

**Ana Palanca**

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico Universitario de Valencia
Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA, Valencia



Inhibidores de SGLT2

¿Nueva opción terapéutica en la diabetes tipo 1?

El pilar del tratamiento en la diabetes tipo 1 (DM1) es la terapia intensiva con insulina. Un óptimo control glucémico es fundamental en la prevención de aparición y progresión de las complicaciones crónicas, principal causa de morbi-mortalidad en los pacientes con diabetes. Sin embargo, la intensificación del tratamiento insulínico para optimizar el control glucémico puede resultar compleja

debido a factores como el mayor riesgo de episodios de hipoglucemia, el aumento de peso y la carga en la autogestión de la patología¹. Pese a las nuevas formulaciones de insulina, los avances en los dispositivos de monitorización de glucosa y las nuevas tecnologías para administrar la insulina, los objetivos de control glucémico recomendados siguen representando un reto para muchos pacientes con DM1².

UN ESTUDIO RECIENTE, MULTICÉNTRICO, RETROSPECTIVO, EN CONDICIONES DE VIDA REAL, SUGIERE QUE ESTOS EFECTOS PODRÍAN SER TRANSFERIBLES A ESCENARIOS DE PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (iSGLT2) reducen los niveles de glucemia mediante un mecanismo independiente de la secreción de insulina, reduciendo el umbral renal de glucosa y aumentando su excreción urinaria. Además de haberse demostrado su eficacia en el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2 (DM2), también se ha visto que ofrecen importantes beneficios a nivel cardiovascular y renal³. Actualmente, los iSGLT2 son una de las herramientas terapéuticas establecidas en el manejo de la hiperglucemia en la DM2.

Por todos estos efectos favorables, los iSGLT2 se han postulado como una opción terapéutica prometedora como terapia coadyuvante al tratamiento con insulina en la DM1. No obstante, el incremento del riesgo de cetoacidosis diabética (CAD) asociado al uso de iSGLT2 plantea un dilema terapéutico, lo que ha limitado su uso en esta población.

REDUCCIÓN DE LA HIPERGLUCEMIA Y BENEFICIOS CARDIORRENALES DE LOS ISGLT2 EN LA DM1

Diversos ensayos clínicos aleatorizados en fase 3 han analizado el perfil riesgo-beneficio del uso coadyuvante de iSGLT2 y han demostrado su eficacia en la reducción de la hiperglucemia en la DM1^{4,5}. En estos estudios, se evidenció una mejoría global del control glucémico con disminuciones clínicamente significativas de la HbA_{1c} junto a una reducción de la dosis de insulina diaria requerida. Además, tras el inicio del tratamiento con iSGLT2 se alcanzó un incremento del tiempo en rango (70-180 mg/dL), sin aumento en los episodios de hipoglucemia y con una mejoría de la variabilidad glucémica, durante periodos de hasta 52 semanas. Por otra parte, al igual que

en la DM2, se observó una reducción de la presión arterial y una disminución del peso corporal con el uso de los iSGLT2. En relación a la reducción de peso, los resultados del programa DEPICT demostraron que los participantes con un índice de masa corporal ≥ 27 kg/m² presentaban una respuesta mayor que la población general del estudio⁶.

Un estudio reciente, multicéntrico, retrospectivo, en condiciones de vida real, sugiere que estos efectos podrían ser transferibles a escenarios de práctica clínica habitual⁷. En otro estudio retrospectivo, donde se analizaron los datos de 233 pacientes en condiciones de vida real durante 12 meses de seguimiento, también se evidenció una mejoría del control glucémico, pero sin cambios en el peso corporal ni en la presión arterial⁸.

Más allá del beneficio del tratamiento con iSGLT2 para reducir la glucosa en plasma, la evidencia aportada por los ensayos clínicos de seguridad realizados en los últimos años ha revelado su rol como fármacos cardiorrenales en individuos con y sin DM2³. Se ha demostrado que el uso de iSGLT2 reduce diversos eventos cardiovasculares, así como revierte el remodelado cardíaco, intrínsecamente relacionado con la progresión de la insuficiencia cardíaca.

En la DM1, diversos análisis post-hoc de ensayos clínicos aleatorizados, incluyendo pacientes con microalbuminuria, apuntan a que la adición de un iSGLT2 a la insulina podría ofrecer cierta protección renal en esta población asociada a la reducción de la microalbuminuria basal⁹. Recientemente, Stougaard *et al.* analizaron los datos de 3.660 individuos con DM1 aplicando el modelo de predicción "Steno type 1 risk engines" para calcular tanto el riesgo cardiovascular como el de progresión a enfermedad renal ter-

minal¹⁰. Se estimó que la reducción del riesgo relativo cardiovascular a los 5 años fue del 6,1% (95%IC: 5,9-6,3) y, en el subgrupo de pacientes con albuminuria, del 11,1% (95%IC: 10,0-12,2) mientras que la reducción del riesgo de enfermedad renal terminal fue del 5,3% (95%IC: 5,1-5,4) y del 7,6% (95%IC: 6,9-8,4) cuando había presencia de albuminuria¹⁰.

