



Riesgos y consecuencias de la hipoglicemia en DM2: individualizando el tratamiento

Dr. Chih Hao Chen Ku, FACE
 Servicio de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios
 Departamento de Farmacología y Toxicología Clínica,
 Universidad de Costa Rica

EndoDrChen.com

Agenda

- Hipoglicemias
 - Frecuencia
 - Consecuencias
- Terapias que minimizan el riesgo de hipoglicemias

EndoDrChen.com

Caso clínico

- Masculino de 65 años, con diabetes mellitus tipo 2 de 9 años de evolución
- Tratamiento actual metformin 500 mg tid y glibenclamida 5 mg bid
- Hba1c en 8.5%
- Dice tener episodios sugestivos de hipoglicemia, no lo ha podido confirmar porque no tiene glucómetro

EndoDrChen.com

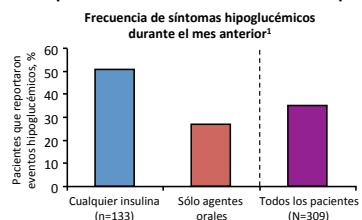
Caso clínico (2)

- Discusión

- Es posible que tenga hipoglucemias con una Hba1c elevada?
- Podemos aumentar la dosis de la sulfonilurea?
- Podrá ser la hipoglucemia una barrera para alcanzar la meta de Hba1c?
- Tiene alguna relevancia la hipoglucemia? Lo ponemos a comer más seguido?

EndoDrChen.com

Frecuencia de síntomas hipoglucémicos entre pacientes con diabetes tipo 2



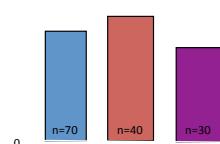
Otros estudios de Asia y Europa han demostrado una prevalencia similar de hipoglucemias reportadas por los pacientes con diabetes tipo 2 tratados con agentes orales.^{2,3}

¹. Reprinted from Chan SP et al. Springer Verlag, Lundkvist J y cols. Eur J Health Econ. 2005;6(3):197-202. Permisos transmitidos a través de Copyright Clearance Center, Inc.

². Chan SP y cols. Diabetes Res Clin Pract. 2010;89:e30-e32.

³. Álvarez Gutiérrez F y cols. Diabetes Obes Metab. 2008;10(suppl 1):25-32.

Los episodios asintomáticos de hipoglucemia pueden pasar sin ser reportados



- En una cohorte de pacientes con diabetes, más de 50% tenía hipoglucemias asintomáticas (no reconocidas), según se identificó en el monitoreo continuo de la glucosa.¹
- Otros investigadores han reportado hallazgos similares^{2,3}

¹. Copyright © 2003 American Diabetes Association. Chico A y cols. Diabetes Care. 2003;26(4):1153-1157. Reimpreso con permiso de The American Diabetes Association.

². Weber KK y cols. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2007;115:491-494.

³. Zick R y cols. Diab Technol Ther. 2007;9:483-492.

POR QUÉ ES TAN IMPORTANTE EVITAR LA HIPOGLICEMIA?

EndoDrChen.com

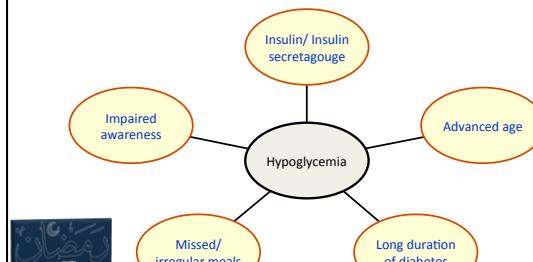
380,000 Emergency Department visits per year in the U.S (1993 -2005) were attributed to Hypoglycemia

- 5 million emergency department visits^a between 1993 and 2005 for hypoglycemia¹
 - 25% resulted in hospital admission
 - 72% of patients had hypoglycemia as the primary (first-listed) diagnosis
 - **~44% of reported cases occurred in adults ≥65 years of age**

