



<sup>(1)</sup> Dra. Gloria Cánovas Molina. <sup>(1)</sup> Dra. Azucena Rodríguez Robles. <sup>(1)</sup> Dra. Soralla Civantos Modino

<sup>(1)</sup> Médico especialista en Endocrinología y Nutrición. Hospital de Fuenlabrada



# Diabetes tipo 1

## ¿Podrían ser útiles los antidiabéticos no insulínicos?

La diabetes tipo 1 (DM1) se debe a una falta total o casi total de producción de insulina por las células beta del páncreas, por este motivo el tratamiento con insulina es imprescindible. A lo largo de los últimos años, hemos presenciado avances significativos en el manejo de la DM1, desde insulinas mejoradas hasta tecnologías innovadoras.

A pesar de estos avances, persisten necesidades no cubiertas en el tratamiento de las personas con DM1. Lograr un control adecuado sigue siendo un desafío, ya que menos de un tercio de los pacientes con DM1 alcanzan una hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) menor del 7%. Además, la prevalencia de obesidad sigue en aumento. No menos importante es el riesgo elevado de enfermedad cardiovascular que enfrentan las personas con DM1.

Para el tratamiento de la diabetes tipo 2 (DM2), han surgido nuevas clases de fármacos que, además de mejorar el control glucémico, ofrecen beneficios adicionales como pérdida de peso, reducción del riesgo cardiovascular, protección renal y disminución del riesgo de insuficiencia cardíaca.

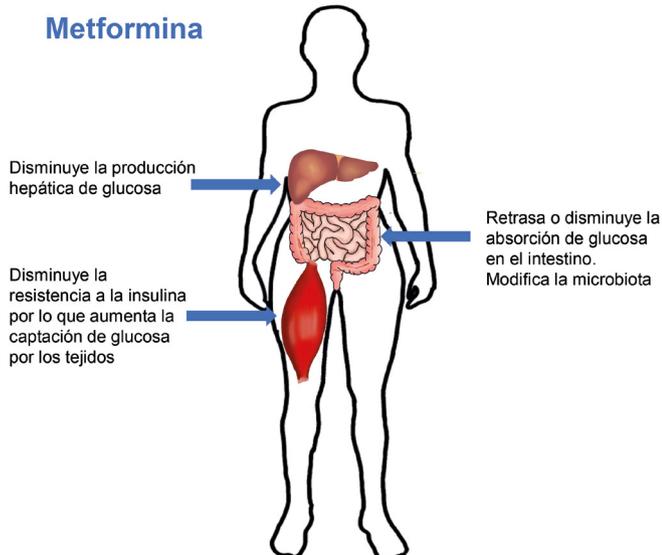


FIGURA 1. Mecanismos de acción de metformina

## METFORMINA

Aunque los mecanismos de acción de la metformina (*figura 1*) no incluyen la secreción de insulina por el páncreas y, por tanto, podría ser teóricamente útil en el tratamiento de la DM1, los estudios realizados en personas con DM1 **no han demostrado mejoras significativas** en la HbA1c, en pérdida de peso o en marcadores de riesgo cardiovascular.

A pesar de ello, no se puede descartar que en algunas personas con DM1 y resistencia a la insulina significativa, la metformina pueda ofrecer cierta mejoría clínica.

En cuanto a los efectos secundarios, los más comunes incluyen problemas gastrointestinales como náuseas, vómitos, dolor abdominal y, pérdida de apetito. La acidosis láctica es una complicación rara pero grave. También puede aparecer déficit de vitamina B12 en tratamiento prolongados con metformina.

Surge entonces una pregunta: ¿pueden los fármacos desarrollados para la DM2 desempeñar algún papel beneficioso en el tratamiento de la DM1, complementando la terapia con insulina? Aunque la respuesta no es fácil, es a lo que vamos a intentar responder en este artículo.

## ¿QUÉ FÁRMACOS O FAMILIA DE ANTIDIABÉTICOS NO INSULÍNICOS PODRÍAN SER ÚTILES EN DM1?

Nos centraremos en medicamentos disponibles en el mercado español, aprobados para su uso en la DM2, y que han sido objeto de estudios clínicos para evaluar su aplicabilidad en la DM1. Obviamente, siempre añadidos al tratamiento con insulina imprescindible en la persona con DM1.