Desafortunadamente, aún no hay ensayos clínicos aleatorizados prospectivos que validen si los efectos cardiorrenales observados con los iSGLT2 en la DM2 se reproducen también en la DM1.

CETOACIDOSIS DIABÉTICA ASOCIADA AL USO DE ISGLT2 EN DM1

La cetoacidosis diabética (CAD) representa el efecto adverso más relevante asociado al uso de iSGLT2 en individuos con DM1. La CAD es una emergencia diabética grave que requiere tratamiento hospitalario, y constituye el principal factor limitante del uso de los iSGLT2 en DM1. El equilibrio calórico negativo creado por la glucosuria inducida por el fármaco favorece la generación de cetonas. Sin embargo, la cetosis puede producirse también sin hiperglucemia lo que dificulta su detección pudiendo progresar a CAD euglucémica.

En los ensayos DEPICT, aproximadamente entre el 3 y 4% de los participantes que recibieron dapagliflozina presentaron eventos de CAD, mientras que las tasas de CAD en el grupo placebo fueron inferiores al 2%⁴. En el programa EASE, las tasas de incidencia de CAD descritas con dosis de 10 mg y 25 mg de empagliflozina fueron del 4,3% y 3,3%, respectivamente⁵. En cambio, no se observó un aumento del riesgo de CAD con el uso de bajas dosis de empagliflozina (2,5mg) con respecto al placebo (0,8% y 1,2%, >>



» respectivamente), lo que apunta a que se trate de un efecto adverso dosis-dependiente. En estos ensayos controlados, los pacientes recibieron una formación específica sobre cómo reconocer y prevenir la CAD. Sin embargo, esta formación adicional puede no estar siempre presente en la práctica clínica habitual.

En estudios realizados en condiciones de vida real, los resultados son más heterogéneos, reflejando distintos entornos de práctica clínica y metodologías de estudio. Por un lado, Hampp *et al.* accedieron a los datos de 475.527 individuos que habían iniciado un iSGLT2, entre los cuales un 0,5% cumplía criterios estrictos de DM1 y observaron en este grupo una tasa de CAD del 7,3 por 100 personas-año¹¹. En Japón, se evaluó una cohorte de 11.475 pacientes con DM1, de los que 1,898 (16,5%) eran usuarios de iSGLT2. Los investigadores observaron que el riesgo de CAD era mayor en los pacientes tratados con iSGLT2 (RR 1,66; IC 95%: 1,33-2,06; $p < 0,001$)¹². Por otra parte, Seufert *et al.* no reportaron ningún episodio de CAD en los 233 pacientes con DM1 que habían iniciado un iSGLT2 a lo largo de los 12 meses de seguimiento del estudio⁸. En este estudio, la ausencia de eventos de CAD se atribuyó probablemente a una selección de los pacientes muy restrictiva y a la monitorización de los mismos.

Se ha observado una tendencia en el riesgo de episodios de CAD mayormente presentes en portadores de bomba de insulina, tanto en ensayos clínicos como en condiciones de vida real, causados posiblemente por problemas con el dispositivo, así como por la ausencia de depósito subcutáneo de insulina en el tratamiento con bomba de insulina^{5,7}. Por otra parte, disminuir excesivamente la dosis de insulina para prevenir episodios de hipoglucemia, reducir la ingesta de carbohidratos en la dieta y un ejercicio físico exagerado representan otros factores a tener en cuenta que podrían contribuir a aumentar el riesgo asociado de CAD y, por lo tanto, deberían realizarse con precaución.

Con las medidas adecuadas, en aquellos pacientes seleccionados con DM1, mal control glucémico y elevado riesgo cardiovascular o de progresión de la enfermedad renal, los potenciales beneficios cardiorrenales podrían superar el riesgo potencial de CAD. No obstante, son necesarios estudios clí-»

» nicos controlados que confirmen este balance beneficio/riesgo de los iSGLT2 en pacientes con DM1 de manera concluyente.

IMPORTANCIA DE LA SELECCIÓN ADECUADA, LA EDUCACIÓN Y EL SEGUIMIENTO DEL PACIENTE CON DM1 QUE INICIA UN iSGLT2

En DM1, el tratamiento coadyuvante de los iSGLT2 mejora el control glucémico y tiene un impacto positivo en diversos índices de calidad de vida de los pacientes, con probables efectos cardiorrenales favorables adicionales¹³. No obstante, no todos los pacientes son candidatos adecuados para iniciar el tratamiento

con iSGLT2. En consecuencia, es esencial una cuidadosa selección de los pacientes mediante el desarrollo y la difusión de estrategias apropiadas para minimizar el riesgo de eventos adversos¹⁴. En efecto, aquellos pacientes que van a iniciar un iSGLT2 deberían entender la importancia del rol de la insulina en su patología, así como estar dispuestos a medir cetonas. Asimismo, se requiere la educación intensiva del candidato sobre la detección y prevención de episodios de cetosis y CAD, aunque no haya hiperglucemia, así como el seguimiento estrecho por parte del equipo médico habitual. También resultaría fundamental la formación de los profesionales sanitarios, incluido el personal de urgencias, sobre el manejo de episodios de CAD sin hiperglucemia,

incluyendo una formación sobre los efectos de la deshidratación, el alcohol, la cirugía, el estrés y la infrainsulinización en estos pacientes¹⁴.

