan bien como Gla-100 para las personas con diabetes tipo 2 tratados con insulina basal y a la hora de comer, pero con consistentemente menor riesgo de hipoglicemia nocturna.

# La hipoglicemia en la diabetes tipo 2

S. A. Amiel, T. Dixon\*, R. Mann† and K. Jameson‡

Kings College London School of Medicine, London, \*JB Medical Ltd, Sudbury, †School of Health and Related Research, University of Sheffield, Sheffield and

‡Outcomes Research, Merck Sharp & Dohme Ltd, Hoddesdon, UK

Accepted 19 September 2007

## Abstracto

La principal causa de la hipoglicemia en la diabetes tipo 2 es la medicación para la diabetes, en particular, los fármacos que elevan los niveles de insulina de forma independiente de la glucosa sanguínea, como las sulfonilureas (SU) y la insulina exógena. El riesgo de hipoglicemia es mayor en pacientes de mayor edad, aquellos con diabetes más prolongada, menor reserva de insulina y tal vez en el estímulo para lograr estricto control de la glicemia. Las diferencias en las definiciones, los métodos de recolección de datos, el tipo/regimen farmacológico y las poblaciones de pacientes dificultan la comparación de las tasas de hipoglicemia. Está claro que los pacientes que toman insulina tienen las mayores tasas de auto-notificación de hipoglicemia grave (25% en los pacientes que han estado tomando insulina durante > 5 años). Las sulfonilureas están asociados con tasas significativamente más bajas de hipoglicemia grave. Sin embargo, un gran número de pacientes toman las SU en el Reino Unido, y se estima que cada año > 5000 pacientes experimentarán un evento grave causado por su terapia SU que requerirá de una intervención de urgencia.

La hipoglicemia tiene impacto clínico importante, en términos de mortalidad, morbilidad y calidad de vida. Las consecuencias financieras de los episodios graves, tanto los costos hospitalarios directos como indirectos, son considerables: se estima que cada ingreso hospitalario para los eventos de hipoglicemia graves tiene un costo aproximado de 1.000 £. La hipoglicemia y el temor a la hipoglicemia limitan la capacidad de los actuales medicamentos para la diabetes para lograr y mantener niveles óptimos de control de la glicemia. Las terapias más nuevas, que se centran en el eje de la incretina, pueden llevar a un menor riesgo de hipoglicemia. Su uso, y un uso más prudente de las terapias más antiguas con un bajo riesgo de hipoglicemia, pueden ayudar a los pacientes a lograr un mejor control de la glucosa durante más tiempo, y reducir el riesgo de las complicaciones de la diabetes.

# La nueva insulina glargina 300 U/ml: control de la glicemia e hipoglicemia en un meta-análisis de los ensayos clínicos EDITION de fase 3a en personas con diabetes mellitus tipo 2

R.A. Ritzel<sup>1</sup>, R. Roussel<sup>2</sup>, G.B. Bolli<sup>3</sup>, L. Vinet<sup>4</sup>, H. Yki-Järvinen<sup>5</sup>;

<sup>1</sup>Klinikum Schwabing, Städtisches Klinikum München GmbH, Germany, <sup>2</sup>Assistance Publique

Hôpitaux de Paris, Bichat Hospital, France, <sup>3</sup>University of Perugia, Italy, <sup>4</sup>EXPERIS IT, Nanterre,

France, <sup>5</sup>University of Helsinki, Finland.

**Antecedentes y objetivos:** Los estudios EDITION 1, 2 y 3 compararon la eficacia y seguridad de la nueva insulina glargina 300 U/ml (Gla-300) con la insulina glargina 100 U/ml (Gla-100) en personas con diabetes mellitus tipo 2 bajo insulina basal y a la hora de la comida, insulina basal y ADO, y sin insulina previa, respectivamente. Se realizó un meta-análisis de estos estudios para estudiar la eficacia y seguridad.

