

Selección de combinaciones para la reducción de la glucosa en Diabetes Mellitus tipo 2

Disertante/s

RALPH DEFRONZO; CHANTAL MATHIEU, TINA VILSBOLL, DAVID D'ALESSIO

Highlights

La combinación de ISGLT-2 con Ar GLP-1 potencia sus beneficios metabólicos (\downarrow A1c, peso, grasa visceral, \uparrow IS, función B celular, mejora NAFLD/NASH) cardiovasculares y renales (\downarrow MACE, TA, lípidos, aterogénesis, $>$ natriuresis, beneficio hemodinámico) Contrarrestan EA Pioglitazona (IS y antiinflamatorio)

La combinación de insulina con ISGLT-2 permite un buen control metabólico con $<$ dosis de insulina, \uparrow peso y riesgo de hipos, manteniendo el efecto cardio-reno protector de los ISGLT-2.

La combinación de insulina con GLP-1 potencia el control de la GPA, GPP y A1c, con $<$ \uparrow peso e hipoglucemia. Buena tolerancia. Si insulina previa: \downarrow dosis (\sim 20%) para evitar hipos. Combinaciones fijas \uparrow adherencia y \downarrow complejidad.

El efecto de los agonistas duales sería aditivo y dosis dependiente. Mayor \downarrow de A1c y peso que los Ar GLP-1 solos. Mecanismo de acción no claro aún.

Incretinas, ISGLT-2 y Pioglitazona (DeFronzo)

- Ninguna droga sola corrige el octeto ominoso. Combinar. ISGLT-2 controlan 3 defectos (↓reabsorción renal de glucosa, ↑IS muscular, mejoran función B celular). ↓ peso, TA, MACE y hospitalización x IC. Renoprotección. No hipos.
- GLP-1: Corrigen 6 defectos. ↓A1c, peso, MACE, preservan cel B, no hipos, seguros. Efecto antiaterogénico, antiinflamatorio y antitrombótico. Posible renoprotección. ISGLT-2 + GLP-1: Potenciación de beneficios.
- Pioglitazona: ↓IR, lipotoxicidad, inflamación, PAI-1, TA. PROACTIVE, IRIS, Metaanálisis FDA: ↓RCV. Posible terapia triple.

Insulina e ISGLT-2 (Chantal Mathieu)

- Efecto metabólico de la combinación beneficioso: < A1c, dosis de insulina (basal y prandial), peso y riesgo de hipos.
- La insulina se asocia con peores resultados en MACE, pero el efecto cardio-reno protector de ISGLT-2 es independiente del uso de insulina. La combinación de ISGLT-2 con Insulina ↓ el riesgo de hipoglucemia y ↑ peso.

Insulina y Ar GLP-1 (Tina Vilboll)

- GLP-1 de elección antes que insulina (no en situación catabólica). GLP-1 ↓ RCV, lípidos intrahepáticos y albuminuria. La insulina inhibe la producción hepática de glu, ↑ captación de glu x músculo y activa Rc en TA. La combinación potencia el control de la GPA, GPP y A1c, < ↑ peso e hipoglucemia. Buena tolerancia. Si insulina previa: ↓ dosis (~20%) para evitar hipos. Combinar basal con GLP-1 antes de insulina prandial. Combinaciones fijas ↑ adherencia y ↓ complejidad.

Agonistas duales (David D'Alessio).

Efecto incretinas (Glucagon-GLP-1; GIP/GLP-1) aditivos y dosis dependiente. Efecto coordinado. Mayor ↓ de A1c y peso que Ar GLP-1 solo. Mecanismo de acción no claro (Aditivo? Complementario? Potenciador? Distinto en cada tejido?)

- **ISGLT-2 y Ar GLP-1:** Triplisit & DeFronzo Expert Rev Endo Metab 1: 329- 41 2006
- **Insulina e ISGLT-2:** Kim YJ et al. Front Endocrinol 2020. Rosenstock J et al. Diabetes Obes Metab 2015; 17: 936
- **Insulina y GLP-1:** Levin PA Diabetes Metab Syndr Obes 2016; 9: 355-58
- **Agonistas duales:** Al Hassib, Clin Med Insights: Endocrinol Diab, 2020