

PUNTOS CLAVE EN DIABETES

**Nuevas evidencias acerca
de la combinación de
iSGLT1 y 2 e insulina en
personas con DM1**

PUNTOS CLAVE EN DIABETES

Nuevas evidencias acerca de la combinación de iSGLT1 y 2 e insulina en personas con DM1

Dr. Elías Delgado Álvarez

Profesor Titular Medicina. Universidad de Oviedo

Jefe de Sección de Diabetes. Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Universitario Central de Asturias

Coordinador del Área de Metabolismo. Instituto de Investigación
Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA)

Dra. Jessica Ares Blanco

Facultativo Especialista de Área. Servicio de Endocrinología
y Nutrición. Hospital Universitario Central de Asturias

Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA)



Introducción y objetivos

Sabemos que las personas con diabetes tipo 1 (DM1) requieren tratamiento con insulina para su supervivencia.

Los estudios Diabetes control and Complications Trial (DCCT) y Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) han demostrado que las personas con DM1 deben tratarse de forma intensiva para alcanzar el objetivo de control glucémico tan pronto como sea posible, tratando así de prevenir y retrasar la aparición de complicaciones tanto micro como macrovasculares^{1,2}.

El retraso en la consecución de este objetivo (HbA1c $\leq 6,9$ % [≤ 52 mg/dL]) es uno de los factores clave que condicionan el incremento del riesgo de mortalidad en personas con DM1, incluso aunque se consiga posteriormente^{3,4}.

La aparición de nuevos análogos de insulina, con mejor farmacocinética, así como de dispositivos de inyección y sistemas de monitorización de glucosa, han contribuido a que se puedan conseguir dichos objetivos de control de forma segura y sencilla⁵. Sin embargo, datos recientes demuestran que el control glucémico sigue siendo subóptimo^{6,7}. Se plantea entonces el desarrollo de un tratamiento hipoglucemiante no insulínico que pueda utilizarse asociado a la insulina en pacientes con DM1⁸. Idealmente, este tratamiento adyuvante debería tener un mecanismo de acción insulino-independiente, ser seguro y proveer también otros beneficios no glucémicos, como mejora en el control de la tensión arterial y disminución de peso, en vista de los parámetros subóptimos que presenta esta población⁹.

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 1 y 2 (SGLT) son la familia terapéutica más reciente de antidiabéticos orales aprobada para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Estos fármacos mejoran el control glucémico por un mecanismo independiente de la insulina, bloqueando la reabsorción de la glucosa en el túbulo proximal renal. Se produce así tanto un incremento de la excreción de la glucosa por la orina como una pérdida calórica y una reducción de peso¹⁰. La reducción concomitante de presión arterial y los beneficios renales están condicionados por el efecto natriurético del fármaco¹¹.

La dapagliflozina es un inhibidor de SGLT2 aprobado para el tratamiento de la diabetes tipo 2. En un estudio piloto de 2 semanas de duración¹² en pacientes con DM1, dapagliflozina, como tratamiento adyuvante a insulina, mostró la tolerabilidad y seguridad

aceptables, reduciendo tanto la media de glucemia en 24 horas como la variabilidad glucémica. La sotagliflozina (LX4211) es un nuevo inhibidor de SGLT1 y 2. La inhibición de SGLT1 reduce la absorción de la glucosa en el intestino proximal, lo que retrasa y atenúa la hiperglucemia posprandial¹³. En estudios de fase 2, la administración de sotagliflozina mejoró el control glucémico y disminuyó el peso en personas con diabetes tipo 1 y tipo 2; también redujo la glucemia, a pesar de disminuir las necesidades de insulina en personas con diabetes tanto tipo 1 como tipo 2^{14,15}.

Resultados de un metaanálisis¹⁶ acerca de varios ensayos clínicos, realizado en 2017, sugirieron posibles beneficios del tratamiento con inhibidores de SGLT2 como terapia adyuvante a insulina en DM1. No se ha aprobado aún ningún tratamiento oral en combinación con insulina para disminuir la glucemia en DM1.

Esta monografía tiene como objetivo mostrar las nuevas evidencias que existen en cuanto al tratamiento con inhibidores de SGLT1 y 2 (dapa y sotagliflozina) coadyuvante a insulina en personas con diabetes tipo 1.

Para ello, nos centraremos en los dos estudios a 24 semanas que existen con estos fármacos^{17,18}.