**Materiales y métodos:** El metanálisis de estos tres estudios permitió el análisis del control glucémico y la hipoglicemia a través de 6 meses en una extensa población heterogénea con diabetes mellitus tipo 2 (*Gla-300*, N = 1247; *Gla-100*, N = 1,249).

**Resultados:** El cambio medio en HbA1c fue comparable para Gla-300 y Gla-100 (cambio medio LS [SE]: -1,02 [0,03]% en ambos grupos). Gla-300 se asoció con un menor riesgo de experimentar hipoglicemia en comparación con Gla-100 (nocturna y en cualquier momento del día; Tabla). Las tasas de eventos hipoglucémicos nocturnos fueron consistentemente más bajas con Gla-300 que con Gla-100. La hipoglicemia grave fue poco frecuente en ambos grupos de tratamiento (2,3% con Gla-300 vs 2,6% con Gla-100). El aumento de peso con Gla-300 y Gla-100 fue leve (cambio medio LS [SE]: 0.49 [0.10] kg y 0,75 [0,10] kg, respectivamente), con una tendencia de menor aumento de peso con Gla-300 (diferencia media LS: -0.26 [IC 95%: -0.52 A 0,01] kg, p = 0,058).

**Conclusión:** Gla-300 proporciona un control glucémico comparable a Gla-100 en diabetes mellitus tipo 2, con una incidencia consistentemente menor de hipoglicemia en cualquier momento del día y menos hipoglicemia nocturna.

# Evaluación del impacto del temor a los episodios hipoglicemiantes sobre el manejo glucémico y la hipoglicemia

## **Objetivo**

Evaluar el impacto de la hipoglicemia y el temor de futuros episodios de hipoglicemia leve, moderada y severa en pacientes con diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2 tratados con insulina.

## **Método**

Se utilizó un cuestionario autoadministrado para recopilar datos retrospectivos sobre la frecuencia de hipoglicemia y su impacto en el manejo de la glicemia, el tratamiento de la hipoglicemia y las infracciones en el estilo de vida post hipoglicemia.

## **Resultados:**

Se enrolaron doscientos dos pacientes con diabetes tipo 1 y 133 pacientes con diabetes tipo 2 tratados con insulina. Después de un episodio de hipoglicemia leve o moderada, más pacientes con diabetes tipo 1 reportaron un mayor temor a la hipoglicemia futura (37,8%) que los pacientes diabéticos tipo 2 tratados con insulina (29,9%). Sin embargo, después de un episodio de hipoglicemia grave, el 84,2% de los pacientes con diabetes tipo 2 frente a 63,6% de los pacientes con diabetes tipo 1 reportó mayor temor de un evento futuro de hipoglicemia. La estrategia de gestión más común de hipoglicemia de cualquier gravedad fue el autotratamiento.

## **Conclusiones**

El miedo a la hipoglicemia influye en los resultados de salud del paciente, tales como la conciencia y manejo de la glucosa sanguínea, las modificaciones en el auto tratamiento y los cambios en el estilo de vida post-episodio.

# ¿Ofrecerá ventajas clínicas la próxima generación de insulinas basales?

A. J. Garber

Department of Medicine, Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA

El siglo 21 ha visto la llegada de varios productos análogos a la insulina y el refinamiento de los regímenes de insulina, con la promoción generalizada de los algoritmos de valoración continua y un inicio más temprano de la terapia con insulina suplementaria (predominantemente el uso de insulinas basales) en la diabetes tipo 2.

