

Abordaje terapéutico del paciente pluripatológico con DM2

Margarita Alonso Fernández

Centro de Salud de La Ería

Definición

- **PLURIPATOLOGIA:** presencia de 2 o más **enfermedades crónicas sintomáticas** que presentan un grado equivalente de complejidad y de dificultades de manejo.
- **COMORBILIDAD:** diferentes enfermedades que acompañan a modo de satélite a una enfermedad crónica “principal”.

Comorbilidad y DM2

- Patologías que comparten mecanismos etiopatogénicos como la obesidad, otros FRCV, o enfermedades CV.
- Otras enfermedades “discordantes” asociada a la diabetes: enfermedades respiratorias, depresión, demencia o neoplasias.
- Más del 70% de los pacientes con DM2 presentan al menos una comorbilidad “discordante” en el momento del diagnóstico.
- Puede limitar la capacidad de autocuidado, afectar negativamente a la calidad de vida, generar mayor número de ingresos hospitalarios.

Luijks H, et al. Prevalence and incidence density rates of chronic comorbidity in type 2 diabetes patients: An exploratory cohort study. BMC Med 2012; 10: 128

Beverly E.A., et al. Perceived challenges and priorities in co-morbidity management of older patients with type 2 diabetes. Diabet Med J Br Diabet Assoc 2011; 28: 781-784

Caso Clínico

- Santiago, de 66 años de edad. Dos hijos. Jubilado.
- AF: padre HTA, falleció a 82 años de cáncer de colon. Madre DM2 e hipercolesterolemia, falleció a 84 años por ACV. Un hermano HTA.
- DM2 → Enfermedad Arterial Periférica
- HTA
- Hipercolesterolemia
- EPOC
- SAHS



Caso Clínico: 2010; 58 años

- Empleado de banca. Fuma 20 cg/día; acumulado 38 paquetes/año.
- Bebe 2 UBE/día, fin semana 6-7 UBE.
- HTA diagnosticada a los 56 años.
- Vida sedentaria. Dieta pobre en sal. Control aceptable de PA con monoterapia (IECA)
- Reconocimiento laboral se detecta hiperglucemia e hipercolesterolemia.
- Glucemia 158 mg/dl HbA1c 7,8% FGe >90 ml/min/1,73m² CAC 2,1 mg/g. CT 249
LDL 151 mg/dl HDL 51 mg/dl TG 172 mg/dl. TSH normal
- PA 136/82 mm Hg. Peso 80,7 Kg IMC 28,2 Kg/m² PA 107cm

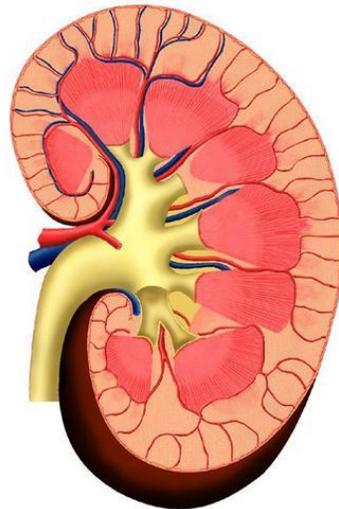
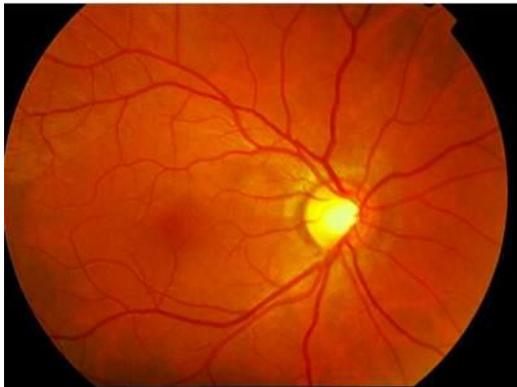
Caso Clínico: 2010; 58 años

- Empleado de banca. Fuma 20 cg/día; acumulado **38 paquetes/año**.
- Bebe 2 UBE/día, fin semana 6-7 UBE.
- HTA diagnosticada a los 56 años.
- Vida sedentaria. Dieta pobre en sal. Control aceptable de PA con monoterapia (IECA)
- Reconocimiento laboral se detecta hiperglucemia e hipercolesterolemia.
- **Glucemia 158 mg/dl HbA1c 7,8% FGe >90 ml/min/1,73m² CAC 2,1 mg/g. CT 249 LDL 151 mg/dl HDL 51 mg/dl TG 172 mg/dl. TSH normal**
- **PA 136/82 mm Hg. Peso 80,7 Kg IMC 28,2 Kg/m² PA 107 cm**

Evaluación inicial

- FO normal.
- ECG normal
- Función renal
- Exploración de SP y pulsos periféricos normal