Contenido

1. Sotagliflozina añadida a insulina (inTandem 3)

1.1. Diseño del estudio y participantes

Se trata de un estudio multicéntrico, aleatorizado doble ciego controlado con placebo, realizado en 133 sedes de 19 países diferentes, para evaluar la eficacia y la seguridad de sotagliflozina combinada con insulina (en bomba de infusión o en múltiples dosis) en personas con diabetes tipo 1. Después de un período de reclutamiento de 2 semanas, durante el que recibieron placebo, los pacientes seleccionados fueron aleatorizados en ratio 1:1 a recibir sotagliflozina (400 mg diarios) o placebo durante 24 semanas. Se evaluaron la eficacia y la seguridad en citas predefinidas durante el período de tratamiento, y 30 días después de la administración de la última dosis de tratamiento se llevó a cabo una evaluación de seguridad específica.

Hombres y mujeres no gestantes de 18 años o más diagnosticados de diabetes tipo 1 desde hacía más de un año eran candidatos a participar en el estudio si cumplían los siguientes criterios de inclusión: tratamiento con insulina a una dosis basal estable desde al menos 2 semanas antes de la visita de selección, una hemoglobina glicosilada (HbA1c) de 7,0 a 11,0 %, y un

índice de masa corporal (IMC) de al menos 18,5 kg/m². Todos los pacientes realizaron autocontrol de glucemia capilar. Los criterios de exclusión fueron hipoglucemia grave o cetoacidosis grave en el mes previo, dos o más episodios de cetoacidosis en los 6 meses previos y un filtrado glomerular estimado (FGE) menor de 45 ml/min/1,73 m².

1.2. Protocolo del estudio

La dosis de 400 mg de sotagliflozina se administró en 2 comprimidos de 200 mg (a la vez, previos al desayuno). Los pacientes mantuvieron su tratamiento habitual con insulina, excepto el primer día que recibieron el nuevo fármaco, cuando se les administró un 30 % menos de la dosis de insulina prandial del desayuno. Los investigadores ajustaron las dosis de insulina para alcanzar los objetivos de control glucémico (en ayunas o preprandial 80-130 mg/dL; 2h posprandial, <180 mg/dL), pudiendo individualizarlos según su criterio. Desde la semana 16 en adelante, se informó a los investigadores sobre si los niveles de HbA1c eran superiores a 11,0 %. Se mantuvo tratamiento antihipertensivo de base hasta la semana 16 (salvo contraindicación). Todas las personas incluidas en el ensayo recibieron información sobre cetoacidosis e hipoglucemia.

1.3. Objetivos

El objetivo principal del estudio fue la obtención de una HbA1c menor de 7,0 % en la semana 24, sin episodios de hipoglucemia grave ni cetoacidosis después de la aleatorización. Los objetivos secundarios fueron: cambios en HbA1c en semana 24 respecto a basal, cambios en peso, en dosis media de insulina (basada en la administrada 3-5 días antes del inicio del estudio) y cambios en presión arterial sistólica en los pacientes hipertensos. Asimismo, se establecieron

objetivos combinados según: mejoría del control glucémico (HbA1c \leq 7 % o reducción \geq 0,5 % desde el nivel basal), disminución de peso y ausencia de hipoglucemia/cetoacidosis graves.

Se establecieron dos límites para hipoglucemia (basándose en estudios previos; \leq 70 mg/dL y \leq 55 mg/dL). Se definió hipoglucemia grave como aquel evento que requiere asistencia de otra persona para su recuperación como resultado de pérdida de consciencia o convulsión, independientemente del nivel de glucemia. El diagnóstico de cetoacidosis diabética (CAD) se basó en la presencia de acidosis metabólica por excesiva producción de cetona sin causa alternativa.

1.4. Resultados

Se aleatorizó a un total de 1.402 pacientes (699 en el grupo de sotagliflozina y 703 en el grupo placebo). Los pacientes incluidos en el grupo de sotagliflozina alcanzaron el objetivo primario de HbA1c menor de 7,0 en la semana 24 sin hipoglucemia ni cetoacidosis graves en una mayor proporción (estadísticamente significativa) que los pacientes del grupo placebo (tabla 1). La diferencia estimada entre ambos grupos fue de 13,4 % (intervalo de confianza 95 % [IC] 9,0 %-17,8 %, $p < 0,001$). No hubo diferencias en cuanto a dispositivo de inyección de insulina (ISCI vs. MDI). Entre los pacientes que presentaron una HbA1c \geq 7,0 %, las tasas de CAD e hipoglucemia fueron más elevadas (de forma estadísticamente significativa solo la primera) en el grupo de sotagliflozina que en el de placebo.