Sin embargo, muchos pacientes con diabetes tratados con insulina siguen presentando un control inadecuado de la glicemia. Esto podría reflejar un esfuerzo de titulación insuficiente o bajos niveles de adhesión, pero en algunos casos, podría resultar de la preocupación acerca de la hipoglicemia. Sin duda hay margen para la mejora en el perfil farmacocinético/farmacodinámico (FC/FD) de la insulina basal, y existen tres productos nuevos que ofrecen esta posibilidad. La insulina degludec, ahora en uso clínico, y la insulina pegilada lispro, en desarrollo, han extendido enormemente los perfiles de acción que se derivan de dos mecanismos muy diferentes, pero únicos,. Con una dosis diaria, estas insulinas producen perfiles FC/FD estables en estado de equilibrio, asociados con una baja incidencia de hipoglicemia. La viabilidad variación en la administración de la dosis diaria también se ha confirmado para la insulina degludec. Las formulaciones de alta concentración de la insulina glargina y la insulina degludec ofrecen la perspectiva de un menor número/volumen de la inyección en los usuarios de dosis altas, y en el caso de la insulina glargina, el perfil FC/FD también podrían ser modificado favorablemente. Esta revisión considera críticamente la evidencia clínica y las expectativas que debemos tener para estas nuevas insulinas basales.

# Una revisión de los perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos del moderno análogo de la insulina y en la diabetes tipo 2: mejoras y limitaciones

M. Evans<sup>1</sup>, P. M. Schumm-Draeger<sup>2</sup>, J. Vora<sup>3</sup> & A. B. King<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Medicine, University Hospital of Wales, Cardiff, UK

<sup>2</sup>Clinic for Endocrinology, Diabetes and Angiology, Bogenhausen Academic Teaching Hospital, Munich, Germany

<sup>3</sup>Department of Diabetes and Endocrinology, Royal Liverpool University Hospital, Liverpool, UK

<sup>4</sup>Diabetes Care Center, Salinas, CA, USA

Los análogos de insulina se han diseñado para mejorar las propiedades moleculares deseadas sin alterar la inmunogenicidad. La mayoría de los estudios de farmacología de la insulina se llevan a cabo en voluntarios sanos y pacientes con diabetes tipo 1. En la actualidad, hay más pacientes con diabetes tipo 2 que con diabetes tipo 1 que reciben tratamiento con insulina. En la medida que la responsabilidad de iniciar la terapia con insulina en estos pacientes continúa cambiando a la atención primaria, será importante para los médicos generales comprendan las diferentes propiedades farmacológicas de las preparaciones de insulina en pacientes con diabetes tipo 2, de manera que el tratamiento se pueda adaptar para satisfacer las necesidades fisiológicas y de estilo de vida de los pacientes. El propósito de esta revisión es resumir los estudios farmacológicos de los análogos de insulina en pacientes con diabetes tipo 2. El inicio de acción más rápido de los análogos de insulina de acción rápida ha mejorado el control de la glicemia postprandial. Los análogos de insulina bifásica se asocian con una menor incidencia de hipoglicemia nocturna en comparación con las preparaciones bifásicas humanas y permiten la intensificación de la dosificación diaria de una a dos o tres veces. Los perfiles hipoglicemiantes más predecibles de los análogos de la insulina también han llevado a la reducción de la hipoglicemia nocturna, sobre todo cuando se comparan los análogos de insulina de acción prolongada con la insulina humana protaminada. La mejora en la auto asociación de la insulina y la unión reversible con la albúmina ha dado lugar a una mayor reducción de la variabilidad. Sin embargo, aún se pueden realizar más mejoras. No es posible lograr en todos los pacientes una dosificación clínica una vez al día eficaz de los análogos de la insulina de acción prolongada. Además, el componente protaminado de los análogos de insulina bifásica no proporciona la duración de la acción o el perfil para el reemplazo fisiológico de la insulina basal y ni la insulina glargina o la insulina detemir son adecuadas para ser mezcladas con otros análogos de la insulina, ya que esto alteraría sustancialmente sus propiedades farmacocinéticas. La mejora de la previsibilidad farmacológica y la ampliación de la duración de la acción podría simplificar la titulación de la insulina y reducir aún más la incidencia de hipoglicemia.

# Uso de la insulina en la diabetes tipo 2: lo que hemos aprendido de los últimos ensayos clínicos sobre los beneficios de la iniciación temprana de la insulina.