- **Objetivos de control:**
 - **HbA1c 6,5%-7%?**
 - **PA <140/90?**
 - **c-LDL < 100 mg/dl?**



Evaluación inicial

- FO normal.
- ECG normal
- Función renal
- Exploración de SP y pulsos periféricos normal
- **Objetivos de control:**
 - **HbA1c 6,5%-7%?**
 - **PA <140/90?**
 - **c-LDL < 100 mg/dl?**
- Plan de seguimiento.
- Tratamiento:
 - **Dejar de fumar**
 - **Reducir peso. Ejercicio físico**
 - Ramipril 10 mg (1-0-0)
 - Metformina
 - Atorvastatina 40 mg (0-0-1)
 - Vacuna antineumococica

Caso Clínico: 2011; 59 años

- Sigue fumando (39 paq/año).
Disnea progresiva al subir cuestras o caminar rápido.
- Peso 79,4Kg (↓1,3) IMC 27,8 Kg/m²
PA 106 cm. PA 148/94
- ACP normal. No edemas en MMsII
- Glucemia 131 mg/dl HbA1c 6,7%
CT 187 mg/dl, c-LDL 80 mg/dl, c-HDL 50 mg/dl, TG 1148 mg/dl.
FGe >90 CAC 1,9 mg/g
- Rx tórax normal
- **Espirometría: FEV1 69%; FEV1/FVC postbroncodilatacion <0,7 PB (-). Sat O2 96%**
- Dx: EPOC GOLD grado 2 grupo A
Tratamiento:
 - **Dejar de fumar.**
 - **LAMA: tiotropio cada 24 horas.**
 - Ramipril 10 mg (1-0-0)
 - **Amlodipino 5mg**
 - Atorvastatina 40 mg
 - Metformina 1000 (1-0-1)

Diabetes y EPOC

- Pacientes con DM2 presentan valores espirométricos mas bajos en relación con población no diabética y un ↓ más rápido de la función pulmonar.
- La hiperglucemia es un predictor negativo de la función pulmonar a largo plazo.
- La limitación al flujo aéreo es un predictor independiente de muerte por DM2 tras ajustar por otros factores de riesgo.

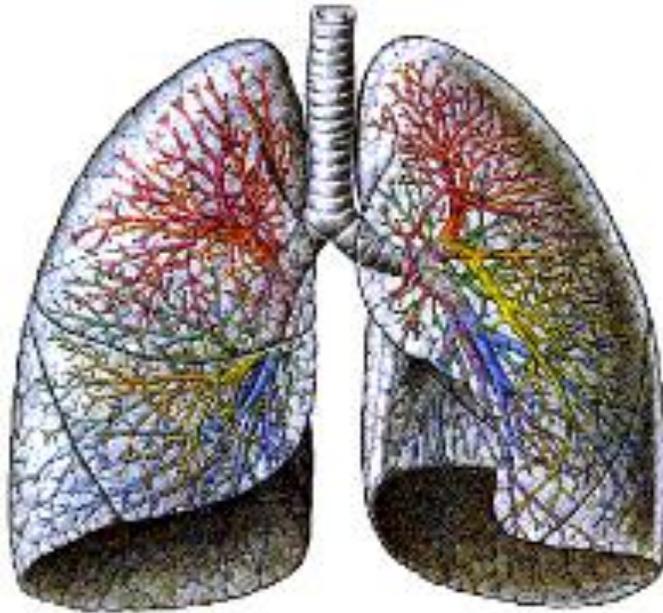
Yeh HC et al. Cross-sectional and prospective study of lung function in adults with type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Diabetes Care 2008; 31:741-6

Van den Borst B et al. Pulmonary function in diabetes. A metaanalysis. Chest. 2010;138:393-406.

Davis WA et al. Glycemic exposure is associated with reduced pulmonary function in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. Diabetes Care 2004;27:752-7.

Walter RE, et al. Association between glycemic state and lung function. The Framingham Heart Study. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:911-6.

EPOC Y DIABETES



En estudios post-mortem se ha demostrado microangiopatía en los pulmones de pacientes con DM caracterizada por engrosamiento de la membrana basal capilar, que se correlaciona con la presencia de microangiopatía en otros órganos así como un engrosamiento del epitelio alveolar.

Weir DC et al. Transfer factor for Carbon monoxide in patients with diabetes with and without microangiopathy. Thorax 1988; 43:725 -726
Weynand B et al. Diabetes mellitus induces a thickening of the pulmonary basal lamina. Respiration 1999;66:14-9.