La cifra de HbA1c <7 % fue alcanzada por un porcentaje significativamente mayor de pacientes en el grupo de sotagliflozina (207 pacientes [29,6 %] vs. 111 [15,8 %]). También se alcanzó en el grupo de sotagliflozina una reducción de HbA1c significativamente mayor desde el nivel basal (diferencia -0,46 %, $p < 0,001$), siendo esta mayor cuanto mayor era el nivel basal.

Tabla 1. Objetivos de eficacia en pacientes en tratamiento con Sotagliflozina

Objetivo	Sotagliflozina	Placebo	Diferencia (95 % IC)	Valor p
Pacientes con HbA1c <7,0 % sin hipoglucemia ni CAD severa				
Todos los pacientes	200/699 (28,6)	107/703 (15,2)	13,4 (9,0-17,8)	<0,001
ISCI	88/275 (32,0)	45/280 (16,1)	15,9 (8,6-23,3)	<0,001
MDI	112/424 (26,4)	62/423 (14,7)	11,8 (6,1-17,4)	<0,001
Pacientes con HbA1c \geq 7,0 % y \geq 1 episodio de hipoglucemia grave	16/699 (2,3)	13/703 (1,8)	0,4 (-1,0-1,9)	0,56
Pacientes con HbA1c \geq 7,0 % y \geq 1 episodio de CAD	18/699 (2,6)	4/703 (0,6)	2,0 (0,7-3,3)	0,003

▶ El grupo de pacientes tratado con dapagliflozina obtuvo mejores resultados (estadísticamente significativos) que el grupo placebo en varios objetivos secundarios: HbA1c ≤ 7 % o reducción $\geq 0,5$ % desde el nivel basal, no ganancia de peso o reducción de > 5 % de su peso basal sin hipoglucemia ni cetoacidosis graves.

El objetivo de HbA1c ≤ 7 % sin ganancia de peso se consiguió en 171 pacientes (24,5 %) en el grupo de sotagliflozina y en 51 pacientes (7,3 %) en el grupo placebo. Entre los pacientes en ambos brazos de tratamiento que alcanzaron el objetivo de control glucémico, menos del 2 % experimentaron hipoglucemia grave y menos del 2 % cetoacidosis severa; entre aquellos que disminuyeron su HbA1c $\geq 0,5$ % respecto al nivel basal, la tasa de cetoacidosis diabética fue significativamente mayor en el grupo de sotagliflozina.

Los pacientes que recibieron sotagliflozina perdieron más peso en la semana 24 que los que recibieron placebo (-2,98 kg de diferencia, $p < 0,001$) y consiguieron mayor reducción de dosis de insulina total diaria, basal y prandial medias (-9,7 %, -12,3 % y -9,9 %, respectivamente; $p < 0,001$ para todas las comparaciones). Además, entre los pacientes hipertensos, se consiguió una reducción de presión arterial sistólica en la semana 16 en los pacientes del brazo de sotagliflozina respecto al placebo (diferencia -3,5 mmHg, $p = 0,002$).

El porcentaje de pacientes que tuvieron un episodio de hipoglucemia documentada con glucemia ≤ 70 mg/dL fue similar en ambos grupos.

La tasa bruta de eventos adversos (independientemente de la causa) fue similar en ambos grupos; los eventos de causa gastrointestinal (justificados por la inhibición de SGLT1) e infecciones genitales micóticas (justificadas por inhibición de SGLT2) fueron más comunes en el grupo que recibió sotagliflozina.

La tasa de eventos adversos graves fue mayor en el grupo de sotagliflozina (3,0 % vs. 2,4 %). Entre los pacientes con ISCI, se detectaron más hipoglucemias graves en los que recibieron sotagliflozina que los que recibieron placebo (3,6 % vs. 1,8 %). La tasa de evento adverso relacionado con acidosis en la semana 24 fue de 8,6 % en el grupo sotagliflozina y de 2,4 % en el grupo placebo. La tasa bruta de 1 o más episodios de cetoacidosis fue mayor en el grupo de sotagliflozina que en grupo placebo (3,0 vs. 0,6 %), tanto en los portadores de ISCI (4,4 vs. 0,7 %) como en los que no (2,1 vs. 0,5 %).