Hanefeld\**GWT-TUD mbH, Study Center Professor Hanefeld, Fiedlerstr. 34, 01307 Dresden, Germany*Received 10 July 2014; received in revised form 8 August 2014; accepted 22 August 2014Available online 28 October 2014

**Resumen:** la mayoría de las personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) requieren tratamiento con insulina para mantener los niveles de HbA1c <7% durante la primera década del diagnóstico. Los grandes ensayos prospectivos que investigan los beneficios cardiovasculares (CV) del control intensivo de la glicemia han producido resultados inconsistentes; sin embargo, los meta-análisis han sugerido que el control intensivo de la glicemia proporciona beneficios tanto micro como macrovasculares. El estudio ORIGIN investigó el impacto de la terapia con insulina glargina basal con un blanco  $\leq 5.3$  mmol/l para la glucosa plasmática en ayunas en comparación con la atención estándar en los resultados cardiovasculares en personas con pre-diabetes o diabetes precoz, y ha demostrado un efecto neutro sobre los resultados CV con el uso a largo plazo de la insulina glargina tempranamente en el curso de la diabetes, con una tasa de hipoglicemia severa baja y un aumento modesto en el peso corporal. Los estudios EARLY, GLORY y EASIE también demostraron que el uso más temprano de la insulina en el curso del tratamiento dio lugar a un mejor control glucémico, la reducción de la ganancia de peso y menos episodios de hipoglicemia que cuando la insulina se añadió más tarde en el curso de la enfermedad. El efecto beneficioso de la terapia con insulina intensiva transitoria temprana (TIIT) al momento del diagnóstico se ha demostrado en una serie de ensayos; limita rápidamente el daño causado por gluco- y lipotoxicidad, mejora la función celular residual y potencialmente retarda la progresión de la enfermedad. Las pruebas sugieren que las personas con diagnóstico reciente de diabetes tipo 2 y HbA1c > 9% deberían recibir TIIT temprana para lograr la normoglicemia en cuestión de semanas, después de lo cual se debe adoptar la atención estándar. Se debe considerar el uso temprano de insulina en la vía de tratamiento, ya que reduce el riesgo de hipoglicemia, así como permite el reposo celular, lo que puede ayudar a preservar la función de las células.

# La insulina basal y los resultados cardiovasculares y de otro tipo en disglucemia

## Abstracto

### Antecedentes

El suministro de suficiente insulina basal para normalizar los niveles de glucosa plasmática en ayunas pueden reducir los eventos cardiovasculares, pero esta posibilidad no se ha ensayado formalmente.

### Métodos

Asignamos aleatoriamente a 12.537 personas (edad media, 63,5 años) con factores de riesgo cardiovascular, además de alteración de la glucosa en ayunas, deterioro en la tolerancia a la glucosa o diabetes 2 para recibir insulina glargina (con un objetivo de nivel de glucosa sanguínea en ayunas de  $\leq 95$  mg por decilitro tipo [5,3 mmol por litro]) o la atención estándar y para recibir los ácidos grasos n-3 o placebo con el uso de un diseño factorial 2-por-2. Aquí se informan los resultados de la comparación entre la insulina glargina y la atención estándar. Los resultados coprimarios fueron infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal o muerte por causas cardiovasculares y estos eventos, además de revascularización u hospitalización por insuficiencia cardíaca.

También se compararon los resultados microvasculares, la incidencia de diabetes, hipoglicemia, el peso y el cáncer entre los grupos.

