Para que la prevención de la diabetes entre familiares con DM2 forme parte de dicha estrategia de intervención, se debe identificar e intervenir sobre estas personas de alto riesgo. Lamentablemente los antecedentes familiares rara vez se utilizan para iniciar o promover el cambio de comportamiento. La mayoría de los estudios demostró la efectividad de la intervención. Una combinación de dieta y educación sobre el ejercicio generó los cambios más significativos, pero sólo dos estudios informaron un cambio de comportamiento sostenido a los dos años de seguimiento, lo que suscita preocupación sobre la sostenibilidad a largo plazo.

De esta manera deben abordarse dos desafíos principales para optimizar la prevención de esta enfermedad en los familiares de personas con DM2: el desarrollo de intervenciones efectivas que sean sostenibles, y que no demanden mayor tiempo y costo de los participantes; y utilizar métodos simples y factibles de identificar, y actuar en personas que se beneficiarían más de ellos con herramientas como el cuestionario *Finnish Diabetes Risk Score* (FINDRISC).

El empleo de prácticas costosas como la determinación de insulinemia, el péptido C, el HOMA IR y el uso precoz de metformina no demostraron beneficio para su uso en la práctica clínica en esta población de riesgo.

SALÓN GRAN PANAMERICANO

14.30 A 16 h

SIMPOSIO: DESAFÍOS EN DIABETES MELLITUS TIPO 1

Coordinadora: Dra. Miriam Tonietti

Secretaria: Dra. Mariana Prieto

Fármacos no insulínicos en diabetes mellitus tipo 1 (metformina, IDPP-4, pramlintida, AGLP-1, ISGLT-2)

Dr. León Litwak

Existen aproximadamente 25 millones de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) en el mundo, cifra que se triplicaría en el año 2050. Si bien lo óptimo es alcanzar niveles de A1c <7% para evitar y/o enlentecer la aparición/evolución de las complicaciones crónicas, sólo el 30% de los pacientes lo logra. Más aún, el conteo de hidratos de carbono (HD) sin una educación alimentaria general adecuada, asociado a la insulinoterapia intensificada (IT), se vincula hoy en día a una mayor incidencia de hipoglucemias, obesidad y otros factores de riesgo como dislipidemia (DSL), hipertensión (HTA), obesidad (O) y obesidad abdominal (OA) en esta población, lo que genera un fenotipo muy frecuente de pacientes con DM1 asociado al síndrome metabólico (SM).

En el estudio *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) los pacientes con O presentaban DSL e HTA, y el mejor control glucémico sólo mejoraba la DSL si el paciente no aumentaba de peso. Estas observaciones iniciales y nuevos estudios de prevalencia de SM en DM1 generaron la necesidad de complementar la IT con otro tipo de fármacos para mejorar el control metabólico/glucémico y neutralizar el SM asociado. El primer fármaco aceptado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para asociarse a insulina en DM1 fue pramlintida (PRL) (la primera incretina utilizada terapéuticamente) que se inyecta pre-prandialmente junto con el bolo de insulina. Su utilización (2% de los DM1 en el estudio T1D Exchange, T1DE) se asoció con menores hiperglucemias postprandiales, disminución de dosis en los bolos de insulina, no incremento de peso y descenso de 0,5% en la A1c frente a placebo. Sin embargo la necesidad de aplicar varias inyecciones prandiales diarias, su costo y eventos gastrointestinales fue dejando de lado su utilización.

Los siguientes fármacos que se asociaron a la IT no cuentan con aprobación oficial (salvo algunos ISGLT-2) y los resultados surgen de protocolos de investigación prospectivos o bien observaciones de la vida real. La metformina (M) (utilizada por el 6% de los DM1 en el T1DE) se asoció con disminución significativa de peso, de dosis de insulina y de A1c (aunque no significativo). En el estudio REMOVAL se

concluyó que aunque M redujo peso, dosis de insulina y LDL colesterol, no mejoró el control glucémico en pacientes adultos con DM1 de larga evolución, aunque podría jugar un rol pequeño en la prevención de eventos cardiovasculares. Los tres IDPP-4 más conocidos se utilizaron por <1% en el T1DE, sin cambios significativos en control metabólico y muy discreto impacto en el peso. Los AGLP-1 empleados por el 6% de los DM1 en el T1DE, si bien demostraron tanto con dosis de 1,2 y 1,8 mg/día disminución significativa de dosis de insulina y de peso, no redujeron los eventos hipoglucémicos, no mejoraron la secreción de hormonas contrinsulares ni la respuesta clínica a hipoglucemias, generando por otra parte un porcentaje importante de eventos gastrointestinales.