Marcadores de inflamación crónica implicados en la patogénesis de la EPOC se han asociado a una resistencia aumentada a la insulina y al mal control de la diabetes

MARCADOR	CONTROL INADECUADO HBA _{1c} > 7% (n = 352)	CONTROL ADECUADO (n = 143)	p VALOR
C-RP (mg / L)	2.75 ± 5.82	1.52 ± 2.01	0.0005
FERRITIN (ug / L)	163.05 ± 150.24	130.90 ± 114.87	0.0109
FIBRINÓGENO (mg / dL)	444.09 ± 116.99	422.68 ± 98.23	0.0389
IL6 (pg / mL)	3.91 ± 3.65	3.56 ± 2.65	0.2399
TNF (pg / mL)	9.03 ± 5.35	7.98 ± 5.01	0.0390

Denis RJ. Inadequate glucose control in type 2 diabetes is associated with impaired lung function and systemic inflammation: a cross-sectional study. BMC Pulmonary Medicine 2010;10 : 38

Walter RE, et al. Association between glycemic state and lung function. The Framingham Heart Study. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:911-6.

Caso Clínico: 2014; 62 años

- Ha dejado de fumar. ↑ peso. Se levanta cansado, duerme mal. Director sucursal: viaja, come fuera de casa.
- Buena adherencia a tratamiento. No complicaciones de la DM2
- Peso 83,9 Kg (↑4,5) IMC 29,3 Kg/m² P A 111 cm PA 142/89
- **Glucemia 158 mg/dl HbA1c 7,8%** FGe 88 ml/min/1,73m².
- CT 189 mg/dl, c-LDL 83 mg/dl, c-HDL 51 mg/dl, TG 172 mg/dl.

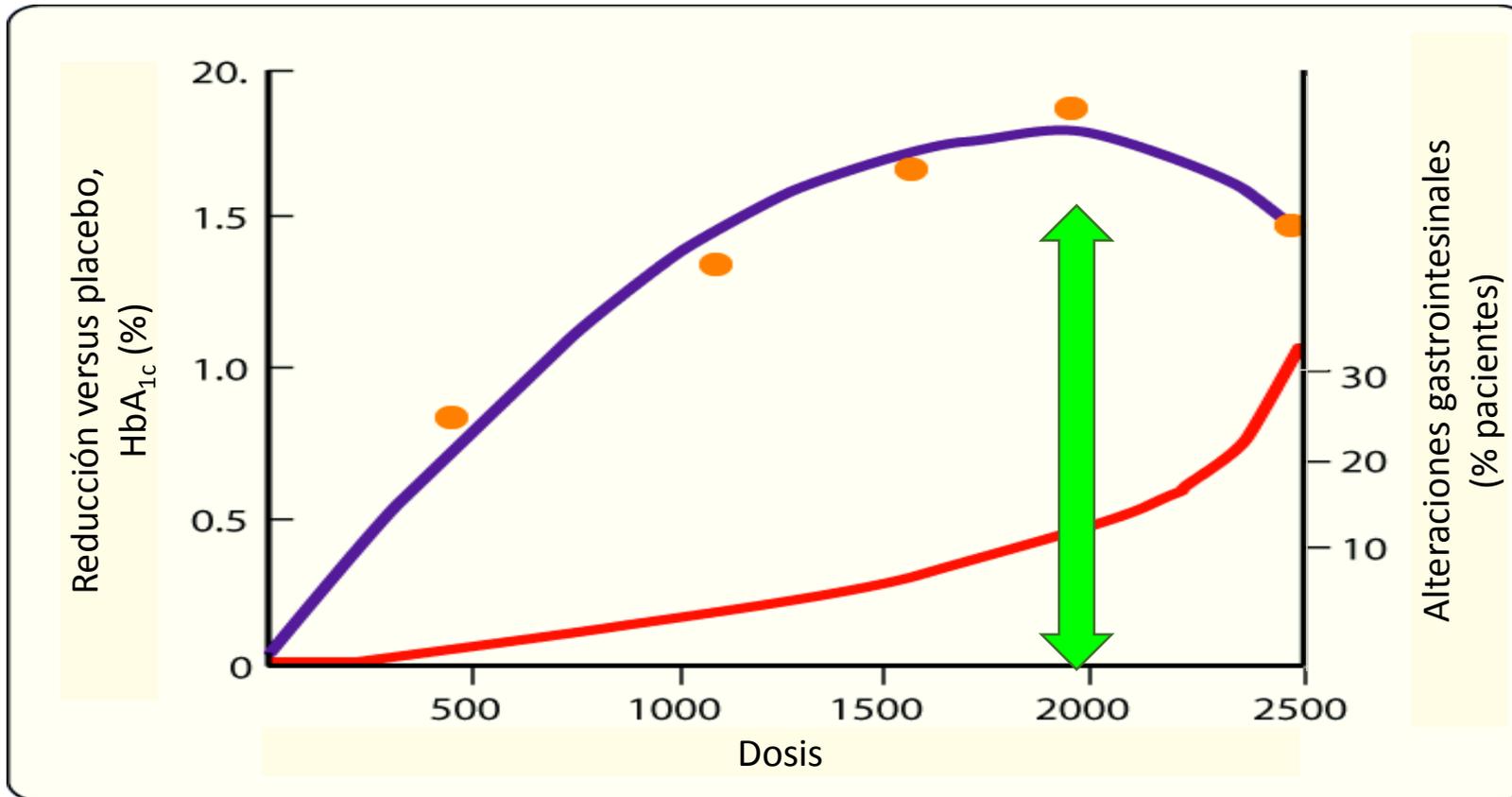
Tratamiento actual:

