

RESUMEN DE LAS CONFERENCIAS

DIABETES

Conferencia

Análogos del GLP-1

Yadira Villalba Yabrudy

Médica Internista, Endocrinóloga.
Expresidente y Miembro Honorario de la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo (ACE).

Los análogos de receptores del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1, por sus siglas en inglés) se han hecho populares por su eficacia al reducir el peso y la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) 1,5 gm%, y por su seguridad, ya que no producen hipoglicemia, simulan los efectos del GLP-1 nativo, aumentan la secreción de insulina, detienen al glucagón, aumentan la saciedad y ralentizan el vaciamiento gástrico.

Los efectos sobre el vaciamiento se observan principalmente con los análogos del GLP-1 de corta acción, como exenatida y lisixenatida; por su parte, los de larga acción, como liraglutida, dulaglutida, albiglutida, taspoglutida y semaglutida desarrollan taquifilaxia luego de pocos días de tratamiento.

Se cree que el control de la glucosa por parte de los análogos del GLP-1 de corta acción se debe a la ralentización gástrica, más que por el efecto sobre la insulina y el glucagón. Además, estos análogos, disminuyen la tensión arterial, aumentan la frecuencia cardíaca y disminuyen los triglicéridos.

Se ha debatido sobre su efecto protector sobre la masa de células B. Los estudios en roedores con modelos de Parkinson, accidente cerebrovascular isquémico y Alzheimer sugieren neuroprotección y prevención del deterioro de la memoria; sin embargo, en humanos no se ha demostrado su beneficio en enfermedades cerebrales, excepto por un ensayo de 48 semanas que sugirió que exenatida una vez a la semana podría tener efectos positivos en la enfermedad de Parkinson.

Por los múltiples efectos positivos en el control de la glucemia, el peso, la nefroprotección, y la cardioprotección, los análogos del GLP-1 son, sin duda, una herramienta eficaz y segura en el manejo de la diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2).

Conferencia

Combinaciones de nuevos fármacos en el tratamiento de la diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2)

Sharona Azriel

Médica especialista en Endocrinología y Nutrición.
Hospital Universitario Infanta Sofía, Madrid, España.
Hospital Universitario Quirón Pozuelo, Madrid, España.
Profesora asociada de Medicina de la Universidad Europea de Madrid.
Miembro de la junta directiva de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición.

La ponencia se desarrolla con base en un escenario clínico: un paciente joven con obesidad no controlada, y en terapia con metformina y un inhibidor de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4).

La selección farmacológica óptima tras el fracaso con la bi-terapia se realiza centrándonos en el paciente y considerando los factores específicos que pueden condicionar la elección terapéutica, como el objetivo individualizado de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), el impacto en el peso y el riesgo de hipoglicemia, el perfil de efectos secundarios de la medicación y la complejidad de la pauta de tratamiento. Se debe elegir el régimen terapéutico que consiga mejorar la adherencia y la persistencia y que, a la vez, sea accesible y costo-efectivo.

Estamos en la era del empoderamiento del paciente, donde la toma de decisiones conjunta facilita el manejo de su enfermedad, en este caso la DM2. Se deben tener en cuenta sus pre-

ferencias después de haberlo informado sobre los riesgos y los beneficios de las distintas opciones farmacológicas.

Las posibilidades terapéuticas novedosas sobre las que gira la ponencia son cuatro estrategias diferentes:

