

79.º Congreso de la American Diabetes Association

Jaime Amor Valero¹, Ane Urbina Juez²

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. ¹ Centro de Salud Chapinería. Madrid. ² Unidad de Atención Primaria de Sopela (Vizcaya)

El pasado junio, como cada año (y van 79), se celebraron en Florida las sesiones científicas de la American Diabetes Association (ADA). Como era de esperar, un sinnúmero de publicaciones llegaron a nuestras manos. A continuación, resumiremos algunas de las más interesantes.

ESTUDIO RESEARCHING CARDIOVASCULAR EVENTS WITH A WEEKLY INCRETIN IN DIABETES (REWIND)¹

El estudio REWIND examinó la seguridad en la reducción de complicaciones cardiovasculares, así como los efectos renales, a largo plazo (cinco años de seguimiento) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en tratamiento con dulaglutida frente a placebo.

Se estudiaron 9901 pacientes (edad media de 55 años, hemoglobina glucosilada [HbA_{1c}] media del 7,3 %, duración media de la diabetes mellitus [DM] de 10 años, con alguna complicación macrovascular o un factor de riesgo cardiovascular) aleatorizados a un grupo de tratamiento con 1,5 mg de dulaglutida semanal subcutáneo o placebo.

El objetivo cardiovascular primario evaluado (eventos adversos cardiovasculares mayores compuestos por infarto agudo de miocardio, ictus no letal y mortalidad por causas cardiovasculares) ocurrió en 594 pacientes (12 %) del grupo de la dulaglutida y en 663 pacientes (13,4 %) del grupo placebo, que muestra una reducción estadísticamente significativa (*hazard ratio* [HR]: 0,88; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,79-0,99; $p = 0,026$) de los eventos macrovasculares. La mortalidad por cualquier causa no presentó diferencias estadísticamente significativas entre grupos (10,8 % en el de dulaglutida frente al 12 % en el placebo). Respecto a los efectos adversos, se observó mayor frecuencia (que resultó estadísticamente significativa) de acontecimientos adversos gastrointestinales (náuseas) en el grupo de dulaglutida (47 %) frente a placebo (34,1 %).

Sobre los resultados renales, el objetivo primario (variable compuesta por aparición de macroalbuminuria, reducción mayor o igual del 30 % del filtrado glomerular estimado [FGe] del valor de referencia o la necesidad de tratamiento sustitutivo crónico de la función renal) mostró diferencias estadísticamente significativas (HR: 0,85; IC del 95 %: 0,77-0,93; $p = 0,0004$) en favor del grupo de dulaglutida (el 17,1 % de pacientes) frente al grupo placebo (19,6 %), resultados debidos en gran medida a la progresión a macroalbuminuria en el grupo placebo.

ESTUDIO CARDIOVASCULAR OUTCOME STUDY OF LINAGLIPTIN VERSUS GLIMEPIRIDE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES (CAROLINA)²

Con los datos presentados de CAROLINA, primer estudio en evaluar la seguridad cardiovascular de dos fármacos hipoglucemiantes frente a frente, se examinaron los resultados cardiovasculares de linagliptina frente a glimepirida en una población de 6033 pacientes con DM2 precoz y riesgo cardiovascular alto.

El objetivo primario fue el tiempo transcurrido hasta la primera manifestación de un evento observado formado por el compuesto de muerte por causas cardiovasculares, infarto agudo de miocardio no mortal e ictus no mortal. El estudio demostró ausencia de inferioridad de la linagliptina respecto a la glimepirida (HR: 0,98; IC del 95 %: 0,84-1,14) para el compuesto de 3 puntos del objetivo principal. Respecto al riesgo de mortalidad por causas cardiovasculares, no hubo diferencias en los tres supuestos evaluados en ambos grupos. Existió una frecuencia de hipoglucemias significativamente mayor (el 37,7 % frente al 10,6 %; $p < 0,0001$) en el grupo de glimepirida.

El análisis de CAROLINA apoya la seguridad cardiovascular tanto de linagliptina como de glimepirida en pacientes con DM y riesgo cardiovascular alto.

