

Novedades en Diabetes

*Avances en Diabetología
Diabetes Care*

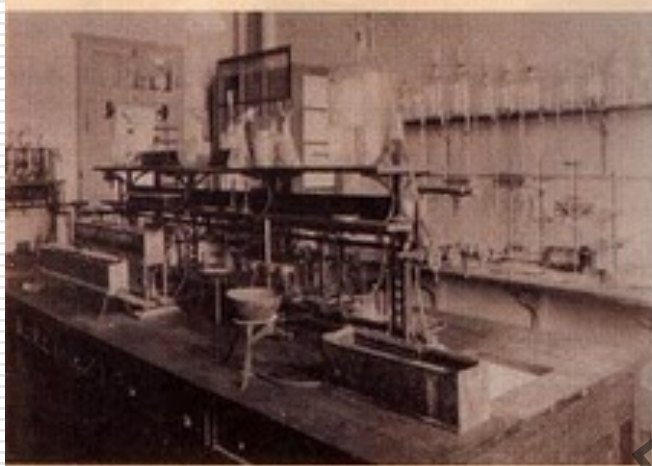
Dra. Esther Fernández Pérez

S. Medicina Interna

14-01-2011

**Implementación de la estrategia basal
plus en la práctica clínica**

SERVICIO DE MEDICINA INTERNA



Instalaciones del Laboratorio 221 del Departamento de Fisiología que dirigía Macleod en la Universidad de Toronto, donde se descubrió la insulina, junto a uno de los envases etiquetados en 1923.



SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

Introducción

✓ **UKPDS** → Deterioro de la cel. β es el responsable de la progresión de la DM. Tras 5-10 años del diagnóstico, muchos pacientes necesitan Insulina

✓ Las guías clínicas recomiendan inicio de insulinización con una dosis de **INS basal**, preferentemente nocturna.

✓ INS de acción intermedia (NPH, NPL)

✓ INS de acción prolongada (glargina, detemir)

Introducción

INS basal consigue HbA1c < 7% entre los 6 -12 primeros meses y mantenerse durante 2 -3 años. Sino se alcanza objetivo:

- ✓ INS rápida adicional en las comidas
- ✓ Dos dosis de INS premezcladas de un análogo de INS rápida (AIAR) con una INS de acción intermedia
- ✓ Estrategia bolo basal → INS basal con INS rápida antes de cada una de las comidas principales
- ✓ **Estrategia basal plus** → INS basal + ADO + INS rápida antes de la comida principal

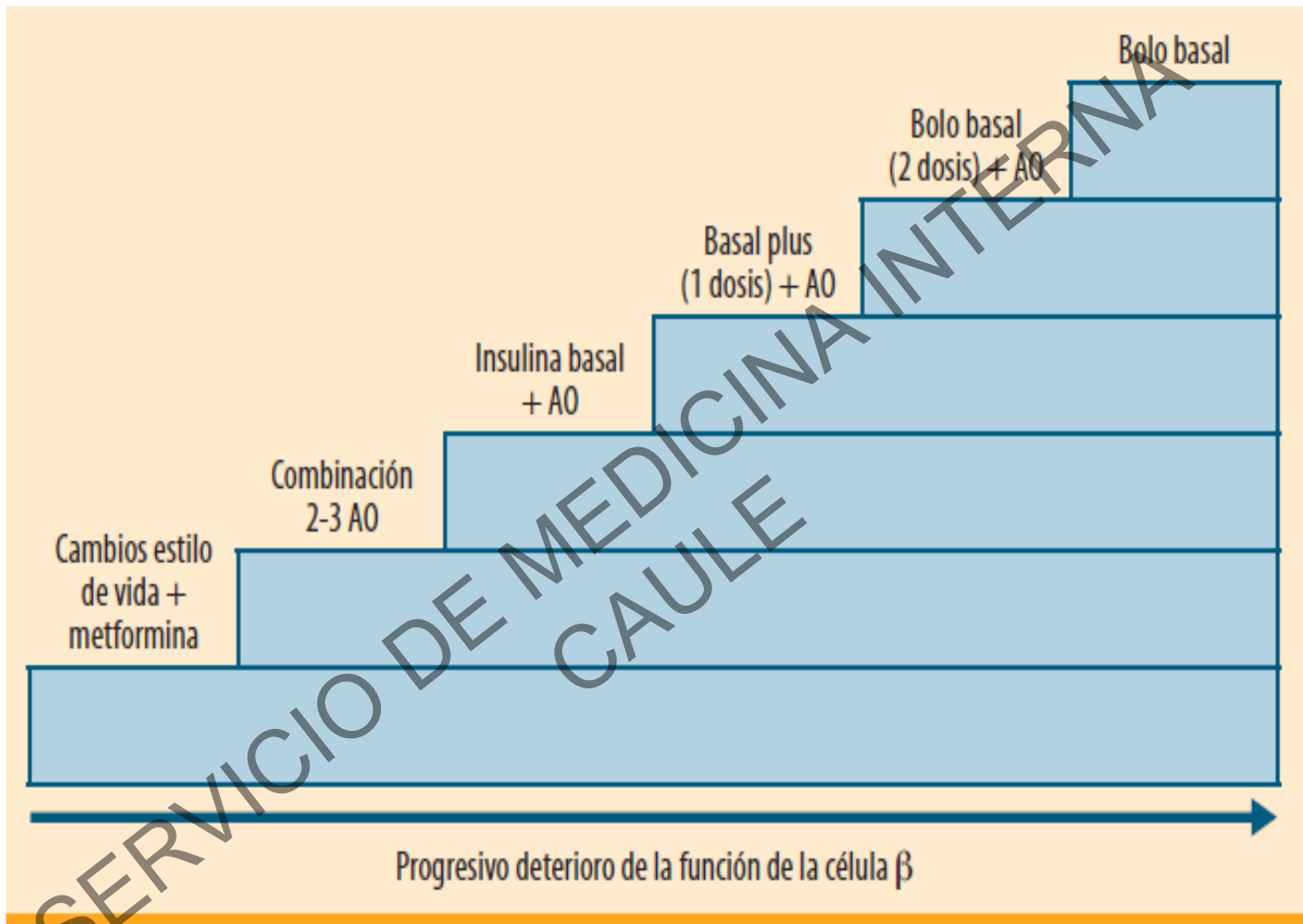


Figura 1. Secuencia escalonada lógica en la intensificación del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 conforme progresa la enfermedad. Basal plus: insulina basal más análogo de insulina de acción rápida antes de la comida que provoca la mayor glucemia posprandial. Bolo basal: insulina basal más análogo de insulina de acción rápida antes de las tres comidas principales