- Estrategia “trío dinámico”: se trata de una estrategia terapéutica basada en las ventajas de asociar un fármaco glucosúrico o inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) a la combinación de metformina y un inhibidor de la DPP-4. Se explican los beneficios etiopatogénicos de esta triple terapia, así como los mecanismos de acción complementarios y los efectos metabólicos sinérgicos. La combinación secuencial es efectiva desde el punto de vista metabólico y aporta un perfil adecuado de seguridad. Además, se añaden los beneficios cardiovasculares de la familia de los iSGLT2, así como su capacidad de nefroprotección.
- Estrategia “switch”: esta estrategia implica el cambio de un fármaco de la familia de los inhibidores de la DPP-4 por otro del sistema incretínico, como un agonista del receptor de péptido 1 similar al glucagón (GLP-1). El cambio de un fármaco oral por uno parenteral se basa, por un lado, en la mayor eficacia metabólica demostrada por los análogos del receptor de GLP-1 frente a los inhibidores de la DPP-4 en cuanto a la reducción de la HbA_{1c} y del peso; por otro lado, debido a los múltiples efectos pleiotrópicos demostrados por los análogos del receptor de GLP-1. Se ha demostrado una mayor eficacia en todos los parámetros metabólicos y en la obtención de los objetivos compuestos con un buen perfil de seguridad de los análogos del receptor de GLP-1. Además, las ventajas de cardioprotección y nefroprotección que aportan los análogos de los receptores de GLP-1, que demuestra una reducción de la morbimortalidad cardiovascular y la ralentización de la progresión renal, son un valor añadido a tener en cuenta a la hora de seleccionar esta estrategia. Existen otros beneficios extrapancreáticos adicionales para valorar este cambio terapéutico.
- Estrategia “menos es más”: esta consiste en detener la administración del inhibidor de la DPP-4, pero mantener la administración de metformina, y cambiar por la administración de un análogo de receptor de GLP-1 de reciente introducción en el mercado, como semaglutida, de manera semanal, el cual, además de las ventajas mencionadas en la estrategia “switch”, ha demostrado ser el análogo de receptor de GLP-1 más potente desde el punto de vista metabólico, tanto en la reducción de la HbA_{1c} como en la pérdida de peso. Aquellos pacientes con enfermedad renal crónica diabética y con una tasa de filtración glomerular (TFG) de 15 mL/min, se pueden tratar con los análogos de receptor de GLP-1 que no están contraindicados, como liraglutida, dulaglutida y semaglutida. Además, en un estudio de seguridad cardiovascular con semaglutida se demostró su beneficio. En este sentido, es necesario tener en cuenta que tanto la estrategia “switch”, con la elección de un análogo de receptor de GLP-1 semanal (dulaglutida), como la estrategia “menos es más”, implican una mayor adherencia y persistencia terapéuticas.
- Estrategia “dos en uno”: esta estrategia se basa en la suspensión de la administración del inhibidor de la DPP-4 y la asociación de metformina con una combinación fija de insulina basal, degludec o glargina U100, con un análogo de receptor de GLP-1, liraglutida o lixisenatida, respectivamente. Con la combinación fija de insulina basal y un análogo de receptor de GLP-1 se han demostrado claros beneficios metabólicos, ya que optimiza el control global del paciente con DM2 en un porcentaje elevado, por lo que se considera como uno de los regímenes más eficaces.

La selección del tratamiento farmacológico debe individualizarse en cada caso, y se debe elegir la opción terapéutica más segura y beneficiosa para cada paciente, teniendo en cuenta todas sus características, así como las ventajas y los posibles riesgos de los fármacos.

Conferencia

El perfil ambulatorio de glucosa: el nuevo estándar para el manejo de la diabetes

Mahmood Kazemi

Endocrinologist, ADC's Divisional Vice President of Global Medical & Scientific Affairs.

D diabetes *mellitus* can be difficult to manage, and requires high levels of health literacy and numeracy, self-monitoring, and frequent contact with clinicians. If not

optimally controlled, diabetes can lead to kidney failure, blindness, and cardiovascular complications. The inconvenience and pain of obtaining finger-stick blood samples by means of traditional blood glucose meters can contribute to poor adherence to self-monitoring and is one of the barriers preventing optimal glucose control.

Traditional continuous glucose monitoring and flash glucose monitoring are being increasingly used as adjuncts and alternatives to finger-stick glucose tests for decision-making in the treatment of diabetes. They both make use of a wearable sensor that measures interstitial fluid glucose concentrations, which are then transmitted to a device that presents them in readable form. Although traditional continuous glucose monitoring has been available for a relatively long time, flash glucose monitoring is a more recent alternative in regards to self-monitoring of blood glucose (SMBG) that can be used without calibration with a finger-stick test. Both these methods have generally good concordance with SMBG.

