

Experiencia de un *rising* en la European Association for the Study of Diabetes Berlín 2018

Martín Montero Gumucio

Médico de familia. Unidad de Gestión Clínica del Mármol. Área de Gestión Sanitaria Norte de Almería

Antes que nada, quisiera agradecer al patronato de la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud (redGDPS) por haberme dado la oportunidad de asistir a la 54.^a reunión anual de la European Association for the Study of Diabetes (EASD), celebrada en Berlín entre los días 1 y 5 de octubre de 2018.

En este documento intentaré hacer un resumen de las sesiones y ponencias a las que he asistido y que me llamaron la atención en el programa científico del congreso.

He querido centrarme sobre todo en la hipoglucemia y en las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus (DM); como epílogo, hago una mención a lo que nos espera en cuanto a ensayos clínicos en desarrollo para el tratamiento de la DM.

No obstante, lo que más ha llamado la atención del evento, de interés para nosotros los clínicos, ha sido la presentación del consenso entre la American Diabetes Association (ADA) y la EASD para el manejo de la hiperglucemia en la DM tipo 2 (DM2). Estoy seguro de que será detallado, difundido y analizado de una manera más profunda mediante otras vías. Para no resultar redundante, no será objeto de comentario por mi persona.

Por otra parte, respecto a los estudios presentados en el congreso (HARMONY, PIONEER, CAMELLIA-TIMI, CARMELINA, etc.), también me parece que los compañeros con mayor experiencia son los indicados para analizarlos y comentarlos. Por ello, tampoco estos ensayos se comentarán en el presente documento.

HIPOGLUCEMIA. DEFINICIÓN PARA LA PREVENCIÓN

Simon R. Heller, University of Sheffield, Reino Unido;
Carol Wysham, University of Washington, Estados Unidos

En el año 2013 surge el International Hypoglycaemia Study Group (IHSG), grupo formado por clínicos e investi-

gadores coordinados por la Universidad de Sheffield, con el propósito de identificar nuevos y emergentes trabajos sobre la hipoglucemia y tener una plataforma de comunicación científica para un entendimiento de la hipoglucemia y su importancia como una barrera para el óptimo control glucémico.

Dicho grupo hace referencia a limitaciones en cuanto a las definiciones anteriores de la ADA sobre la hipoglucemia, ya que los síntomas pueden ocurrir con cualquier nivel de glucemia; pacientes con deterioro del nivel de conciencia previamente no pueden presentar síntomas. Cabe añadir la importancia de identificar hipoglucemias asintomáticas, la necesidad de monitorizar continuamente la glucemia (al ser un fenómeno dinámico en la fisiología humana) y la gran variabilidad tecnológica, médica y educacional que se tiene para estudiar la hipoglucemia.

Se recomienda dividir la hipoglucemia en tres niveles¹:

- **Nivel 1.** Por debajo de 70 mg/dl: nivel de alerta tanto para el paciente como para el clínico. A menudo es asintomática, requiere verificación del nivel de glucemia y, normalmente, se debe a un problema de tipo o dosis de insulina.
- **Nivel 2.** Por debajo de 54 mg/dl: tiene una consecuencia clínicamente mayor, seria, relevante y significativa. Con mayor incidencia de alteración de la conciencia, es predictivo para hipoglucemias graves, arritmias cardíacas, mortalidad y más costes sanitarios.
- **Nivel 3.** Hipoglucemia grave: se presenta con una grave alteración cognitiva, convulsiones o coma, requiere asistencia externa y no precisa medición de la glucemia para identificarla.

Esta clasificación ha sido adoptada por la ADA y la EASD. El corte de 54 mg/dl se ha aceptado en el consenso del manejo y medición continua de la glucosa de Advanced Technologies & Treatments for Diabetes (ATTD). La clasificación se ha incluido en las guías de la International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) y en la European Medicines Agency (EMA). La posición de la Food and Drug Administration (FDA) al respecto es incierta.

En cuanto a si las nuevas moléculas de insulina reducen los episodios de hipoglucemia, en las nuevas insulinas basales (glargina de 300 UI/ml y degludec) se comparó el número de hipoglucemias nocturnas por paciente y número de hipoglucemias en cualquier momento del día durante un año entre glargina 100 de UI/ml y glargina de 300 UI/ml añadidas a un fármaco antidiabético oral no sulfonilureico². Se observó que el número de hipoglucemias nocturnas fue un 37 % menor en el grupo de insulina glargina de 300 UI/ml con respecto al grupo de glargina de 100 UI/ml (riesgo relativo: 0,63; intervalo de confianza del 95 %: 0,42-0,96), significativo estadísticamente, y un 12 % menor cuando se compara a ambos grupos, pero en eventos hipoglucémicos en cualquier momento del día (riesgo relativo: 0,88; intervalo de confianza del 95 %: 0,71-1,09), sin ser estadísticamente significativo.