Insulina basal

Estudio Treat to target

- Compara NPH con Glargina nocturna
 - 60% alcanzan objetivo
 - 25% menos de hipoglucemia con Glargina
 - Menor riesgo de hipoglucemias nocturnas con Glargina
- Compara Glargina con INS premezcladas
 - Misma eficacia
 - Menos hipoglucemias y menor \uparrow peso con Glargina
 - INS premezclada + MET en DM 2 con HbA1c \geq 9%

Insulina basal

Estudio APOLLO

Compara INS Glargina con INS prandial (3 dosis de INS lispro)

- ✓ Control glucémico similar (↓ HbA1c de 1,7% frente 1,9%)
- ✓ Menor nº de inyecciones, autoanálisis e hipoglucemias para Glargina

Estrategia basal plus

Estudio POC

Pacientes que no alcanzan objetivo ($HbA1c \leq 7\%$)

→ Grupo control (mismo tratamiento),

→ Grupo intervención (se añade AIAR en comida principal)

- 22% de los tratados con INS prandial alcanza objetivo, a los 3 meses, frente al 9% del control

- Reducción de HbA1c de 0,37 para AIAR frente a 0,11, sin aumento de hipoglucemias

Estrategia basal plus

Estudio OPAL

Pacientes con DM 2 mal controlada con INS basal y ADO

→ Grupo con AIAR antes del desayuno,

→ Grupo con AIAR antes de la comida

↓ HbA1c \leq 7% en 52% de los tratados antes de la comida frente a 37% del grupo antes del desayuno

Estrategia basal plus

Estudio 1-2-3

Pacientes con DM 2 mal controlada con INS basal y ADO, aleatorizados a recibir 1, 2 o 3 dosis de AIAR.

- La reducción de HbA1c a los 6 meses > en el grupo de 3 dosis (30,33 y 45%)
- El incremento de nº de dosis se asocia con > hipoglucemia

Estrategia basal plus

Selección de pacientes para basal plus

- ✓ Pacientes con INS basal + ADO, con HbA1c entre 7 y 8 % o pacientes con hipoglucemias nocturnas.
- ✓ Pacientes tratados con combinación de 2-3 ADO y HbA1c > 9
- ✓ DM 2 reacios a aceptar el tratamiento intensivo bolo basal
- ✓ Pacientes mal controlados con 2 dosis de INS premezclada
- ✓ Pacientes tratados con glucocorticoides

Tabla 1. Selección del paciente más apropiado para la intensificación con basal plus

Tipo de paciente	Comentarios
Pacientes tratados con insulina basal en combinación con AO, con una HbA _{1c} entre el 7 y el 8%	Candidatos ideales a esta pauta; un alto porcentaje puede alcanzar el objetivo de HbA _{1c} ≤7%
Pacientes tratados con una combinación de dos o tres AO, con una HbA _{1c} >9%	Después de una titulación óptima de la insulina basal, iniciar basal plus, si es necesario, para alcanzar una HbA _{1c} ≤7%
Pacientes tratados con insulina basal en combinación con AO, con una HbA _{1c} >8%, reacios a aceptar un tratamiento bolo basal	Escalón de transición; estrategia educativa para progresar, si fuera necesario, a dos, y luego a tres dosis
Pacientes tratados previamente con dos dosis de insulina premezclada	Si sufren hipoglucemias frecuentes o insulinización reciente y perfiles muy irregulares (pauta no apropiada)
Pacientes tratados con glucocorticoides	Puede permitir el control de la hiperglucemia de la mañana y/o la tarde

AO: antidiabéticos orales; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada.

Estrategia basal plus

¿ *Cómo identificar la comida principal ?*

- ✓ Es la que provoca $>$ hiperglucemia postprandial
- ✓ Realizar 2 ó 3 perfiles glucémicos a lo largo de una semana, con controles antes y 2 horas después de las comidas principales y calcular la media
- ✓ Si se utiliza AIAR \rightarrow Glucemias 2 horas después de las comidas para identificar la principal