1. Ginde AA et al. Diabetes Care. 2008;31:511-513.

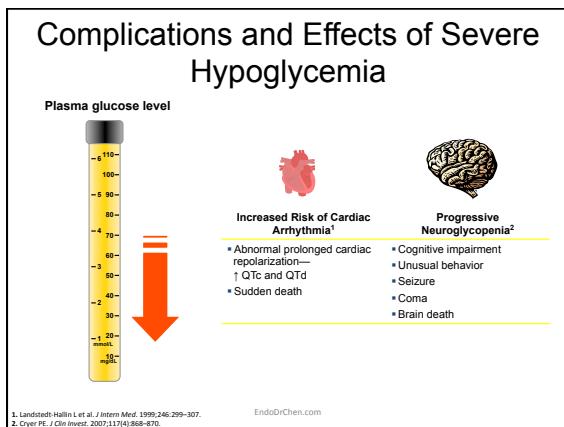
EndoDrChen.com

Characteristics of Patients at an Increased Risk of Hypoglycemia



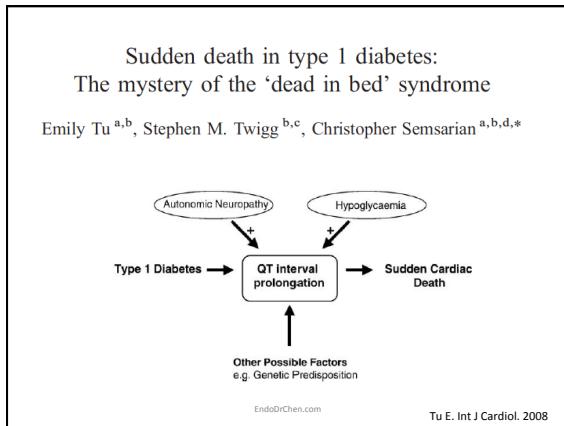
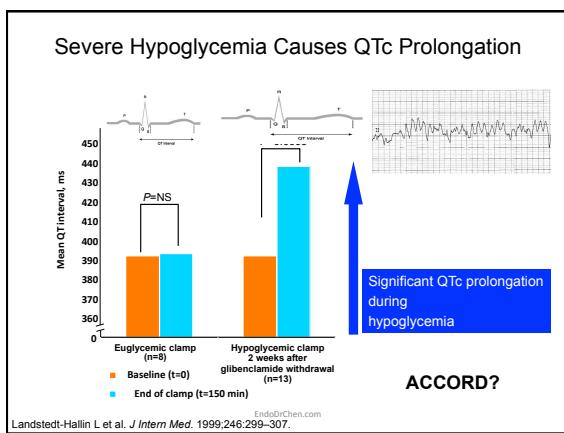
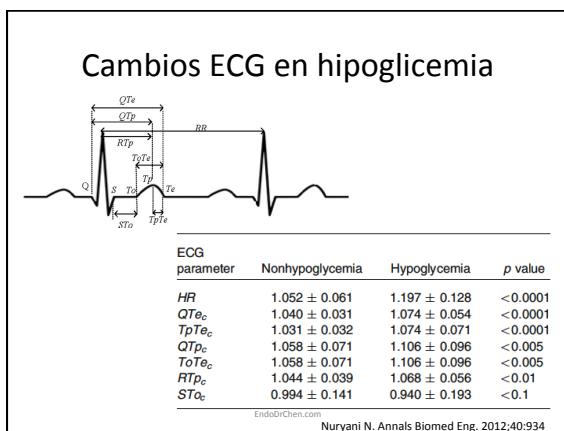
1. Henderson JN et al. Diabet Med. 2003;20:1016-1021.

EndoDrChen.com









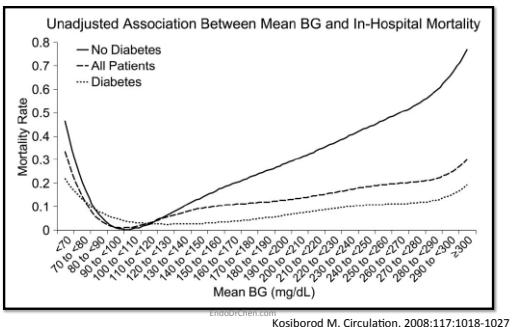
Hipoglucemia e isquemia miocárdica

	Total episodes	Episodes with chest pain/ angina	Episodes with ECG abnormalities
Hypoglycemia	54	10*	6*
Symptomatic	26	10*	4*
Asymptomatic	28	—	2
Normoglycemia without rapid changes	N/A	0	0
Hyperglycemia	59	1	0
Rapid changes in glucose ($>100 \text{ mg} \cdot \text{dl}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)	50	9*	2

* $P < 0.01$ vs. episodes during hyperglycemia and normoglycemia.

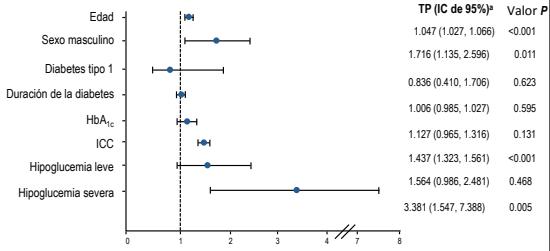
EndoDrChen.com Desouza C. Diabetes Care, 2003;26:1485

Hipoglucemia y mortalidad cardiovascular



La hipoglucemia severa reportada por el paciente se asoció con un aumento en la tasa de mortalidad a 5 años en comparación con hipoglucemia leve o sin hipoglucemia¹

Estudio retrospectivo de cohortes de pacientes con DMT1 o DMT2 (N=1,013; 79% con T2DM) atendidos en una clínica especializada en diabetes (agosto 2005–julio 2006); 76 pacientes (7.5%) reportaron eventos hipoglucémicos severos



*TP para mortalidad a 5 años ajustada a edad, sexo, tipo 1, duración de la diabetes, HbA_{1c}, ICC y antecedentes de hipoglucemias.

DMT1 = diabetes mellitus tipo 1; DMT2 = diabetes mellitus tipo 2; ICC = índice de comorbilidad de Charlson; IC = intervalo de confianza; TP = tasa de probabilidad.

1. McCoy RD y cols. Diabetes Care 2012;35:1897-1901.

La hipoglucemia se asoció con fracturas relacionadas con caídas¹

- Análisis observacional retrospectivo de la base de datos de MarketScan Medicare (abril 2008 – marzo 2010)
 - Incluyó pacientes con DMT2 ≥65 años de edad con ≥2 reclamos de prescripción de agentes antidiabéticos.^a
 - El tiempo incluyó un período inicial de 1 año seguido de un período de evaluación de 1 año.
- Se presentaron eventos hipoglucémicos en 16,936 de 361,210 (4.7%) pacientes incluidos durante el período de evaluación (algoritmo amplio)
- Los pacientes con eventos hipoglucémicos codificados, tuvieron una probabilidad ajustada por regresión 70% más alta de fracturas relacionadas con caídas que los pacientes sin eventos hipoglucémicos codificados
 - Algoritmo amplio: RR 1.70; IC de 95% 1.58, 1.83
 - Algoritmo estrecho: RR 1.70; IC de 95% 1.37, 2.10

^aIdentificado utilizando datos de un algoritmo de datos de eficacia de cuidados de la salud y conjunto de información.

DMT2 = diabetes mellitus tipo 2; TP = tasa de probabilidad; IC = intervalo de confianza.