The FreeStyle[®] Libre monitor is a good example of a flash glucose monitoring device; it obtained CE mark in 2014 and was approved by the FDA in 2017 and is now available in multiple countries. The factory-calibrated, disk-like sensor is worn on the upper arm for up to 14 days. By means of passing the reader device over said sensor, the patient obtains real-time glucose levels and trends, with hypo- and hyperglycaemia alarms available in several countries. Several large multicentric randomized clinical trials (RCTs) comparing the FreeStyle[®] Libre sensor against traditional finger-stick SMBG showed a lower duration of hypoglycaemia in type 1 diabetes patients and in type 2 diabetes patients under insulin therapy.

For patients under intensive insulin therapy, frequent glucose monitoring is a prerequisite for adequate glycaemic control. A clear advantage of these methods is the comprehensive glycaemic data provided. Standardized, easily understood data display formats are increasingly frequent, including the Ambu-

latory Glucose Profile (AGP) system, which provides summary statistics, 24-h glucose and daily glucose graphs (pooled over multiple days of monitoring), and insulin doses). The AGP system can help both primary care physicians and patients to decide how best to increase the glucose time in range (TIR) without increasing the risk of hypoglycemia, considering that observed glucose excursions, for instance, can be related to factors such as the timing and content of meals, physical activity, medication (e.g., prandial insulin), or periods of stress or illness.

Several organizations have published consensus statements on the role of continuous glucose monitoring, along with specific metrics to be used in the assessment of overall glycaemic management, hyperglycaemia, hypoglycaemia, and glycaemic variability, and a conference was held by representatives of different organizations to reach an agreement on the consensus statements. In both these consensus statements and empirical evidence over time, a time in range (TIR) value between 70–180 mg/dL (3.9–10 mmol/L), a metric derived from continuous glucose data, has been popularized as an important metric to assess the quality of glycaemic management. In addition, a survey showed that patients also recognize TIR as an important outcome.

In summary, traditional, continuous blood glucose monitoring and flash glucose monitoring using newer detection and visualization systems can overcome many of the limitations of an HbA_{1c}-based approach, while addressing the inconvenience and the fragmented nature of glucose data usually collected by means of SMBG. When combined with HbA_{1c} monitoring, continuous glucose data provides complementary information on glycaemic control that eases the optimization of diabetes therapy, while reducing the fear and risk of hypoglycaemia among patients. The increased adherence to self-monitoring and higher patient satisfaction associated with flash glucose monitoring highlight the importance of considering user experience when promoting the self-management of diabetes.

Conferencia

Implementación práctica de un modelo matemático en diabetes

Alex Ramírez Rincón

*Clinica Integral de Diabetes.
Profesor titular de la Universidad Pontificia Bolivariana.*

La diabetes *mellitus* (DM) es uno de los trastornos metabólicos más frecuentes en todo el mundo, con una prevalencia del 8,8 % en la población general, que para 2015

se tradujo en alrededor de 450 millones de personas en todo el mundo. La clasificación etiológica actual de la DM distingue tres tipos diferentes: la diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1), que se caracteriza por una destrucción progresiva de las células β del páncreas con el consecuente déficit absoluto de insulina; la diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), que resulta de una combinación de grados variables de deficiencia de insulina y resistencia; y la diabetes monogénica, la cual es resultado de un defecto genético específico. Existen otras formas, como la diabetes gestacional, inducida por medicamentos y otras anomalías endocrinas, la enfermedad del páncreas exocrino y las formas poco comunes mediadas por el sistema inmunitario.

En cuanto al aspecto terapéutico, el tratamiento adecuado para los pacientes con DM1 es la terapia con insulina, usualmente en un esquema intensivo. Por fundamento fisiológico, a través del suministro de insulina de acción prolongada (denominada insulina basal) se suprime la lipólisis y la producción de glucosa hepática, mientras que a través del bolo de insulina de acción corta en el momento de la ingesta se controla la excursión de glucosa posprandial (denominada insulina prandial); en la mayoría de los casos y de manera ideal, dichos bolos deben ser orientados por una estrategia de conteo de carbohidratos. Como alternativa a este esquema de múltiples dosis de insulina (MDI), existe la infusión subcutánea continua mediante un dispositivo denominado *bomba de insulina*, que puede estar o no asociado a una monitorización continua de la glucosa en tiempo real (terapia con bomba de insulina aumentada por sensor). Dentro de los beneficios de una bomba de insulina se incluyen una mayor flexibilidad en el tiempo de las comidas y una absorción de insulina más predecible, entre muchos otros.