En octubre 2021, dos años después de la aprobación de dapagliflozina 5 mg como nuevo tratamiento coadyuvante a la insulina en DM1 en la Unión Europea y el Reino Unido, AstraZeneca retiró la indicación de su uso en estos pacientes. Esta desafortunada decisión probablemente tendrá un impacto sobre el uso, ya limitado, de los iSGLT2 en DM1, así como en la realización de futuros estudios clínicos controlados, que siguen siendo necesarios para evaluar el efecto de los iSGLT2, tanto a más largo plazo como a nivel cardiorrenal. **D**

CONCLUSIONES

- Los iSGLT2 como tratamiento coadyuvante a la insulina en pacientes con DM1 representan una opción terapéutica a considerar para el manejo de la hiperglucemia en aquellos que presentan un control glucémico subóptimo, con potenciales beneficios cardiorrenales en pacientes adecuadamente seleccionados. Para maximizar la eficacia y la seguridad en el uso de estos fármacos, es esencial realizar una educación específica en la prevención de la cetosis/CAD, tanto de pacientes como del personal sanitario, y establecer un seguimiento estrecho de los pacientes.

REFERENCIAS

1. Wilmut EG, Close KL, Jurišić-Eržen D, et al. Patient-reported outcomes in adults with type 1 diabetes in global real-world clinical practice: The SAGE study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2021;23(8):1892-1901. doi:10.1111/dom.14416
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(6):971. doi:10.2337/dc15-0078
3. Brown E, Heerspink HJL, Cuthbertson DJ, Wilding JPH. SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists: established and emerging indications. *The Lancet*. 2021;398(10296):262-276. doi:10.1016/S0140-6736(21)00536-5
4. Dandona P, Mathieu C, Phillip M, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Patients With Inadequately Controlled Type 1 Diabetes: The DEPICT-1 52-Week Study. *Diabetes Care*. 2018;41(12):2552. doi:10.2337/dc18-1087
5. Rosenstock J, Marquard J, Laffel LM, et al. Empagliflozin as Adjunctive to Insulin Therapy in Type 1 Diabetes: The EASE Trials. *Diabetes Care*. 2018;41(12):2560. doi:10.2337/dc18-1749
6. Mathieu C, Rudofsky G, Phillip M, et al. Long-term efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (the DEPICT-2 study): 52-week results from a randomized controlled trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2020;22(9):1516-1526. doi:10.1111/dom.14060
7. Palanca A, van Nes F, Pardo F, Ampudia Blasco FJ, Mathieu C. Real-world Evidence of Efficacy and Safety of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors as Adjunctive Therapy in Adults With Type 1 Diabetes: A European Two-Center Experience. *Diabetes Care*. Published online January 21, 2022;dc211584. doi:10.2337/dc21-1584
8. Seufert J, Lanzinger S, Danne T, et al. Real-world data of 12-month adjunct sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor treatment in type 1 diabetes from the German/Austrian DPV registry: Improved HbA1c without diabetic ketoacidosis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2022;24(4):742-746. doi:10.1111/dom.14620
9. Groop PH, Dandona P, Phillip M, et al. Effect of dapagliflozin as an adjunct to insulin over 52 weeks in individuals with type 1 diabetes: post-hoc renal analysis of the DEPICT randomised controlled trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2020;8(10):845-854. doi:10.1016/S2213-8587(20)30280-1
10. Stougaard EB, Rossing P, Cherney D, Vistisen D, Persson F. 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. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2022;36(8):108257. doi:10.1016/j.jdiacomp.2022.108257
11. Hamp C, Swain RS, Horgan C, et al. Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Patients With Type 1 Diabetes and Rates of Diabetic Ketoacidosis. *Diabetes Care*. 2020;43(1):90. doi:10.2337/dc19-1481
12. Horii T, Oikawa Y, Atsuda K, Shimada A. On-label use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors might increase the risk of diabetic ketoacidosis in patients with type 1 diabetes. *Journal of Diabetes Investigation*. 2021;12(9):1586-1593. doi:10.1111/jdi.13506
13. Danne T, Joish VN, Afonso M, et al. Improvement in Patient-Reported Outcomes in Adults with Type 1 Diabetes Treated with Sotagliflozin plus Insulin Versus Insulin Alone. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2020;23(1):70-77. doi:10.1089/dia.2020.0068
14. Danne T, Garg S, Peters AL, et al. International Consensus on Risk Management of Diabetic Ketoacidosis in Patients With Type 1 Diabetes Treated With Sodium-Glucose Cotransporter (SGLT) Inhibitors. *Diabetes Care*. 2019;42(6):1147. doi:10.2337/dc18-2316