A TRIAL INVESTIGATING THE CARDIOVASCULAR SAFETY OF ORAL SEMAGLUTIDE IN SUBJECTS WITH TYPE 2 DIABETES (PIONEER-4)³

El estudio PIONEER comparó la eficacia y el perfil de efectos adversos a largo plazo de semaglutida oral frente a liraglutida subcutánea y placebo. Se reclutaron 711 pacientes con DM2 en tratamiento con metformina o algún inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 y se aleatorizaron tres grupos: uno que recibió tratamiento con 14 mg de semaglutida oral, otro con 1,8 mg de liraglutida subcutánea y otro con placebo. Tras 26 semanas de seguimiento, semaglutida oral no fue inferior a liraglutida subcutánea en reducción de la HbA_{1c} y fue superior al placebo. Respecto a la pérdida de peso, se observó mayor disminución en el grupo de semaglutida (4,4 kg a las 26 semanas) respecto a liraglutida y placebo; se mostró superioridad estadística de semaglutida oral frente a ambos. Los acontecimientos adversos fueron más frecuentes en los pacientes tratados con semaglutida oral (80 %) que en los que recibieron liraglutida subcutánea (74 %), sin que hubiera diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

EFFECTOS DE DAPAGLIFLOZINA EN EL DESARROLLO Y PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2. ANÁLISIS DEL ENSAYO DECLARE-TIMI 58⁴

Este subestudio del DECLARE-TIME 58 nos presenta nuevos datos sobre objetivos cardiovasculares y renales, tanto en pacientes en prevención primaria como secundaria. Se analizaron 17 160 pacientes; 8162 pacientes (47,6 %) presentaban un FGe superior a 90 ml/min/1,73 m²; 7732 pacientes (45,1 %), un FGe de entre 60 y 90 ml/min/1,73 m²; y 1265 pacientes (7,4 %), un FGe inferior a 60 ml/min/1,73 m².

Los pacientes del grupo de dapagliflozina presentaron una reducción del 46 % en el objetivo secundario renal (reducción de más del 40 % del FGe y menos de 60 ml/min/1,73 m²) frente a placebo (HR: 0,54; IC del 95 %: 0,43-0,67). Asimismo, la enfermedad renal terminal fue menos frecuente en el grupo de dapagliflozina (HR: 0,41; IC del 95 %: 0,20-0,82).

Con respecto al objetivo secundario compuesto cardiorrenal (disminución del 40 % del FGe, enfermedad renal terminal, muerte cardiovascular o renal), el grupo de dapagliflozina presentó una disminución estadísticamente

significativa frente a placebo (HR: 0,76; IC del 95 %: 0,67-0,87). El objetivo renal específico, excluyendo las causas de muerte cardiovascular del objetivo anterior, evidenció también una mejora significativa (HR: 0,53; IC del 95 %: 0,43-0,66).

A modo de conclusión, dapagliflozina parece prevenir y disminuir la progresión de enfermedad renal frente a placebo en esta población de sujetos con DM2 con o sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida, la mayoría de los cuales tenía una función renal preservada.

RESULTADOS DEL DA QING DIABETES PREVENTION OUTCOME STUDY (CDQDPS) A LOS 30 AÑOS DE SEGUIMIENTO⁵

El CDQDPS es un ensayo clínico no aleatorizado realizado en 577 adultos con intolerancia a la glucosa en forma de pequeñas agrupaciones (*clusters*). Empezó en el 1986 en 33 clínicas de Da Qing (China) aleatorizadas al azar en tres intervenciones (dieta, ejercicio o dieta y ejercicio), con 438 participantes en el grupo de intervención y 138 en el grupo control.

A los 30 años de seguimiento, se evaluaron resultados de 540 (94 %) de los 576 participantes iniciales (135 del grupo control y 405 del grupo de intervención). En el grupo de intervención (tratamiento combinado) se generó un retraso en el inicio de la DM2 de 3,96 años (IC del 95 %: 1,25-6,67; $p = 0,0042$).

En general, los pacientes del grupo de intervención sobre los estilos de vida presentaron menos eventos cardiovasculares (HR: 0,74; IC del 95 %: 0,59-0,92; $p = 0,0060$), menos incidencia de complicaciones microvasculares (HR: 0,65; IC del 95 %: 0,45-0,95; $p = 0,025$) y menor mortalidad de causa cardiovascular (HR: 0,67; IC del 95 %: 0,48-0,94; $p = 0,022$) o muerte por cualquier causa (HR 0,74; IC del 95 %: 0,61-0,89; $p = 0,0015$). Además, se asoció un incremento medio en la esperanza de vida de 1,44 años (IC del 95 %: 0,20-2,68; $p = 0,023$).

En resumen, la intervención sobre los estilos de vida en personas con intolerancia a la glucosa tras 30 años de seguimiento retarda el inicio de la DM2 y reduce la incidencia de eventos cardiovasculares, las complicaciones microvasculares, la muerte por causa cardiovascular y la muerte por cualquier causa, de manera que incrementa la esperanza de vida.