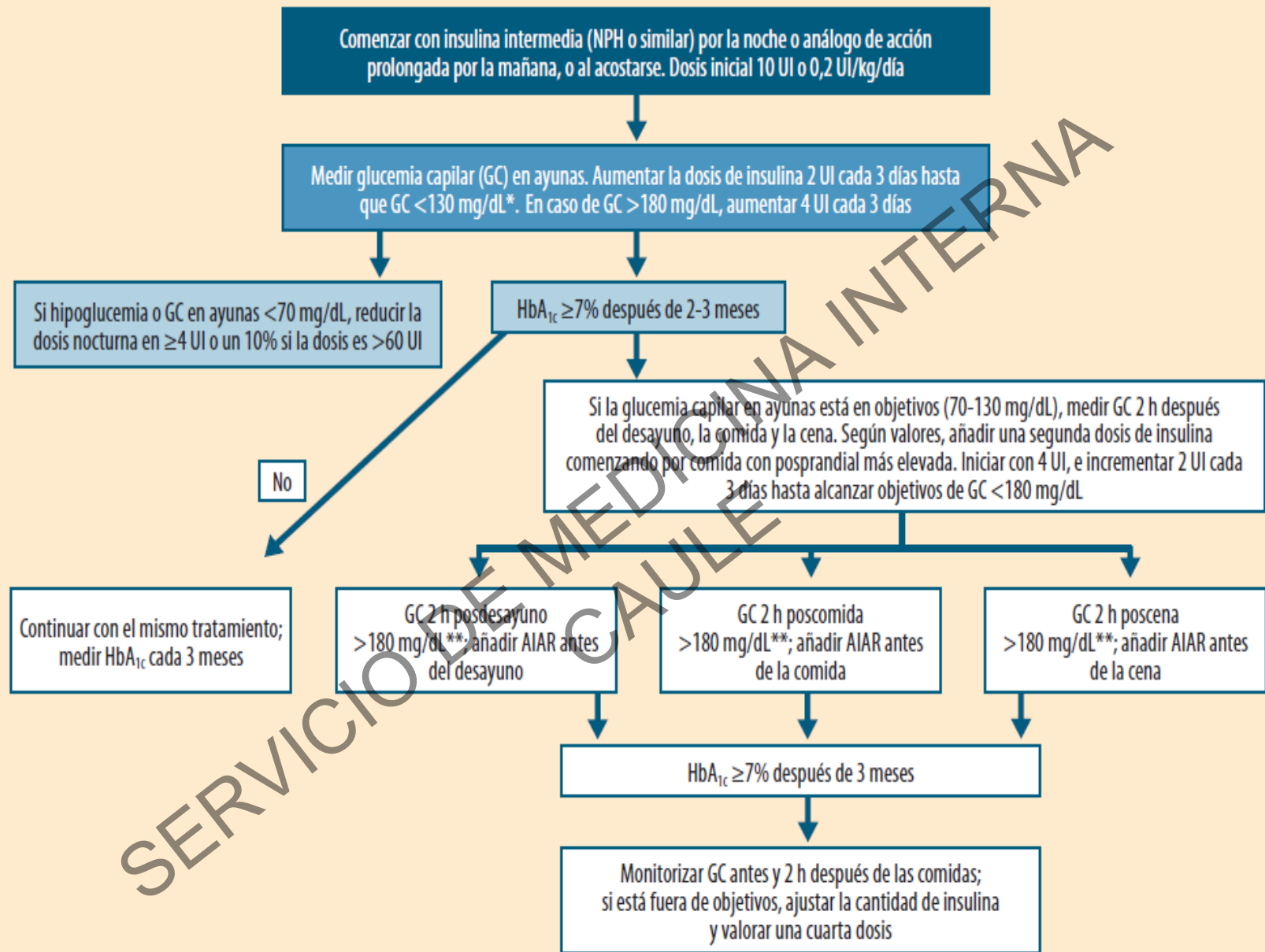


Figura 2. Algoritmo de inicio y ajuste del tratamiento insulínico para pacientes con diabetes tipo 2. Modificado del algoritmo de la ADA/EASD 2009⁵.

GC: glucemia capilar; AIAR: análogo de insulina de acción rápida. *El objetivo para la glucemia basal en numerosos trabajos es <110 mg/dL^{11,12}.

**El tratamiento con un AIAR se recomienda si la GC a las 2 h después de las comidas es >180 mg/dL, siendo el objetivo que alcanzar una GC <140 mg/dL

Tabla 2. Cálculo de la dosis inicial de insulina prandial

Modalidades	Dosis inicial
Dosis inicial fija	4 UI
Dosis en función de la insulina basal ¹²	10% de la dosis de insulina basal
Dosis en función del peso corporal	0,05 UI/kg
Dosis en función de la glucemia posprandial ¹³	Glucemia (mmol/L) / 2 (1 mmol/L= 18 mg/dL)

Tabla 3. Ajuste y optimización de la insulina prandial

Modalidades	Ajustes
Ajuste «de una en una» si la glucemia posprandial es superior al objetivo	GPP >140 mg/dL: aumentar 1 UI
Según la dosis de insulina prandial, si la glucemia posprandial es superior al objetivo ¹⁷	Dosis ≤10 UI: aumentar 1 UI Dosis 11-20 UI: aumentar 2 UI Dosis >20 UI: aumentar 3 UI
Según niveles de glucemia posprandial ¹⁶	GPP 136-153 mg/dL: aumentar 1 UI GPP 154-180 mg/dL: aumentar 2 UI GPP >180 mg/dL: aumentar 3 UI

GPP: glucemia posprandial.

El ajuste de dosis se puede realizar cada 3 días, o mejor semanalmente.

Es importante educar al paciente y proporcionarle instrucciones sencillas para el ajuste de la insulina prandial.

Estrategia basal plus

¿ Qué insulina pandrial elegir ?

- ✓ La que mejor imite la liberación normal de INS, flexible, cómoda y segura.
- ✓ 3 tipos de AIAR (lispro, aspart, glulisina),
- ✓ A diferencia de INS regular pueden administrarse inmediatamente antes de la comida o incluso después.


Estrategia basal plus

CONCLUSIONES

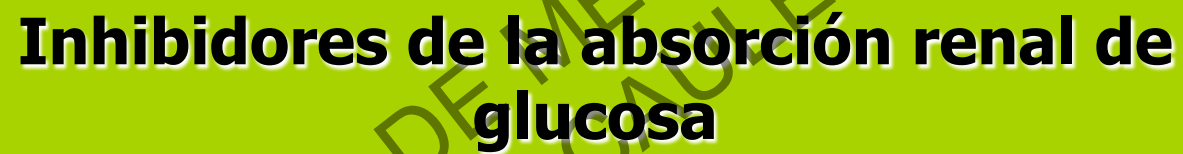
- ✓ La adición de AIAP al tratamiento con ADO es el método más sencillo, eficaz y seguro de iniciar insulina
- ✓ Sino control, la adición de una dosis única de INS prandial en la comida principal, es flexible, cómoda, se adapta a las necesidades del paciente y consigue adecuados controles

CONFIDENTIAL





**Inhibidores de la absorción renal de
glucosa**



SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

Inhibidores de SGLT

✓ En sanos:

Los riñones filtran gran cantidad de glucosa a través del glomérulo (180 g/día) y reabsorbe activamente casi toda ella por la

“proteína cotransportadora de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2)”

✓ En diabéticos:

La expresión de SGLT2 está aumentada en las células epiteliales del túbulo contorneado proximal (TCP)



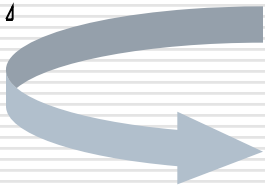
> Reabsorción renal de glucosa > hiperglucemia