En el estudio SWITCH 2, un estudio en pacientes con DM2³, se demuestra que la insulina degludec se asocia a menos eventos de hipoglucemia en comparación con glargina de 100 UI/ml, tanto en episodios nocturnos como durante todo el día y en eventos graves; estos son estadísticamente significativos en la fase de mantenimiento y durante todo el período del estudio (excepto en el grupo de episodios graves en la fase de mantenimiento).

En cuanto a los análogos de insulina rápida (lispro, glulisina y aspart), en la DM2 no existen diferencias significativas respecto a los episodios de hipoglucemia entre aspart e insulina regular humana⁴. La lispro no tiene clara ventaja sobre la incidencia de hipoglucemia en comparación con insulina regular humana en sistemas de infusión continua de insulina⁵. Sin embargo, los análogos rápidos de insulina presentan una reducción de un 39 % de episodios de hipoglucemia nocturna respecto a insulina regular humana en pacientes con DM tipo 1, y esta reducción se hace más evidente si se controla con sistemas continuos de monitorización de glucemia⁶.

Sobre los análogos ultrarrápidos de insulina (*Faster Insulin Aspart* [FiASP], *Ultra Rapid Lispro Insulin* [URLI] y *Biochaperone Lispro*, estos últimos en fases de desarrollo), no existen diferencias en cuanto a los eventos de hipoglucemia entre la insulina FiASP e insulina aspart, y, conforme avanza el tiempo de actuación de estas, los episodios de hipoglucemia se hacen más frecuentes, especialmente entre las 3 y 4 horas tras su administración, pero sin diferencias entre ambos grupos⁷.

Por último, en lo que se refiere a las insulinas premezcladas en pacientes con DM2, se evidencia una reducción del 32 % en los episodios de hipoglucemia en pacientes tratados con insulina degludec/aspart en comparación con el grupo con insulina aspart 70/30⁸.

ACTUALIZACIÓN SOBRE NEUROPATÍA DIABÉTICA SOMÁTICA

Rayaz Mallik, *Weill Cornell Medicine College, Doha, Qatar-New York, Estados Unidos*

La neuropatía diabética es la complicación microvascular a la que menos atención se brinda de todas. Se olvida que tiene una importante morbilidad en los pacientes con DM y que también se asocia a una mortalidad considerable.

La entidad clínica más llamativa de la neuropatía diabética es la presencia de úlcera en el pie del paciente con DM. Existe una incidencia del 17-34 % de úlceras en los pies de los pacientes con DM. Un 70 % de estos se cura al año del diagnóstico, un 40 % recidiva y un 20 % termina en amputación. La mortalidad a los cinco años de la amputación es de un 70 % y de un 74 % a los dos años si coexiste con el estadio final de enfermedad renal crónica⁹.

Haciendo una revisión sobre los ensayos clínicos acerca del tratamiento para la neuropatía diabética desde el año 2000 hasta el año 2018, en la United States National Library of Medicine (ClinicalTrials.gov) solo se encontró un total de 3 de 126 ensayos para la neuropatía diabética dolorosa aprobada por la FDA y ninguno (0/12) para la neuropatía diabética *per se*.

El fenofibrato en dosis de 200 mg al día durante cinco años demostró una reducción significativa en amputaciones menores¹⁰.

En cuanto al control glucémico, la mejora de la hemoglobina glucosilada solo ha mostrado mejoría de la neuropatía diabética cuando se comparan los resultados mediante la microscopía corneal confocal¹¹.

Los suplementos de ω -3 solo han mejorado en forma significativa la variabilidad de la frecuencia cardíaca al año de iniciado el tratamiento y en la longitud de la fibra del nervio corneal¹².

Si se administra el ARA 290 (un péptido no eritropoyético pero extraído de la eritropoyetina), además de mejorar el control metabólico, también mejoran los síntomas neuropáticos en pacientes con DM2^{13,14}.

En cuanto a la neuropatía diabética dolorosa, solo un 30-50 % de los pacientes presenta alivio del dolor si aplicamos un algoritmo de tratamiento; por ejemplo, el de la ADA 2017. Aquí es cuando el concepto de individualizar al paciente e identificar la vía neuronal responsable del dolor para elegir el medicamento que pueda aliviar el dolor cobra vital importancia.

RETINOPATÍA. UNA MIRADA DIFERENTE A LOS OJOS

Se presenta el nuevo biomarcador enolasa neuronal específica. Niveles elevados en pacientes con DM se correlacionan con la presencia de retinopatía diabética y edema macular. Son necesarios más estudios al respecto para aclarar la relación entre este biomarcador y la presencia de retinopatía diabética.