Metformina 1000 (1-0-1)

Ramipril 10 mg + Amlodipino 5 mg

Tiatriptol

Atorvastatina 40



Curva de respuesta a la dosis de metformina que manifiesta reducciones de la HbA_{1c} y efectos GI según la dosis

¿Qué fármaco sería mas apropiado?



No hipoglucemia



↓ peso y perímetro abdominal



↓ PA

Algoritmo de tratamiento de la DM2 según la situación clínica

Diagnóstico de DM2

Situación clínica



^(a) Sitagliptina, saxagliptina y alogliptina son seguros desde el punto de vista CV, Sitagliptina no aumenta la IC, Saxagliptina lo hace un 27%, Alogliptina tiene una tendencia no significativa a aumentarla, sobretodo en los que nunca han tenido IC; Vildagliptina no tiene ensayo de seguridad CV, pero si un estudio observacional y un meta-análisis en el que

^(e) Metformina sólo está indicado en ERC estadio IIIB a dosis máxima de 1000 mg/24h, pero no en ERC estadio IV-V.

^(f) Liraglutida y dulaglutida son los únicos que en su ficha técnica permiten su uso hasta FG de 15ml/min.

Familia fármacos	Eficacia	Hipo-glucemia	Peso	Efectos CV	Insuf. Cardiac.	Coste	Oral/Sub-cutáneo	Beneficio ERC	Uso ERC	Consideración adicional
Metformina	Alta	No	Neutro	Beneficio	Neutro	Bajo	Oral	Neutro	Contraindicada si FGe <30	Deficit vit B12 E. gastrointestinales
I-DPP4	Intermedio	No	Neutro	Neutro	Potencial riesgo: Saxagliptina Alogliptina	Alto	Oral	Neutro	Ajustar dosis (Innagliptina no precisa ajuste)	Potencial pancreatitis
i-SGLT2	Intermedio	No	↓↓	Beneficio: Canagliflozina Empagliflozina	Beneficio: Canagliflozina Empagliflozina	Alto	Oral	Beneficio: Canagliflozina Empagliflozina	Cana no recomendada si FGe<45 Dapa y Empagliflozina contraindicada si FGe<30	Infec. genitales Hipotensión Riesgo fracturas Cetoacidosis Riesgo amputación (canagliflozina)
Ar-GLP1	Alta	No	↓↓	Beneficio: Liraglutida	Neutro	Alto	Subcutáneo	Beneficio: Liraglutida	↑ E. A en IRC Exenatida no FGe<30 Lixi cuidado FGe<30	E. Gastrointestinal Pancreatitis aguda? Riesgo cáncer tiroides (lira, dula, exenatide)
SU	Alta	SI	↑↑	Neutro	Neutro	Bajo	Oral	Neutro	Glimipirida, glipizida iniciar de forma conservadora para evitar hipoglucemia	Riesgo aumentado de muerte CV basado en estudios de SU 1ª generación.
Glitazonas	Alta	No	↑↑	Potencial beneficio: pioglitazona	Aumenta el riesgo	Bajo	Oral	Neutro	No precisa ajuste dosis. Generalmente no recomendada en IR por aumento retención líquidos	Ojo ICC Retención líquidos Riesgo fractura Ca. Vejiga (piogl.) ↑c-LDL (rosigl.)

Caso Clínico: 2014; 62 años

Tratamiento:

Metformina 1000 (1-0-1) + **Empagliflozina 10 mg**

Ramipril 10 mg + Amlodipino 10 mg

Tiatriptopio

Atorvastatina 40

- Aumentará la diuresis las primeras semanas
- Suspender iSGLT2 24 horas antes de cirugía invasiva programada
- Evitar dietas muy pobres en H. C así como la ingesta excesiva de alcohol.

Caso Clínico: revisión

A los 6 meses acude a poner la vacuna antigripal.

Peso 81,6 Kg (↓2,3Kg) IMC 28,5 Kg/m² PA 108 cm PA 136/86

HbA1c 7,1% GB 131 mg. Sigue durmiendo mal, no descansa ¿estrés?