Finalmente los ISGLT-1 e ISGLT duales se evaluaron en pacientes con DM1. Por su particular mecanismo de acción (dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina) ofrecen una alternativa complementaria muy interesante y generan disminución de peso, de hipoglucemias de dosis total de insulina, de variabilidad glucémica y de A1c (empagliflozina, en ocho semanas, generó versus placebo una reducción de -0,4% en A1c, 36 mg/dl en el promedio de glucemias del monitoreo, 2,7 Kg y 33 ml/m del filtrado glomerular en pacientes con >135 ml/m en el inicio del estudio). A tal punto convincentes que ya se aprobó en la *European Medicines Agency* (EMA) el uso de dapagliflozina en DM1. Es importante advertir los efectos colaterales como infecciones urinarias y genitales, sobre todo en mujeres. El mayor riesgo para el uso de este tipo de medicación radica en la incidencia de cetoacidosis diabética aumentada. Es necesario indicar a los pacientes que no deben reducir la dosis de insulina sin consultar, e identificar aquellos con mayor riesgo de padecer esta complicación. La sotagliflozina es un ISGLT-1 y 2; tiene un efecto intestinal adicional lo cual potencia su acción sobre todo en glucemias postprandiales y menor variabilidad. Sin embargo está en duda si se empleará dado que el estudio con sotagliflozina se interrumpió en DM1 por la mayor incidencia de cetoacidosis.

Concluimos que si bien la insulina es la medicación necesaria y adecuada para pacientes con DM1, la presencia de hipoglucemias, aumento de peso y mayor prevalencia de SM en estos pacientes indica la necesidad de complementar dicho tratamiento con otros fármacos. Hasta el momento los únicos autorizados son pramlintida y dapagliflozina. El seguimiento de varios estudios en marcha probablemente aclarará el rol principalmente de los AGLP-1 e ISGLT-2 en pacientes con DM1.

BIBLIOGRAFÍA

- Bode BW, et al. Adjunctive therapy for type 1 diabetes. *Endocr Pract* 2016; 22 (2).
- Miller KM, Foster NC, Beck RW, et al. Current state of type 1 diabetes treatment in the U.S.: updated data from the T1D Exchange clinic registry. *Diabetes Care* 2015; 38:971-978.
- National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>.
- Standl E, et al. Metformin in type 1 diabetes. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2017; Vol 5, Issue 8: 567-569.

Tratamiento de la obesidad en diabetes mellitus tipo 1

Dra. Carla Musso

El aumento de la prevalencia de obesidad en diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es alarmante y se asocia a insulinoresistencia semejante a lo observado en DM2, lo cual generó considerarla "diabetes doble". Actualmente el 50% de los pacientes con DM1 tiene sobrepeso u obesidad. También la asociación con obesidad ha generado el desarrollo de dislipemia y complicaciones macrovasculares. Las comorbilidades asociadas a la obesidad reducen los beneficios del buen control metabólico, razón por la cual es importante el objetivo del normopeso. El estado proinflamatorio crónico y sostenido de la obesidad se asocia con enfermedad cardiovascular.

Las estrategias a implementar incluyen el plan de alimentación reducido en calorías, bajo en hidratos de carbono e índice glucémico, y elevado en fibras y proteínas magras. La actividad física aeróbica y anaeróbica debe indicarse para mantener la masa muscular. Es importante realizar ajustes de dosis de insulina durante el descenso de peso.

Debe considerarse medicación específica para el manejo de la obesidad y en caso de no lograr los objetivos es adecuado sugerir la cirugía metabólica. La medicación utilizada con resultados variables ha sido metformina, los agonistas del receptor de GLP-1, pramlintida e inhibidores de SGLT-2, si bien la implementación de las mismas aún no ha sido aprobada en DM1 por la *Food and Drug Administration* (FDA).