Inhibidores de SGLT

La supresión de la actividad de SGLT2

- ✓ *Inhibición de la absorción renal de glucosa*
- ✓ *Aumento de su excreción renal*
- ✓ *Reduce hiperglucemia*
- ✓ *Bajo riesgo de hipoglucemias*
- ✓ *Favorece pérdida de peso.*

4



SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

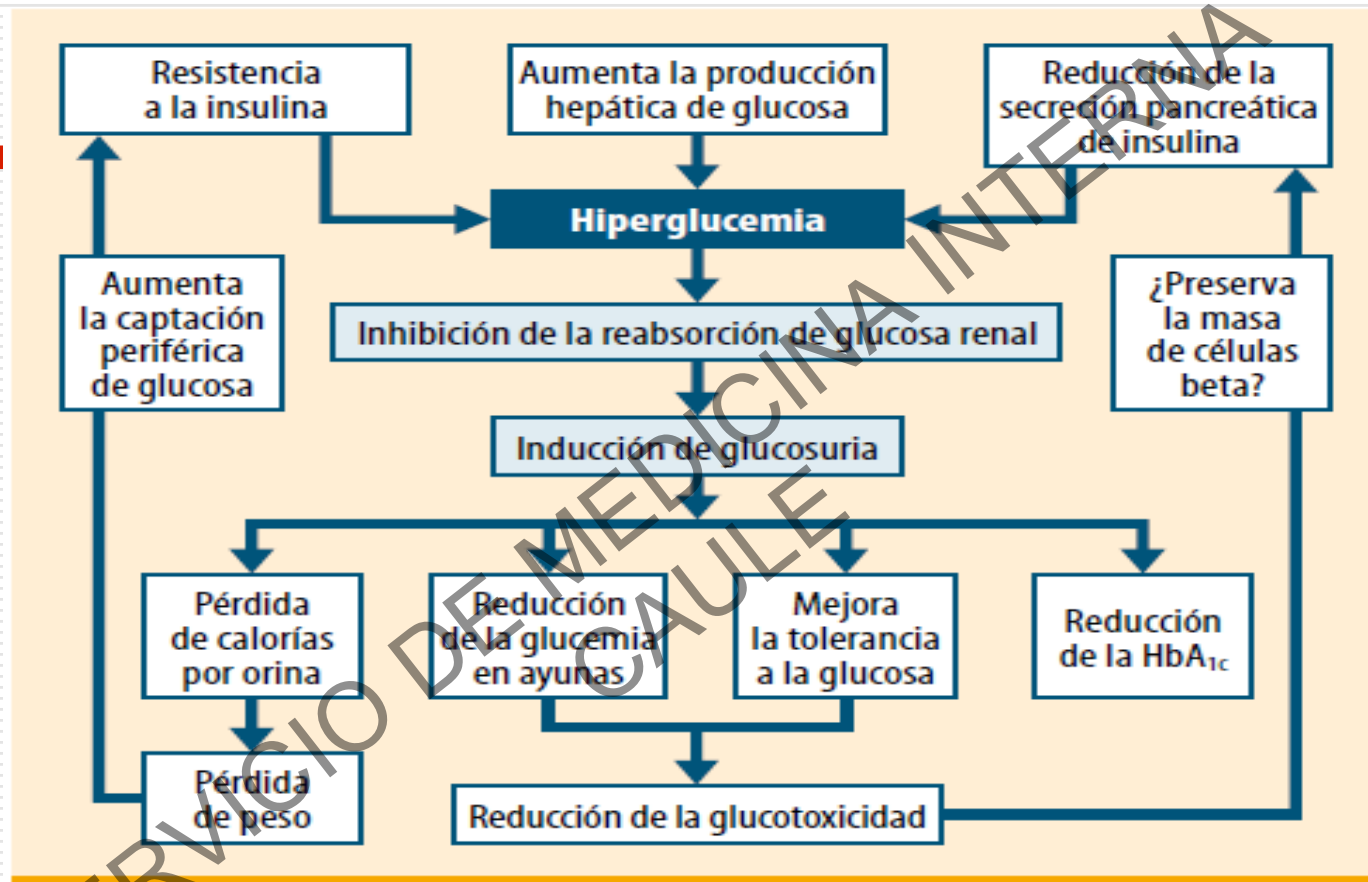


Figura 1. Efectos clínicos de la inhibición de SGLT2. La inhibición de la reabsorción tubular renal de glucosa da lugar a glucosuria y a un descenso en los niveles plasmáticos de glucosa. La pérdida de calorías inducida por la glucosuria ocasiona pérdida de peso y reducción de la resistencia a la insulina, mientras que el descenso de la glucemia reduce la glucotoxicidad sobre la célula beta pancreática, y por tanto preserva potencialmente la función de la célula beta. Modificada de Idris et al.⁵

Inhibidores de SGLT

- ✓ Proteínas de membrana implicadas en el transporte de glucosa, aminoácidos, vitaminas e iones a través del borde en cepillo del epitelio intestinal y del TCP
- ✓ **SGLT1**, baja capacidad y alta afinidad, se expresa en tracto GI es importante en la absorción de glucosa, aunque solo es responsable de la reabsorción renal del 10% de la glucosa filtrada.
- ✓ **SGLT2**, alta capacidad y baja afinidad, se expresa en riñón, es responsable del 90% de la reabsorción de la glucosa filtrada en TCP.

