

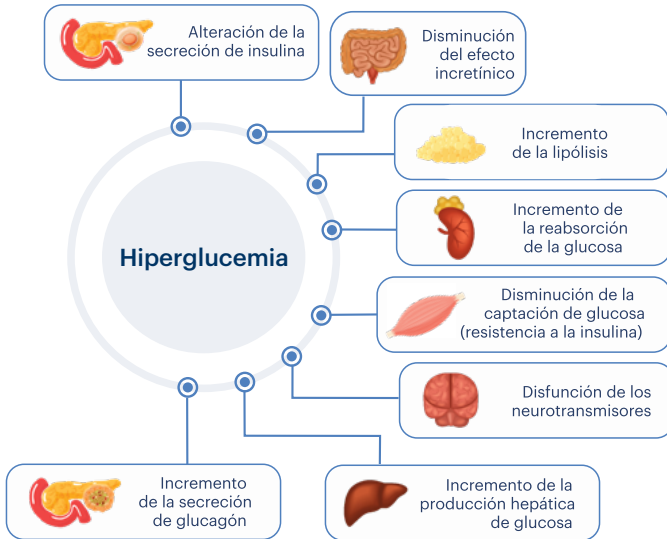
**Tratamiento  
combinado precoz  
de la hiperglucemia  
en las personas con  
DM2:**

**Beneficios de la  
triple terapia**



# Patogenia de la DM2

## Octeto ominoso de la diabetes<sup>1</sup>



La patogénesis de la diabetes implica que:

- **Ningún agente antidiabético por sí solo puede corregir todos los defectos fisiopatológicos** manifestados en la diabetes mellitus tipo 2.<sup>1,2</sup>
- A menudo se requieren **múltiples agentes para lograr un control glucémico óptimo.**<sup>1</sup>
- **Las terapias combinadas**, al tener diferentes mecanismos de acción, no sólo **tienen el potencial de complementar su acción**, sino que también pueden **poseer propiedades para contrarrestar respuestas compensatorias no deseadas.**<sup>2</sup>
- El **tratamiento debe individualizarse** en base a las **anomalías patogénicas conocidas.**<sup>1</sup>
- El **tratamiento debe iniciarse temprano en la historia natural de la DM2**, si se quiere **prevenir la insuficiencia progresiva de las células  $\beta$ .**<sup>1</sup>

## Recomendaciones asociadas al tratamiento sinérgico de la DM2

En el manejo de la diabetes, las principales guías clínicas recomiendan:



**Terapia combinada precoz**<sup>3,4</sup>



**Individualización de los objetivos terapéuticos**<sup>4</sup>



**Evitar la inercia terapéutica**<sup>3</sup>



**Alcanzar y mantener los objetivos terapéuticos**<sup>5</sup>



**Intensificar precozmente**<sup>4</sup>

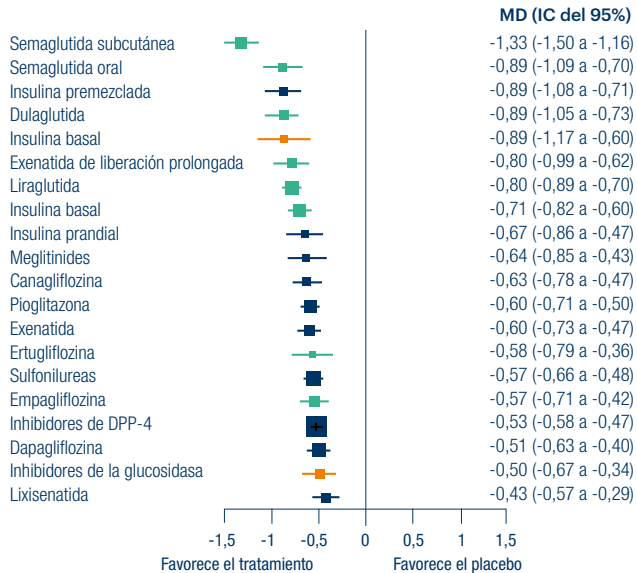


**Evitar las hipoglucemias y minimizar la ganancia ponderal**<sup>3-5</sup>

- Sin embargo, a pesar de la disponibilidad de diversas opciones de tratamiento, **lograr y mantener el control glucémico sigue siendo un desafío para muchos pacientes, y una proporción importante no logra alcanzar los niveles objetivo de HbA1c.**<sup>6</sup>

# Comparativa de eficacia entre ADOs en el control glucémico del paciente DM2

## Cambio en el nivel de HbA1c en pacientes con tratamiento base de metformina\*7



- No se observan diferencias en la reducción de la hemoglobina glicosilada entre clases terapéuticas o ADOs añadidos a metformina<sup>7</sup>
- Se recomienda la adición de una doble, triple hasta cuádruple terapia antes de insulinar para mantener al paciente DM2 en objetivos y con un control adecuado<sup>3</sup>

\*La duración media de los ensayos incluidos en el metaanálisis fue de 26 semanas.