2. Dapagliflozina añadida a insulina (DEPICT-1)

2.1. Diseño del estudio y participantes

DEPICT-1 es un estudio fase 3 multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado de tres brazos realizado en 143 sedes de 17 países.

Se incluyeron pacientes adultos de entre 18 y 75 años con inadecuado control de su diabetes tipo 1 (HbA1c en cribado 7,7-11 %; en el momento de la aleatorización 7,5-10,5 %) en tratamiento con insulina desde al menos 12 meses antes del inicio del estudio (dosis total $\geq 0,3$ UI/kg día desde al menos ≥ 3 meses antes del inicio), con péptido C menor de 0,7 ng/mL y un IMC $\geq 18,5$ kg/m². Se excluyeron las personas que tenían antecedentes personales de diabetes tipo 2, diabetes tipo MODY, cirugía pancreática previa, pancreatitis crónica u otros trastornos pancreáticos que produjesen incapacidad de función de la célula beta, diabetes insípida, cetoacidosis diabética que requiriese atención médica en el último mes previo al cribado, ingreso hospitalario por hiper o hipoglucemia en el último mes, enfermedad cardiovascular (en los 6 meses previos), enfermedad renal inestable o progresiva, enfermedad hepática severa o neoplasia (en los últimos 5 años). Asimismo, se excluyeron también aquellos pacientes que sufrían episodios de hipoglucemia grave de forma frecuente (más de un episodio que requiriese atención médica o inyección de glucagón por una tercera persona un mes antes del reclutamiento), con signos de mal control diabetológico (poliuria franca y polidipsia con pérdida de ≥ 10 % del peso en los 3 meses previos al reclutamiento u otros signos o síntomas sugestivos por criterio del investigador), uso previo de inhibidor de SGLT2 o aclaramiento de la creatinina menor de 60 ml/min.

2.2. Protocolo del estudio

Los pacientes fueron aleatoriamente asignados (1:1:1) a tratamiento con dapagliflozina 5 mg, dapagliflozina 10 mg o placebo. La aleatorización se estratificó por uso de monitorización continua de glucosa, método de administración de insulina (múltiples inyecciones diarias, MDI vs. infusión subcutánea continua de insulina: ISCI) y HbA1c basal ($\leq 7,5$ % a < 9 % vs. ≤ 9 % a $\leq 10,5$ %).

Los pacientes candidatos siguieron un protocolo inicial de 8 semanas para optimizar el control de su diabetes de forma individualizada, valorar la variabilidad glucémica y la frecuencia de hipoglucemias. Se les proporcionó consejo dietético y de ejercicio físico. Tras el fin de este periodo se inició la aleatorización.

En cada visita protocolizada se prestaba atención al control glucémico, que incluía autocontrol domiciliario, cetonemia y monitorización continua (si el paciente portaba el dispositivo). La dosis de insulina se ajustaba al criterio del investigador en función del autocontrol glucémico (sin algoritmo específico de titulación). Después de la administración de la primera dosis del fármaco, la dosis recomendada de insulina fue disminuida (simétricamente tanto basal como prandial) hasta un 20 % (no más para no inducir cetoacidosis)^{15,17}. Se utilizó monitorización continua de glucosa intersticial mediante un sensor colocado en las semanas -1 a 0, 10 a 12 y 22 a 24. A los pacientes portadores de ISCI se les permitió el cambio a MDI temporal (menos de 2 semanas), no viceversa.

A los pacientes se les proporcionaron conocimientos y herramientas (tiras reactivas de cetonemia) para detectar signos y síntomas de hipoglucemia y cetoacidosis.

2.3. Objetivos

El objetivo principal en cuanto a eficacia fue el cambio desde la HbA1c basal hasta la detectada en la semana 24 de tratamiento con dapagliflozina asociada a insulina. Como objetivos secundarios (todos evaluados a la semana 24) fueron: porcentaje de cambio en dosis total de insulina, cambio en la media de glucemia en 24 horas obtenida tras monitorización continua, cambio en la variabilidad glucémica a lo largo del día, cambio en el porcentaje de valores de glucemia entre 70 y 180 mg/dL a lo largo del día y la proporción de pacientes que consiguen un descenso de HbA1c de al menos 0,5 % sin hipoglucemias.