1. Johnston SS y cols. Diabetes Obes Metab. 2012;14:634-643.

La hipoglucemia se asoció con un mayor riesgo de accidentes¹

- Análisis retrospectivo de la base de datos de reclamos en EUA (enero 1988 - marzo 2010) de personas con DMT2 tratados con un agente antihiperglucemante con una reclamación relacionada con hipoglucemia (n=5,582)
 - Los pacientes que recibían insulina fueron excluidos
 - Grupo control de pacientes sin hipoglucemia seleccionados al azar (n=27,910)
- La hipoglucemia se asoció con un mayor riesgo de accidentes

Tipo de accidente, n (%)	Hipoglucemia n=5,582	Sin hipoglucemia n=27,910	RR (IC de 95%)
Caída accidental	161 (2.9)	369 (1.3)	1.36 (1.13-1.65) ^a
Accidente en vehículo motorizado	32 (0.6)	65 (0.2)	1.82 (1.18-2.80) ^a
Otro accidente	129 (2.3)	361 (1.3)	1.33 (1.09-1.64) ^a

- La hipoglucemia no se asoció con un aumento estadísticamente significativo de los peligros de caídas entre personas jóvenes con diabetes

^aDATOS = diabetes mellitus tipo 2; RR = relación de riesgo; IC = intervalo de confianza.

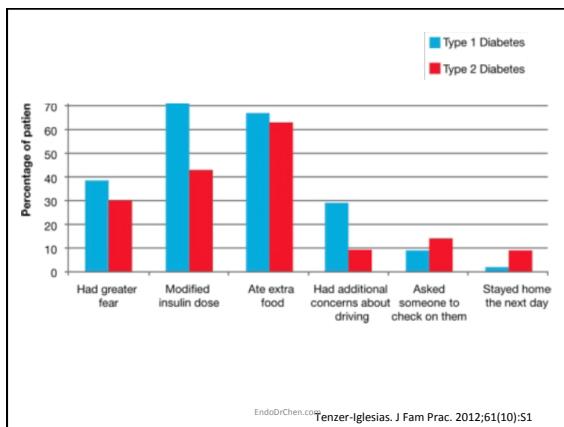
1. Reproducido con autorización de Signorovitch JE y cols. Diabetes Obes Metab. 2013;15:335-341.

Hypoglycemia May Be a Barrier to Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes

- Hypoglycemia is an important limiting factor in glycemic management and may be a significant barrier to treatment adherence.
- Fear of hypoglycemia is an additional barrier to control.
 - A study in patients with type 2 diabetes showed increased fear of hypoglycemia as the number of mild/moderate and severe hypoglycemic events increased.

Aminé SA et al. Diabet Med. 2008;25(3):245-254.

EndoOriChen.com



Edinburgh Type 2 Diabetes Study

- Cohorte poblacional de hombres y mujeres entre 60 y 75 años en Lothian, Escocia
- Basado en el Registro de Diabetes de Lothian con más de 20000 pacientes seguidos de forma prospectiva

EndoDrChen.com

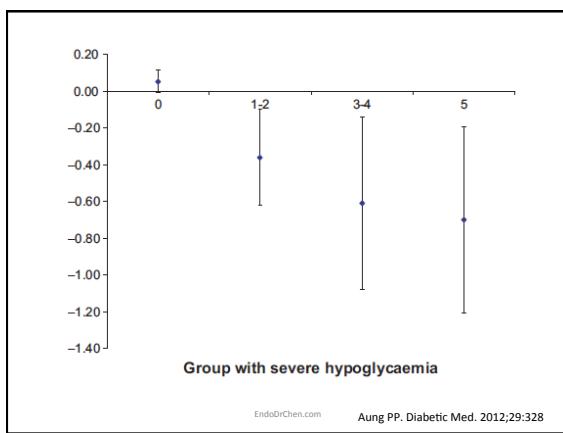
Aung PP. Diabetic Med. 2012;29:328

	Edinburgh Type 2 Diabetes Study population (maximum n = 10662)	No severe hypoglycaemia (maximum n = 930)	One or more episode of severe hypoglycaemia (maximum n = 113)	P-value (severe hypoglycaemia vs. no severe hypoglycaemia)
Age (years)	67.9 (4.2)	67.9 (4.2)	67.9 (4.4)	0.98
Sex (% female)	547 (51%)	491 (53%)	47 (42%)	0.02
Level of highest level attained:				0.67
University/college	171 (16%)	153 (16%)	15 (13%)	
Professional qualification	307 (29%)	266 (29%)	34 (30%)	
Primary/secondary school	588 (55%)	511 (55%)	64 (57%)	
Duration of diabetes† (years)	8.1 (6.5)	7.6 (6.1)	11.8 (8.2)	< 0.001
Current treatment?				< 0.001
Insulin ± tablets	186 (17%)	131 (14%)	51 (45%)	
Sulphonylureas ± other tablets	268 (25%)	234 (25%)	32 (25%)	
Oral tablets	411 (39%)	374 (40%)	22 (20%)	
Diet alone	201 (19%)	188 (20%)	7 (6%)	
Plasma tHbA _{1c} (mmol/mol)	56 (10)	56 (9)	61 (11)	< 0.001
Plasma tHbA _{1c} (%)	7.3 (0.9)	7.3 (0.8)	7.7 (1.0)	< 0.001

EndoDrChen.com Aung PP. Diabetic Med. 2012;29:328

Vascular disease				
Myocardial infarction	150 (14%)	120 (13%)	27 (24%)	0.002
Angina	298 (28%)	238 (26%)	50 (44%)	< 0.001
Stroke	62 (6%)	50 (5%)	11 (10%)	0.06
Transient ischaemic attack	31 (3%)	24 (3%)	6 (5%)	0.12
Retinopathy	339 (32%)	279 (30%)	54 (49%)	< 0.001

EndoDrChen.com Aung PP. Diabetic Med. 2012;29:328



Áreas afectadas

- Habilidad general
- Función ejecutiva
- Velocidad procesamiento
- Flexibilidad mental
- Memoria de trabajo
- Mayor puntaje en ansiedad y depresión