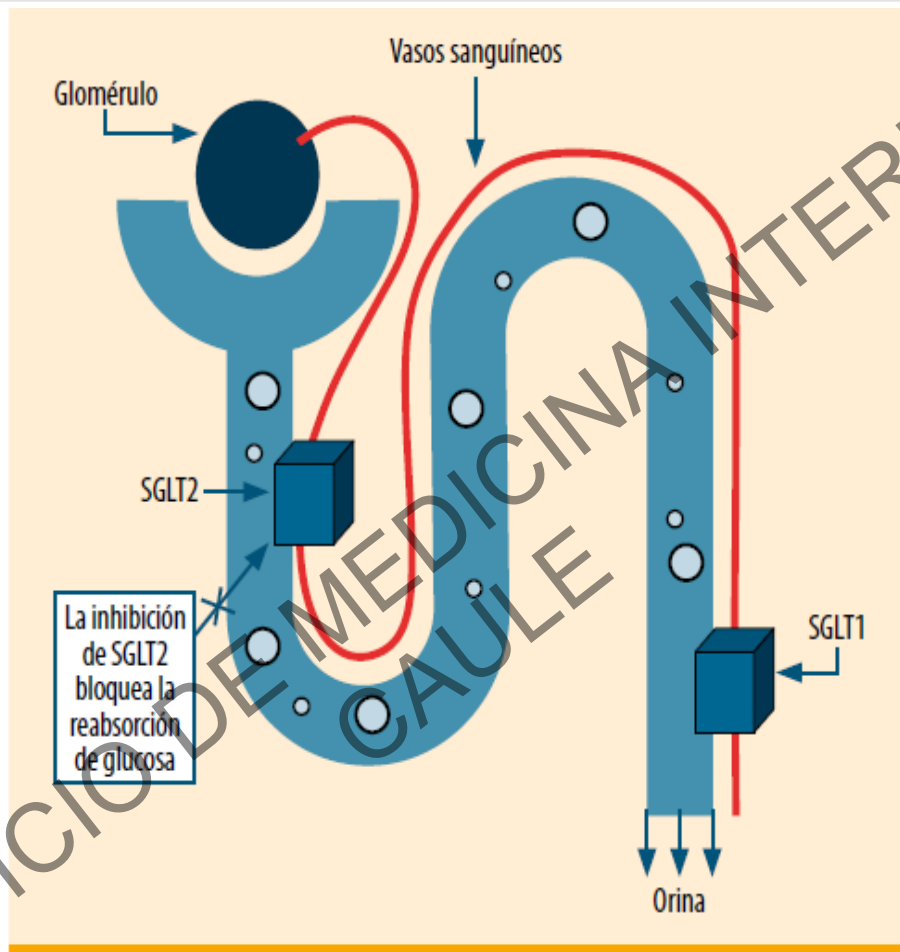


Figura 2. Mecanismo de acción de los inhibidores de SGLT2. El cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) se expresa en el primer segmento del túbulo contorneado proximal y es responsable de la mayor parte de la reabsorción renal de glucosa. Modificada de Idris et al.⁵

Inhibidores de SGLT

Florizina

- ✓ Potente inhibidor tanto de SGLT1 como de SGLT2
- ✓ No permite distinguir la actividad de SGLT1 de la SGLT2
- ✓ Malabsorción intestinal de glucosa y diarrea.

Inhibidores de SGLT

Dapagliflozina

- ✓ Inhibidor selectivo de SGLT2
- ✓ Actúa exclusivamente en riñón
- ✓ Mayor excreción renal de glucosa
- ✓ Balance energético positivo
- ✓ No efectos GI

Dapaglifozina

Eficacia Metabólica (monoterapia)

- ✓ Glucosuria moderada (52-85 g/día)
- ✓ ↓ HbA1c del 0,55 al 0,9 %
- ✓ ↓ Glucemia en ayunas de 26 - 31 mg/dl
- ✓ ↓ Peso de 1,3 a 2,0 kg

Dapaglifozina

Eficacia Metabólica (terapia combinada)

- ✓ Reducción del 50% de la dosis de insulina
- ✓ ↓ HbA1c del 0,70 al 0,78 %
- ✓ ↓ Glucemia en ayunas de 17,8 mg/dl
- ✓ ↓ Peso de 4,3 a 4,5 kg
- ✓ Es útil tanto en fases precoces como en fases avanzadas

Dapaglifozina

Datos de seguridad

- ✓ ↓ Hipoglucemia: más frecuente asociado a insulina.
- ✓ ↓ Ácido úrico ↑ magnesio de significado incierto
- ✓ ↓ PA por su efecto diurético (2,6 - 6,4 mmHg)
- ✓ ITU, similar a placebo
- ✓ ↑ Infecciones genitales secundarias a glucosuria (2-7%)

Tabla 1. Inhibidores selectivos de SGLT2 que han sido investigados clínicamente

Compuesto	Compañía	Fase*	Resultado
Dapagliflozina	Bristol-Myers Squibb/Astrazeneca	III	Compuesto en fase de investigación más avanzada No comercializado todavía para uso clínico (véase texto)
Canagliflozina	Mitsubishi Tanabe Pharma y Johnson & Johnson	III	No hay datos clínicos disponibles
Sergliflozina	Kissei/Glaxo Smith Kline	II	Bien tolerado ↑ excreción de glucosa al administrar 3 veces/día Investigación suspendida
Remogliflozina	Kissei/Glaxo Smith Kline	II	Bien tolerado ↓ glucemia ↓ presión arterial ↑ excreción de glucosa Sin interacciones con metformina Investigación suspendida
AVE 2268	Sanofi-Aventis	II	Bien tolerada Excreción de glucosa con dosis de 600 y 1.200 mg Investigación suspendida
TS-033	Taisho	II	Suspendido por un compuesto de reserva
BI 10773	Boehringer-Ingelheim	III	No hay datos clínicos disponibles
LX4211	Lexicon	II	Bien tolerado ↑ excreción de glucosa dosisdependiente
ASP-1941	Astellas Pharma Inc. y Kotobuki	III	No hay datos clínicos disponibles

Modificada de Aicher et al.⁹, Colca¹⁰ y US National Institutes of Health¹¹. *Fase de Investigación más avanzada alcanzada por el fármaco.