Se clasificó la hipoglucemia de acuerdo a la clasificación de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) publicada en 2016: hipoglucemia severa es aquella que, para su recuperación, requiere de la ayuda de una tercera persona para recuperar consciencia y niveles de glucemia.

Los investigadores identificaron aquellos eventos que pudiesen condicionar cetoacidosis diabética. Los criterios de laboratorio utilizados para diagnosticar cetoacidosis diabética fueron: ph menor de 7,3 y bicarbonato menor o igual a 18 mEq/L.

2.4. Resultados

De las 1.605 personas que iniciaron el estudio, solo 834 llegaron al periodo de aleatorización: 277 recibieron dapagliflozina 5 mg, 296 dapagliflozina 10 mg y 260 placebo. Completaron el tratamiento 758 pacientes (91 %). La principal razón para discontinuar tratamiento fue la presencia de algún evento adverso (n = 23). Las características basales eran bastante similares entre los brazos de tratamiento, salvo la pro-

porción de mujeres aleatorizadas en el brazo de dapagliflozina 5 mg (57 % vs. 43 %).

Comparada con placebo, dapagliflozina a ambas dosis produjo una reducción estadísticamente relevante en la semana 24 desde el valor basal (figuras 3A y 3B).

La diferencia media de HbA1c para dapagliflozina 5 mg frente a placebo fue -0,42 % (95 % IC -0,56-0,28 p < 0,001), y para dapagliflozina 10 mg, -0,45 % (-0,58-0,31 %, p < 0,001). Ajustando por kg de peso perdidos, el cambio en dosis total de insulina/kg para dapagliflozina 5 mg fue -5,5 % (IC 95 % -9,2 a -1,6; p 0,0064), y para dapagliflozina 10 mg, -9,8 % (-13,4 a -6,1 %; p < 0,001). Además, comparada con placebo, dapagliflozina a ambas dosis produjo reducciones significativas en el peso, sobre todo en las primeras 8 semanas.

En cuanto a los eventos adversos, el perfil fue similar a los que se registran regularmente en las personas con DM2: nasofaringitis, infecciones leves del tracto urinario y genitales. En los grupos de dapagliflozina hubo más casos de infección genital que en el grupo placebo. Estos eventos fueron más frecuentes en mujeres que en hombres. No se registraron incrementos en el número de hipoglucemias ni hipoglucemia grave en los brazos tratados con dapagliflozina comparados con placebo. Se registró un número similar de cetoacidosis diabética en cada grupo.

Conclusiones

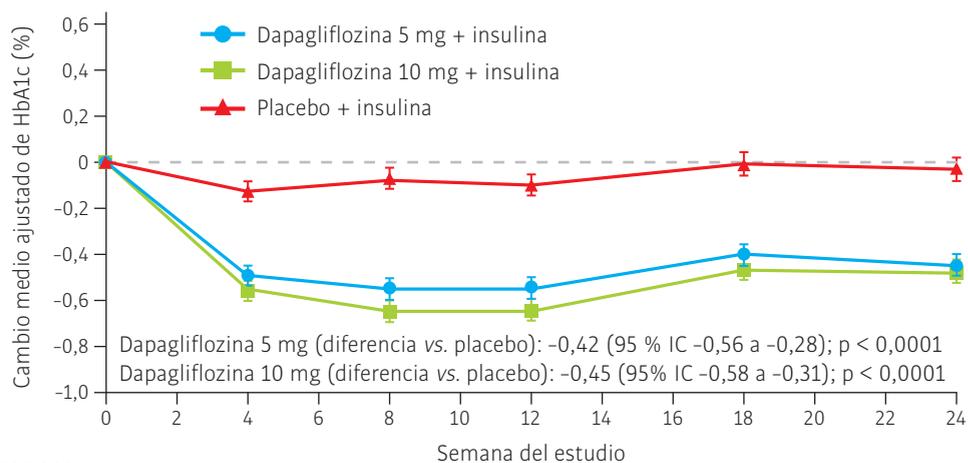
Los estudios DEPICT e inTandem 3, diseñados para probar la seguridad y eficacia de dapagliflozina y sotagliflozina asociadas a insulina en diabetes tipo 1, confirman que el efecto consistente en la inhibición del receptor SGLT2 y 1 contribuye a reducir la hiperglucemia, la presión arterial y el peso.