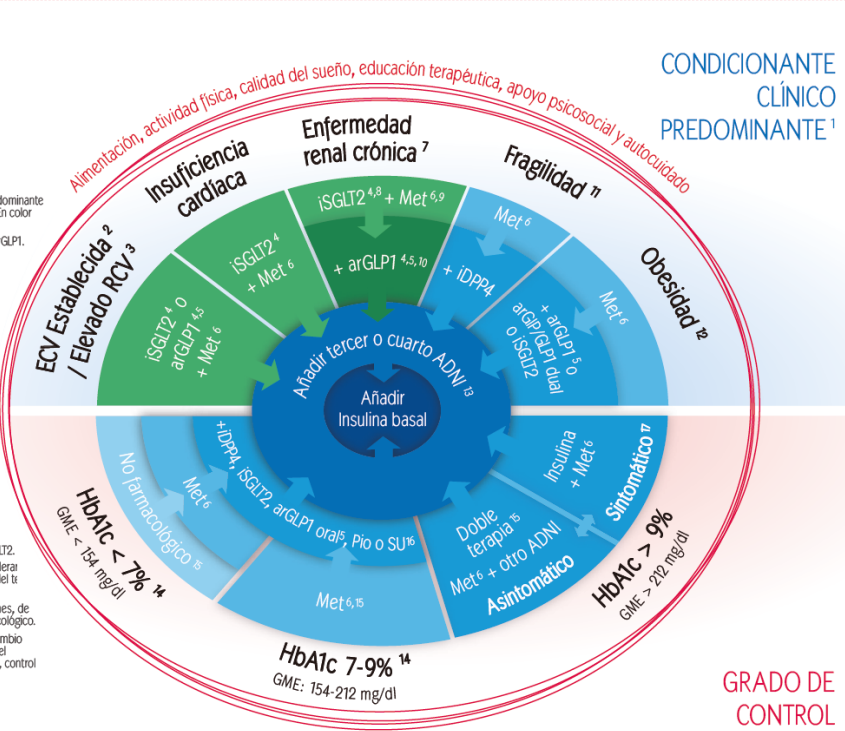
HbA1c: Hemoglobina glicosilada. RCV: Riesgo cardiovascular. ADOs: antidiabéticos orales.

## ALGORITMO DE TRATAMIENTO DE LA DM2 | redGDPS 2023<sup>† 5</sup>

1. La elección del fármaco según el condicionante clínico predominante prevalece sobre la elección respecto a los valores de HbA1c. En color verde opciones con evidencias en reducción de eventos.
2. Si antecedentes de ictus, preferiblemente pioglitazona o arGLP1.
3. Se considera elevado RCV si  $\geq 3$  FRCV: Obesidad, HTA, hipercolesterolemia; tabaquismo, albuminuria, FG < 60 ml/min o antecedentes familiares de ECV precoz.
4. iSGLT2 y/o arGLP1 con evidencias en reducción de eventos.
5. Actualmente en España, los arGLP1 solamente están financiados si IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> al inicio del tratamiento.
6. Titular la dosis de Metformina para mejorar la tolerancia digestiva.
7. Si FG < 15 ml/min preferible iDPP4, repaglinida o pioglitazona.
8. Cana, Dapa o Empagliflozina si FG  $\geq 20$  ml/min.
9. Reducir dosis metformina a la mitad si FG < 45 ml/min y suspender si FG < 30 ml/min.
10. Liraglutida, Dulaglutida y Semaglutida se pueden prescribir si FG  $\geq 15$  ml/min.
11. Se recomienda desintensificar o simplificar los regímenes terapéuticos complejos. En pacientes con ECV, elevado RCV, IC o ERC utilizar iSGLT2 o arGLP1, si no hay contraindicación.
12. Si IMC > 35 kg/m<sup>2</sup> de elección arGLP1 y considerar cirugía bariátrica. Si esteatosis hepática pioglitazona, arGLP1 y/o iSGLT2.
13. No asociar iDPP4 con arGLP1 ni SU con repaglinida. Considerar perfil del paciente y su función renal a la hora de la elección del 4º fármaco.
14. Considerar un objetivo de HbA1c < 6,5% en pacientes jóvenes, de reciente diagnóstico, en monoterapia o tratamiento no farmacológico.
15. Reevaluar HbA1c a los 3 meses tras inicio o después de cambio terapéutico. Intensificar tratamiento en caso de no conseguir el objetivo personalizado. Cuando se ha conseguido el objetivo, control de HbA1c cada 6 meses.
16. Gliclazida o gimepirida son las de elección.
17. Clínica cardinal: poluria, polidipsia y pérdida de peso.

### ABREVIATURAS:

ADNI: antidiabético no insulínico; arGP: análogo de los receptores del polipéptido insulínotropico; arGLP1: análogo de los receptores del péptido similar al glucagón; CAC: cociente albúmina/creatinina; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; GME: glucemia media estimada; HbA1c: hemoglobina glucosilada; IC: insuficiencia cardíaca; iDPP4: inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4; iSGLT2: inhibidor del co-transportador de sodio y glucosa tipo 2; Met: metformina; Pio: pioglitazona; RCV: riesgo cardiovascular.