### Resultados

La mediana de seguimiento fue de 6,2 años (rango intercuartílico, 5,8-6,7). Las tasas de incidentes de los resultados cardiovasculares fueron similares en los grupos de insulina glargina y de atención estándar: 2,94 y 2,85 por 100 personas-año, respectivamente, para el primer resultado coprimario (tasa de riesgo, 1,02; 95% intervalo de confianza [IC], 0,94 a 1,11;  $P = 0,63$ ) y de 5,52 y 5,28 por 100 personas-año, respectivamente, para el segundo resultado coprimario (tasa de riesgo, 1,04; IC del 95%, 0,97-1,11;  $p = 0,27$ ). Se diagnosticó nueva diabetes aproximadamente 3 meses después de la suspensión de la terapia entre el 30% frente al 35% de los 1456 participantes sin diabetes al basal (razón de posibilidades, 0,80; IC del 95%, 0,64-1,00;  $p = 0,05$ ). Las tasas de hipoglicemia grave fueron 1,00 frente a 0,31 por 100 personas-año.

La mediana de peso se incrementó en 1,6 kg en el grupo de insulina glargina y cayó en 0,5 kg en el grupo de atención estándar. No hubo diferencia significativa en el cáncer (razón de riesgo, 1,00; IC del 95%, 0,88-1,13;  $p = 0,97$ ).

### Conclusiones

Cuando se usa para apuntar a los niveles normales de glucosa plasmática en ayunas durante más de 6 años, la insulina glargina tuvo un efecto neutro sobre los resultados cardiovasculares y cánceres. A pesar de que redujo la diabetes de nueva aparición, la insulina glargina también



aumentó la hipoglicemia y aumentó el peso en forma modesta. (Financiado por Sanofi; ORIGIN ClinicalTrials.gov number, NCT00069784.)

# Los análogos de la insulina basal en el tratamiento de la diabetes mellitus: ¿qué progresos hemos logrado?

## Sumario

La insulina sigue siendo el medio más eficaz y coherente de control de los niveles de glucosa sanguínea en la diabetes. Desde 1946, la insulina protamina neutra Hagedorn (NPH) ha sido la insulina basal predominante en el uso clínico. Sin embargo, la absorción es variable debido a la necesidad de resuspensión y el perfil de tiempo-acción (pico de actividad 4-6 horas después de la administración subcutánea) confiere una mayor propensión a la hipoglicemia entre las comidas y la nocturna. En la década de 1980, la tecnología de ADN recombinante activó las modificaciones en la molécula de insulina resultando en los análogos de la insulina solubles de acción prolongada, la insulina glargina y la detemir.

Ambas presentan un menor riesgo de hipoglicemia en comparación con la protamina neutra Hagedorn debido a la mejora en los perfiles de tiempo de acción y la reducción de la variabilidad de la glucosa de un día al otro. La glargina está indicada para la administración una vez al día y la detemir una vez o dos veces al día. La degludec es la última insulina de acción prolongada que forma múltiples hexámeros subcutáneos largos, lo que retrasa la absorción. Los ensayos clínicos de fase III recientes en diabetes tipo 1 y tipo 2 muestran que degludec fue no inferior a los comparadores (predominantemente glargina) con una reducción mínima, aunque inconsistente en la hipoglicemia global y una pequeña diferencia absoluta en la hipoglicemia nocturna. Los agentes de desarrollo más recientes incluyen LY2605541 y glargina U300. LY2605541 comprende la insulina lispro combinada con polietilenglicol, aumentando así su tamaño hidrodinámico y retardando la absorción en el tejido subcutáneo. La glargina U300 es una nueva formulación de glargina que resulta en un perfil de tiempo-acción más plano y más prolongado que su predecesora.

Este artículo revisa los avances recientes en los análogos de insulina basal, incluyendo una evaluación crítica de los ensayos con degludec. Copyright © 2013 John Wiley & Sons, Ltd.