Parece que ambos fármacos tienen los mismos efectos: disminuyen HbA1c, reducen la variabilidad glucémica y condicionan una modesta bajada de peso.

Paralelamente, existe cierta preocupación acerca del incremento de cetoacidosis diabética (CAD) relacionada con el uso de estos fármacos en personas con DM1.

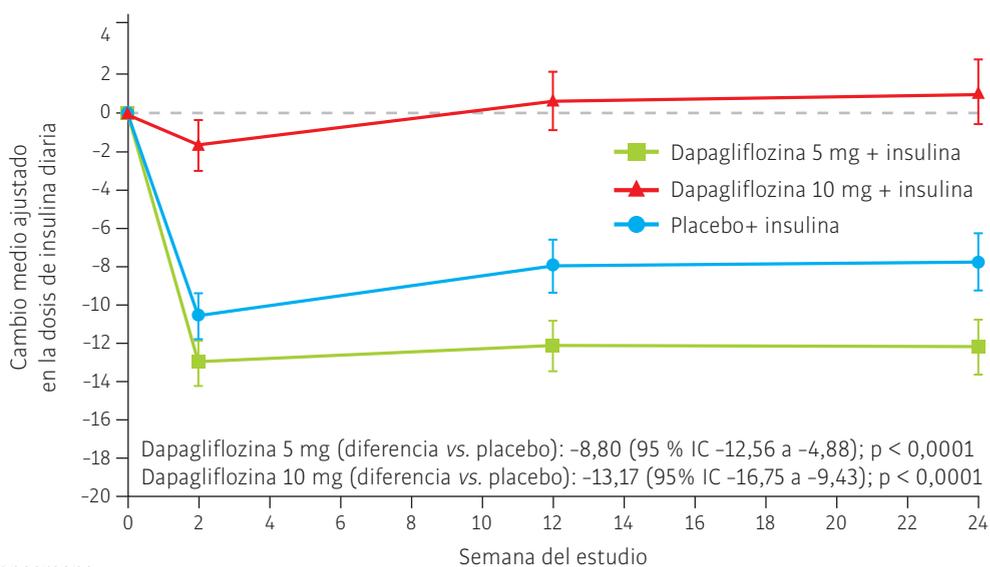
Dado que los inhibidores de SGLT2 y 1 disminuyen la glucemia a través de un mecanismo independiente de la insulina, los pacientes suelen disminuir su dosis. Sin embargo, la reducción de esta dosis de forma drástica puede ser causa de CAD.

Figura 3A. Cambio en HbA1c a lo largo del estudio



Pacientes por semana													
Dapagliflozina 5 mg + insulina	254	252	246	238	233	230							
Dapagliflozina 10 mg + insulina	254	249	251	247	241	229							
Placebo + insulina	257	256	248	237	233	227							

Figura 3B. Cambio en dosis diarias de insulina a lo largo del estudio



Pacientes por semana													
Dapagliflozina 5 mg + insulina	258	255	236	226									
Dapagliflozina 10 mg + insulina	254	253	238	225									
Placebo + insulina	258	254	229	217									

El estudio DEPICT mostró que solo un 1-2 % de los pacientes en tratamiento con dapagliflozina experimentaron CAD, similar que en el grupo placebo. Los participantes e investigadores de estos ensayos fueron instruidos en que no debían disminuir la dosis total insulina más de un 20 %. Por el contrario, en el estudio InTandem3, los episodios de CAD fueron más frecuentes en los pacientes que seguían tratamiento con sotagliflozina: un 3,0 % de los pacientes en tratamiento con este fármaco experimentaron CAD, comparados