Objetivo personalizado. Reevaluar cada 3 a 6 meses<sup>15</sup>

GRADO DE  
CONTROL  
GLUCÉMICO

# Beneficios del abordaje sinérgico de la hiperglucemia mediante la combinación de metformina + iDPP4 + iSGLT2

## 1. Mecanismos complementarios

Los iSGLT2 reducen la reabsorción renal de glucosa, mientras que los iDPP4 incrementan la secreción de insulina y disminuyen la producción de glucosa. Esta sinergia resulta en una mayor eficacia sin comprometer la seguridad del paciente al actuar en diferentes defectos fisiopatológicos de la DM2.<sup>2</sup>

## 2. Mayor reducción de la HbA<sub>1c</sub>

La combinación de iSGLT2 e iDPP4, junto con metformina, ha demostrado reducir los niveles de HbA<sub>1c</sub> de manera más efectiva que el uso individual de estos fármacos. La reducción en HbA<sub>1c</sub> es proporcional a los niveles basales, lo que significa que cuanto más altos sean los niveles iniciales, mayor será la reducción lograda.<sup>8,9</sup>

## 3. Pérdida de peso

La terapia combinada con iSGLT2 e iDPP4 ha mostrado una pérdida de peso significativa. Esta combinación sigue siendo beneficiosa para los pacientes que buscan controlar su peso además de su glucosa.<sup>1,8,11</sup>

## 4. Bajo riesgo de hipoglucemia

A pesar de la eficacia en la reducción de la glucosa, la triple terapia mantiene un bajo riesgo de eventos hipoglucémicos, comparable al de las monoterapias.<sup>2,8</sup>

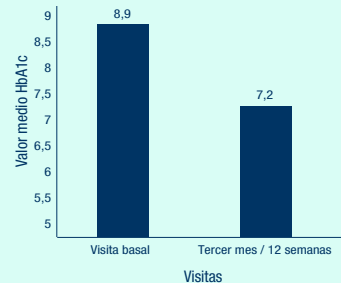
## 5. Contrarrestar respuestas compensatorias no deseadas

Las terapias combinadas también pueden poseer propiedades para contrarrestar respuestas compensatorias no deseadas, como la atenuación del aumento de los niveles de glucagón inducido por los iSGLT2, que supone la producción endógena de glucosa en el hígado y la posible compensación de su potencial hipoglucemiante.<sup>2</sup>

## 6. Reducción de infecciones genitourinarias

Algunos estudios han sugerido que la combinación de iSGLT2 e iDPP4 puede reducir las infecciones genitourinarias en comparación con la monoterapia con iSGLT2.<sup>2,8</sup>

Cambio medio de HbA<sub>1c</sub> desde el inicio hasta el tercer mes fue -1,7% (p <0,001) con la combinación dapagliflozina + sitagliptina<sup>10</sup>



**1.** De Fronzo R. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009 Apr;58(4):773-95. doi: 10.2337/db09-9028. **2.** Singh A K., Singh R. Combination therapy of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: rationale and evidences. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9(2):229-40. doi: 10.1586/17512433.2016.1123616. **3.** American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S1-S321. **4.** Abordaje Integral de las Personas con Diabetes tipo 2. Área de Conocimiento de Diabetes de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Disponible en: texto-completo-abordaje-integral-dm2-2022 (seen.es). **5.** Algoritmo de tratamiento de la DM2. redGDPS 2023. Disponible en: [https://www.redgdps.org/gestor/upload/2023/Algoritmo\\_DM2\\_ESP\\_2023.pdf](https://www.redgdps.org/gestor/upload/2023/Algoritmo_DM2_ESP_2023.pdf). **6.** Glycaemic control and hypoglycaemia burden in patients with type 2 diabetes initiating basal insulin in Europe and the USA. Mauricio D, Meneghini L, Seufert J, et al. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19:1155-1164. **7.** Tsapas, A. et al. Comparative Effectiveness of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2020 18;173(4):278-286. **8.** Yassin SA, Aroda VR. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors combined with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes: a review of current clinical evidence and rationale. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2017;11:923-37. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28356718/>. **9.** Cho YK, Kang YM, Lee SE, Lee J, Park J-Y, Lee WJ, et al. Efficacy and safety of combination therapy with SGLT2 and DPP4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab* [Internet]. 2018;44(5):393-401. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29449146/>. **10.** Bhattacharjee R., Rai M., Joshi P., Prasad A., Birla A. The Real DAPS1: A Real-World Retrospective Study on Assessing the Efficacy and Safety of a Fixed-Dose Combination of Dapagliflozin and Sitagliptin in the Indian Population. *Cureus* 2023 Oct 9;15(10):e46767. doi: 10.7759/cureus.46767. eCollection 2023 Oct. **11.** Guthrie RM. Clínica! use of dipeptidyl peptidase-4 and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in combination therapy for type 2 diabetes mellitus. *Postgrad Med* [Internet]. 2015;127(5):463-79. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25956345/>

**Fecha de elaboración del material:** diciembre 2024