

Utilidad de los nuevos tratamientos para DM2 en PPP y EA

E. Sacanella

**U. Geriatria - Servicio Med. Interna
Hospital Clínic Barcelona**

DM2 en MI. Estudio DICAMI.

- Edad avanzada
- Variable tiempo de evolución de la DM

Anciano sano:

- Independencia ABVD
- Buen estado cognitivo
- Baja comorbilidad
- Pocas complicaciones crónicas
- Expectativa vida > 10 a

Anciano Frágil:

- Dependencia ABVD
- Mal estado cognitivo
- Alta comorbilidad
- Muchas complicaciones crónicas
- Expectativa vida >3-5 a

- Población heterogénea

Objetivos control

- Expectativa de vida >10 años
- Independencia ABVD
- Buen estado cognitivo
- Complicaciones crónicas y comorbilidad ↓



**Prevenir
complicaciones micro
y macrovasculares**

| Objetivos de control |
|-------------------------------|
| PA < 130/80 |
| LDL < 100; HDL > 40; TG < 150 |
| Hb A1C < 7% |
| AAS |
| Educación diabética |
| Screening periódico |

Objetivos control

- Expectativa de vida <3-5 años
- Dependencia ABVD
- Deterioro cognitivo
- Complicaciones crónicas y comorbilidad ↑



**Prevenir
hipoglicemias e
hiperglicemias
sintomáticas**

Objetivos de control

PA <140/80 y reevaluar

LDL <100; HDL >40; TG <150

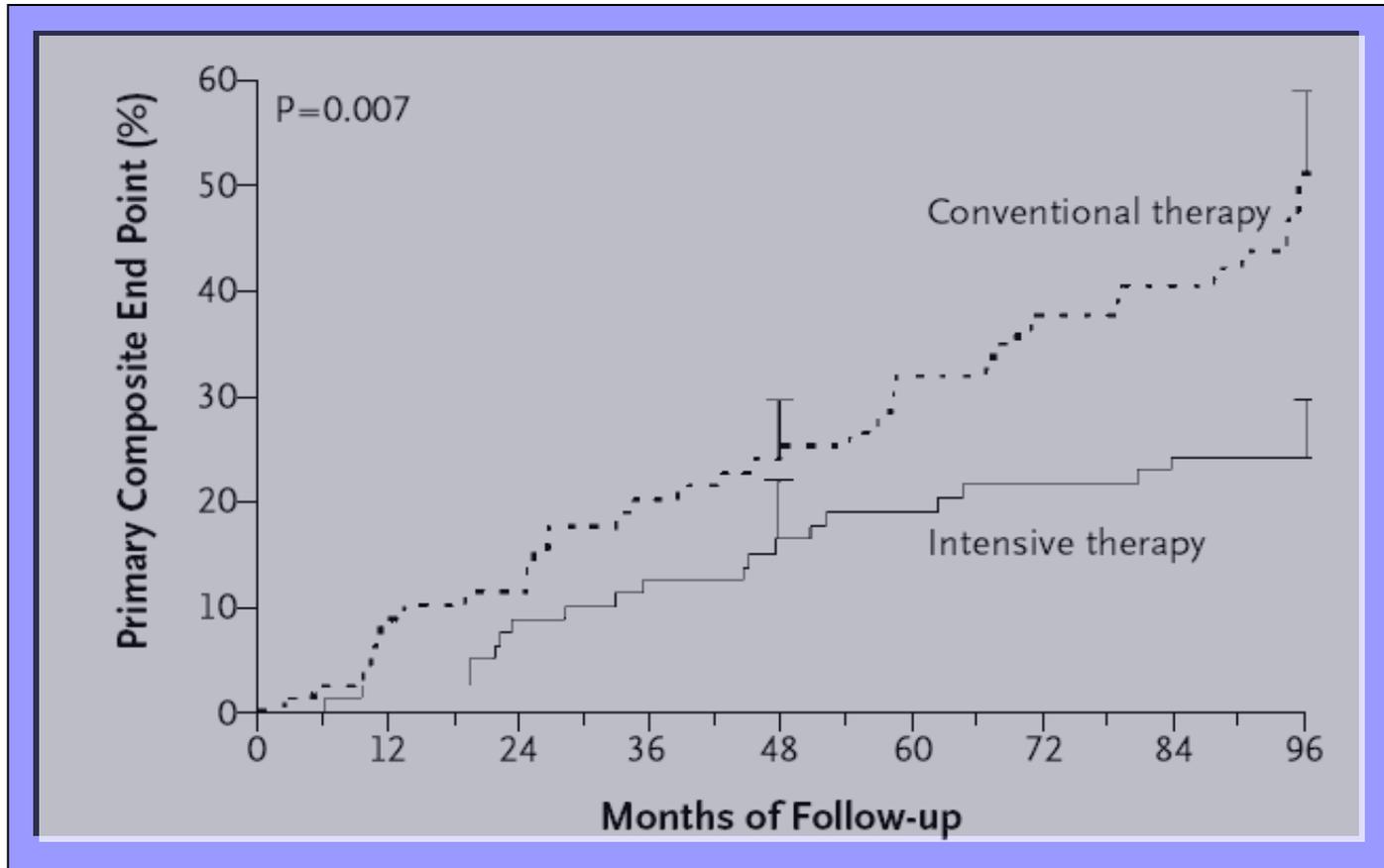
Evitar control estricto glicemia (Hb A1C \approx 8%)

AAS

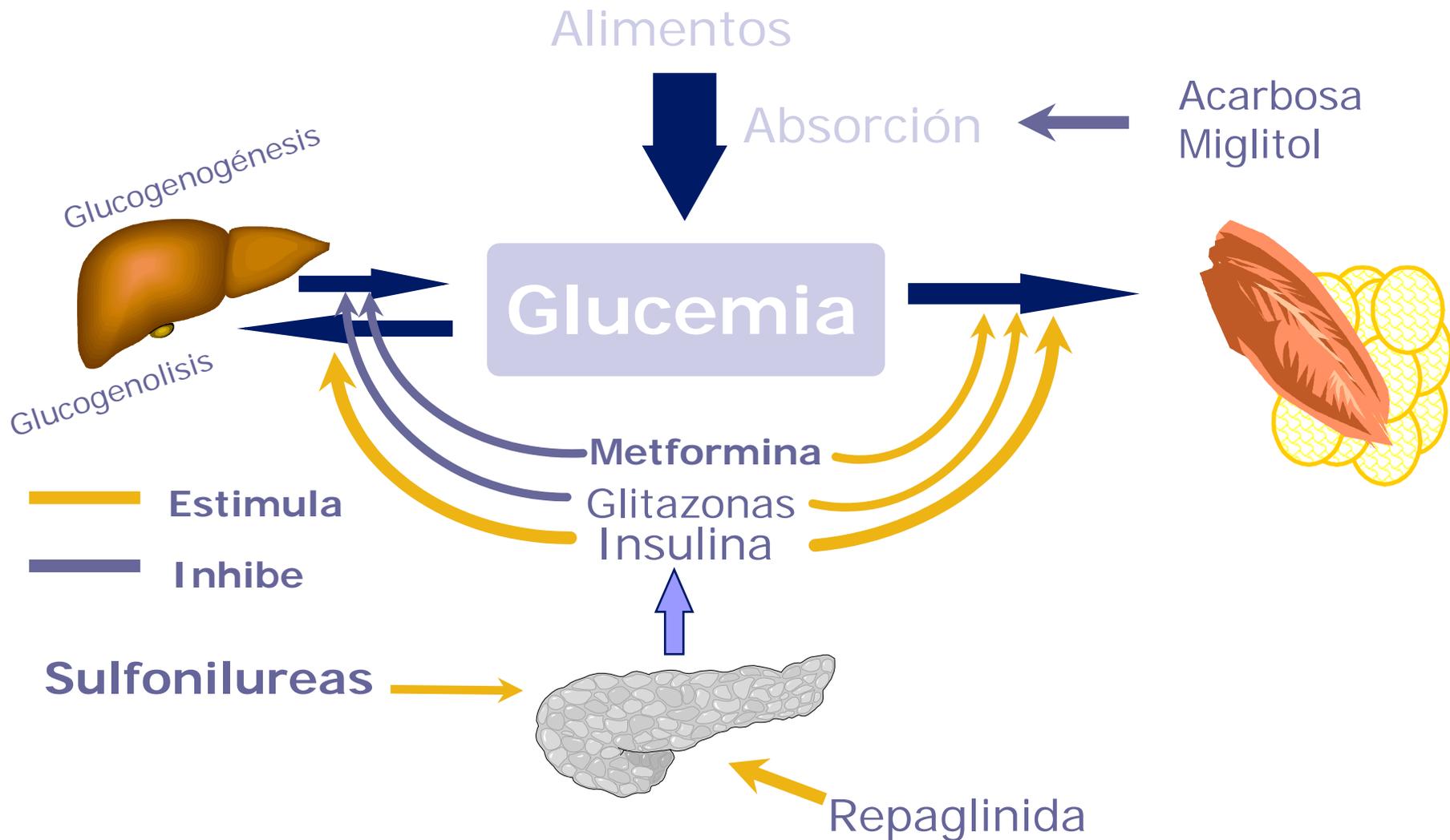
Síndromes geriátricos (depresión y caídas)