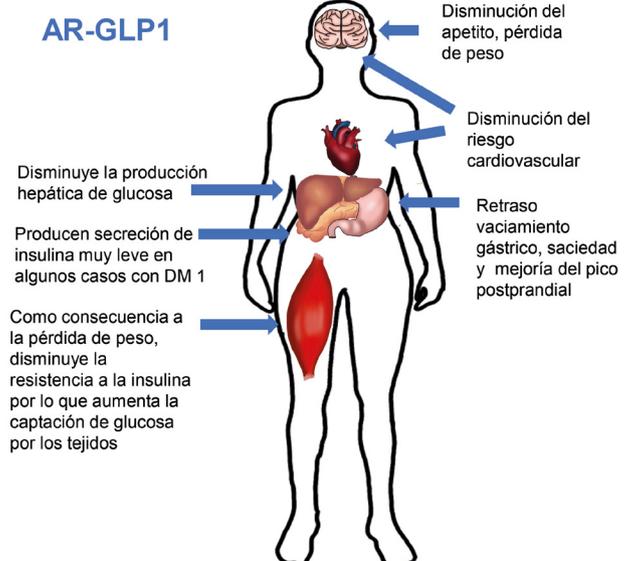


FIGURA 2. Mecanismos de acción de AR-GLP-1

## AGONISTAS DEL RECEPTOR DEL PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN (AR-GLP1)

Los AR-GLP-1 son fármacos que tiene efectos en múltiples órganos (*figura 2*).

En cuanto al impacto de los arGLP-1 sobre la HbA1c en personas con DM1 en la mayoría de los estudios el descenso está entre **0,2-0,5%**.

La pérdida ponderal asociada a arGLP-1 es más dispar dependiente del arGLP-1 utilizado y la presencia o no de obesidad. Puede estimarse en torno a **5 kg**.

Además, el uso de arGLP-1 también se asocia con una disminución en las necesidades de insulina y una disminución de las cifras de tensión arterial sistólica en torno a 4 mmHg.

» En personas con DM2 ciertos arGLP-1 han demostrado disminuir el riesgo cardiovascular. Sin embargo, desconocemos si esto se mantendría en pacientes con DM1. Recientemente, se ha publicado un estudio en que un arGLP-1 utilizado para el tratamiento de la obesidad, en personas sin diabetes, disminuye el riesgo cardiovascular. Estos hallazgos podrían ser extrapolados personas que presenten obesidad y además DM1.

Los efectos secundarios más frecuentes de estos fármacos son los asociados a toxicidad gastrointestinal: náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento o anorexia. En ensayos clínicos iniciales se describía más riesgo de cetosis en DM1, sin datos de aumento del riesgo de cetoacidosis. Tampoco en estudios más actuales se describe un aumento del riesgo de cetoacidosis. En los primeros estudios se describían mayores tasas de hipoglucemias, no descrito claramente en estudios más recientes

En las guías de tratamiento de la DM1 del 2021 de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Sociedad Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD), se indica que las personas con DM1 que más se beneficiarían del tratamiento con arGLP-1 serían aquellas que presenten sobrepeso u obesidad, requieran altas dosis de insulina o aquellos con alto riesgo vascular o enfermedad renal.

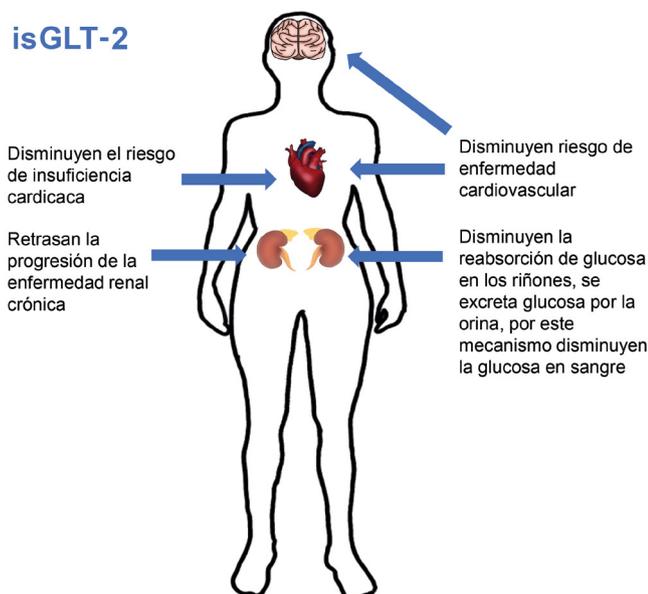


FIGURA 3. isGLT-2

## INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR SODIO-GLUCOSA TIPO 2 (isGLT-2)

También ofrece un mecanismo de acción interesante (figura 3) para uso en pacientes con DM1 porque no precisa de la integridad del páncreas.

