

## American Diabetes Association 2011 (2)

Francisco Javier García Soidán

*Médico de familia. Centro de Salud de Porriño (Pontevedra)*

Durante los días 24-28 de junio del año 2011 tuvo lugar en la ciudad estadounidense de San Diego (California) la 71.<sup>a</sup> edición del congreso de la American Diabetes Association (ADA), una de las citas más importantes a nivel mundial en torno a los aspectos científicos relativos a la diabetes mellitus. Esta edición contó con una asistencia de aproximadamente 17.500 profesionales, entre los que tuve la fortuna de formar parte.

Entre la multitud de conferencias, simposios y comunicaciones que se presentaron, he elegido para comentar tres aspectos que, me parece, tienen una especial relevancia en el manejo de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 por los médicos que trabajamos en atención primaria, como son la importancia y prevención de las hipoglucemias, el papel de las incretinas en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y el conocimiento de los datos más recientes en relación con las nuevas terapias para el tratamiento de la diabetes.

### **IMPORTANCIA Y PREVENCIÓN DE LAS HIPOGLUCEMIAS EN PACIENTES CON DIABETES**

En un ensayo clínico presentado durante el congreso en el que se comparaban dos estrategias para prevenir el desarrollo de hipoglucemias durante la práctica de ejercicio físico en pacientes con diabetes tratados con una pauta de insulina bolo-basal, se observó que con la administración por vía oral de una solución con 30 g de sacarosa inmediatamente antes del comienzo del ejercicio tan sólo un 9% de los pacientes presentaba alguna hipoglucemia tras realizar una sesión de 60 minutos de ejercicio moderado, mientras que los que ingerían una bebida sin azúcares desarrollaban hipoglucemias hasta en un 64% de los casos. Por lo tanto, se concluye que la ingesta de una bebida con 30 g de azúcar previa a la realización de ejercicio de intensidad moderada previene el desarrollo de la mayor parte de las hipoglucemias en pacientes tratados con una pauta de insulina bolo-basal.

En otro muy interesante estudio de casos y controles con datos obtenidos a partir de una base de datos que incluía 11.375 casos de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en servicios de urgencias por hipoglucemia, y 68.247 controles también con diabetes pero sin hipoglucemia, se analizó mediante modelos de regresión logística la contribución del tratamiento farmacológico recibido y la presencia de comorbilidades como factores de riesgo en el desarrollo de hipoglucemia. Como era de esperar, los pacientes que recibían tratamiento con insulina y secretagogos (sulfonilureas y glinidas) presentaban mayor riesgo de sufrir hipoglucemias, al igual que aquellos que mostraban complicaciones, hipotiroidismo o hepatopatía, pero también aumentaba el riesgo de hipoglucemia con el uso de otros fármacos de uso común como son las benzodiazepinas, fibratos o antiinflamatorios no esteroideos (tabla 1). Por lo tanto, los autores concluyen que para reducir el desarrollo de hipoglucemias es importante considerar el uso de los fármacos hipoglucemiantes, pero también de otros fármacos y de la presencia de complicaciones y comorbilidades.

### **PAPEL DE LAS INCRETINAS EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2**

Durante el congreso de la ADA se presentaron los datos de la extensión hasta las 84 semanas del estudio Diabetes Therapy Utilization: Researching Changes in A1C, Weight and Other Factors Through Intervention With Exenatide Once Weekly (DURATION-3), en el que se pudo observar una mejoría sostenida en el tiempo del control glucémico y del peso con una dosis de exenatida semanal en comparación con insulina glargina (tabla 2), al igual que había ocurrido a las 26 semanas<sup>1</sup>. La incidencia de hipoglucemias, dentro del subgrupo de pacientes que además recibía metformina y sulfonilurea, fue del 24% en los tratados con exenatida semanal frente al 54% de los tratados con glargina. Sin embargo, los pacientes tratados con exenatida presentaron una mayor frecuencia de efectos secundarios gastrointestinales (diarrea,

