

Sanofi Diabetes Satellite Symposium European Association for the Study of Diabetes 2011 (Lisboa)

Jorge Navarro Pérez

Médico de familia. Miembro de grupos de trabajo de la SEMFYC, SVMFYC y RedGDPS

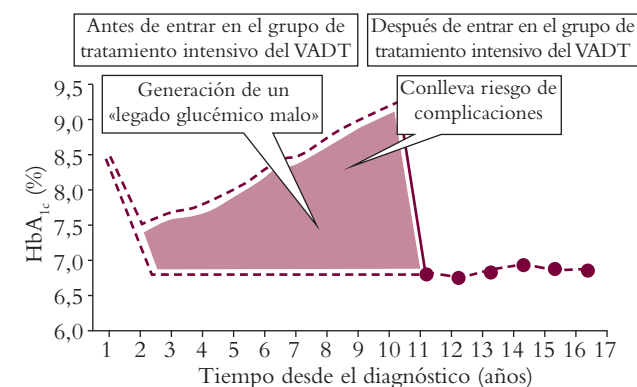
Bajo el título «Un paso hacia la individualización de la atención para conseguir un control glucémico temprano y sostenido» el Simposio Satélite de Sanofi ha reunido a destacados expertos en diabetes para analizar las mejores estrategias de insulinización a través de nuevos datos sobre eficacia y seguridad en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

INSULINIZACIÓN TEMPRANA

Necesidad de un diagnóstico e intervención tempranos en personas con diabetes. S. del Prato. University of Pisa. Italia

La diabetes es una enfermedad progresiva frecuentemente asociada con complicaciones cardiovasculares, donde un diagnóstico y una intervención más agresiva tienen un potencial de mejora en la atención a las personas con diabetes. Los datos del UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) de seguimiento a 10 años tras finalizar el estudio muestran la eficacia de un temprano e intensivo control glucémico (predominantemente con insulina) en la prevención de complicaciones vasculares. En personas jóvenes, con poca duración de la enfermedad o que estén libres aún de complicaciones, el control glucémico debería ser más estricto (figura 1). Asimismo, las estrategias terapéuticas deben ser comprensivas e individualizarse con la finalidad de vencer la inercia terapéutica¹. Estas intervenciones,

Figura 1: Legado glucémico estimado de pacientes reclutados en el VADT (Veteran Affairs Diabetes Trial)



HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada.

tras los datos del STENO-2, deben ser además multifactoriales, con el fin de prevenir la morbilidad cardiovascular.

Beneficios potenciales de la insulinización temprana.

H. Yki-Järvinen. University of Helsinki. Finlandia

La insulinización temprana disminuye las complicaciones micro y macrovasculares, además de reducir ganancia de peso y requerimientos de insulina al mejorar la función beta-celular². Los algoritmos de titulación hacen fácil su uso, lo que permite un potencial de mejora del control glucémico, sobre el que existe consenso en cifrar en una hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) cercana al 7,0%. La insulinización temprana tiene el potencial de mejorar el control glucémico, reduciendo las complicaciones cardiovasculares y mejorando la función beta-celular. El seguimiento del estudio UKPDS sugiere que una intervención temprana e intensiva en los pacientes recién diagnosticados garantiza una mejor evolución de la enfermedad («efecto legado»).

El estudio ORIGIN. H. C. Gerstein. McMaster University. Canadá

Con el estudio ORIGIN (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention) se busca analizar el efecto del tratamiento con insulina glargina en población con diabetes reciente o prediabetes (glucemia basal alterada o intolerancia a la glucosa) sobre las complicaciones cardiovasculares. El estudio incluye a 13.140 pacientes y un diseño factorial 2 × 2 con omacor (glargina + omacor frente a glargina + placebo; omacor en doble ciego y glargina en abierto). El objetivo principal del estudio es la prevención de episodios cardiovasculares (muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ictus, revascularización o ingresos hospitalarios); los secundarios, la prevención de nuevos casos de diabetes y de complicaciones micro y macrovasculares por separado, incluidas todas las causas de muerte. La población incluida (definida como de alto riesgo) tiene 63,6 años de media, un índice de masa corporal medio de 29,8 y una HbA_{1c} media del 6,5%. Hay un 12% de fumadores, un 86% con hipertensión arterial, un 70% con dislipidemia y un 66% con enfermedad cardiovascular. Los resultados se publicarán en 2012.

AGONISTAS DEL RECEPTOR DEL PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN TIPO 1

Eficacia de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1. *L.L. Baggio. Mount Sinai Hospital. Toronto. Canadá*

La hormona incretina péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) no sólo regula la secreción de insulina (reduciendo la glucemia en ayunas y posprandial) enlenteciendo el vaciado gástrico (reducción de peso), sino que además ejerce efectos en el sistema cardiovascular (presión arterial, función vascular, función y estructura cardíaca, perfil lipídico...), en personas con y sin diabetes. Aunque se desconocen los mecanismos precisos por los que los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1R) actúan positivamente en el sistema cardiovascular, la evidencia experimental acumulada sugiere que tales efectos pueden estar mediados tanto por efectos directos en el corazón y el sistema vascular como por la reducción del peso corporal y las mejoras del control glucémico y lipídico. Datos con lixisenatida³.