Inicialmente, los pacientes usaban la insulina como un tratamiento de circuito abierto, que no contaba con la retroalimentación de la concentración de glucosa, sino que dependía en su totalidad de las estimaciones empíricas de los requisitos de insulina proporcionados por su médico, o según las aproximaciones de la población. Actualmente, el uso de calculadoras de bolo ha demostrado ser efectivo y seguro, especialmente en pacientes en terapia con bomba de insulina; además, logró grandes avances en pacientes con MDI.

En esta medida, la asociación entre una monitorización continua de glucosa y la información requerida de los niveles actuales de glucosa, la insulina activa, la ingesta de carbohidratos, el factor de sensibilidad a la insulina (FSI) (disminución en el nivel de glucosa en la sangre causada por una unidad de insulina de acción rápida inyectada por vía subcutánea), el índice de conteo de carbohidratos o la relación de insulina y conteo de carbohidratos (cantidad de carbohidratos necesaria para igualar el efecto reductor de la glucosa en sangre de una unidad de insulina de acción rápida) y algunas correcciones para estados fisiológicos (por ejemplo, embarazo o actividad física), permiten una mayor individualización del tratamiento.

La adaptación de los parámetros del FSI y de la relación de insulina y conteo de carbohidratos es necesaria, debido al cambio que puede suceder durante el día (variación intradía) o entre días (variación interdiaria); estos ajustes se realizan a través de un proceso clínico de interpretación, diagnóstico y ejecución de planes de cambio, reconocido como la técnica de ensayo y error.

Con base en el contexto anterior, las propuestas de los modelos automáticos de interpretación a partir de la información obtenida de la monitorización continua de glucosa, además del desarrollo potencial de algoritmos de cambios terapéuticos, toman gran preponderancia.

En ese sentido, nuestro grupo de investigación propone un modelo matemático que predice el comportamiento de la glucemia en personas con DM1 e infiere las cuatro variables de la terapia funcional de insulina (TFI), que son: la insulina basal, el FSI, la relación de insulina y conteo de carbohidratos y la insulina activa.

El modelo propuesto consta de cinco compartimentos, a saber: la absorción de insulina, la acción de la insulina, la absorción de los alimentos, la producción endógena de glucosa y el uso de glucosa en los tejidos independiente de la acción de insulina; las entradas del modelo son la insulina subcutánea y el consumo de carbohidratos, y la salida es la glucemia. Los estados del modelo tienen un significado fisiológico, por lo cual los parámetros tienen igual connotación.

Del modelo, así se calculan los componentes de la TFI:

- Insulina basal: mediante una ecuación de equilibrio, que representa el nivel de insulina para mantener la glucosa en un valor determinado durante el ayuno.
- FSI: mediante una ecuación de ganancia, que representa la disminución en el valor de glucosa por cada unidad extra de insulina cuando la insulina basal está correctamente establecida.
- Factor de incremento: mediante una ecuación de ganancia, que representa el incremento del valor de glucosa por cada gramo ingerido de carbohidratos, cuando la tasa basal está correctamente establecida.
- Relación de insulina y conteo de carbohidratos: mediante una relación se hace referencia a la cantidad necesaria de carbohidratos para igualar el efecto reductor de la glucosa en sangre de una unidad de insulina de acción rápida; la relación de insulina/carbohidrato se define como la cantidad de gramos de carbohidratos que será cubierta por una unidad de insulina.
- Insulina activa: mediante una ecuación temporal, que es el remanente de insulina del último bolo aplicado sin tener en cuenta la insulina basal.
- Calculador del bolo: mediante una sumatoria, que incluye como factores la glucemia medida en el tiempo, la glucemia deseada y el equivalente en gramos de la ingesta (de carbohidratos).