EndoDrChen.com Aung PP. Diabetic Med. 2012;29:328

Otras consecuencias

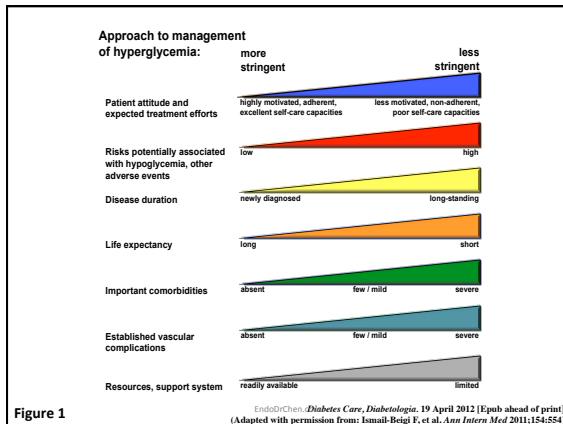
- Ansiedad
- Depresión
- Uso de recursos de salud
- Costo
- Pobre adherencia a tratamiento
- Accidente automonitriz
- Fracturas

EndoDrChen.com
Moghissi E. Endocr Pract. 2013;19(3):526

Consecuencias más en la práctica

- Alimentación a la defensiva
- Hiperglicemia reactiva
 - Arrastra durante varias horas la hiperglicemia
- Es una de las barreras para la pérdida de peso
- Por lo tanto se debe tratar de minimizar este riesgo en la medida de lo posible

EndoDrChen.com



EL RIESGO DE HIPOGLICEMIAS, ES IGUAL CON TODOS LOS AGENTES?

EndoDrChen.com

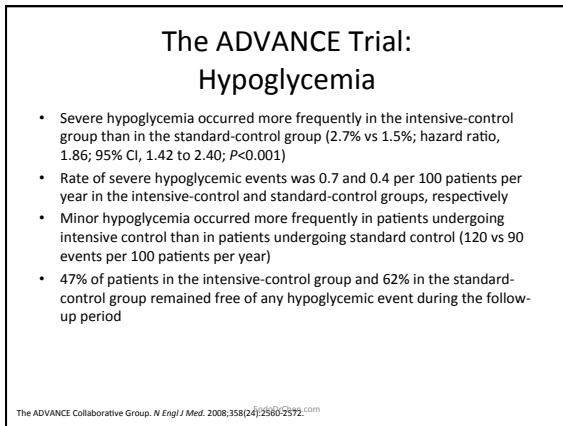
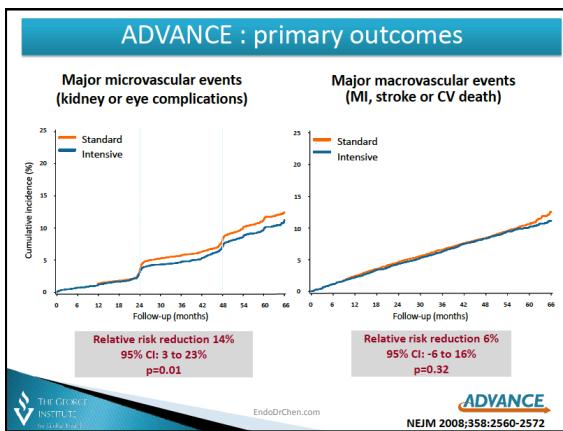
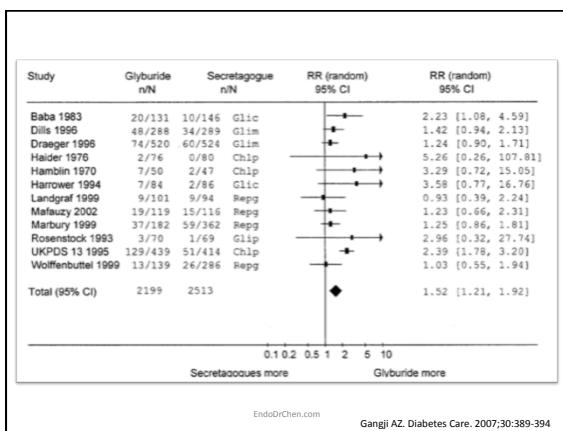
Agentes con menos potencial de hipoglicemias

- Algunas sulfonilureas
 - Glicazida y glimepiride son mejores que glibenclamida?
- Terapia basada en incretinas
- Inhibidores de SGLT-2
- Análogos de insulina

EndoDrChen.com

SULFONILUREAS

EndoDrChen.com



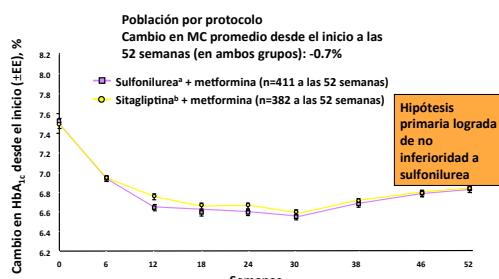
TERAPIA BASADO EN INCRETINAS

EndoDrChen.com

INHIBIDORES DE DPP-4 VS SULFONILUREAS

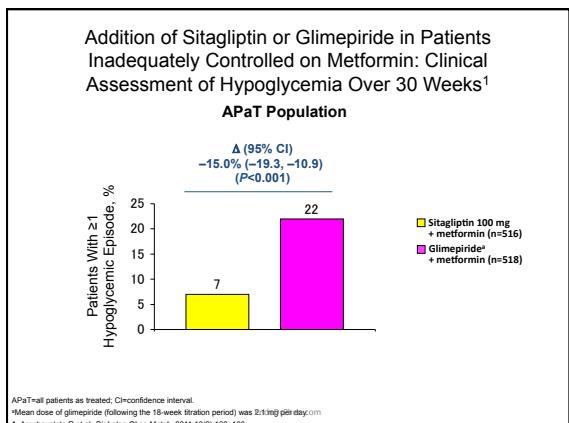
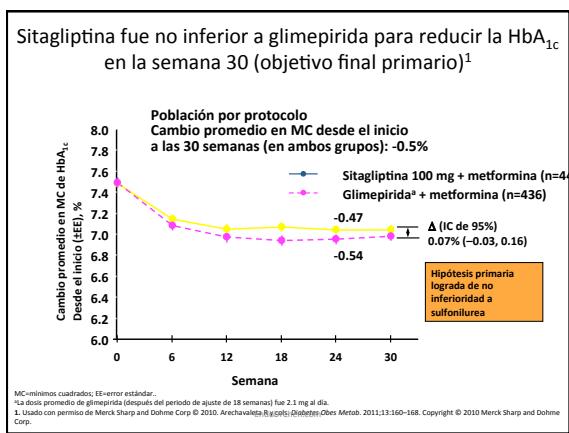
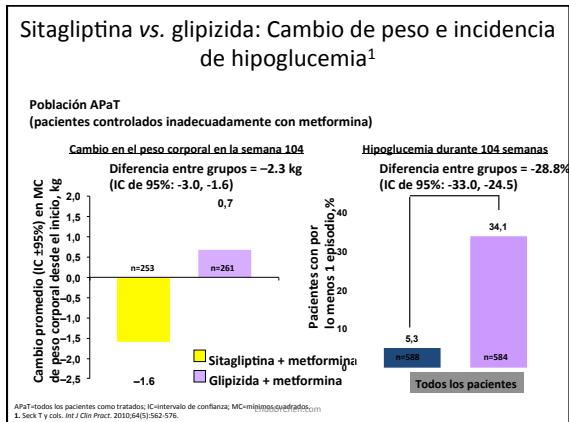
EndoDrChen.com