Mismo tratamiento:

Metformina + Empagliflozina 1000/5 mg (1-0-1)

Ramipril 10 mg + Amlodipino 10 mg

Tiatriptopio

Atorvastatina 40



EPOC agudizado

Dos meses mas tarde.....

- Acude a consulta por ↑disnea, febrícula, tos, expectoración purulentaexacerbación EPOC
- Exploración: Tª 37,7°C Sat O2 95% . No taquipnea PA 137/84. Fc 87 lpm. AP roncus. No edemas en MMsII.
- Tratamiento: **Antibióterapia, Prednisona 30 mg (1-0-0) 5 días y SABA**



¿Modificamos tratamiento de la diabetes?

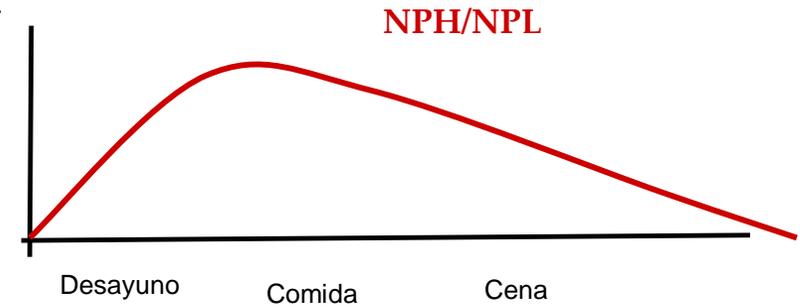
Efecto de los GC en la glucemia

- Los efectos sobre la glucemia dependen:
 - Vía de administración, dosis y duración del tratamiento
 - Momento del día en que se administre
 - Estructura química del glucocorticoide corta.
- Mecanismo fisiopatológicos:
 - Aumento de gluconeogénesis hepática
 - Aumento de la resistencia a la insulina

Efecto de los GC en la glucemia

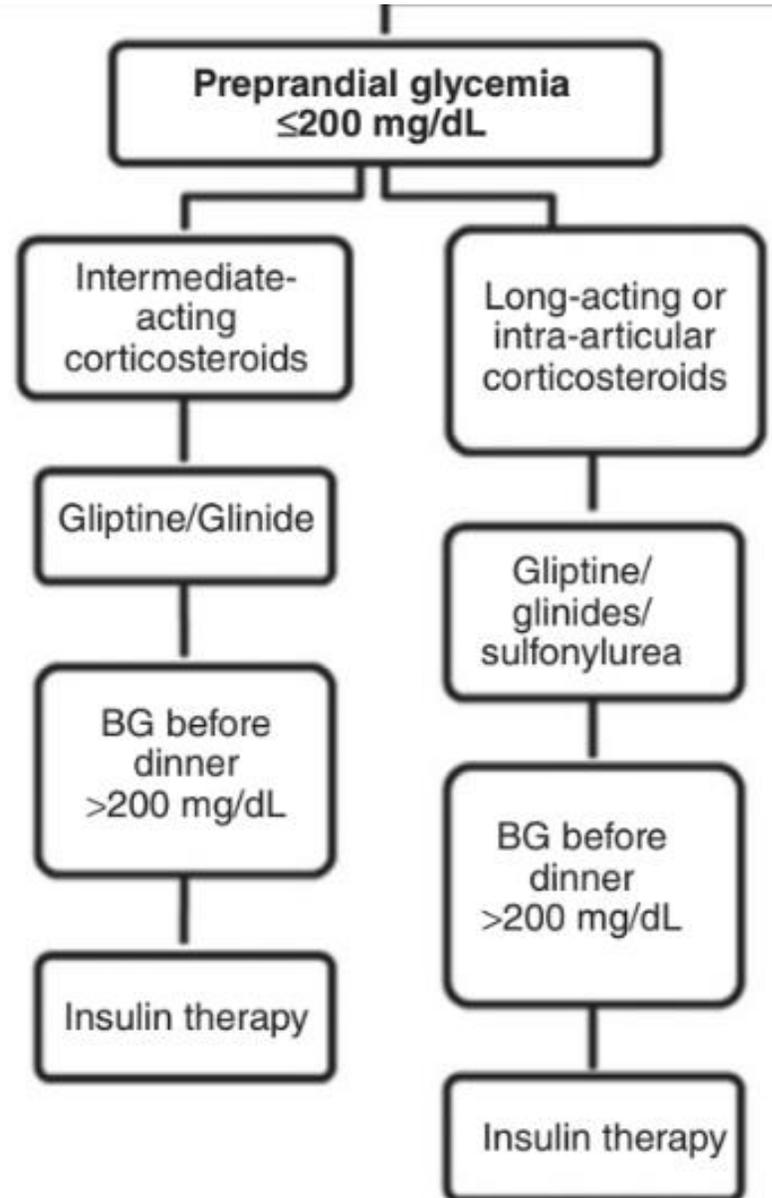
- El perfil glucémico inducido por los corticoides se caracteriza por un predominio de hiperglucemia posprandial y escaso efecto en GB.
- El efecto hiperglucemiante de los corticoides de acción intermedia tiene un **pico de acción a las 4-8 h y una duración de 12-16 horas.**
- Mimetiza el efecto hipoglucemiante de la insulina NPH.