Saxagliptina: nuevo inhibidor DPP-4

SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
CAUFE

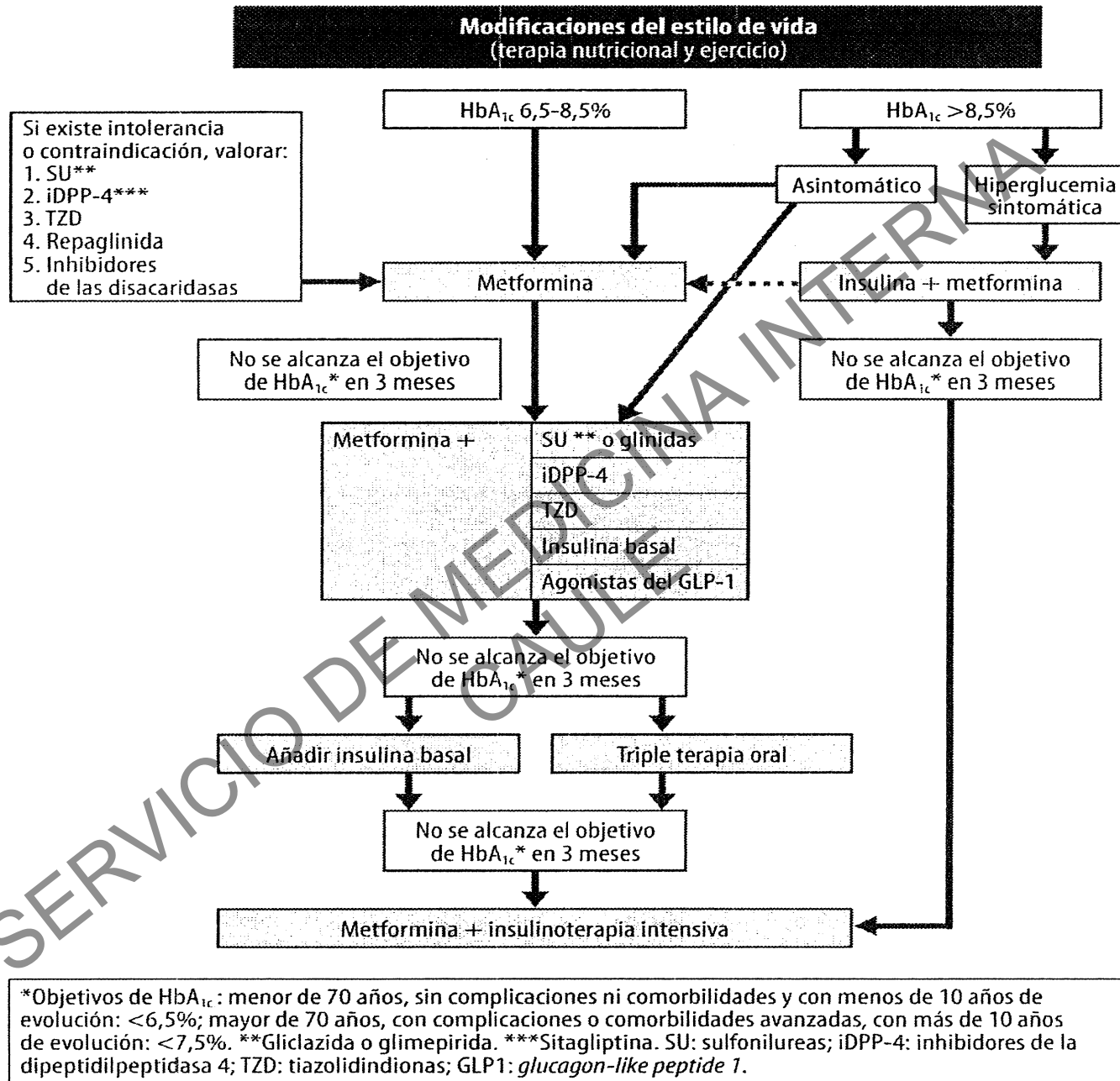


Figura 1. Algoritmo 2010 de la Sociedad Española de Diabetes sobre el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2

Riesgo de hipoglucemia

Riesgo alto. ^{1,2}	Riesgo bajo. ^{1,2}
Insulina	Metformina
Sulfonilureas	Inhibidores de α -glucosidasa
Glinidas	Glitazonas
	Antagonistas del receptor de GLP-1
	Inhibidores de DPP-4

1. Nathan DM, et al. Diabetologia. 2009;52:17-30. 2. Cefalu WT. Nature. 2007;81:636-49.

Efectos sobre el peso

✓ Asociados a un aumento de peso:

- Sulfonilureas.
- Meglitinidas.
- Tiazolidindionas.
- Insulina.

✓ Asociados a un perfil de peso neutro:

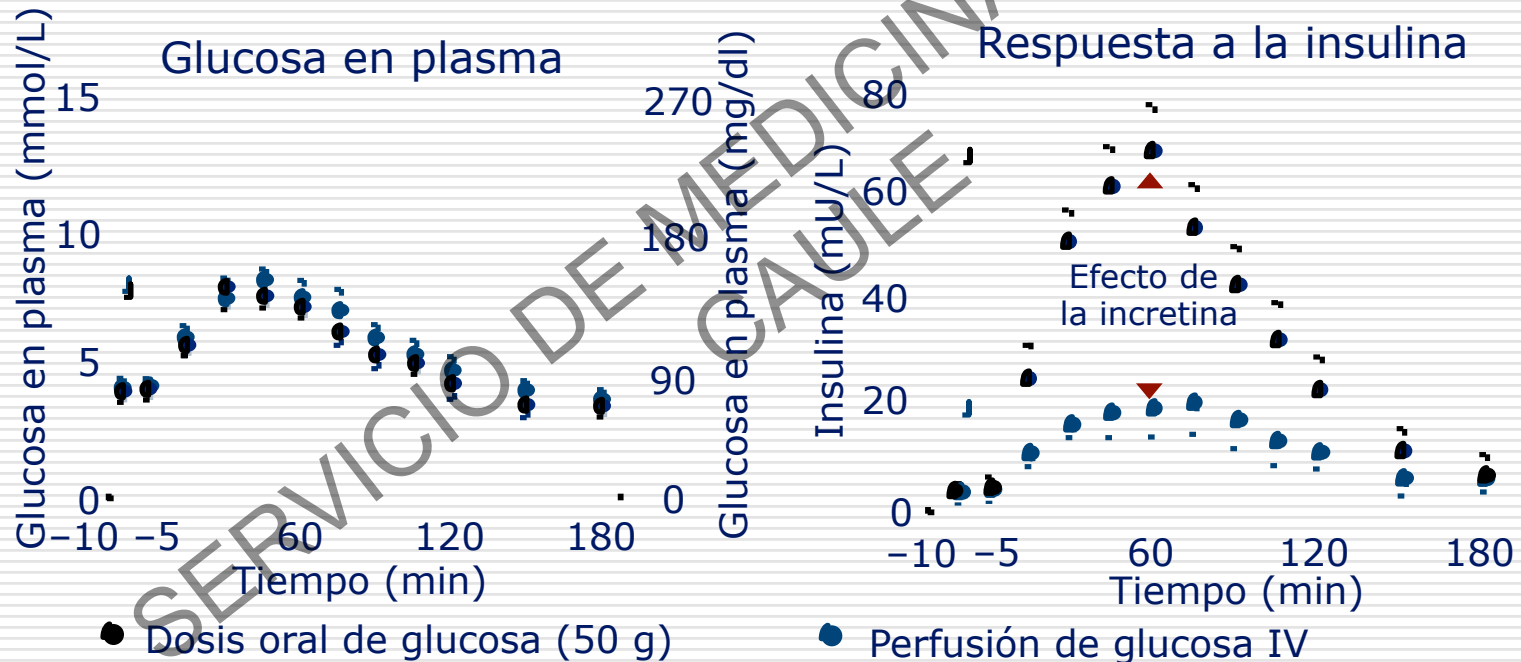
- Inhibidores de la α -glucosidasa.
- Inhibidores de la DPP-4.