Evaluar adherencia al tratamiento

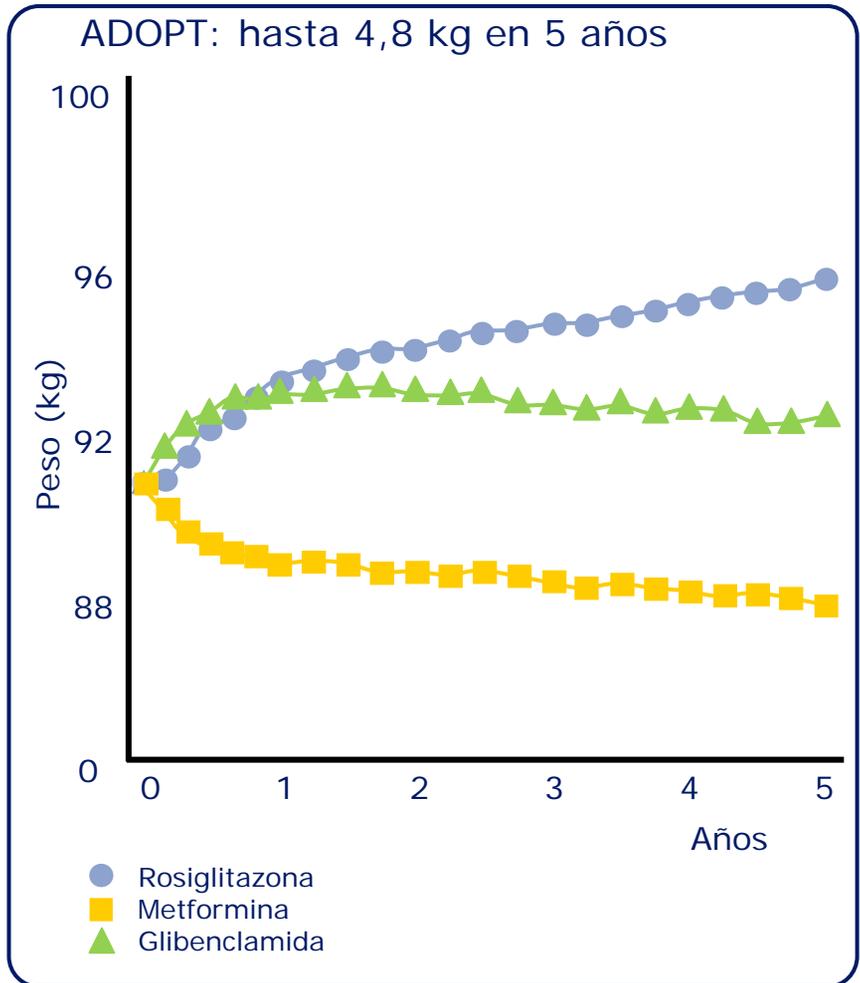
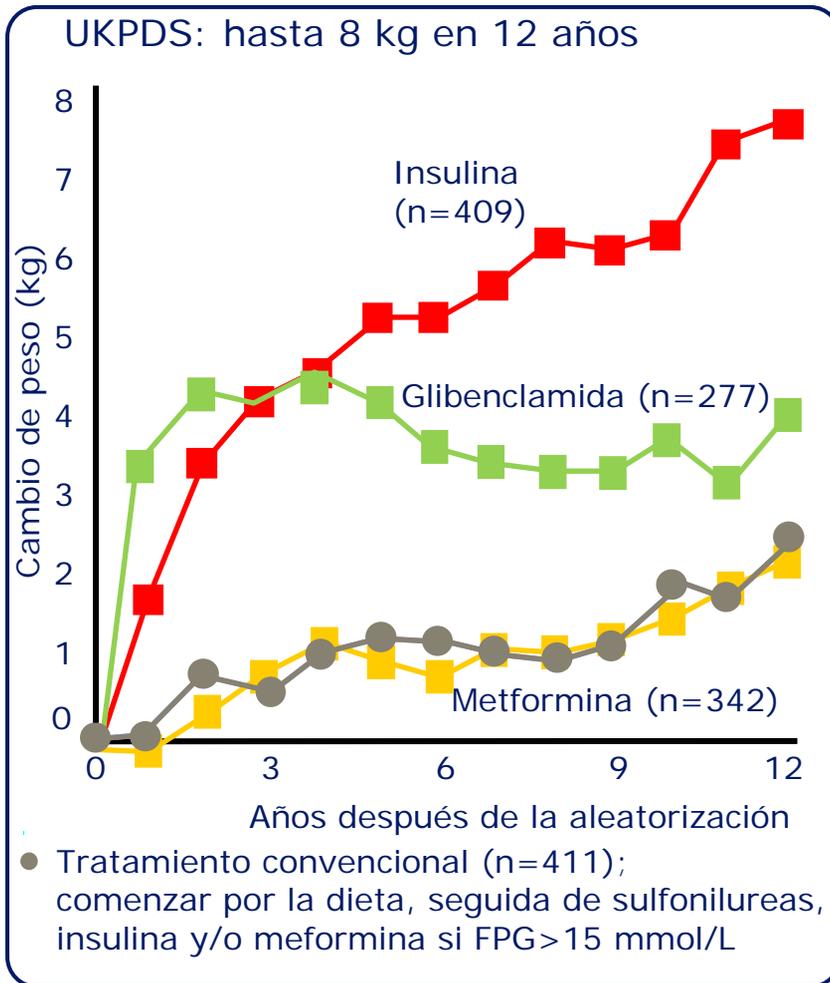
Intervención multifactorial en pacientes con DM2 (STENO-2)