Dosis de inicio de insulina en hiperglucemia inducida por GC según preparado y dosis de corticoide



Dosis de prednisona / metilprednisolona (mg/día)	Dosis de dexametasona (mg/día)	Dosis de NPH / bifásica (U/kg)	Dosis de I. glargina / detemir (U/kg)
≥40	≥8	0,4	0,4
30	6	0,3	0,3
20	4	0,2	0,2
10	2	0,1	0,1

Manejo de hiperglucemia inducida por el tratamiento transitorios con corticoides



Adaptado de Pérez A, et al. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. J Diabetes. 2014;6:9-20.

Corticoides y diabetes

- Santiago parte de buen control glucémico y tratamiento con GC será corto. No es previsible que precise insulinización transitoria.
- Le recomendamos monitorizar la glucemia post-comida y pre-cena durante los 2-3 primeros días de tratamiento con corticoides.



Caso Clínico: 2016; 64 años

- Accidente de tráfico. Fracturas costales
- SAHS.
- Le recomiendan tratamiento con CPAP y control de factores de riesgo por su médico de Atención Primaria.



Caso Clínico: 2016; 64 años

		INITIAL VISIT	EVERY FOLLOW-UP VISIT	ANNUAL VISIT
SOCIAL HISTORY	Assess lifestyle and behavior patterns <ul style="list-style-type: none"> ▪ Eating patterns and weight history ▪ Sleep behaviors and physical activity ▪ Familiarity with carbohydrate counting in type 1 diabetes ▪ Tobacco, alcohol, and substance use ▪ Identify existing social supports 	✓ ✓ ✓ ✓ ✓	✓ ✓	✓ ✓
	Interval history <ul style="list-style-type: none"> ▪ Changes in social history since last visit 		✓	✓
MEDICATIONS AND VACCINATIONS	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Medication-taking behavior ▪ Medication intolerance or side effects ▪ Complementary and alternative medicine use ▪ Vaccination history and needs 	✓ ✓ ✓ ✓	✓ ✓ ✓	✓ ✓ ✓ ✓

Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes - 2018. Diabetes Care 2018; 41 (Suppl. 1): S28-S37

Caso Clínico: 2016; 64 años

SOCIAL HISTORY

- Se debe evaluar el patrón y la duración del sueño.
- La mala calidad del sueño, el sueño breve y el sueño prolongado se asocian a un cifra mas elevada de HbA1c en personas con diabetes.

MEDICATIONS AND VACCINATIONS

▪ Medication-taking behavior	✓	✓	✓
▪ Medication intolerance or side effects	✓	✓	✓
▪ Complementary and alternative medicine use	✓	✓	✓
▪ Vaccination history and needs	✓		✓

SAHS y DM2

- La prevalencia de Apnea del sueño puede llegar al el 23% en DM2.
- La resistencia a la insulina y la hiperglucemia crónica contribuyen al desarrollo de SAHS.
- Mujeres con ovario poliquístico presentaban SAHS con mayor frecuencia que los controles y mayor nivel de somnolencia diurna.

West SD et al. Prevalence of obstructive sleep apnoea in men with type 2 diabetes. Thorax 2006;61:945

Vgontzas A et al Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: role of insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:517-20.

Lee SWH,Ng KY, ChinWK. The impact of sleep amount and sleep quality on glycem control in care.diabetesjournals.org Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities S35 type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis.Sleep Med Rev 2017;31:91–101

SAHS y DM2

- El estudio Sweet Sleep ha demostrado que las personas con DM2 y SAHS presentan más episodios de apneas, mayor deterioro de la saturación de oxígeno y más somnolencia diurna que los pacientes con SAHS sin diabetes.
- Al optimizar el perfil glucémico ↓ los episodios de desaturación de oxígeno.

Lecube A, et al. Characterization of sleep breathing pattern in patients with type 2 diabetes: Sweet Sleep Study. PLoS One 2015;10:e0119073 17.
Lecube A, et al. Effect of glycemic control on nocturnal arterial oxygen saturation: A case-control study in type 2 diabetes patients. J Diabetes 2015;7:133-8.

Table 2. Pulmonary parameters of participants included in the study according to the presence of type 2 diabetes.