En principio, el modelo fue expuesto al software de pacientes simulados; después, a los datos de pacientes reales; finalmente, a una cohorte de pacientes seleccionados con criterios de inclusión específicos. De esta manera, se determinó que los datos identificados de la TFI, a través del modelo, sí correspondían a los valores utilizados en la práctica clínica.

El potencial de este tipo de desarrollos de modelos matemáticos permitirá establecer los parámetros de TFI mediante las inferencias del modelo y, en tiempo ulterior, comparar con las intervenciones clínicas basadas en la técnica de ensayo y error.

Conferencia

Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2): ¿cambiaron las reglas del juego en diabetes?

Orlando Carlos Castañeda López

Médico de la Universidad del Norte, Internista y Endocrinólogo de la Universidad Javeriana. Docente del posgrado de Medicina Interna de la Universidad del Sinú.

Miembro de Número de la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo (ACE), Cartagena.

El manejo de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es complejo y desafiante. Los pacientes con esta patología tienen un alto riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular aterosclerótica, así como complicaciones entre las que se encuentra la enfermedad renal crónica. Ante este panorama, es necesario un manejo óptimo que logre disminuir el riesgo de presentar estas complicaciones.

En los últimos años, el rango de medicamentos para esta patología se ha diversificado a tal punto que la evidencia científica disponible ha aumentado de manera notable. Entre los

agentes disponibles se encuentran los iSGLT2, los cuales, a través de la inhibición en la reabsorción renal de la glucosa, reducen las concentraciones de glucosa plasmática. Sus acciones comprenden la reducción de los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), glucemia en ayunas y glucemia posprandial, peso corporal y presión arterial. Debido a su mecanismo de acción independiente de la secreción de insulina, su efectividad, baja tasa de eventos adversos y sus acciones benéficas sobre el sistema cardio-renal en los pacientes con diabetes y con alto riesgo cardiovascular, esta clase de medicamentos ha evidenciado un papel prometedor dentro del manejo de la DM2.

De esta manera, los beneficios de los iSGLT2, a nivel de los desenlaces metabólicos y cardio-renales, han causado cambios en las guías de manejo que los han puesto en una posición privilegiada en el tratamiento de los pacientes con DM2 y con alto riesgo cardiovascular.

Conferencia

Modelando la homeostasis de la glucosa desde la fenomenología

Carlos Esteban Builes Montaña

*Médico Internista Endocrinólogo.
Coordinador de la Sección de Endocrinología Clínica y Metabolismo de la Universidad de Antioquia.
Miembro de Número de la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo (ACE), Medellín.*

Un modelo no es más que la representación de la realidad bien sea de un objeto o de un proceso. Un modelo matemático es una representación enmarcada en términos matemáticos, que se utiliza frecuentemente en las ciencias aplicadas con la intención de conocer, entender o simular la realidad que se modela.

Los modelos matemáticos pueden ser empíricos o mecánicos. En los modelos empíricos, muy poco o nada del objeto real existe, sino solamente un ajuste de estructuras matemáticas y observaciones hechas sobre este; mientras que, en los mecánicos, se incorporan los mecanismos fundamentales del objeto en forma de expresiones matemáticas. En el medio se encuentran los modelos semifísicos, los cuales incluyen partes de ambas formas de modelado, y pueden basarse en estructuras empíricas o en fenómenos.

El conocimiento que tenemos de la mayoría de los fenómenos fisiológicos se deriva de la observación y la experimentación, procesos que llevan tiempo, consumen recursos y no siempre son posibles debido a las limitantes éticas, técnicas, tecnológicas o económicas. En esta medida, no es extraño encontrar vacíos en el conocimiento sobre las descripciones fisiológicas, que deben ser llenados con suposiciones. Podemos entonces pensar en la descripción de los fenómenos fisiológicos como representaciones verbales y conceptuales que son "semifísicas".