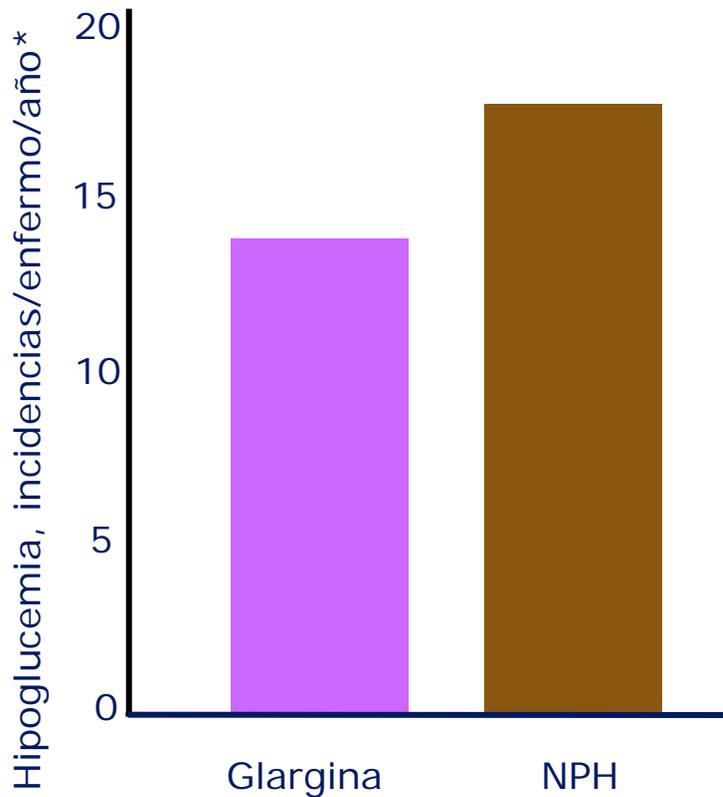
Fármacos útiles en DM2



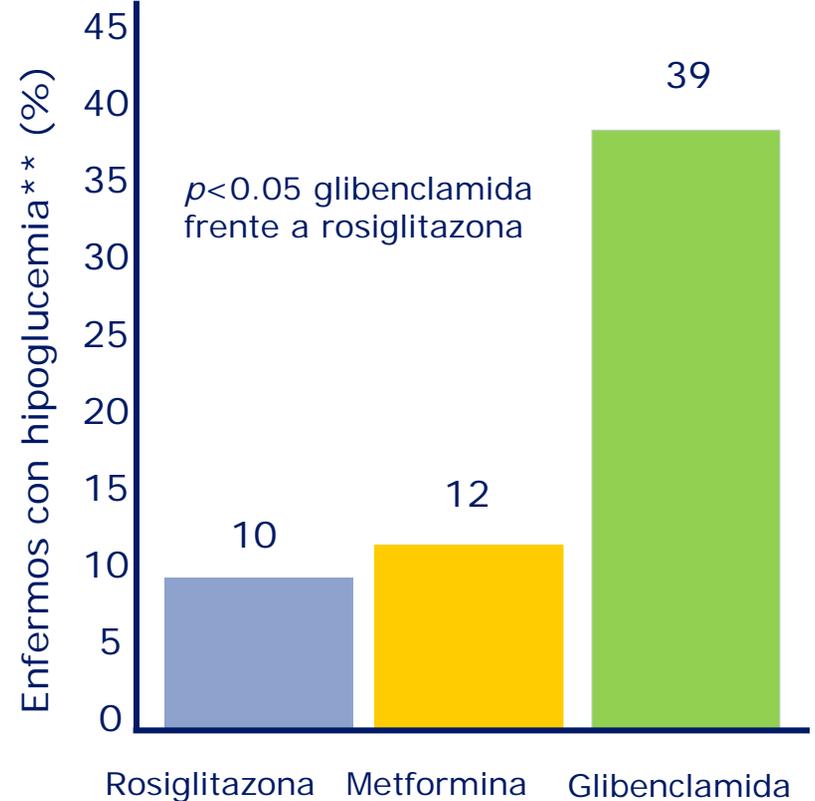
La mayoría de las terapias producen un aumento de peso a lo largo del tiempo



Los tratamientos actuales incrementan el riesgo de hipoglucemia



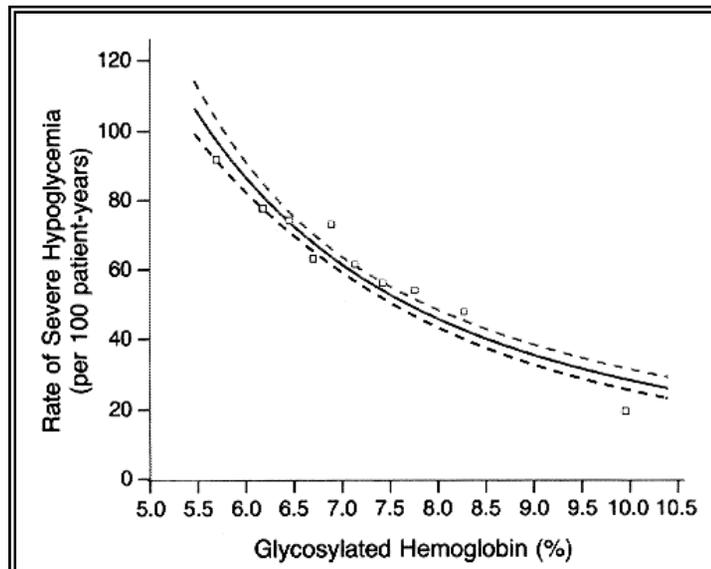
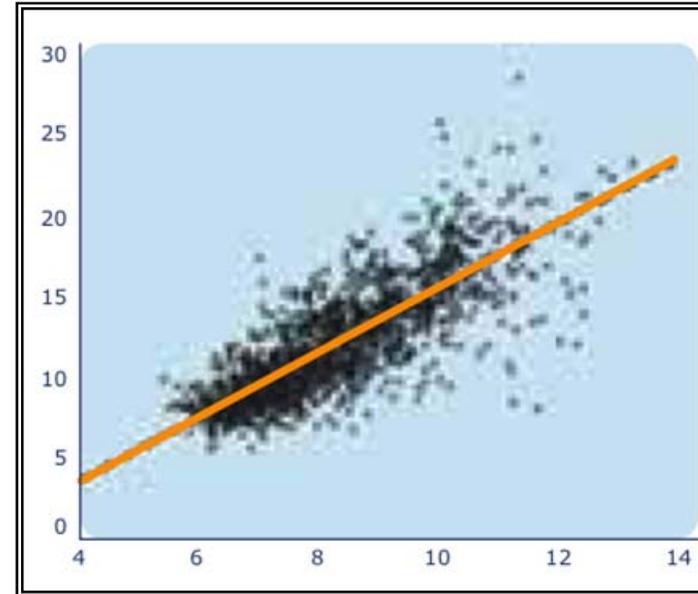
*Todos los episodios de la hipoglucemia sintomática



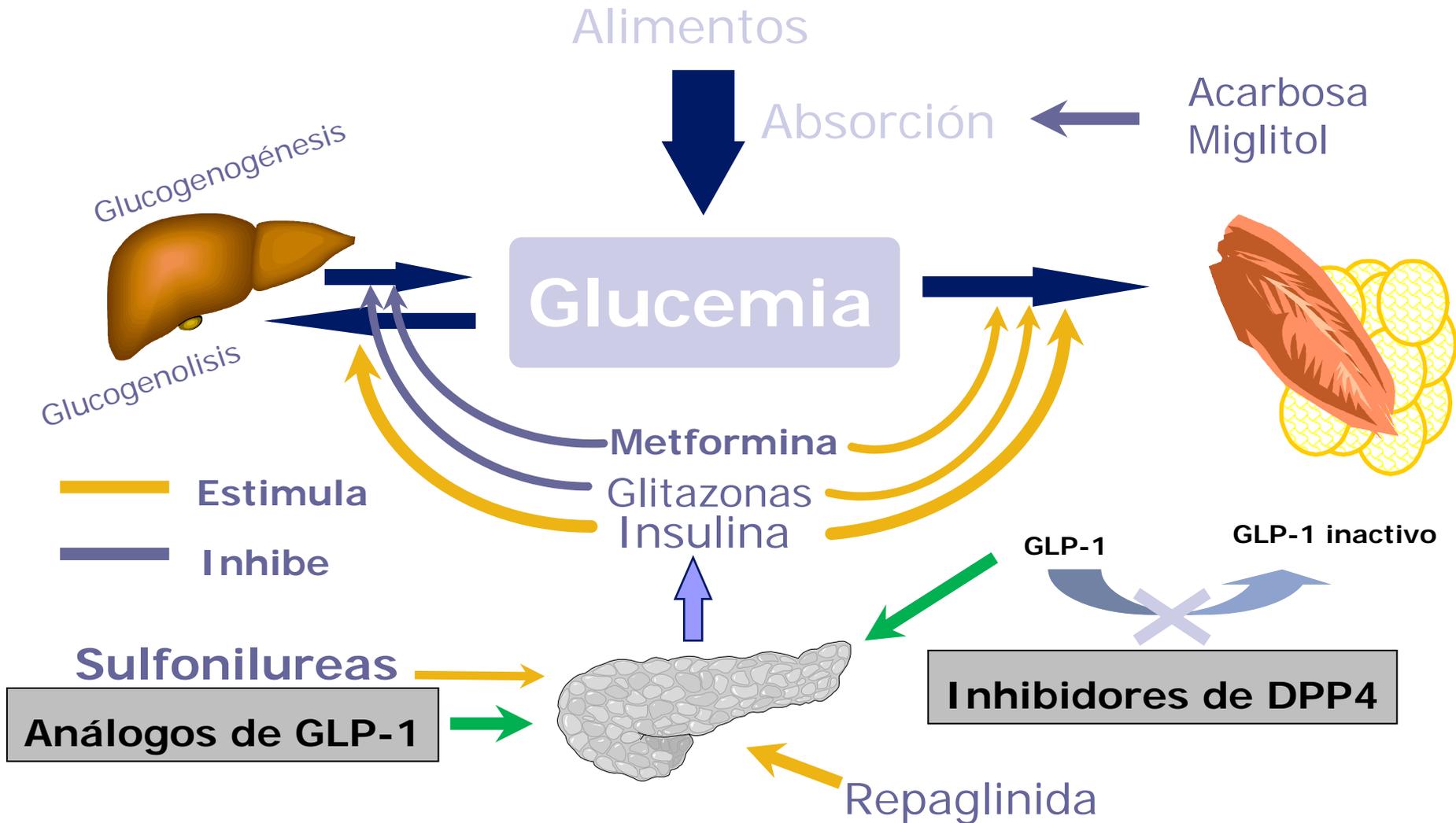
** Enfermos con hipoglucemia auto reportada (sin confirmar)