**Tabla 1:** Riesgo de hipoglucemia en la diabetes mellitus según el tratamiento y las comorbilidades

	Riesgo relativo	Intervalo de confianza del 95%
<b>Hombre frente a mujer</b>	0,83	0,80-0,87
<b>Tratamientos hipoglucemiantes</b>		
Insulina (monoterapia)	2,28	2,01-2,59
Sulfonilurea (monoterapia)	1,16	1,06-1,26
Glinida (monoterapia)	1,40	1,02-1,93
Metformina (monoterapia)	0,77	0,72-0,83
Glitazona (monoterapia)	0,87	0,78-0,96
iDPP-4 (monoterapia)	0,89	0,68-1,18
<b>Otros tratamientos</b>		
Fibratos	1,12	1,03-1,21
AINE	1,14	1,06-1,22
Warfarina	1,34	1,18-1,54
Benzodiacepinas	1,46	1,35-1,58
Fluorquinolonas	2,11	1,92-2,33
Trimetoprima	2,24	1,92-2,61
<b>Enfermedades concomitantes</b>		
Enfermedad macrovascular	1,78	1,68-1,89
Enfermedad microvascular	2,80	2,64-2,97
Hipotiroidismo	1,31	1,20-1,43
Hepatopatía	1,54	1,29-1,82

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; iDPP-4: inhibidor de la dipeptidil dipeptidasa 4.

**Tabla 2:** Exenatida semanal frente a insulina glargina en la diabetes mellitus tipo 2 (84 semanas)

	Exenatida semanal	Insulina glargina	<i>p</i>
<b>Hemoglobina glucosilada (%)</b>			
Cambio respecto al inicio	-1,2	-1,0	0,029
Valor final	7,1	7,3	0,029
< 7,0%	45%	37%	0,084
≤ 6,5%	31%	20%	0,009
<b>Cambio en peso</b>	-2,1	+2,4	< 0,001

náuseas y vómitos) y de reacción cutánea en el lugar de inyección.

En otro interesante estudio acerca de la eficacia de sitagliptina en triple terapia, se incluyó a 313 pacientes con un mal control metabólico (hemoglobina glucosilada [HbA<sub>1c</sub>] media

del 8,7%), tratados con metformina (> 1.500 mg/día) y pioglitazona (≥ 30 mg/día), los cuales fueron aleatorizados para recibir sitagliptina (100 mg/día) o placebo durante 26 semanas. Al final del estudio el grupo tratado con sitagliptina obtuvo un descenso de HbA<sub>1c</sub> del -0,7% (*p* < 0,001), glucosa en ayunas de -17,5 mg/dl (*p* < 0,001) y glucemia posprandial de -40mg/dl (*p* < 0,001). La incidencia de hipoglucemias sintomáticas fue del 4,5% en el grupo sitagliptina y del 3,8% en el grupo placebo. En ambos grupos se observó una ganancia de peso media de 1,2 kg. El estudio concluye diciendo que la sitagliptina presenta una eficacia similar en triple terapia junto con la metformina y la pioglitazona a la observada en su utilización en monoterapia o en adición a la metformina.

En relación con el nuevo inhibidor de la dipeptidil dipeptidasa 4, linagliptina, se presentó un trabajo acerca de su eficacia y seguridad en pacientes con insuficiencia renal grave. Se incluyó a 133 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con un filtrado glomerular < 30 ml/min, ya tratados con otros fármacos hipoglucemiantes y mal control metabólico (HbA<sub>1c</sub> media del 8,2%), los cuales fueron aleatorizados para recibir 5 mg/día de linagliptina o placebo durante 12 semanas. La edad media de los pacientes fue de 64 años (el 96% tenía una duración de la diabetes mayor de cinco años) y con un filtrado glomerular medio de 23,5 ml/min. Al cabo de las 12 semanas los pacientes que habían recibido linagliptina presentaban una reducción de la HbA<sub>1c</sub> de -0,6% con respecto a los que habían recibido placebo, sin que se produjese un deterioro de la función renal. Por lo tanto, se concluye que, como era de esperar, la linagliptina es eficaz y segura en pacientes con insuficiencia renal debido a que es un fármaco cuya excreción se realiza principalmente por la bilis y el intestino, y tan sólo presenta una excreción renal del 5%.

## NUEVAS TERAPIAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES

En el momento actual existen aproximadamente 100 nuevas moléculas en estudio y desarrollo con un interés potencial para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Durante el congreso de la ADA se han presentado estudios con los resultados de ensayos clínicos en distintas fases de desarrollo con varias de estas sustancias que intentaré resumir a continuación.

Los inhibidores de los cotransportadores de sodio-glucosa (SGLT) son el grupo de fármacos con un mayor grado de desarrollo en la actualidad. Existen dos tipos de cotransportadores, los SGLT-1, que se encuentran sobre todo en el intestino e inhiben el transporte de glucosa en el tubo digestivo, y los SGLT-2, que se hallan sobre todo en los riñones y son los responsables de la reabsorción de glucosa a la altura del túbulo proximal.