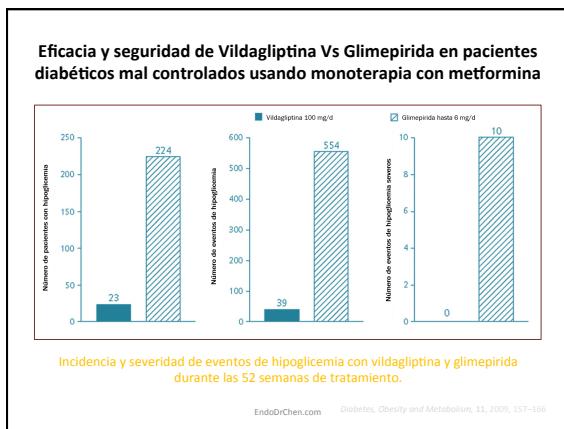
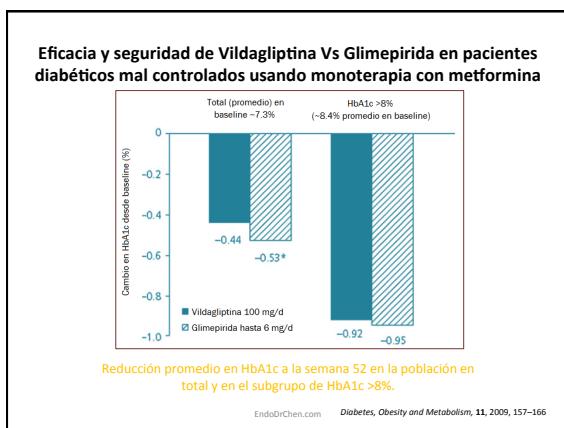
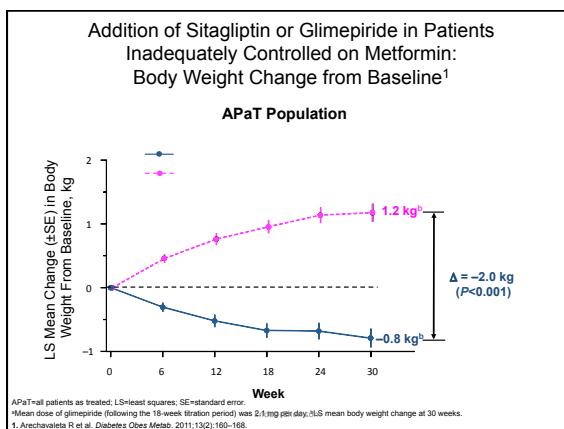
Sitagliptina fue no inferior a glipizida para reducir la HbA_{1c} en la semana 52 (objetivo final primario)¹

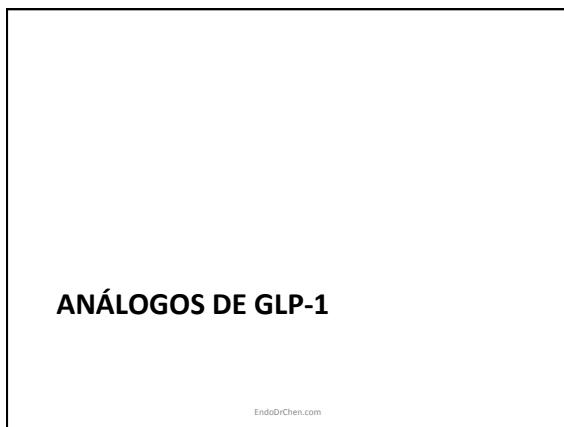
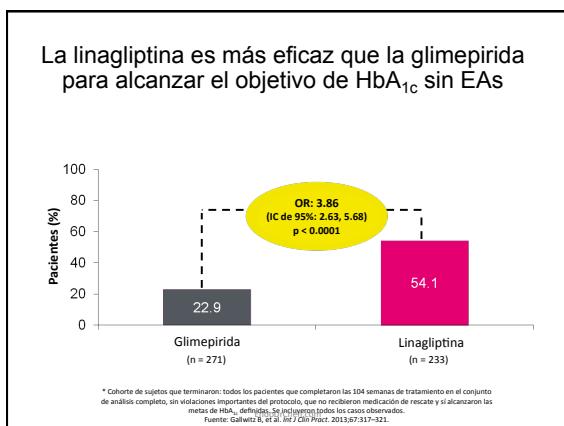
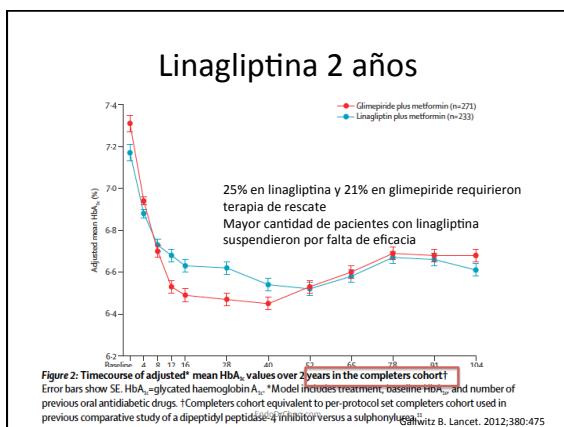