Control Glucémico: Hb glicada

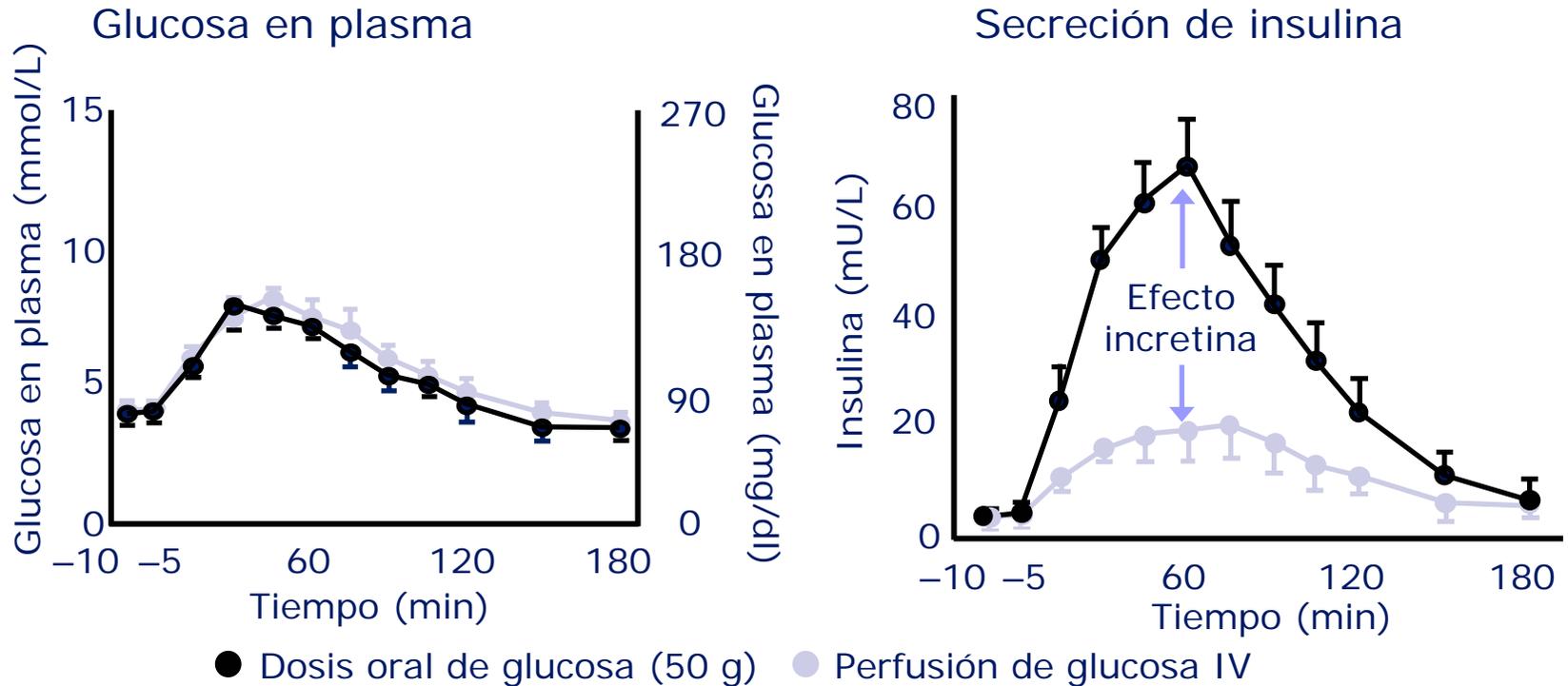
| Hb A1C (%) | Glicemia (mg/dL) | Glicemia (mmol/L) |
|------------|------------------|-------------------|
| 6 | 126 | 7,0 |
| 7 | 154 | 8,6 |
| 8 | 183 | 10,2 |
| 9 | 212 | 11,8 |
| 10 | 240 | 13,4 |
| 11 | 269 | 14,9 |
| 12 | 298 | 16,5 |



Fármacos útiles en DM2



Efecto incretina: secreción de insulina

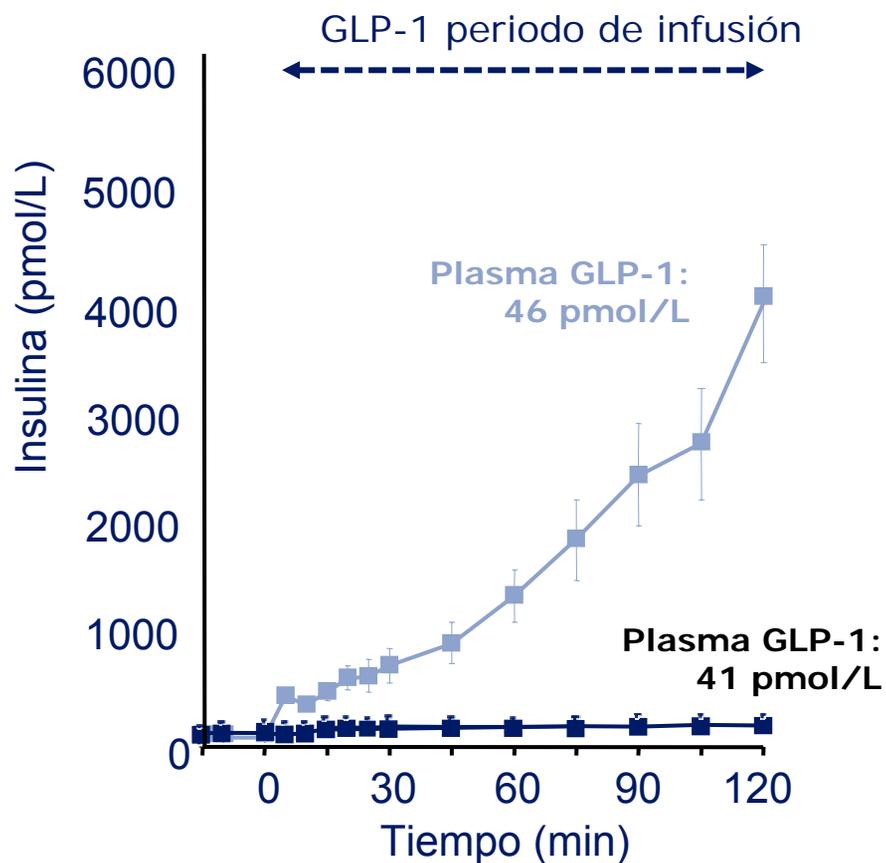


- La respuesta a la insulina es mayor después de la toma de glucosa oral que de glucosa IV, a pesar de que la concentración de glucosa en plasma sea similar