con 0,6 % de ellos en placebo. Este hecho puede tener relación con que, en el estudio DEPICT, se consideró únicamente CAD definida por criterios universales; por lo que el tratamiento con dapagliflozina no incrementó el número de casos totales; sin embargo, sí podría incrementar posibles cetonemias simples. De hecho, si hubieran utilizado los mismos criterios en ambos estudios (en InTandem 3 se consideraba también la cetoacidosis euglucémica), el riesgo de cetoacidosis hubiera sido similar en ambos estudios. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Nathan DM, DCCT/EDIC Research Group. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years: Overview. 2014;37(1):9-16. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356592>
2. Orchard TJ, Nathan DM, Zinman B, Cleary P, Brillon D, Backlund J-YC, et al. Association Between 7 Years of Intensive Treatment of Type 1 Diabetes and Long-term Mortality. *JAMA*. 2015;313(1):45. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25562265>
3. Sandahl K, Nielsen LB, Svensson J, Johannesen J, Pociot F, Mortensen HB, et al. Increased mortality in a Danish cohort of young people with Type 1 diabetes mellitus followed for 24 years. *Diabet Med*. 2017;34(3):380-6.
4. Lind M, Svensson A-M, Rosengren A. Glycemic Control and Excess Mortality in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;372(9):879-81.
5. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group JDRFCGMS. Effectiveness of continuous glucose monitoring in a clinical care environment: evidence from the Juvenile Diabetes Research Foundation continuous glucose monitoring (JDRF-CGM) trial. *Diabetes Care*. 2010;33(1):17-22.
6. Miller KM, Foster NC, Beck RW, Bergenstal RM, DuBose SN, DiMeglio LA, 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):971-8.
7. Hallgren Elfgren I-M, Grodzinsky E, Törnvall E. The Swedish National Diabetes Register in clinical practice and evaluation in primary health care. *Prim Health Care Res Dev*. 2016;17(06):549-58.
8. Dandona P, Kuhadiya ND, Ghanim H, Chaudhuri A. ADJUNCT THERAPIES IN TYPE 1 DIABETES. *Endocr Pract*. 2016;22(2):277-80.
9. Conway B, Miller RG, Costacou T, Fried L, Kelsey S, Evans RW, et al. Temporal patterns in overweight and obesity in Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2010;27(4):398-404.
10. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Type 2 Diabetes. *Ann Intern Med*. 2013;159(4):262.
11. Heerspink HJL, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZI. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2016;134(10):752-72.
12. Henry RR, Rosenstock J, Edelman S, Mudaliar S, Chalamandaris A-G, Kasichayanula S, et al. Exploring the Potential of the SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin in Type 1 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. *Diabetes Care*. 2015;38(3):412-9.
13. Dobbins RL, Greenway FL, Chen L, Liu Y, Breed SL, Andrews SM, et al. Selective sodium-dependent glucose transporter 1 inhibitors block glucose absorption and impair glucose-dependent insulinotropic peptide release. *Am J Physiol Liver Physiol*. 2015;308(11):G946-54.
14. Zambrowicz B, Freiman J, Brown PM, Frazier KS, Turnage A, Bronner J, et al. LX4211, a Dual SGLT1/SGLT2 Inhibitor, Improved Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes in a Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;92(2):158-69.
15. Sands AT, Zambrowicz BP, Rosenstock J, Lapuerta P, Bode BW, Garg SK, et al. Sotagliflozin, a Dual SGLT1 and SGLT2 Inhibitor, as Adjunct Therapy to Insulin in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(7):1181-8.
16. Henry RR, Dandona P, Pettus J, Mudaliar S, Xu J, Hansen L. Dapagliflozin in patients with type 1 diabetes: A post hoc analysis of the effect of insulin dose adjustments on 24-hour continuously monitored mean glucose and fasting β -hydroxybutyrate levels in a phase IIa pilot study. *Diabetes, Obes Metab*. 2017;19(6):814-21.
17. Dandona P, Mathieu C, Phillip M, Hansen L, Griffen SC, Tschöpe D, et al. Articles Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (DEPICT-1): 24 week results from a multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. 2017;8587(17):1-13.
18. Buse JB, Ph D, Davies MJ, Fulcher GR, Pozzilli P, Palmer DG, et al. Effects of Sotagliflozin Added to Insulin in Patients with Type 1 Diabetes. 2017;1-11.

GlucoMen[®] *areo* 2K

Medidor inteligente de glucosa y cuerpos
cetónicos con conectividad integrada



EN DIABETES
¡MEJOR CONECTADOS!

Glucosa + Cuerpos cetónicos



**La detección precoz de los cuerpos
cetónicos es fundamental.**

La American Diabetes Association (ADA) recomienda la determinación de cuerpos cetónicos en sangre, para el diagnóstico y el control de la Cetoacidosis