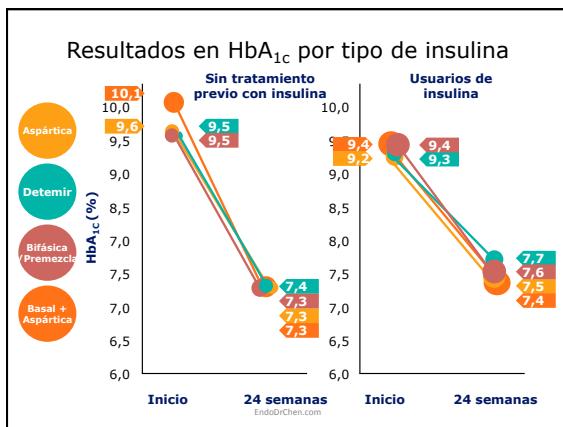
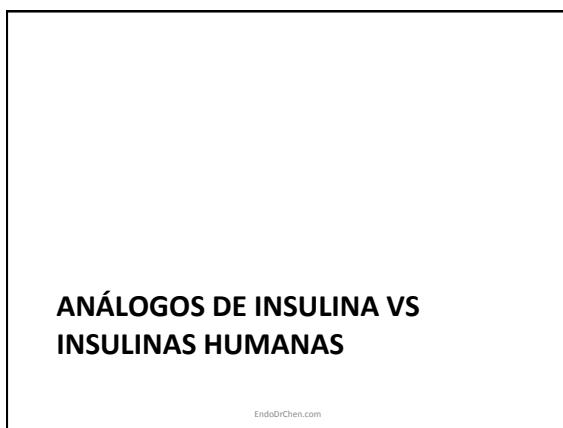
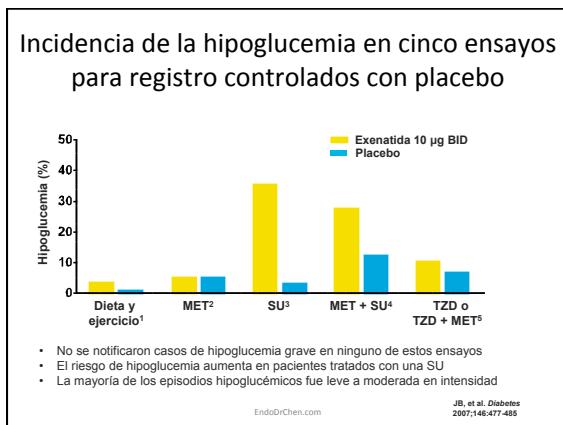
MC=minimos cuadrados; EF=error estándar.
*Específicamente glipizida ≥20 mg/día; ^aSitagliptina 100 mg/día con metformina (≥1,500 mg/día).

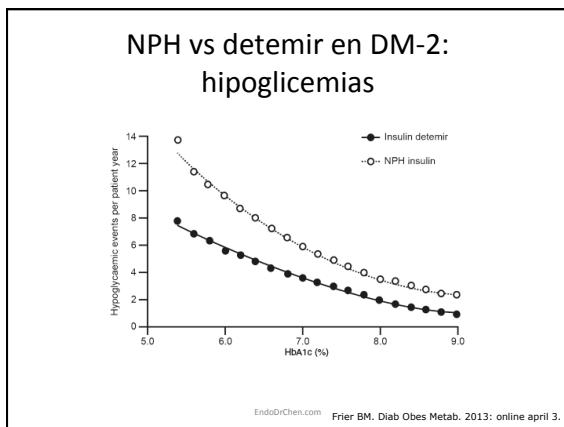
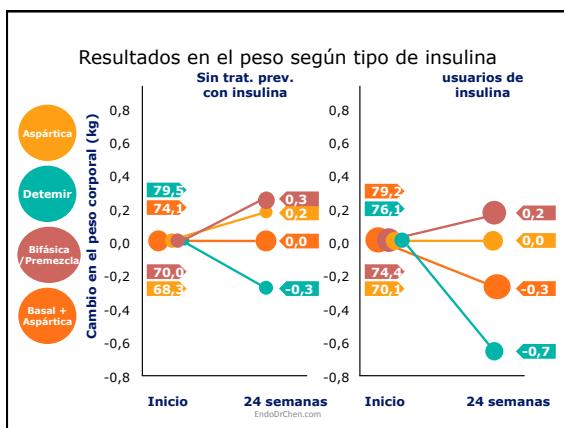
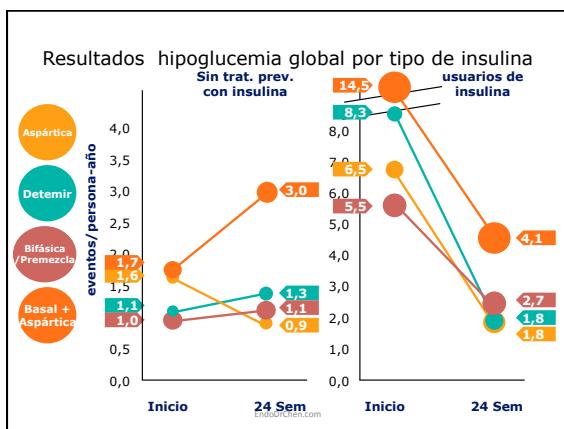
1. Adaptado de Nauck MA y cols. Diabetes Obes Metab. 2007;9(2):194-205 con permiso de Blackwell Publishing Ltd., Boston, MA.

