

Matchmaker, Matchmaker, Make Me a Match—Selecting Glucose-Lowering Combinations for Type 2 Diabetes Mellitus

Chair: Richard E. Pratley, MD

Disertante/s

Ralph A. DeFronzo, MD University Texas Health San Antonio ; Chantal Mathieu, MD, PhD UZ Leuven; Tina Vilsboll, MD, DMSc Steno Diabetes Center; David D'Alessio, MD Duke University Medical Center

Highlights

- Considerando el octeto ominoso descrito por De Fronzo que explica la fisiopatología de la diabetes tipo 2, la mejor combinación farmacológica se basa en inhibidores de sglt2, agonistas del receptor de glp1 y De Fronzo resalta el rol de la pioglitazona
- La combinación de insulina e isglt2 resulta beneficiosa en términos de HbA1c, peso y dosis de insulina. Si bien la insulina podría asociarse con peor outcome cardiovascular en DM2, los efectos protectores cardiorrenales de isglt2 permanecen aun cuando se requiera insulino terapia para optimizar el control glucémico
- La combinación de insulina y aGLP1 se asocia con efectos fisiopatológicos complementarios, reducción de HbA1c con menos hipoglucemia y descenso de peso
- Agonistas con acción sobre múltiples receptores (MRA) resultan efectivos en humanos. Resultados con terzipatide plantean una oportunidad para el desarrollo de futuras drogas con este mecanismo de acción

Incretins and SGLT2 Inhibitors

- De Fronzo: excelente combinación isglt2 y aGLP1. Los primeros impactan en aspectos fisiopatológicos de DM2, disminuyen HbA1c, peso y TA, revierten glucotoxicidad y no generan hipoglucemia. Además, protección cardiovascular: menor insulinoresistencia (IR), descenso de TA sin modificar FC, disminuyen volumen plasmático, glucemia, inflamación, estrés oxidativo. Los aGLP1 reducen HbA1c, preservan célula beta, favorecen la pérdida de peso, actúan sobre 6 aspectos fisiopatológicos del octeto ominoso, no generan hipoglucemia, reducen eventos CVC, impacto en lipemia posprandial y reducen la albuminuria
- De Fronzo describe “octeto” ominoso en nefropatía DM (**no publicado aun**): HTA, hipoxia, hiperglucemia, factores de crecimiento tubular, genética, obesidad/ lipotoxicidad, pérdida de podocitos/ albuminuria, alteración del feedback tubuloglomerular. Posible rol de isglt2 y a GLP1.
- A los previos, concluye agregar pioglitazona por impacto CVC: disminuye IR, TA y PAI1, mejora disfunción endotelial y dislipemia aterogénica

Insulin and SGLT2 Inhibitors

- Insulina: reemplaza el déficit de producción por la célula beta, suprime al glucagón y la producción hepática de glucosa (PHG) pero aumento de peso, de TA y retención hídrica; isglt2 (acción beta independiente, aumento de glucagón y PHG, infecciones genitales; pérdida de peso y líquidos y descenso de TA) Combinación: generaría descenso de HbA1c, aumento de TIR, menor dosis de insulina, menos hipoglucemia, más pérdida de peso; además beneficios cardiorrenales secundarios a isglt2

Insulin and GLP-1RAs

- Insulina: inhibe PHG, aumenta captación de glucosa muscular, lipogénica; aGLP1 disminuye apetito, neuroprotección, protección CVC, promueve secreción de insulina y reduce glucagón. Combinación impacto en eficacia (HbA1c, glucemia ayuno y posprandial), menos dosis de insulina e hipoglucemia y pérdida de peso Mejora adherencia y menor complejidad para tratamiento. Recomendación en guías actuales.

Dual Agonists

- Es conocido efecto insulino secretor glucosa dependiente de incretinas intestinales. En el islote pancreático existe una comunicación entre célula α y β ; la primera liberando GLP1 y glucagón promueve secreción de insulina por la segunda actuando sobre sus respectivos receptores. Según estudios experimentales, la interrupción de esta comunicación se traduce en menor secreción de insulina al igual que el déficit de incretinas; sobre esto, se han desarrollado agonistas duales GLP1/ glucagón y GIP/ GLP1 (tirzepatide) Este ultimo ha mostrado descenso de HbA1c y de IMC en DM2. Esta en estudio en ratones triagonista GIP/GLP1/glucagón.

- Triplitt & De Fronzo Expert Rev Endo Metab 1:329-41 2006 Drucker Cell Metab 2016 & Endocrinol 2018. Kim YJ et al Front Endocrinol 2020.
- Rosenstock et al. Diabetes Obes Metab 2015;17:936. ADA Diabetes care 2021;44(Suppl 1)S1-232.
- Abreu M et al Diabetes Obes Metab 2019;21:2133-41 M Capozzi JCI Insight 2019. J Frias Lancet 2018