Los isGLT2 han demostrado un impacto positivo sobre el control de la DM1, disminuyendo los niveles de HbA1c **0,2-0,5%**. En estudios que emplearon sensor de glucosa intersticial, se ha observado una mejora del tiempo en rango (tiempo con glucosa intersticial entre 70 y 180 mg/dl) que llegan al 12%.

Además, estos medicamentos en personas con DM1 promueven también una pérdida ponderal en torno a **2-3 kg** y han mostrado beneficios adicionales, como la reducción de la tensión arterial sistólica en torno a 3-4 mmHg.

Con algunos isGLT-2 se ha evidenciado una disminución en eventos cardiovasculares, como infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular o mortalidad de causa cardiovascular en personas con DM2. Aunque estos efectos aún no han sido explorados en personas con DM1, hay indicios indirectos que sugieren que este efecto beneficioso podría mantenerse en la DM1. Un estudio que simuló el efecto potencial que tendría los isGLT-2 en la disminución de HbA1c, presión sistólica y mejoría sobre la función renal en una base de datos de personas con DM1 reveló que, a los 5 años, el riesgo relativo de enfermedad cardiovascular era menor con isGLT-2.

Existe una base de evidencia robusta sobre el impacto de algunos isGLT-2 en la disminución del riesgo de insuficiencia cardíaca y en su efecto nefro-protector en personas con enfermedad renal crónica. Estos efectos beneficiosos no solo se han observado en personas con DM2, sino también en individuos sin diabetes que presentaban insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica de diferentes etiologías. Parece razonable suponer que, si estos beneficios se mantienen en personas sin DM y con diversas patologías renales y cardíacas, también podrían ser evidentes en personas con DM1.

A pesar de los potenciales beneficios de estos fármacos, el hecho de que no estén indicados para el tratamiento de DM1 se debe a los **posibles riesgos asociados**, especialmente en el riesgo de cetoacidosis diabética. Se estima que el riesgo aumenta entre 2 y 5 veces en comparación con personas con DM1 que no usan isGLT-2. Se trata de un aumento muy significativo de una patología potencialmente grave que va a requerir siempre hospitalización. El efecto secundario vinculado al uso de isGLT-2 más frecuente es la candidiasis genital. Estas infecciones son generalmente casos leves que ceden con tratamiento farmacológico y no requieren la retirada del isGLT-2. Es importante saber que los isGLT-2 no producen un aumento de riesgo de hipoglucemias y esto se mantiene en personas con DM1.

En las guías de tratamiento de la DM1 del 2021 de la ADA y la EASD, se sugiere que las personas con DM1 que podrían obtener mayores beneficios del tratamiento con isGLT-2 son aquellos con enfermedad renal crónica y/o alto riesgo cardiovascular.

En resumen, los isGLT-2 en personas con DM1 pueden ofrecer claros beneficios. No obstante, el notable aumento del riesgo de cetoacidosis diabética ha llevado a que ninguno de estos fármacos tenga la indicación para su uso en DM1. »

|  |   | Metformina                 | ar-GLP-1  | iSGLT-2   |
|--|---|----------------------------|---|---|
| ↓HbA1c                                   |  | No modifica                | 0,2-0,5 %   | 0,2-0,5 %   |
| ↓Peso                                    |  | No modifica                | 5 Kg  | 2-3 Kg  |
| ↓Tensión arterial sistólica              |  | No modifica                | 3-4 mmHg  | 3-4 mmHg  |
| Hipoglucemia                             |  | Bajo riesgo                | Ligero aumento  | Bajo riesgo   |
| Efectos secundarios                      |  | Toxicidad gastrointestinal | Toxicidad gastrointestinal  | Cetoacidosis diabética<br>Candidiasis genital   |
| Otros posibles beneficios                |  | No definido                | ↓ Riesgo de enfermedad cardiovascular   | ↓ Riesgo de progresión de enfermedad renal crónica<br>↓ Riesgo de insuficiencia cardíaca<br>↓ Riesgo de enfermedad cardiovascular |
| Colectivos que se podrían beneficiar más |  | No definido                | Obesidad, requerimientos de dosis altas de insulina, alto riesgo cardiovascular | Enfermedad renal crónica, alto riesgo cardiovascular  |