OTRAS PUBLICACIONES DE INTERÉS

Teplizumab, anticuerpo anti-CD3, en familiares en riesgo de presentar diabetes mellitus tipo 1⁶

La DM tipo 1 (DM1) es una enfermedad autoinmunitaria crónica que conduce a la destrucción de las células β productoras de insulina y a la dependencia de insulina exógena. En su evolución pasa por diversas etapas asintomáticas antes del desarrollo de la hiperglucemia y se caracteriza por la aparición de autoanticuerpos (estadio 1); después, acontece la disglucemia (etapa 2) y, finalmente, hiperglucemia, cuando se manifiesta el déficit de insulina (estadio 3).

Intervenciones inmunológicas con anticuerpos monoclonales CD3 en pacientes con DM1 de reciente comienzo han demostrado retrasar la disminución de las células β y, en consecuencia, la pérdida de producción de insulina a través de la modificación de la respuesta de los linfocitos T CD8+.

En cuanto al teplizumab (anticuerpo anti-CD3), se realizó un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de fase 2, para evaluar si su utilización podría prevenir o tratar a personas familiares de pacientes con DM1 de riesgo alto que no tenían DM, mayores de 8 años y con al menos dos autoanticuerpos relacionados con la DM positivos y alguna forma de alteración del metabolismo glucémico en el rango de prediabetes.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir tratamiento endovenoso diario durante 14 días con placebo o una dosis de teplizumab. El seguimiento se realizó con el resultado del test de tolerancia a la glucosa cada seis meses durante al menos tres años. Un total de 76 pacientes participaron: 44 en el grupo del teplizumab y 32 en el grupo del placebo.

La variable principal fue el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta el diagnóstico de DM1. El tiempo medio hasta el diagnóstico fue de 48,4 meses en el grupo del teplizumab y 24,4 meses en el grupo del placebo (HR: 0,41; IC del 95 %: 0,22-0,78; $p = 0,006$). El tratamiento con teplizumab ralentiza el diagnóstico de la DM1: 19 (43 %) de los 44 participantes, frente a los 23 (72 %) de 32 participantes que recibieron placebo.

El teplizumab mostró un descenso de la incidencia de DM del 72 al 43 %, lo que supone una reducción del riesgo relativo del 41 % y del absoluto del 29 %. La media del retraso en el diagnóstico de DM fue de dos años, el porcentaje de personas sin DM en el grupo del teplizumab (57 %) fue el doble que en el grupo del placebo (28 %).

El mayor efecto protector del tratamiento con teplizumab se detectó en el primer año: se diagnosticó DM en solo 3 de 44 participantes (7 %) en el grupo del teplizumab, en contraste con 14 de 32 participantes (44 %) en el grupo del placebo (HR: 0,13; IC del 95 %: 0,05 a 0,34).

Treatment Options for type 2 Diabetes in Adolescents and Youth (TODAY-2)⁷

El estudio TODAY, iniciado en el año 2004, fue el primer estudio que analizó la evolución de la DM2 juvenil (en pacientes de diferentes etnias) y reclutó a 699 pacientes (de 10 a 17 años de edad que seguían tratamiento con 1000 mg de metformina cada 12 horas) que se aleatorizaron en tres grupos: uno que continuó tratamiento únicamente con metformina, otro tratado con la combinación de metformina y rosiglitazona y otro en el que al tratamiento con metformina se asoció un programa específico de intervención en los estilos de vida (centrado en la pérdida de peso, el control de la alimentación y el ejercicio físico). En cuanto al objetivo principal, tiempo transcurrido hasta el fallo glucémico (definido como alcanzar un nivel de $HbA_{1c} > 8$ % mantenido durante seis meses o descompensación metabólica con necesidad de tratamiento insulínico que no pudiera suspenderse durante tres meses), se observó una reducción significativa del 25,6 % en el grupo en tratamiento con metformina y rosiglitazona frente al grupo tratado con metformina, sin que hubiera diferencias relevantes entre el resto de los grupos comparados.

En 2011 el estudio TODAY-2 realizó un seguimiento sobre 517 pacientes del TODAY, con el objetivo de analizar la evolución de las complicaciones asociadas a la DM2 juvenil. Los pacientes de este estudio tenían 21,2 años de media, una HbA_{1c} promedio del 9,3 %, un índice de masa corporal promedio de 36,3 kg/m² y una evolución media de DM de 6,9 años.

A lo largo de 12 años de seguimiento, se observó un incremento acumulado en la frecuencia de dislipemia e hipertensión, además de un fenómeno de remodelado cardíaco, evidenciado por el aumento de parámetros como el índice de masa del ventrículo izquierdo, la fracción de eyección y el tamaño auricular izquierdo, especialmente en pacientes jóvenes con obesidad y DM2. Renalmente, existió una disminución de filtrado glomerular en el 13,8 % de los pacientes a lo largo de todos los años de seguimiento, así como un incremento acumulado de hiperfiltración en el 48 % de los pacientes y un aumento del 40 % de la excreción alterada de albúmina.