✓ Asociados a una reducción del peso:

- Metformina (neutros en peso o reducción peso moderada).
- Agonistas del receptor GLP-1.

Efecto incretina

Las hormonas de incretina desempeñan un papel crucial en una respuesta normal de la insulina



- La respuesta a la insulina es mayor después de la toma de glucosa oral que de glucosa IV, a pesar de que la concentración de glucosa en plasma sea similar

Efecto incretina

TERAPIAS BASADAS EN EL EFECTO INCRETINA

Inhibidores de la DPP-IV

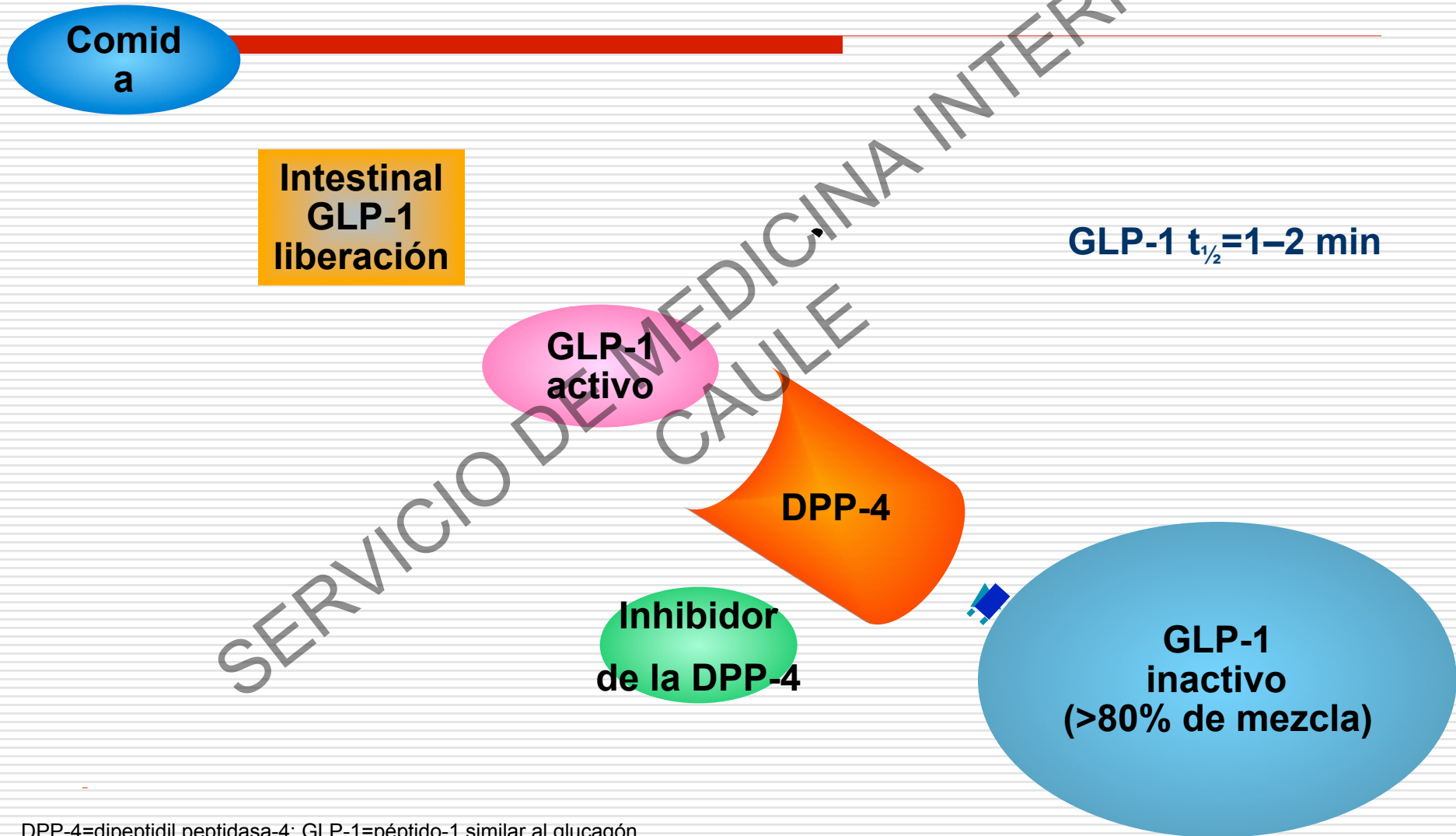
Agonistas del receptor del GLP-1

Terapias basadas en Exendina

Análogo del GLP-1 Humano

SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
CAULE

La inhibición de la DPP-4 incrementa los GLP-1 activos



DPP-4=dipeptidil peptidasa-4; GLP-1=péptido-1 similar al glucagón
Adaptado de Rothenberg P, et al. *Diabetes*. 2000; 49(suppl 1): A39. Abstract 160-OR.
Adaptado de Deacon CF, et al. *Diabetes*. 1995; 44: 1126-1131.