# La dosis única de la nueva insulina glargina 300 U/ml proporciona un control prolongado y estable de la glicemia en pacientes japoneses y europeos con diabetes tipo 1

M. Shiramoto<sup>1</sup>, T. Eto<sup>1</sup>, S. Irie<sup>1</sup>, A. Fukuzaki<sup>2</sup>, L. Teichert<sup>3</sup>, J. Tillner<sup>3</sup>, Y. Takahashi<sup>2</sup>, M. Koyama<sup>2</sup>, R. Dahmen<sup>3</sup>, T. Heise<sup>4</sup> & R. H. A. Becker<sup>3</sup>

**Objetivos:** Se realizaron dos estudios de dosis única en Japón y Europa para comparar los perfiles farmacocinéticos (FC) y farmacodinámicos (FD) de la nueva insulina glargina 300 U/ml (Gla-300) y la insulina glargina 100 U/ml (Gla-100) en personas con diabetes mellitus tipo 1.

**Métodos:** En dos estudios aleatorizados, en doble ciego, cruzados, 18 participantes japoneses (de edades 20-65 años) y 24 participantes europeos (edades comprendidas entre 18-65 años) con niveles de hemoglobina Glicosilada  $\leq 9,0\%$  ( $\leq 75$  mmol/mol) recibieron dosis subcutáneas individuales de Gla-300, 0,4, 0,6 y 0,9 U/kg (0,9 U/kg sólo en el estudio europeo), y Gla-100, 0,4 U/kg. Se realizó un procedimiento con pinza euglicémica durante 36 h después de cada dosis.

**Resultados:** La concentración sérica de insulina glargina (INS) y la tasa de infusión de glucosa (GIR) se desarrollan de manera más gradual a perfiles más constantes y prolongados con Gla-300 que con Gla-100. En apoyo de esto, los tiempos a un 50% de la exposición a glargina y actividad de la insulina fueron más largos para todas las dosis de Gla-300 que para Gla-100 durante el período de la pinza de 36 h, lo que indica una exposición distribuida de manera más uniforme y un efecto metabólico más allá de 24 h. La exposición a la insulina glargina y la utilización de la glucosa fueron menores con la dosis de 0,4 y 0,6 U/ml de Gla-300 en ambos estudios en comparación con la dosis de Gla-100 dosis 0,4 U/ml.

La actividad hipoglicémica se detectó hasta 36 h con todas las dosis de Gla-300.

**Conclusiones:** Las inyecciones de dosis única de Gla-300 presentan perfiles FC y FD más constantes y prolongados en comparación con Gla-100, manteniendo el control de la glucosa sanguínea durante un máximo de 36 h en la configuración de la pinza euglicémica en los participantes japoneses y europeos con diabetes tipo 1.

# Baja variabilidad intra y entre días en la exposición a la nueva insulina glargina 300 U/I

R. H. A. Becker<sup>1</sup>, I. Nowotny<sup>1</sup>, L. Teichert<sup>1</sup>, K. Bergmann<sup>1</sup> & C. Kapitza<sup>2</sup>

**Objetivos:** Caracterizar la variabilidad en la exposición y el efecto metabólico de la insulina glargina 300 U/ml (Gla-300) en el estado de equilibrio en las personas con diabetes tipo 1 (DM1).

**Métodos:** Un total de 50 participantes con DM1 se sometió a dos pinzas euglucémicas de 24 horas en condiciones de estado estable después de seis administraciones una vez al día de 0,4 U/kg Gla-300 en un estudio aleatorizado, en doble ciego, de dos tratamientos, de dos periodos, cruzado, con pinzas. Los participantes se asignaron al azar para recibir Gla-300 como una formulación de cartucho estándar en el primer período de tratamiento, y como una formulación con estabilidad mejorada a través de la adición de polisorbato-20 en el segundo periodo de tratamiento, o viceversa. Este diseño permitió la evaluación de la bioequivalencia entre las formulaciones y, posteriormente, la variabilidad dentro y entre días.