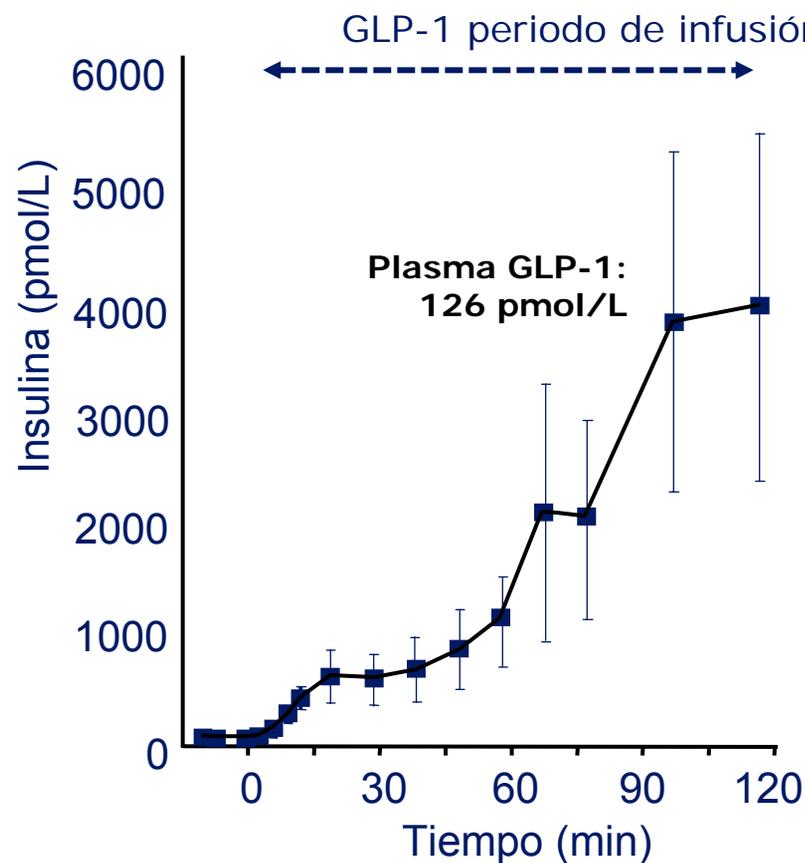
Incretinas

- Cuales son:
 - **GIP** (*Glucose-dependent insulinotropic polypeptide*)
 - **GLP-1** (*Glucagon like peptide-1*)
- Donde se sintetizan:
 - **GIP**: intestino delgado (duodeno)
 - **GLP-1**: células L (ileon distal, resto intestino), células α páncreas etc)
- Glúcidos y lípidos absorbibles estimulan secreción
- **Metabolizados por DPP-4**
- **Efecto incretina en DM2**
 - Poca variación en la producción de GLP-1 y/o GIP
 - Escasa secreción de insulina en respuesta a incretinas (GIP)

Niveles fisiológicos de GLP-1¹ (15 mM clamp hiperglucémico)



Niveles farmacológicos de GLP-1² (15 mM clamp hiperglucémico)



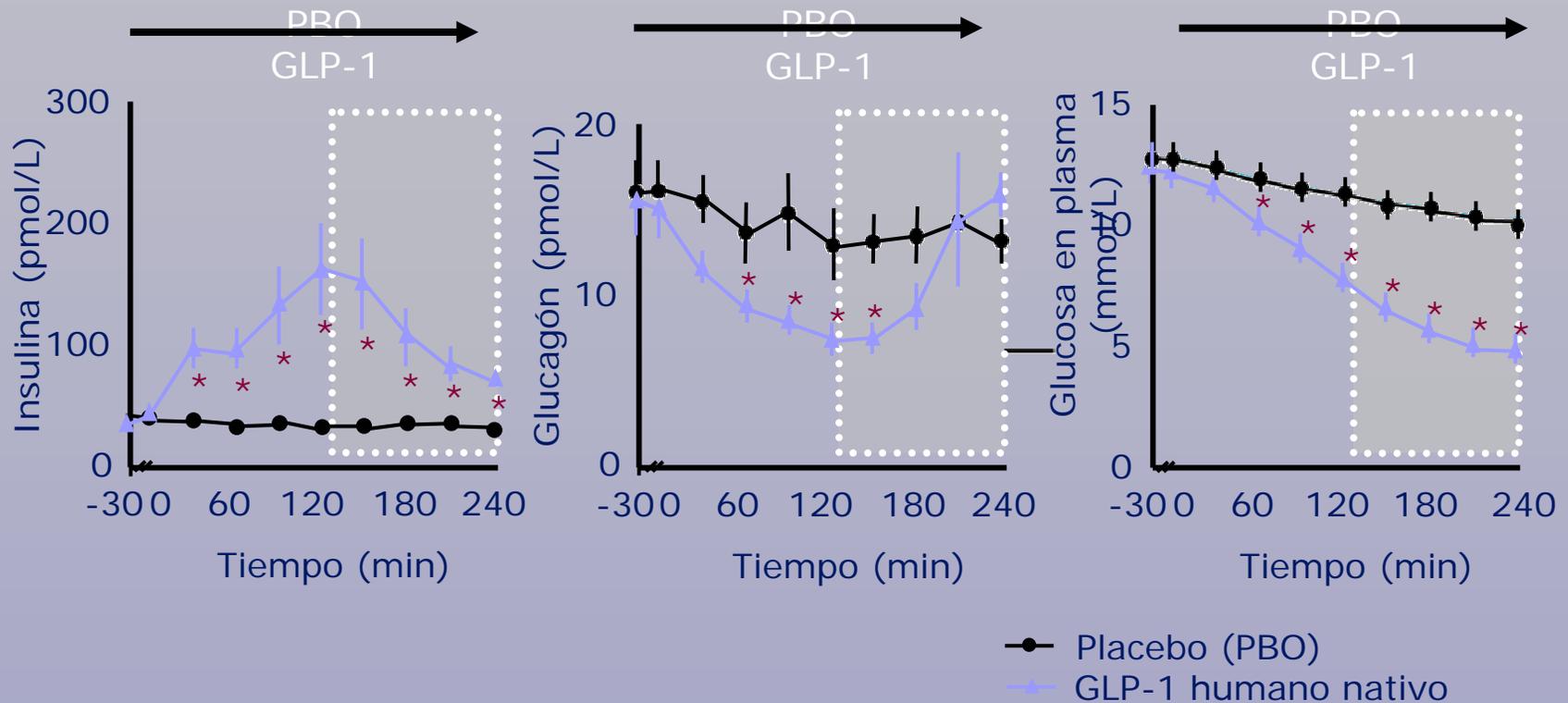
1. Højberg *et al. Diabetologia* 2008 [Epub ahead of print].