	T2D	Non T2D	p value
n	131	262	-
AHI (events/hour)	32.2 (10.2–114)	25.6 (10.2–123.4)	0.002
Apnea index (events/hour)	8.4 (0.1–87.7)	6.3 (0.0–105.6)	0.044
Hypopnea index (events/hour)	16.5 (0.0–75.3)	15.1 (0.0–71.4)	0.285
Basal SaO ₂ (%)	96.0 (86.0–100.0)	95.0 (86.0–100.0)	0.646
Average SaO ₂ (%)	92.0 (75.0–98.0)	93.0 (81.0–100.0)	0.026
Minimum SaO ₂ (%)	71.0 (37–98)	75.0 (37.5–97.0)	0.033
CT90 (%)	15.7 (0.0–97.0)	7.9 (0.0–95.6)	0.006
ODI 2% (events/hour)	42.2 (8.0–284.0)	33.0 (0.0–129.1)	0.014
ODI 3% (events/hour)	35.4 (7.0–278)	26.0 (0.0–123.0)	0.037
ODI 4% (events/hour)	28.6 (1.9–221.0)	18.4 (0.0–121.0)	0.014
ODI 5% (events/hour)	21.9 (0.8–186.0)	12.5 (0.0–115.0)	0.010
EES	7.0 (0–21.0)	5.0 (0–21.0)	<0.001

AHI: apnea-hypopnea index; SaO₂: oxygen arterial saturation; CT90: cumulative percentage of time spent with oxygen saturation below 90%; ODI: oxygen desaturation index; EES: Epworth Sleepiness Scale score.

doi:10.1371/journal.pone.0119073.t002

Lecube A, Sampol G, Hernández C, Romero O, Ciudin A, et al. (2015) Characterization of Sleep Breathing Pattern in Patients with Type 2 Diabetes: Sweet Sleep Study. PLOS ONE 10(3): e0119073. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119073>
<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0119073>

Glycemic Control Algorithm



INDIVIDUALIZE GOALS

A1C ≤ 6.5% For patients without concurrent serious illness and at low hypoglycemic risk

A1C > 6.5% For patients with concurrent serious illness and at risk for hypoglycemia

LIFESTYLE THERAPY (Including Medically Assisted Weight Loss)

Entry A1C < 7.5%

Entry A1C ≥ 7.5%

Entry A1C > 9.0%

MONOTHERAPY*

- ✓ Metformin
 - ✓ GLP-1 RA
 - ✓ SGLT-2i
 - ✓ DPP-4i
 - ⚠ TZD
 - ✓ AGi
 - ⚠ SU/GLN
- If not at goal in 3 months proceed to Dual Therapy

DUAL THERAPY*

- ✓ GLP-1 RA
 - ✓ SGLT-2i
 - ✓ DPP-4i
 - ⚠ TZD
 - ⚠ Basal Insulin
 - ✓ Colesevelam
 - ✓ Bromocriptine QR
 - ✓ AGi
 - ⚠ SU/GLN
- MET** or other 1st-line agent +
- If not at goal in 3 months proceed to Triple Therapy

TRIPLE THERAPY*

- ✓ GLP-1 RA
 - ✓ SGLT-2i
 - ⚠ TZD
 - ⚠ Basal insulin
 - ✓ DPP-4i
 - ✓ Colesevelam
 - ✓ Bromocriptine QR
 - ✓ AGi
 - ⚠ SU/GLN
- MET** or other 1st-line agent + 2nd-line agent +
- If not at goal in 3 months proceed to or intensify insulin therapy