Como médicos es usual que estudiemos los procesos fisiológicos desde las condiciones perturbadas, es decir desde la enfermedad, y de allí tratemos de darle una explicación a estos fenómenos, basados en el conocimiento que tenemos del funcionamiento normal del cuerpo humano. En los últimos 40 años, se ha avanzado enormemente en el entendimiento de los mecanismos que explican la aparición de las condiciones, que llamamos diabetes *mellitus*, lo cual nos ha permitido adentrarnos en los mecanismos de producción, almacenamiento y gasto de energía a partir de su fuente primaria, la glucosa. Estos mecanismos de regulación son complejos, se encuentran distribuidos en nuestro cuerpo y, a pesar de los avances, siguen siendo parcialmente conocidos.

A partir del conocimiento fisiológico, se propone la elaboración de un modelo matemático semifísico de base fenomenológica que represente la homeostasis de la glucosa. La primera fase de la elaboración del modelo consiste en el planteamiento de una descripción verbal del fenómeno, que en el caso de la homeostasis de la glucosa requiere la interacción de múltiples órganos y sistemas que deberán ser acoplados más adelante. En esta primera fase, se definió que el nivel máximo de detalle a modelar sería el de los órganos. Así, se obtuvo una primera división de cinco submodelos de órganos cruciales: el estómago, el intestino, el riñón, el hígado y el páncreas. Estos submodelos serían acoplados con otros órganos y sistemas, como el cerebro, el músculo y el tejido adiposo. La analogía ingenieril utilizada para el modelo es la de una planta química, que permite la interacción de diferentes procesos fisiológicos complejos.

Cada órgano modelado, de acuerdo con su papel en la homeostasis de la glucosa, tiene peculiaridades que se tuvieron en cuenta a la hora de modelarlo. En este sentido, el páncreas fue modelado como un sistema de tanques que contienen células alfa y células beta que interactúan con la circulación para liberar insulina y glucagón; el hígado fue modelado como un tanque con dos fases que no se mezclan, en las cuales ocurren la gluconeogénesis y la glucogenólisis; el riñón fue modelado con dos funciones separadas, la absorción de la glucosa filtrada a través del glomérulo y la producción y el almacenamiento de glucosa a partir de los precursores no glucídicos; para la digestión se decidió separar el proceso en dos modelos diferentes: el estómago, cuya función principal es la homogenización de los alimentos mediante el triturado y la mezcla, y el intestino, que fue modelado como un reactor de flujo tapón por secciones, en las cuales ocurren las reacciones bioquímicas que permiten la digestión y la posterior absorción de grasas, proteínas y azúcares; por último, los tejidos que son predominantemente consumidores fueron modelados mediante ecuaciones algebraicas. El resultado final es el acople de varios submodelos que representan la homeostasis de la glucosa. Al probarlo *in silico*, el modelo logra reproducir los cambios de la glucosa en cada uno de los submodelos y su efecto en los niveles de su sistema.

La elaboración de este modelo es el punto de partida para la aplicación del modelado matemático mediante una técnica ampliamente utilizada en la ingeniería enfocada en los procesos fisiológicos. De manera específica, este modelo podría ayudarnos a expandir el conocimiento de los mecanismos que regulan la glucosa por medio de la realización de pruebas computacionales, sin poner en riesgo la integridad de las personas. Al basarse en el fenómeno fisiológico, muchos de sus parámetros pueden ser ajustados con datos de personas reales, es decir, se pueden crear versiones virtuales en las que se pueden probar terapias e intervenciones; además, a partir de los datos obtenidos de personas reales se pueden crear simuladores con una capacidad de respuesta inmediata y de acuerdo con la fisiología. Finalmente, este modelo podría utilizarse como la base para el diseño de controladores de tecnologías como el páncreas artificial. El siguiente paso es la validación del modelo mediante pruebas clínicas con datos, ya no tomados de la literatura médica, sino de personas reales.

En el futuro, este ejercicio podría aplicarse a otros fenómenos endocrinológicos y, quizá, mejorar el rendimiento diagnóstico de las pruebas dinámicas, planear estrategias de terapias individualizadas o proponer técnicas de tratamiento innovadoras.