2. Vilsbøll *et al. Diabetologia* 2002;45:1111–9.

—■— Sanos

—■— Diabetes tipo 2

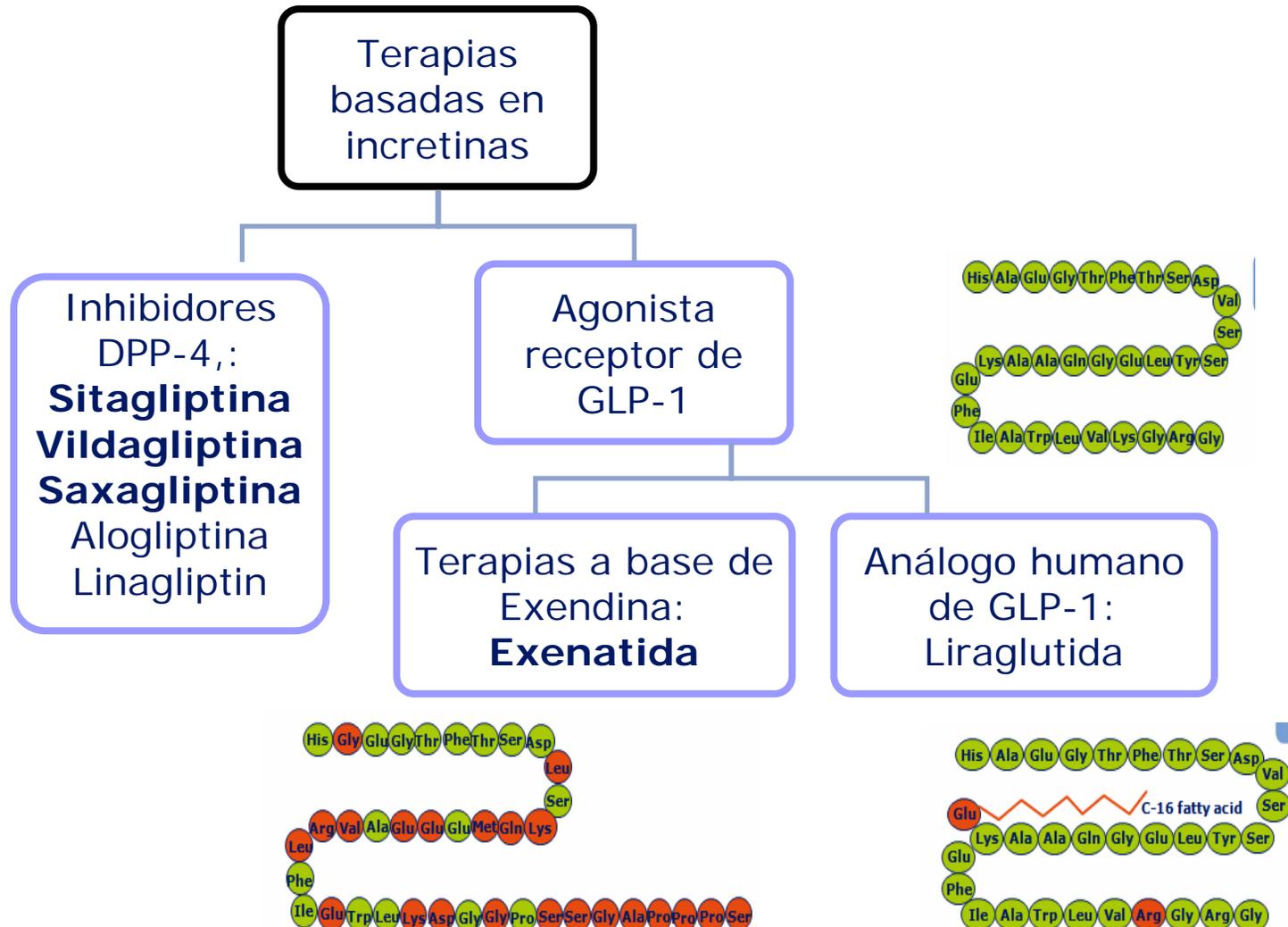
Efecto GLP-1 sobre la secreción de insulina, glucagón, y glucemia



Media (SE); n=10; * $p < 0.05$.

Nauck et al. *Diabetologia* 1993;36:741-4

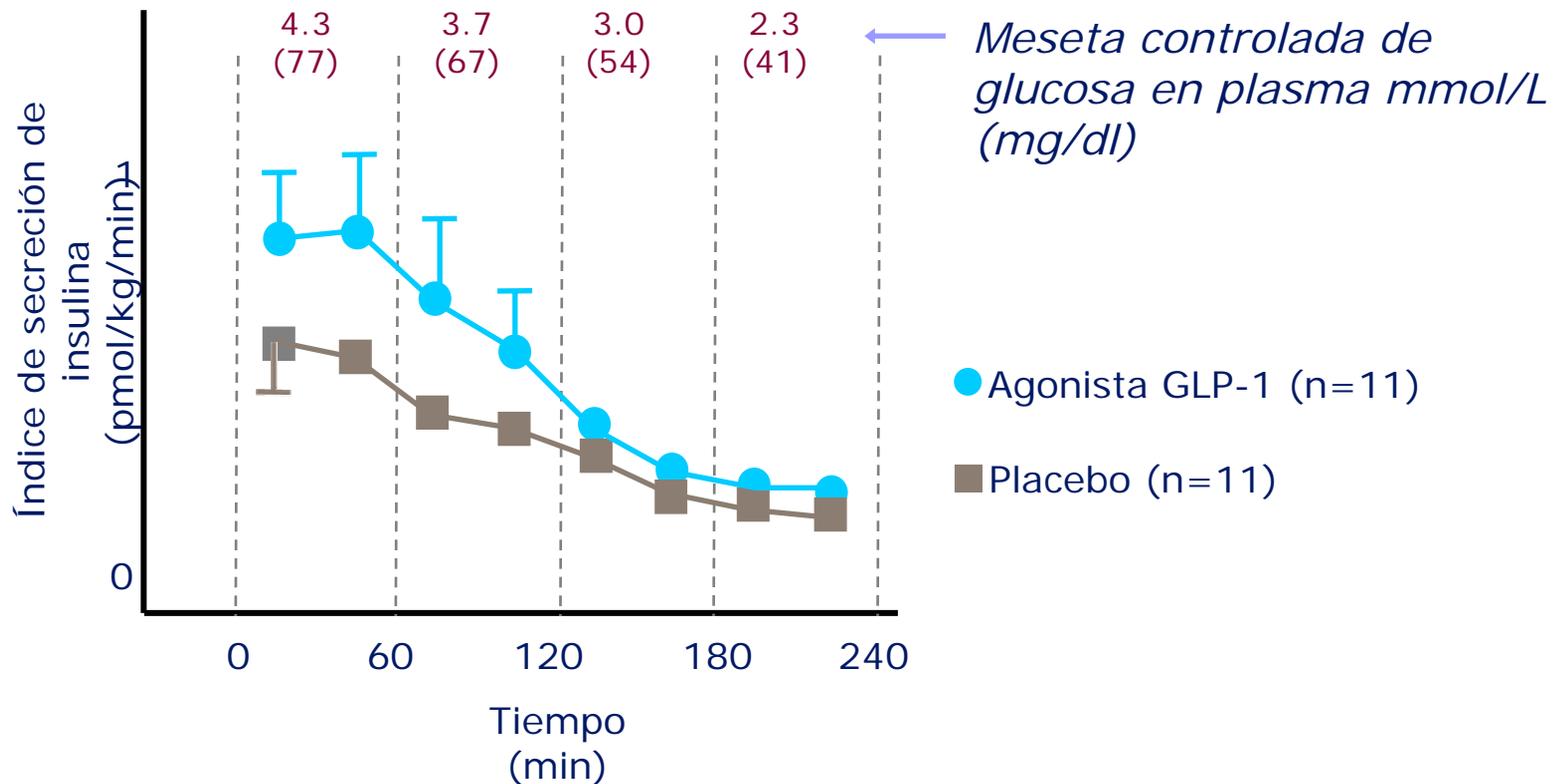
Familia de terapias basadas en incretinas



Terapia basada en incretinas

| | Agonistas GLP-1 (Exenatide/Liraglutide) | Inhibidores DPP-4 (Sitagliptina, Vildagliptina, Saxagliptina) |
|--------------------------|--|--|
| Vía admón | sbc | oral |
| Frecuencia | 12 - 24h | 12 - 24h |
| Eliminación | renal (FG<30) | (Si;Vi) (Re); Sa (Re+Hep) |
| Hipoglicemia | Infrecuente (SU!) | infrecuente |
| HbA1C | -[0,4 - 1,5] vs - [0,6 - 1,8] | - [0,5 – 1,2] |
| Ef. pleiotrópicos | +++ | + |
| Efectos 2arios | Gastrointestinales (pancreatitis) (CMT?) | Infecciones respiratorias altas y urinarias |