SYMPTOMS

NO	YES
DUAL Therapy	INSULIN ± Other Agents
OR	
TRIPLE Therapy	

ADD OR INTENSIFY INSULIN
Refer to Insulin Algorithm

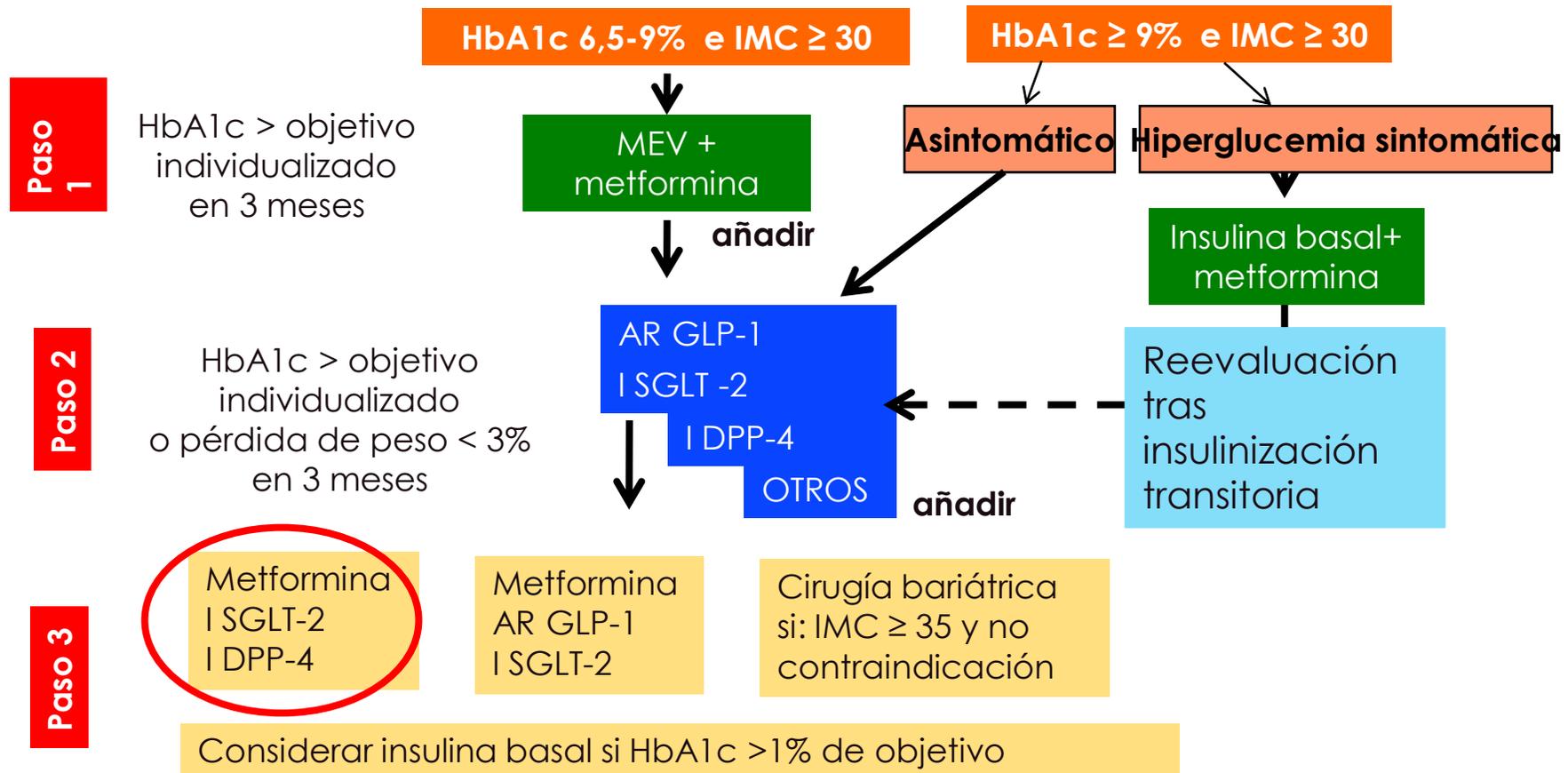
LEGEND

- ✓ Few adverse events and/or possible benefits
- ⚠ Use with caution

* Order of medications represents a suggested hierarchy of usage; length of line reflects strength of recommendation

PROGRESSION OF DISEASE

Tratamiento hipoglucemiante en el paciente obeso con DM2



Caso Clínico: 2016; 64 años

- Tratamiento:
 - Metformina + empagliflozina 1000/5 mg (1-0-1)
 - Ramipril 5 mg (1-0-0)
 - Amlodipino 10 (0-0-1)
 - Atorvastatina 40 (0-0-1)
 - Metformina/Empagliflozina 1000/5 mg (1-0-1)
 - Tiotropio cada 24 h.
 - **Dulaglutida 1,5 semanal**

Caso Clínico: 2018; 66 años

- Esta jubilado. Ha mejorado la dieta. Hace ejercicio físico.
- Peso **81,9 Kg (↓4 Kg)** IMC **28,6 Kg/m²**
- Glucemia 134 mg/dl HbA1c 7,1% FGe 86 ml/min/1,73m². CAC 2,8 mg/g. LDL 98 mg/dl. HDL 50 mg/dl TG 157 mg/dl.
- Juega al golf, dolor en pantorrilla al caminar por pendientes.



Exploración del pie



MF 6/6. **ITB derecho 0,7; ITB izquierdo 0,8**
Diagnóstico: enfermedad arterial periférica

Manejo de EAP

- Tratamiento:
 - Ejercicio físico
 - Control estricto de la glucemia
 - PA <140/85 mmHg
 - C-LDL < 70 mg/dl (reducir a mitad si valores basales 70-135 mg/dl)
 - Recomienda las estatinas para mejorar la distancia recorrida (Ia)
 - Antiagregación en pacientes sintomáticos
 - Prevención de traumatismos que deriven en trastornos tróficos