**Resultados:** La exposición acumulativa y efecto de Gla-300 se desarrollaron linealmente durante 24 h, y se distribuyeron uniformemente a través de intervalos de 6 y 12 h. La fluctuación diurna en la exposición (variabilidad dentro del día) fue baja; la relación del pico a meseta de los perfiles de concentración de insulina fue de  $<2$ , y tanto la fluctuación del cambio y de pico a valle fueron  $<1$ . La reproducibilidad de la exposición del día a día fue alta: los coeficientes de variación entre los días dentro de los sujetos para la exposición sistémica total (área bajo la curva de tiempo-concentración sérica de la insulina glargina desde la hora 0 a las 24 horas después de la dosis) y la concentración máxima de insulina fueron 17.4 % [intervalo de confianza del 95% (IC) 15 a 21] y el 33,4% (IC 95% 28-41), respectivamente. La reproducibilidad del efecto metabólico fue menor que la de la exposición.

**Conclusiones:** Gla-300 proporciona cobertura predecible, distribuida uniformemente durante 24 horas como resultado de la baja fluctuación y alta reproducibilidad en la exposición a la insulina, y parece adecuado para el uso eficaz de la insulina basal.

# RESULTADOS DE UNA ENCUESTA BASADA EN UNA ENTREVISTA DE GLA-300 SOLOSTAR COMPARADO CON TRES LÁPICES DESECHABLES DE INSULINA YA COMERCIALIZADOS

D. Klonoff<sup>1</sup>, I. Nayberg<sup>1</sup>, F. Erbstein<sup>2</sup>, A.M.G. Cali<sup>3</sup>, C. Brulle-Wohlhueter<sup>3</sup>, T. Haak<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Diabetes Research Institute, Mills-Peninsula Health Services, San Mateo, USA

<sup>2</sup>Sanofi, Frankfurt am Main, Germany

**Objetivos:** Evaluar las percepciones de las personas con diabetes (usuarios) y los profesionales de la salud (capacitadores) en la usabilidad del lápiz de insulina desechable Gla-300 SoloSTAR, en comparación con Lantus SoloSTAR®, FlexPen y KwikPen™.

**Métodos:** Se realizó una entrevista cara a cara cuantitativa de 75 minutos con los capacitadores (64 enfermeras, 63 endocrinólogos, 59 médicos de cabecera, y 4 farmacéuticos) con experiencia en el uso ≥1 de los dispositivos ensayados, y los usuarios (228 DM2, de los cuales 128 no habían utilizado previamente el lápiz, y 26 DM1, de los cuales 3 no habían utilizado el lápiz previamente). Tras la demostración del moderador, los participantes evaluaron la usabilidad del lápiz, y calificaron los dispositivos en 10 categorías diferentes.

**Resultados:** Se entrevistó a los participantes de seis países (Francia, Alemania, España, Reino Unido, EE.UU., Japón). Más usuarios calificaron el Gla-300 SoloSTAR en primer lugar en cuanto a la "facilidad de uso" (44%), "la facilidad de inyección" (49%) y "menor esfuerzo para presionar hacia abajo el émbolo" (55%) vs Lantus SoloSTAR® (21%, 20 % y 17%, respectivamente), KwikPen™ (18%, 18%, 18%) y FlexPen® (17%, 14%, 10%). Más capacitadores también clasificaron en primer lugar al Gla-300 SoloSTAR en estas categorías (49%, 59%, 68%) vs Lantus SoloSTAR® (26%, 18%, 13%), KwikPen™ (8%, 13%, 10%), y FlexPen® (17%, 10%, 8%). Menos usuarios clasificaron en primer lugar al Gla-300 SoloSTAR para "visualizar la cantidad de insulina que queda" vs todos los lápices ensayados y "escuchar el giro del dial" vs KwikPen™ y FlexPen. La mayoría no experimentó ningún problema para preparar Gla-300 SoloSTAR y para entregar la dosis.

**Conclusión:** Gla-300 SoloSTAR fue clasificado en primer lugar por más participantes como siendo el más fácil de utilizar e inyectar, y que requiere menos esfuerzo para presionar el émbolo, que los otros tres lápices desechables ensayados.

El proyecto de investigación de mercado fue realizado por la Asociación de Investigación y estuvo financiado por Sanofi.