Inhibidores DPP- 4

- ✓ Mínimo riesgo de hipoglucemias.
- ✓ Efecto neutro sobre el peso.
- ✓ Actúan tanto sobre secreción de insulina como glucagón
- ✓ Reducción de HbA1c entre 0,7-1 %
- ✓ Posible efecto protector de la célula β
- ✓ Se desconoce seguridad a largo plazo y su influencia en evolución de la DM y sus complicaciones.
- ✓ Solo se ha aprobado para la sitagliptina.

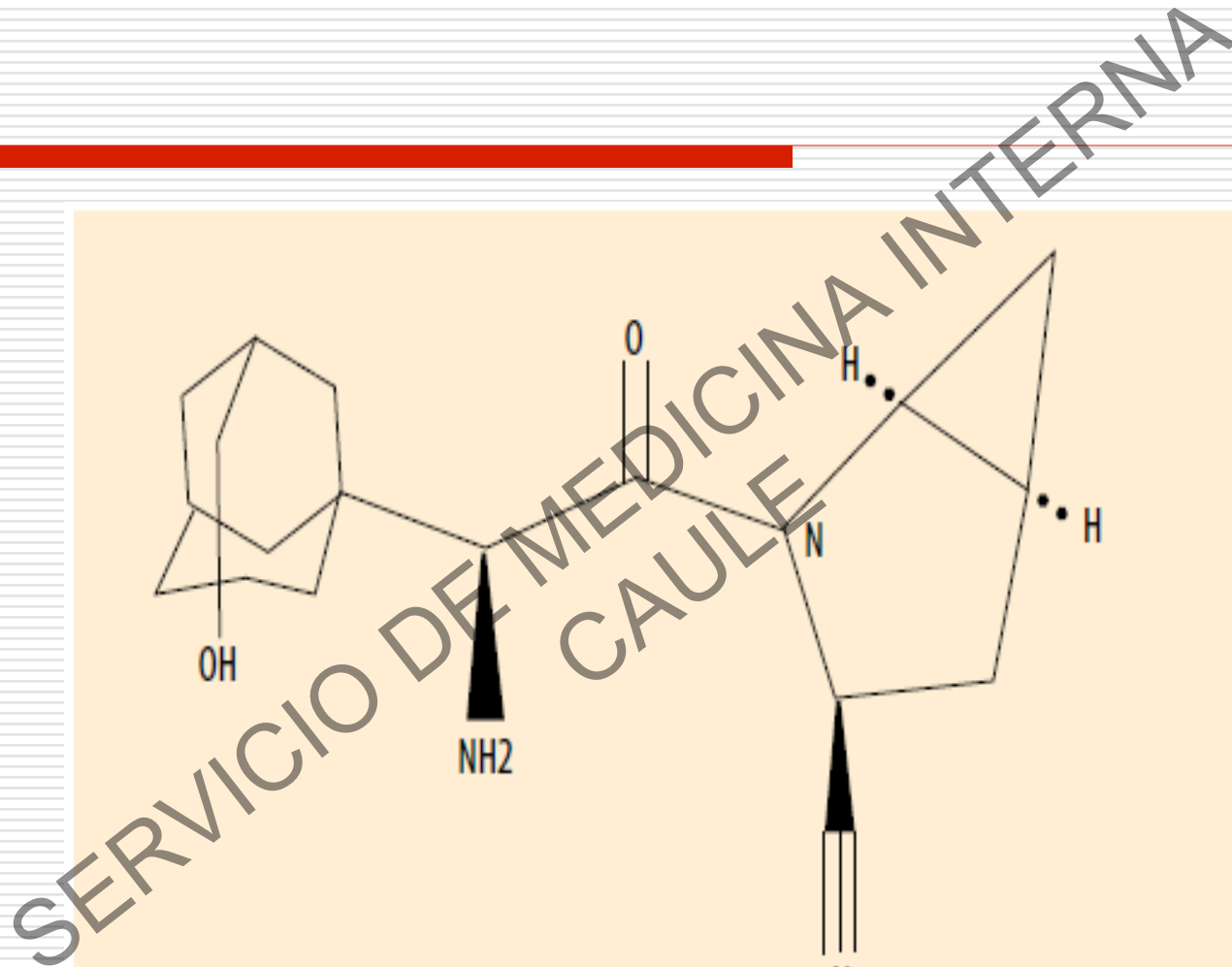


Figura 1. Estructura de la saxagliptina. Modificada de Tahrani et al.⁴

Saxagliptina

Características y Eficacia

- ✓ Inhibición potente y selectivo de DPP-4
- ✓ Se expresa en diversas células del sistema inmune
- ✓ Dosis de 5 mg/día en monodosis
- ✓ No indicación en monoterapia ni como tratamiento inicial en combinación con metformida
- ✓ ↓ HbA1c, GPA, ↑ insulina y peptido C postprandial

Saxagliptina

Seguridad y tolerabilidad

- ✓ ITU, infec vías respiratorias superiores y cefalea
- ✓ No se ha identificado ninguna alerta de seguridad c-v
(estudio que evalúa la eficacia de saxagliptina frente a terapia estandar)
- ✓ ↓ Recuento linfocitario *(sin reacciones adversas significativas)*
- ✓ ↓ Hipoglucemias y no ↑ peso

Tabla 1. Resumen de la eficacia clínica de saxagliptina 5 mg al día, añadida al tratamiento hipoglucemiante previo

Fármaco	Comparador	Reducción de la HbA _{1c} (%)	Reducción de la GPA (mg/dL)	Pacientes con HbA _{1c} <7% (%)
Metformina ¹¹	Placebo	-0,69	-22,03	44
Glibenclamida ¹⁰	Aumento de la dosis de glibenclamida	-0,64	-10	22,8
Rosiglitazona o pioglitazona ¹²	Placebo	-0,94	-18	41,8

GPA: glucemia plasmática en ayunas; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada.

Saxagliptina

No recomendada en

- ✓ ERC leve o moderada
- ✓ Asociada a inductores del CYP3A4/5
(carbamacepina, dexametasona, fenitoina o fenobarbital)
- ✓ > 75 años, experiencia limitada
- ✓ No ajuste de dosis con Digoxina, simvastatina o rifampicina

“He disfrutado mucho con esta charla, especialmente en el descanso”

Groucho Marx (adaptación)



SERVICIO DE MEDICINA INTERIA
CAULE