En cuanto a los inhibidores de SGLT-1, tan sólo existe un compuesto en fase de desarrollo 1, el DSP-32325, del que aún no se conocen datos clínicos. Sin embargo, existen varios compuestos capaces de inhibir el SGLT-2, que promueven la eliminación de glucosa a través de la orina, con la consiguiente reducción de la glucemia plasmática. Entre estos fármacos hay tres de ellos en fase 3 de desarrollo clínico, que son dapagliflozina, canagliflozina y BI-10773. Estos productos tienen un efecto favorable sobre el control glucémico medible en el descenso de HbA<sub>1c</sub> que producen, que además se acompaña de moderadas pérdidas de peso.

En dos ensayos clínicos se comparó la dapagliflozina con la metformina en monoterapia (2.000 mg) y con la combinación de ambas. En el primer ensayo se utilizó la dapagliflozina en dosis de 5 mg y en el segundo en dosis de 10 mg, en dosis única diaria en ambos casos. El objetivo del estudio era medir la reducción de HbA<sub>1c</sub>, glucemia basal y el peso. El tratamiento combinado resultó ser más efectivo que cualquiera de los fármacos en monoterapia (tabla 3). Como contrapartida, los pacientes tratados con dapagliflozina presentaron un incremento en la incidencia de infecciones genitales y urinarias.

Otra alternativa terapéutica en la que se está trabajando actualmente la componen los moduladores selectivos de los receptores del proliferador activado del peroxisoma. Se trata de moléculas que poseen los efectos beneficiosos de las glitazonas, como son la mejoría del control glucémico y lipídico, pero que carecen de sus efectos negativos, como son el aumento del peso, retención hídrica o riesgo de fracturas. Por ahora los ensayos en marcha se encuentran en fases iniciales, por lo que todavía no se dispone de resultados de eficacia clínica.

Otra nueva clase de fármacos son las proteínas G acopladas a receptores (GPR), de las que existen aproximadamente 850 variantes. Entre ellas destaca la GPR-40, ya que se expresa fundamentalmente en las células β y en las células enteroendocrinas intestinales, interfiriendo en la secreción de insulina inducida por los ácidos grasos libres. Un agonista de la GPR-40, denominado TAK-875, se estudió en un ensayo clínico en fase 1 con 59 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 durante dos semanas. Produjo un descenso de la glucemia basal y posprandial, sin presentar efectos adversos ni hipoglucemias.

Otro fármaco de la misma familia, denominado PSN-821, es un agonista de la GPR-119, con efecto tanto en la secreción de la insulina como en la del péptido similar al glucagón tipo 1. En un ensayo clínico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con PSN-821 en monoterapia y en combinación con metformina durante dos semanas, se consiguió una reducción de la glucemia tanto en ayunas como posprandial, así como pérdida de peso, y además fue bien tolerado. Por lo tanto, parece que los agonistas de la GPR constituyen una nueva clase de fármacos secretagogos, con un mecanismo de acción dependiente de glucosa, prometedores para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Por último, cabe hacer una breve reseña acerca de los activadores de la glucocinasa, fármacos capaces de reducir los niveles de glucosa plasmática a través de un aumento en la secreción de insulina y también mediante una reducción de la glucogénesis hepática. El LY-2599506 es un activador de la glucocinasa que se ensayó en pacientes voluntarios sanos y con diabetes mellitus tipo 2 por vía oral y que produjo una reducción en los niveles de glucemia en ayunas y posprandial con una buena tolerancia.

**Tabla 3:** Estudios comparativos entre metformina, dapagliflozina y su combinación

Cambio desde el inicio	Estudio 1 (n = 598)			Estudio 2 (n = 368)		
	Metformina <sup>a</sup>	Dapagliflozina (5 mg)	Metformina + dapagliflozina (5 mg)	Metformina	Dapagliflozina (10 mg)	Metformina + dapagliflozina (10 mg)
Hemoglobina glucosilada (%)	-1,35	-1,19	-2,05 <sup>b</sup>	-1,44	-1,45	-1,98 <sup>b</sup>
Glucemia basal (mg/dl)	-33,6	-42,0	-61,0 <sup>b</sup>	-34,8	-46,4 <sup>c</sup>	-60,4 <sup>b</sup>
Peso (kg)	-1,29	-2,61	-2,66	-1,36	-2,73 <sup>c</sup>	-3,33

<sup>a</sup> 2.000 mg de metformina. <sup>b</sup> p < 0,0001 frente a monoterapia. <sup>c</sup> p < 0,002 frente a metformina.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, Northrup J, Cao D, Taylor K, et al. Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated

to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomised trial. Lancet 2010;375:2234-43.