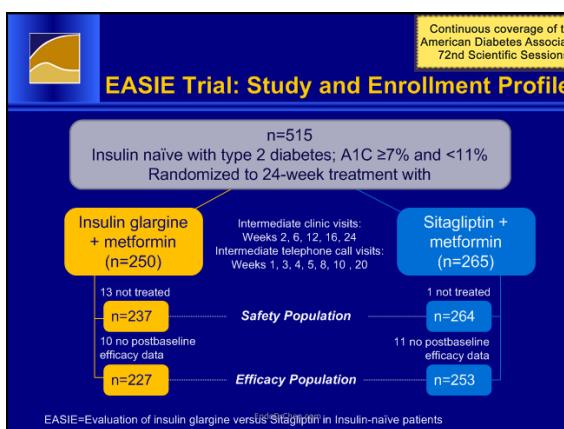
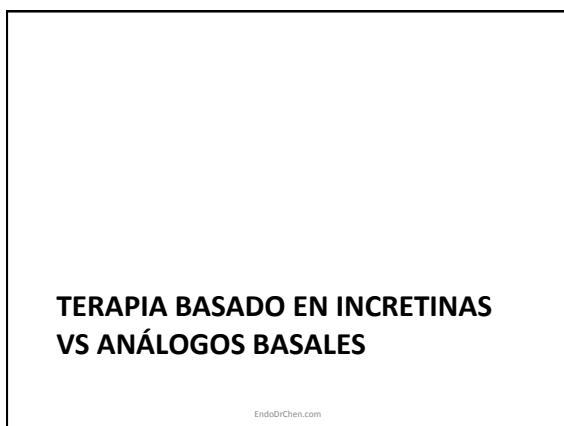
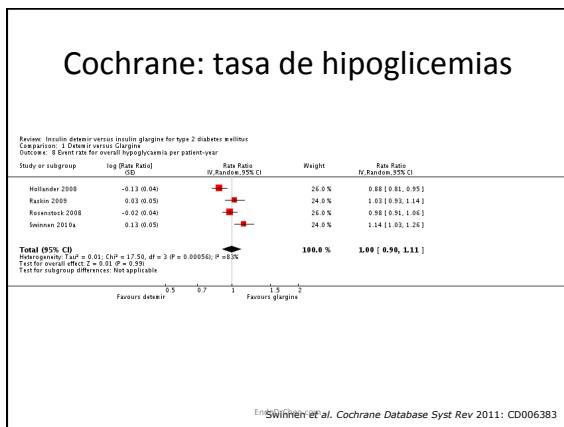


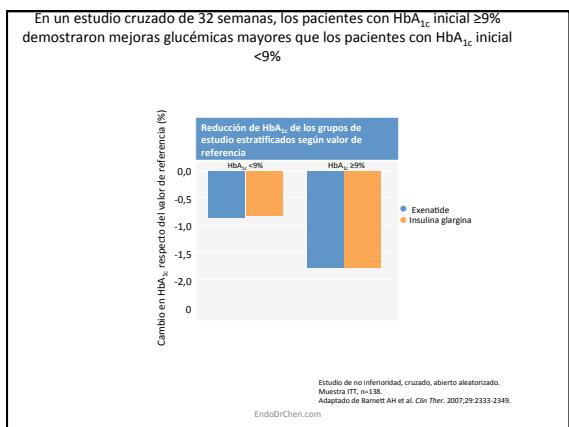
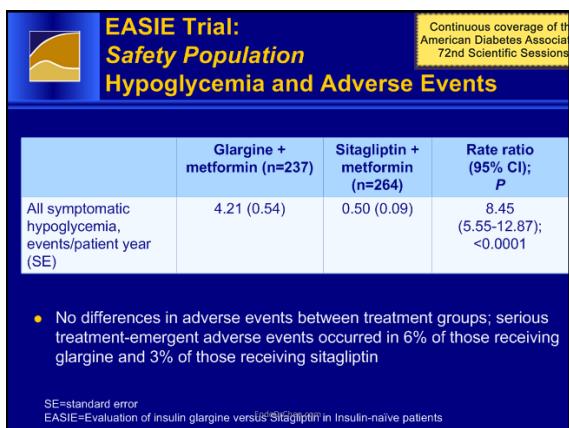
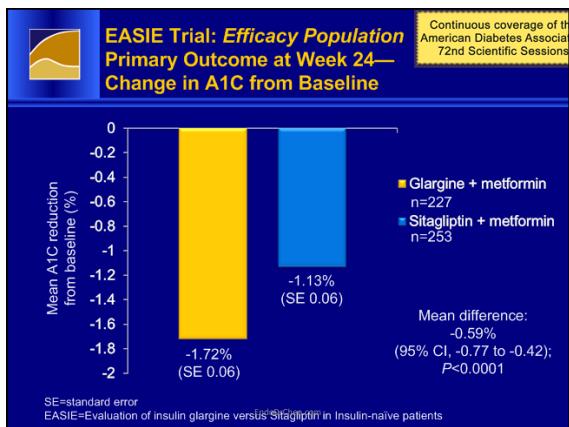