Tabla resumen de tratamiento no insulínico en DM 1

» Esto no descarta la posibilidad de que, en algunas personas con DM1, los iSGLT-2 puedan ser utilizados en circunstancias específicas. Será necesario que la persona con DM, tras una discusión detallada con su médico, pueda evaluar cuidadosamente los beneficios potenciales del medicamento frente al riesgo planteado de cetoacidosis diabética. En este escenario, es crucial para disminuir el riesgo de cetoacidosis que la persona con DM1 posea educación terapéutica suficiente para reconocer situaciones de riesgo de cetosis, conocer cuándo suspender temporalmente el iSGLT-2, cómo identificar la presencia de cetosis, cómo manejarla si ocurre y cuándo buscar atención médica en un entorno hospitalario si no es posible abordarla de manera ambulatoria. **D**

## CONCLUSIONES:

En la mayoría de las personas con DM1, el uso de fármacos no insulínicos no tiene cabida, ya sea por falta de evidencia o debido a posibles riesgos asociados. Sin embargo, en algunas personas con DM1, sobre todo cuando además de presentar DM1 también padecen obesidad, insuficiencia cardíaca, enfermedad cardiovascular o enfermedad renal crónica, estos fármacos podrían ofrecer beneficios adicionales que justificarían su uso. Esto siempre debe evaluarse de forma individual, balanceando posibles beneficios esperados con riesgos potenciales y con el conocimiento y activa decisión por parte de la persona con DM1. También será imprescindible que se facilite la necesaria educación terapéutica para disminuir, en la medida de lo posible, los riesgos asociados a estos fármacos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association Standards of Care in Diabetes 2023. Diabetes Care. January 2023. Volume 46, supplement 1
2. Richard I. G. Holt, J. Hans DeVries, Amy Hess-Fischl et al. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2021 Dec;64(12):2609-2652
3. Fernando Gómez-Peralta, Edelmiro Menéndez, Santiago Conde, Ignacio Conget, Anna Novials. Clinical characteristics and management of type 1 diabetes in Spain. The SED1 study. Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed) 2021 Nov;68(9):642-653.
4. Elisabeth B Stougaard, Peter Rossing, David Cherney et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors as adjunct therapy for type 1 diabetes and the benefit on cardiovascular and renal disease evaluated by Steno risk engines Elisabeth. J Diabetes Complications. 2022 Aug;36(8)
5. Matthew Anson, Sizheng S. Zhao, Philip Austin et al. SGLT2i and GLP-1 RA therapy in type 1 diabetes and reno-vascular outcomes: a real-world study. Diabetologia (2023) 66:1869-1881
6. Khary Edwards 1, Xilong Li 2, Ildiko Lingvay. Clinical and Safety Outcomes With GLP-1 Receptor Agonists and SGLT2 Inhibitors in Type 1 Diabetes: A Real-World Study. J Clin Endocrinol Metab 2023 Mar 10;108(4):920-930
7. Jingli Lu, Lijuan Tang, Haiyang Meng et al. Effects of sodium-glucose cotransporter (SGLT) inhibitors in addition to insulin therapy on glucose control and safety outcomes in adults with type 1 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Metab Res Rev 2019 Oct;35(7):e3169.
8. Simeon I Taylor, Jenny E Blau, Kristina I Rother, Amber L Beitelshoes. SGLT2 inhibitors as adjunctive therapy for type 1 diabetes: balancing benefits and risks. Lancet Diabetes Endocrinol 2019 Dec;7(12):949-958
9. Daniël H van Raalte 1, Petter Bjornstad. Role of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition to mitigate diabetic kidney disease risk in type 1 diabetes. Nephrol Dial Transplant. 2020 Jan 1;35(Suppl 1):i24-i32
10. Mellisa Melissa-Rosina Pasqua, Michael A. Tsoukas, Ahmad Haidar. Strategically Playing with Fire: SGLT Inhibitors as Possible Adjunct to Closed-Loop Insulin Therapy. Journal of Diabetes Science and Technology 2021, Vol. 15(6) 1232-1242