El programa GetGoal. *M.C. Riddle. Oregon Health & Science University. Portland. Estados Unidos*

El programa GetGoal (Lograr el Objetivo) comprende una serie de 10 estudios en fase III para evaluar el agonista GLP-1R lixisenatida, de administración única diaria: GetGoal-Mono (monoterapia en pacientes naïfs), GetGoal-M y GetGoal-F1 (añadido a metformina), GetGoal-S (añadido a sulfoniurea), GetGoal-P (añadido a pioglitazona), GetGoal-X (frente a exenatida), GetGoal-L-Asia y GetGoal-L (añadido a insulina basal), GetGoal Mono Japan (estudio abierto de seguridad) y GetGoal-M Asia. En total, más de 4.000 pacientes de 49 países

(tabla 1). Los resultados se publicarán muy pronto. Más información en <http://www.clinicaltrials.gov>.

Personalizando el tratamiento con insulina basal y agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1. *J. Rosenstock. University of Texas. Dallas. Estados Unidos*

La DM2 es una enfermedad heterogénea, y diferencias fenotípicas, genotípicas o fisiopatológicas pueden afectar a la respuesta al tratamiento. El potencial de mejora que supone individualizar el tratamiento implica considerar no sólo los niveles de HbA_{1c}, sino también otros factores tales como la edad, peso, sexo, etnia, complicaciones y duración de la enfermedad. Rosenstock propone el modelo «N of 1 trial», donde eficacia y seguridad de los fármacos se combinan con consideraciones y preferencias de los pacientes, de manera que se logra asociar al final el mínimo riesgo con el máximo beneficio para cada paciente⁴.

El documento de consenso American Diabetes Association/ European Association for the Study of Diabetes (2009) recomienda, tras cambios en estilo de vida y fármacos orales, introducir insulina basal o agonistas de GLP-1. Rosenstock enfatiza los beneficios de una combinación entre insulina basal y agonista de GLP-1, que cuenta con diversos ensayos clínicos en marcha (glargina + exenatida, detemir + liraglutida o glargina + lixisenatida).

DIABETES Y CÁNCER

La DM2 se asocia al cáncer a través de la hiperinsulinemia y la presencia de resistencia a la insulina. Nuevos datos de estudios *in vitro* y *ex vivo*, estudios de mitogenicidad, metabolitos y carcinogenicidad en modelos animales (R. Perfetti, Sanofi Pa-

Tabla 1: El Programa *GetGoal* de Lixisenatide da cobertura a diversos paradigmas terapéuticos de la diabetes mellitus tipo 2

Estudio	Objetivos	N.º de pacientes	N.º identificación ensayo clínico
GetGoal-Mono	Eficacia y seguridad en monoterapia. Incremento en uno o dos pasos	360	00688701
GetGoal-M	Eficacia y seguridad en combinación con metformina (administración del fármaco por la mañana o por la noche)	680	00712673
GetGoal-F1	Eficacia y seguridad en combinación con metformina (incremento de la dosis en uno o dos pasos)	450	00763451
GetGoal-S	Eficacia y seguridad en combinación con sulfonilureas (con o sin metformina)	855	00713830
GetGoal-P	Eficacia y seguridad en combinación con pioglitazona (con o sin metformina)	450	00763815
GetGoal-X	Eficacia y seguridad en comparación con exenatide (con o sin metformina)	600	00707031
GetGoal-L	Eficacia y seguridad en comparación con insulina basal (con o sin metformina)	450	00715624
GetGoal-L Asia	Eficacia y seguridad en comparación con insulina basal (con o sin sulfonilureas)	300	00866658
GetGoal-Mono Japón	Eficacia y seguridad en monoterapia en pacientes asiáticos (incremento de la dosis en uno o dos pasos)	66	00905255
GetGoal-M-Asia (proyecto en marcha)	Eficacia y seguridad en combinación con metformina (con o sin sulfonilureas)	380	01169779

rís, Francia), sugieren que la insulina glargina no está asociada con un incremento de riesgo de desarrollar cáncer. Un reciente metaanálisis (P. Boyle, International Prevention Research Institute, Lyon, Francia)⁵ que se apoya en bases de datos de cinco países mostró un riesgo relativo (RR) de 0,92 (intervalo de confianza del 95%: 0,79-1,06), que al incorporar los datos de dos ensayos clínicos aleatorizados fue de 0,93 (0,83-1,07) y al añadir un estudio de casos control fue de 0,95 (0,84-1,07). Se considera el estudio alemán como un «estudio fantasma», un sesgo cuyos datos incrementaban el RR a 1,04 (0,81-1,33).