Agonistas GLP-1 no induce la secreción de insulina con niveles bajos de glucosa



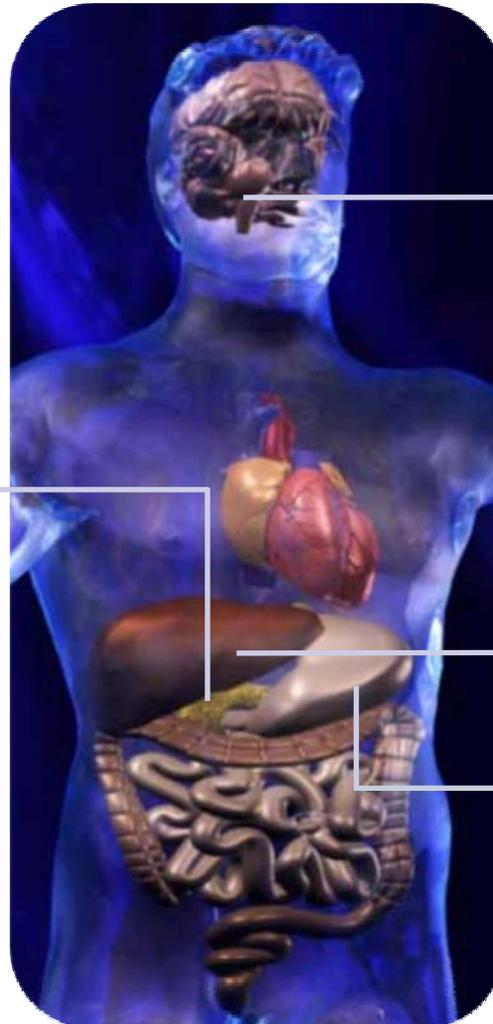
Los datos son un media±SEM.

Nauck *et al. Diabetes* 2003;52(Supl. 1):A128

Efectos pleiotrópicos de los agonistas de GLP-1

Páncreas

- ↑ Secreción de insulina (glucosa-dependiente) y sensibilidad de la célula beta
- ↑ Síntesis de insulina
- ↓ Secreción de glucagon (glucosa-dependiente)
- ↑ Masa células beta*