Se evidenciaron de igual forma efectos como el aumento en la frecuencia de hipertensión y nefropatía en aquellas

pacientes que quedaron embarazadas durante el estudio, así como un incremento en las complicaciones fetales (macro-somía, defectos cardíacos, síndrome de dificultad respiratoria o hipoglucemia neonatal).

Los datos de TODAY-2 advierten de la necesidad de un control más estricto en la DM2 de inicio precoz ante la mayor agresividad de la hiperglucemia en sujetos jóvenes, en la que se evidencia una mayor vulnerabilidad del órgano diana.

Suplementación con vitamina D y prevención de la diabetes mellitus tipo 2⁸

Actualmente, no hay evidencias que apoyen la suplementación con vitamina D para mejorar la función pancreática en pacientes sin déficit o en aquellos con niveles de vitamina D sérica normal. Algunos estudios previos, hechos en Noruega (Tromsø Vitamin D and T2DM) y Japón (Diabetes Prevention with Active Vitamin D study) encontraron diferencias a favor de la suplementación sin llegar a la significación estadística.

El ensayo clínico aleatorizado Vitamin D and Type 2 Diabetes evalúa si suplementar con vitamina D, independientemente de los niveles del sujeto, reduce el riesgo de presentar DM2 en individuos adultos con riesgo alto de padecerla (prediabetes).

Aleatorizaron a 2423 pacientes adultos con dos o tres criterios de prediabetes (según los criterios de la ADA) a recibir 4000 UI diarias de vitamina D₃ (1211 sujetos) o placebo (1212). El objetivo primario fue determinar los nuevos casos de DM2.

Después de un seguimiento medio de 2,5 años, 293 participantes del grupo de la vitamina D (9,39 por 1000 personas/año)

progresaron a DM2 y 323 (10,66 por 1000 personas año) en el grupo placebo (HR: 0,88; IC del 95 %: 0,75-1,04; $p = 0,12$). La incidencia de eventos adversos entre los grupos fue similar.

En resumen, suplementar con vitamina D₃ a personas con riesgo alto de presentar DM2 pero sin deficiencia no reduce el riesgo de padecer DM2.

Diabetes REmission Clinical Trial (DIRECT)⁹

Se confirmaron los resultados favorables del estudio DIRECT de remisión de la DM2 a los dos años de seguimiento. Consistió en un estudio aleatorizado, no ciego en abierto con pacientes con DM2 de al menos seis años de evolución sin tratamiento con insulina. Se aleatorizó a los pacientes a un grupo de intervención (en el que se retiraron los fármacos orales hipoglucemiantes y se introdujo una dieta específica; se realizó un seguimiento con un sistema estructurado de apoyo para mantener la pérdida de peso) y a un grupo control al que se le dieron únicamente consejos de buenas prácticas. Se evaluó como objetivo primario alcanzar una pérdida de peso superior a 15 kg y la remisión de la DM2.

Durante el primer año de seguimiento, el 24 % del grupo de intervención consiguió una pérdida de al menos 15 kg de peso frente a ninguno del grupo control, y el 46 % de los pacientes del grupo de intervención logró una remisión completa de la DM2 frente al 4 % del grupo control. En un seguimiento a dos años el 36 % de los pacientes del grupo de intervención obtuvo una remisión completa de la DM2 frente al 3 % del grupo control.

Este estudio evidencia la importancia de la intervención en los estilos de vida y en la pérdida de peso para conseguir la remisión de la DM2.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:121-30.
2. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, Zinman B, Espeland MA, Woerle HJ, et al.; CAROLINA Investigators. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019 Sep 19. [Epub ahead of print]
3. Pratley R, Amod A, Hoff ST, Kadowaki T, Lingvay I, Nauck M, et al.; PIONEER 4 investigators. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet* 2019;394:39-50.
4. Mosenson O, Wiviott SD, Cahn A, Rozenberg A, Yanuv I, Goodrich EL, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes- an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:606-17.

5. Gong Q, Zhang P, Wang J, Ma J, An Y, Chen Y, et al.; Da Qing Diabetes Prevention Study Group. Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:452-61.
6. Herold KC, Bundy BN, Long SA, Bluestone JA. An anti-CD3 antibody, teplizumab in relatives at risk for type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:603-13.
7. TODAY Study Group, Zeitler P, Hirst K, Pyle L, Linder B, Copeland K, et al. A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;366:2247-56.
8. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, Ware JH, Knowler WC, Aroda VR, et al.; D2d Research Group. Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:520-30.
9. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:344-55.