EL AUTOANÁLISIS

Los beneficios de una estrategia basal-plus/bolo

L.C. Deeb, Florida State University, Tallahassee, Estados Unidos

Un control glucémico eficaz es aquel que minimiza hipoglucemia e hiperglucemia y reduce el riesgo de complicaciones. El patrón de oro en personas con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es la adición de insulina prandial a la basal, que se recomienda en pacientes con DM2 cuando el tratamiento insulínico necesita ser adaptado o intensificado. Una opción atractiva en la estrategia basal-bolo para DM1 es la combinación de análogos de insulina glargina (basal) y glulisina (prandial), mejorando el control glucémico posprandial. En la DM2, la combinación glargina + glulisina en basal-plus (estudios LEONOR y OPAL) y basal-bolo (estudio GINGER) es eficaz, sobre todo en comparación con insulinas premezcladas.

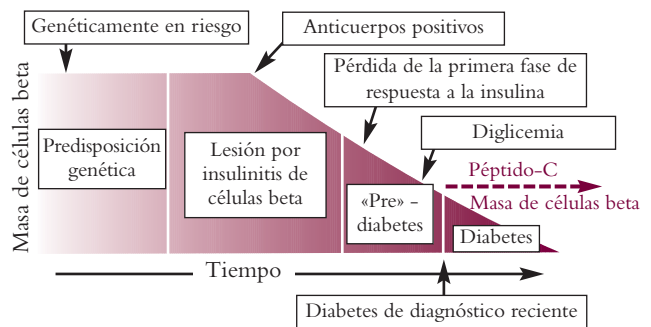
Autoanálisis y autotitulación. S.K. Garg, University of Colorado Denver, Aurora, Estados Unidos

El autoanálisis es una herramienta estabilizadora para mejorar el autocontrol de la diabetes, y es parte integral de la estrategia terapéutica. Existe una correlación significativa entre el

número de automediciones diarias y el descenso de los niveles de HbA_{1c}, tanto en pacientes con DM1 como con DM2. La autotitulación de la dosis de insulina basada en el autoanálisis puede conducir a mejorar significativamente el control glucémico, como muestra el estudio AT. LANTUS (A Trial Comparing Lantus Algorithms to Achieve Normal Blood Glucose Targets in Subjects With Uncontrolled Blood Sugar With Type 2 Diabetes Mellitus). Las nuevas tecnologías en los medidores de glucemia capilar (como el BGStar[®] y el iBGStar[®]) introducen nuevas oportunidades en el manejo de la diabetes, y eliminan interferencias de hematocrito y químicas y permiten ser *interface* de ordenadores, iPhone, iPad e iPod. También la monitorización continua de glucosa ofrece nuevas perspectivas para mejorar el control de la DM2⁶.

El simposio finaliza señalando las líneas de investigación futuras que permitan preservar la función beta-celular en pacientes con DM1 (J.S. Skyler, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Estados Unidos): una terapia combinada que incluya tratamiento antiinflamatorio (antiinterleucina, antifactor de necrosis tumoral) y terapia de inmunomodulación (antiCD), seguida de terapia antigénica específica, estimulación de inmunidad protectora y estimulación de células beta (GLP-1)⁷ (figura 2).

Figura 2: Potenciales dianas terapéuticas en la DM1



Skyler JS, Ricordi C. Diabetes 2011;60:1-8.

BIBLIOGRAFÍA

1. Del Prato S, LaSalle J, Mattheai S, Bailey CJ. Tailoring treatment to be individual in type 2 diabetes practical guidance from the Global Partnership for Effective Diabetes Management. *Int J Clin Pract* 2010;64:295-304.
2. Forst T, Larbing M, Hohberg C, Forst S, Diessel S, Borchert M, et al. Adding insulin glargine vs. NPH insulin to metformin results in a more efficient postprandial β -cell protection in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:437-41.
3. Huber J, et al. Diabetes 2011;60(Suppl 1):A968.
4. Tsapas A, Matthews DR. N of 1 trials in diabetes: making individual therapeutic decisions. *Diabetologia* 2008;51:921-5.
5. Boyle P, et al. Diabetes 2011;60(Suppl 1):1297.
6. Garg SK, Voelmle MK, Beatson CR, Miller HA, Crew LB, Freson BJ, et al. Use of continuous glucose monitoring in subjects with type 1 diabetes on multiple daily injections versus continuous subcutaneous insulin infusion therapy: a prospective 6-month study. *Diabetes Care* 2011;34:574-9.
7. Skiler JS, Ricordi C. Stopping Type 1 Diabetes: Attempts to prevent or cure type 1 diabetes in man. *Diabetes* 2011;60:1-8.