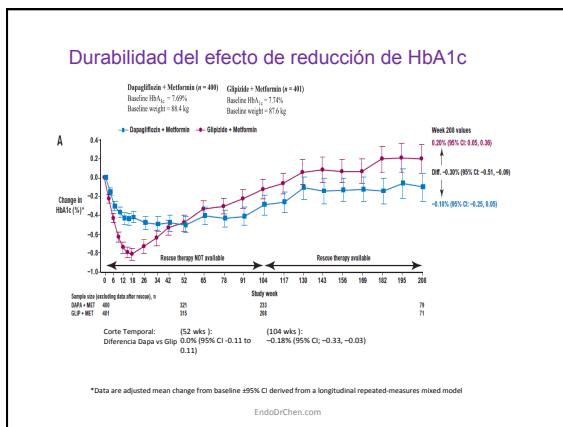
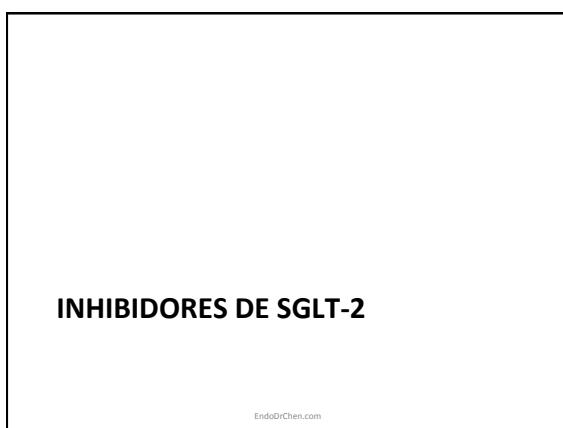
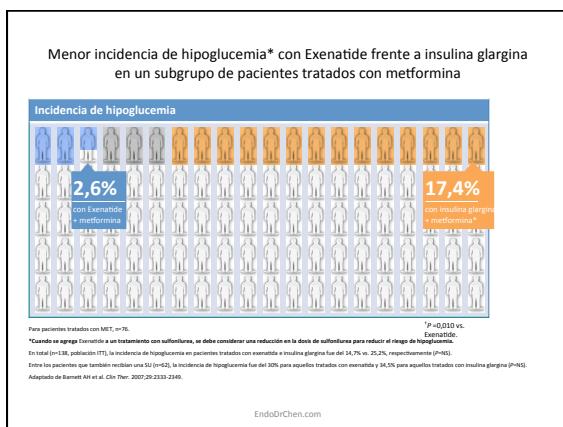




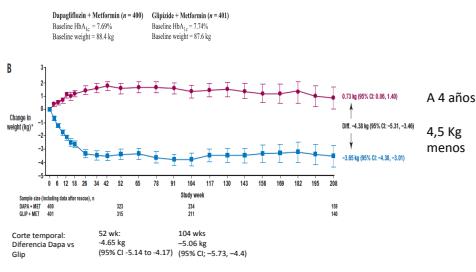




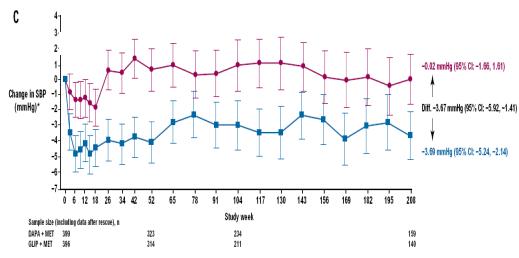




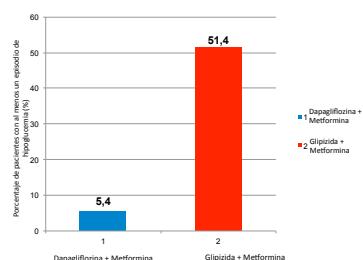
Durabilidad del efecto de reducción de peso

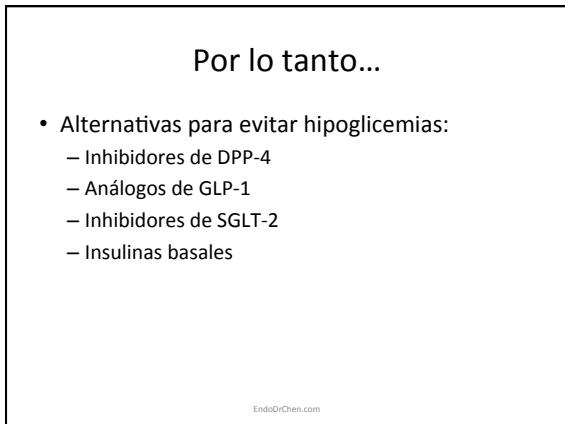
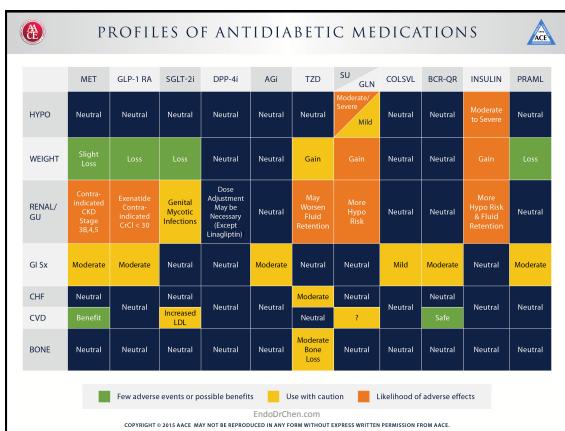
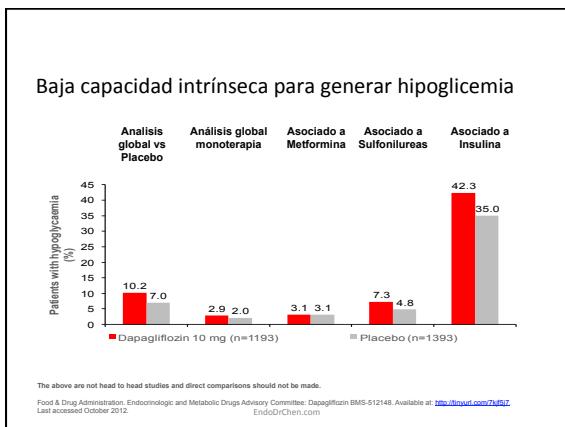


Durabilidad del efecto de reducción de PAS



Hipoglucemias





Conclusiones

- Las hipoglicemias aumentan morbimortalidad, las consecuencias van mucho más allá de sentirse mal
- Está asociado a mayor riesgo cardiovascular, especialmente en el paciente de más riesgo
- Hay terapias que nos permiten intensificar el tratamiento y alcanzar metas de hba1c sin aumentar el riesgo de hipoglicemias

EndoDrChen.com

Preguntas...

chenku2409@gmail.Com
EndoDrChen.Com

EndoDrChen.com