SNC

- ↓ Ingesta calórica*

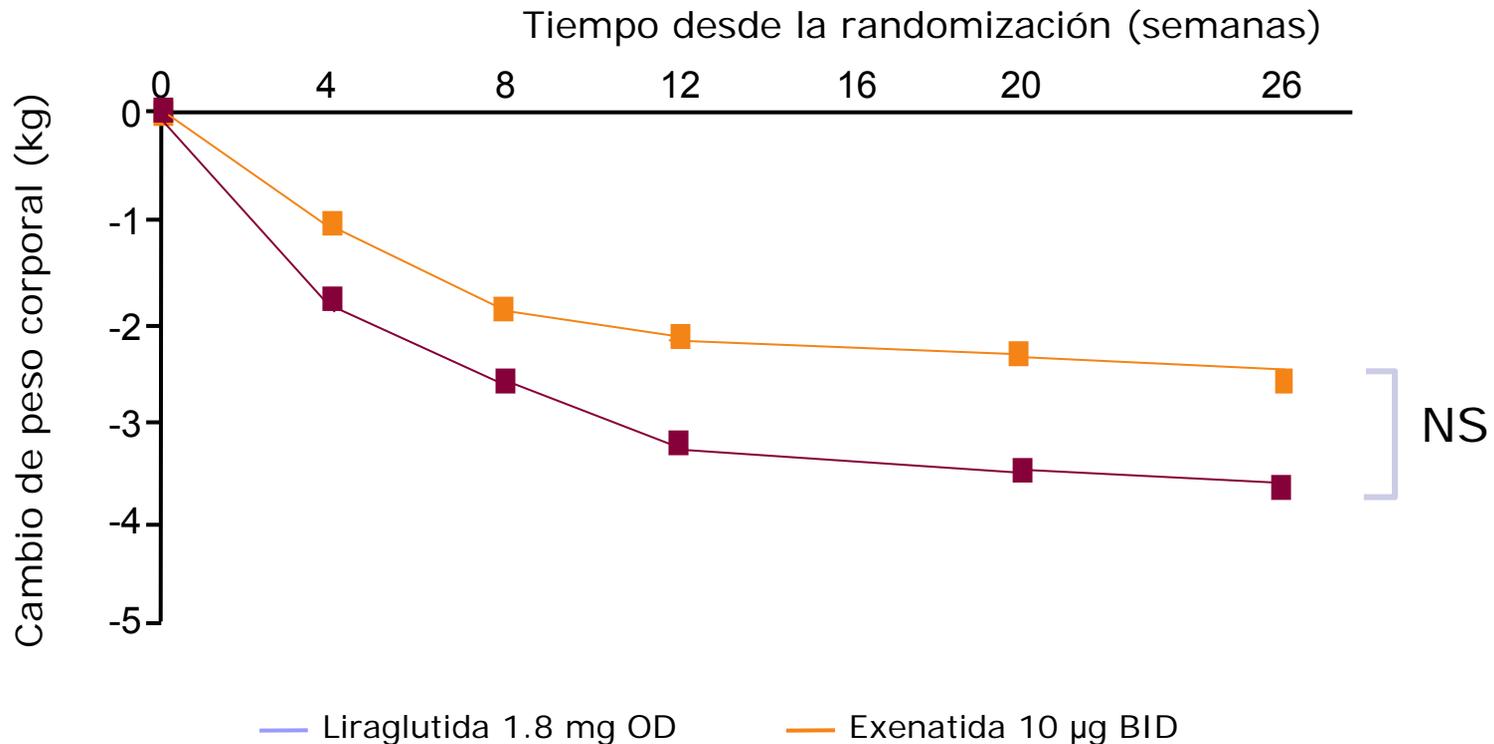
Hígado

- ↓ Liberación de glucosa

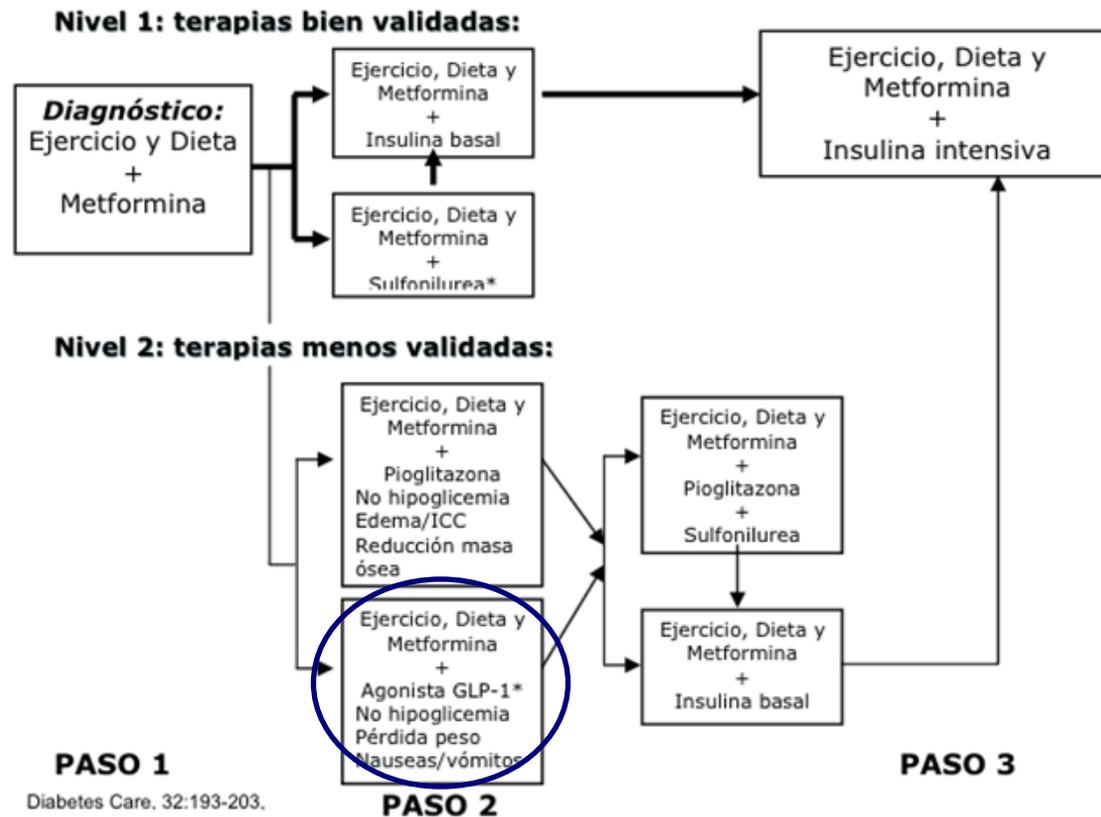
Gastrointestinal

- ↓ Motilidad disminuida

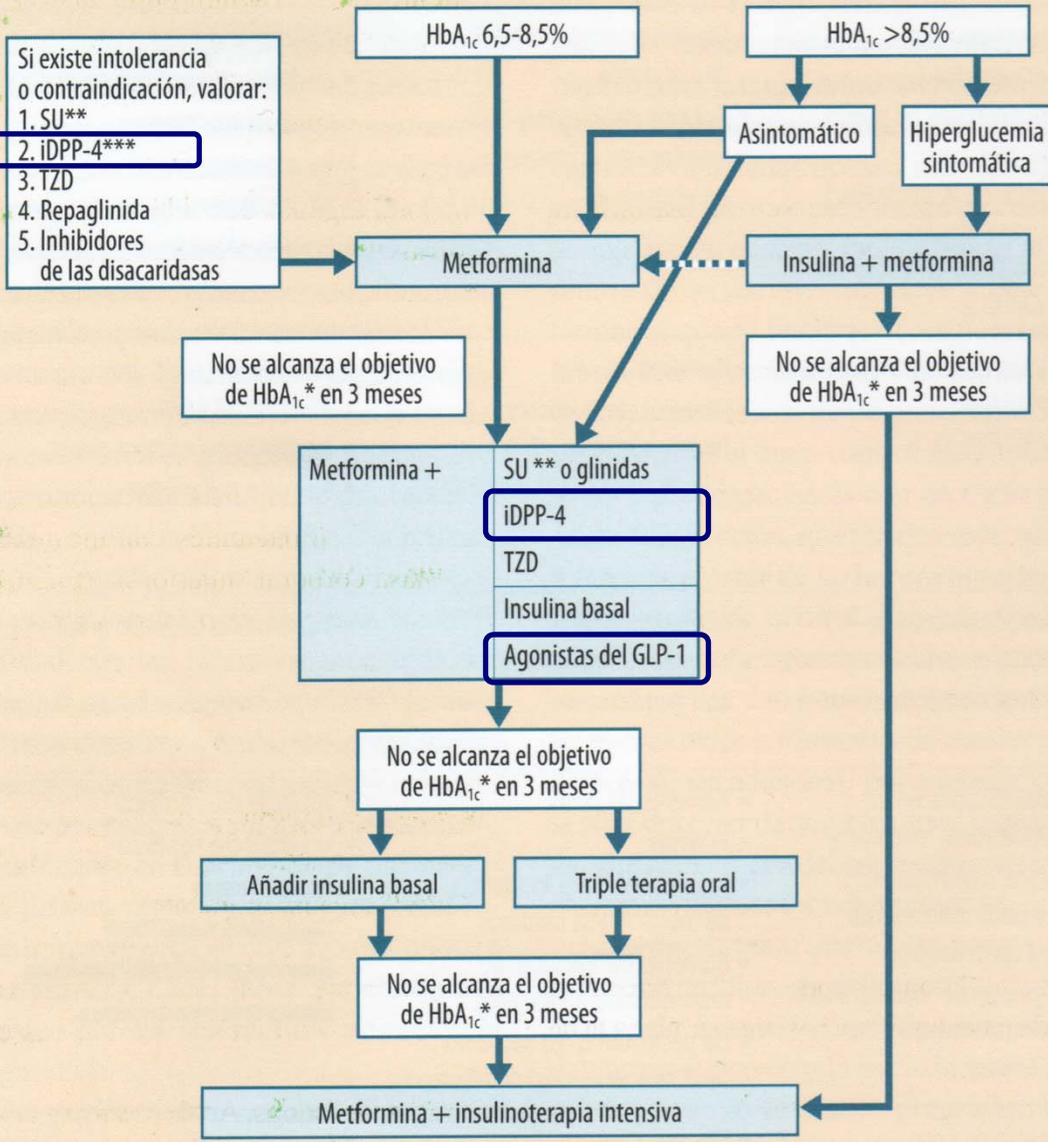
Pérdida de peso en pacientes tratados con agonistas GLP-1 + metformina



Algoritmo de tratamiento para la DM 2. Adaptado del consenso ADA/EASD.



Modificaciones del estilo de vida
(terapia nutricional y ejercicio)



SED (2010)

Agonistas GLP-1 en ancianos

1.- Exenatide: Ensayo AMIGO (52-60 años)

- 282 pacientes \geq 65 a
 - 170 pacientes \geq 70 a
 - Riesgos:
 - pérdida de peso + acusada
 - hipoglicemia rara (+ frecuente si doble/triple tto)
- No diferencias en seguridad y/o eficacia**

2.- Liraglutide: LEAD 1-6 (18-80^a) edad media: 53-58^a

- LEAD 1: edad/sexo/IMC: no afecta eficacia
- Descenso HbA1C: similar en jóvenes y viejos
- Riesgos: en mayores 70 años
 - efectos adversos gastrointestinales
 - hipoglicemia rara (+ frecuente si doble/triple tto)

Inhibidores DPP- 4: Sitagliptina

- Mayoría estudios 54-57 a, No publicaciones en ancianos
 - No interacciones CYP/CYP3A4
 - Comunicaciones: sitagliptina en monoterapia
 - Mejoría Hb glicada, glucosa post y pre-prandial
 - Escasos efectos adversos y NO hipoglicemias } 206 pac ≥ 65^a (24 sem)
 - Mejoría HbA1C y FPG jóvenes = viejos
 - Bien tolerada; I. renal leve-mod
- } 126 pac ≥ 65
- ^a
- (40 sem)
- Ensayos clínicos en marcha
 - Fase II (NCT00451113): fin dic-2011
 - Fase III (NCT01189890): fin Sept-2013 (*sitagliptina vs glimepiride*)

Inhibidores DPP- 4: Vildagliptina

- El más estudiado en ancianos
- Eliminación renal (85%) y digestiva (15%)
- No dar si FG < 50 ml/min
- **Estudio 1:** 374 pac $\geq 65^a$ (Em:70 a):
 - mejoría HbA1C y FPG similar a jóvenes
 - Hipoglicemia baja (0,8%); AE algo más frecuentes
- **Estudio 2:** 335 pac “naives” $\geq 65^a$ (65-93) (vilda vs met)
 - mejoría HbA1C similar a jóvenes
 - bien tolerada (GI)
- **Estudio 3:** pacientes > 75 años
- Hipoglicemias: met+glime vs vilda+met 10:1

Inhibidores DPP- 4: Saxagliptina

- **Eliminación renal**
- **Metabolización (CYP3A4)** : metabolito activo
- Puede afectarse su farmacocinética por inhibidores (ketoconazol) o inductores (dexametasona, carbamacepina, fenitoína) de CYP3A4
- **No se disponen datos específicos** de seguridad/eficacia **en ancianos**

Perfil PPP tributario de incretinas

- Regimen ambulatorio
- Obeso
- Varios factores riesgo vascular (PA)
- I renal leve-moderada
- Riesgo de hipoglicemias
- Mono vs terapia combinada

Conclusiones

- **Ventaja: buen perfil potencial para nuestros pacientes:**
 - Bajo riesgo de hipoglicemias
 - Reducción de peso
 - Efecto beneficioso sobre PA
- **Inconveniente: pocos datos sobre seguridad y eficacia específicamente en ancianos pluripatológicos**