Se establece que la exposición intrauterina a inanición perinatal aumenta el riesgo de desarrollo de retinopatía diabética en la edad adulta. Este estudio está realizado en una población al norte de Ucrania en sujetos con antecedentes de exposición a inanición perinatal. Se encuentra, además, una fuerte interacción en variantes del ácido desoxirribonucleico de por lo menos 11 genes de la exposición a la

inanición perinatal y el desarrollo de retinopatía diabética en el adulto.

LO QUE NOS ESPERA

Algo que me ha llamado poderosamente la atención en la ponencia de nuevos agentes para el control de la glucosa y que sirve de epílogo es que, actualmente, hay 432 nuevas moléculas en estudio, 482 estudios preclínicos, 97 en fase 1 de investigación, 125 en fase 2, 42 en fase 3 y 3 aprobados pero aún no comercializados. Esto se traduce en una importantísima producción científica y de investigación para mejorar tanto el control metabólico de la DM como la comprensión de la enfermedad en todas sus vertientes, la calidad de vida de los pacientes y la prevención, así como para disminuir la incidencia de las complicaciones de la DM y su mortalidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. International Hypoglycaemia Study Group. Glucose concentrations of less than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) should be reported in clinical trials: a joint position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2017;40:155-7.
2. Yki-Järvinen H, Bergenstal RM, Bolli GB, Ziemien M, Wardecki M, Muehlen-Bartmer I, et al. Glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus insulin glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal insulin and oral antihyperglycaemic drugs: the EDITION 2 randomized 12-month trial including 6-month extension. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:1142-9.
3. Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, De la Rosa R, Handelsman Y, Troelsen LN, et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes: The SWITCH 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;318:45-56.
4. Rys P, Pankiewicz O, Łach K, Kwaskowski A, Skrzekowska-Baran I, Malecki MT. Efficacy and safety comparison of rapid-acting insulin aspart and regular human insulin in the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Diabet Metab* 2011;37:190-200.
5. Colquitt J, Royle P, Waugh N. Are analogue insulins better than soluble in continuous subcutaneous insulin infusion? Results of a meta-analysis. *Diabet Med* 2003;20:863-6.
6. Agesen RM, Kristensen PL, Beck-Nielsen H, Nørgaard K, Perrild H, Jensen T, et al. Effect of Insulin Analogs on Frequency of Non-Severe Hypoglycemia in Patients with Type 1 Diabetes Prone to Severe Hypoglycemia: Much Higher Rates Detected by Continuous Glucose Monitoring than by Self-Monitoring of Blood Glucose-The HypoAna Trial. *Diabetes Technol* 2018;20:247-56.
7. De Block C, Carlson A, Rose L, Gondolf T, Gorst-Rasmussen A, Lane W. Hypoglycemia with Mealtime Fast-Acting Insulin Aspart vs. Insulin Aspart Across Two Large Type 1 Diabetes Trials. Presented at: 78th annual Scientific Sessions of ADA. LB-96. Orlando (EE. UU): 2018 Jun 22-26.
8. Fulcher GR, Christiansen JS, Bantwal G, Polaszewska-Muszynska M, Mersebach H, Andersen TH, et al. Comparison of insulin degludec/insulin aspart and biphasic insulin aspart 30 in uncontrolled, insulin-treated type 2 diabetes: a phase 3a, randomized, treat-to-target trial. *Diabetes Care* 2014;37:2084-90.
9. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic foot ulcers and their recurrence. *N Engl J Med* 2017;376:2367-75.
10. Rajamani K, Colman PG, Li LP, Best JD, Voysey M, D'Emden MC, et al.; FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:1780-8.
11. Abdul-Ghani M, Migahid O, Megahed A, Adams J, Triplitt C, DeFronzo RA. Combination therapy with exenatide plus pioglitazone versus basal/bolus insulin in patients with poorly controlled type 2 diabetes on sulfonylurea plus metformin: the Qatar Study. *Diabetes Care* 2017;40:325-31.
12. Lewis EJH, Perkins BA, Lovblom LE, Bazinet RP, Wolever TMS, Bril V. Effect of omega-3 supplementation on neuropathy in type 1 diabetes: A 12-month pilot trial. *Neurology* 2017;88:2294-301.
13. Brines M, Dunne AN, van Velzen M, Proto PL, Ostenson CG, Kirk RI, et al. ARA 290, a nonerythropoietic peptide engineered from erythropoietin, improves metabolic control and neuropathic symptoms in patients with type 2 diabetes. *Mol Med* 2015;20:658-66.
14. Brines M, Culver DA, Ferdousi M, Tannemaat MR, van Velzen M, Dahan A, et al. Corneal nerve fiber size adds utility to the diagnosis and assessment of therapeutic response in patients with small fiber neuropathy. *Sci Rep* 2018;8(1):4734.