

## Congreso virtual de la European Association for the Study of Diabetes 2020

Jaime Amor Valero

Médico de familia. Centro de Salud Chapinería. Madrid

Palabras clave: diabetes mellitus, congress, publications.

### RESUMEN

En el próximo artículo se comentarán las principales conclusiones de la 56.<sup>a</sup> Reunión de la European Association for the Study of the Diabetes (EASD), celebrada el pasado mes de septiembre íntegramente de manera virtual. En ella fueron presentadas algunas novedades, como el estudio EMPEROR REDUCED, que analizó los resultados de empagliflozina en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección reducida; el análisis de los resultados renales del estudio VERTIS (estudio de seguridad cardiovascular de ertugliflozina), o los resultados del estudio STEP, en los que se muestra la eficacia de semaglutida en el tratamiento de la obesidad en pacientes con diferentes condicionantes clínicos. También se repasarán algunas de las comunicaciones relacionadas con el abordaje de la diabetes en atención primaria, los condicionantes económicos de la enfermedad y la repercusión de sus complicaciones o la importancia del abordaje de la hipoglucemia en consulta.

La pasada edición de la reunión anual de la European Association for the Study of Diabetes (EASD), en la que participaron más de 20 000 asistentes de 141 países, se desarrolló de forma virtual a través de internet, como viene siendo habitual en los últimos meses. El seguimiento de las diferentes ponencias puede hacerse, tras la conclusión del congreso, vía *streaming* a través de la propia página de la EASD; también pueden consultarse algunas de las publicaciones más relevantes en el blog de la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud (redGDPS)<sup>1</sup> y en un *webinar* específico<sup>2</sup> en el canal Fundación redGPDS Diabetes de YouTube. A continuación, se comentarán los aspectos más destacados de algunas de las comunicaciones presentadas en esta reunión.

### **EMPAGLIFLOZIN OUTCOME TRIAL IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE WITH REDUCED EJECTION FRACTION (EMPEROR-REDUCED)**

El estudio EMPEROR<sup>3</sup>, presentado en el congreso de la European Society of Cardiology (ESC) de 2020, evaluó la eficacia y seguridad de la empagliflozina en 3730 pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) con fracción de eyección re-

ducida con o sin diabetes mellitus (DM) y demostró una reducción del objetivo compuesto por hospitalizaciones por IC o mortalidad cardiovascular, así como en el número de hospitalizaciones totales por IC; además, confirmó el enlentecimiento de la progresión de la enfermedad renal crónica frente al grupo que recibió placebo.

En esta ocasión se publicaron datos de un subanálisis de EMPEROR, entre los que destacaron:

- Diminución del 33 % en la hospitalización por IC que precisase utilización de fármacos vasopresores y tratamiento inotrópico.
- Reducción del 37 % en el número de visitas a urgencias que requirieron tratamiento intravenoso para la IC.
- Descenso del 33 % en los ingresos por IC que necesitaron atención en unidades de cuidados críticos.
- Reducción significativa del objetivo compuesto renal (enfermedad renal terminal y deterioro de la función renal).

Del mismo modo, se confirmó que la reducción con empagliflozina tanto del objetivo compuesto primario (mortalidad cardiovascular y hospitalización por IC) como del secundario (hospitalizaciones totales por IC), así como del compuesto renal, alcanzaron la significación estadística tanto en pacientes con DM como sin DM previa.

No hubo datos que indicasen en EMPEROR aumento de efectos secundarios en la población que recibió tratamiento con empagliflozina (cetoacidosis, hipoglucemias graves en pacientes sin DM, depleción de volumen o amputaciones).

### **EVALUATION OF ERTUGLIFLOZIN EFFICACY AND SAFETY CARDIOVASCULAR OUTCOMES TRIAL (VERTIS)<sup>4</sup>**

En la pasada edición de la American Diabetes Association (ADA) 2020, se publicó el estudio de seguridad cardiovascular sobre la ertugliflozina en 8246 pacientes con DM tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida, a los que se aleatorizó a recibir ertugliflozina en dosis de 5 mg, 15 mg y placebo. Aquellos resultados demostraron la no inferioridad de la ertugliflozina frente a placebo en la reducción del total de episodios cardiovasculares graves, que incluye muerte cardiovascular, infarto y accidente cerebrovascular (MACE). Los resultados renales inicialmente publicados en VERTIS (objetivo renal compuesto por mortalidad de causa renal, enfermedad renal terminal o duplicación de la creatinina sérica) mostraron una tendencia para el efecto beneficioso sobre la progresión de la enfermedad renal, pero no fueron estadísticamente significativos, con una *hazard ratio* de 0,81 (intervalo de confianza del 95 %: 0,63-1,04).

En el reciente congreso de la EASD se analizaron estos datos tomando como referencia un objetivo compuesto por reducción sostenida de la estimación del filtrado glomerular del 40 %, inicio en enfermedad renal terminal o muerte por causa renal. Se obtuvo una reducción estadísticamente significativa del riesgo del compuesto renal citado, con una *hazard ratio* de 0,66 (intervalo de confianza del 95 %: 0,5-0,88); también se mostró una reducción significativa de la albuminuria tras cinco años de seguimiento frente al grupo placebo.

### **SGLT2 INHIBITORS: AT THE HEART OF THE MATTER (EN EL CORAZÓN DEL ASUNTO)**

Siguiendo con las novedades en fármacos inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), en esta mesa se presentó un estudio en vida real (Cardiovascular Outcomes of Type 2 Diabetic Patients Treated with SGLT-2 Inhibitors versus GLP-1 Receptor Agonists in Real-Life) realizado en población de Italia en el que se comparaba el efecto del tratamiento de iSGLT2 (iniciado en 7192 pacientes) frente al de los agonistas del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP1) (iniciado en 5804 pacientes) tras un seguimiento de 13 a 18 meses. Las conclusiones de

este estudio evidenciaron una menor reducción de hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) del tratamiento de iSGLT2 frente a los arGLP1, una mayor reducción de la presión arterial sistólica y un aumento del colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad en el grupo que recibió tratamiento con iSGLT2.

Un subanálisis del estudio CREDENCE<sup>5</sup>, que ya había mostrado la reducción significativa del riesgo de hospitalización por IC o muerte de origen cardiovascular en pacientes con DM tipo 2 y enfermedad renal crónica tratados con canagliflozina, confirmó en esta ocasión la reducción estadísticamente significativa de hospitalizaciones por IC o muerte cardiovascular tanto en pacientes con IC previa como en los que no la padecían.

El estudio DAPACARD<sup>6</sup>, incluido en esta mesa, analizó los efectos de la dapagliflozina sobre el miocardio y su metabolismo. Se aleatorizó a 25 pacientes que recibieron tratamiento con dapagliflozina frente a 24 a los que se trató con placebo y se observó una reducción no significativa de la precarga y en consumo de oxígeno por el ventrículo izquierdo (mecanismo que podría sugerir los efectos beneficiosos de la dapagliflozina en la IC).

### **SEMAGLUTIDA PARA EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD (PROGRAMA STEP)**

Una de las novedades presentadas en relación con el tratamiento con arGLP1 fueron los resultados del programa STEP<sup>7</sup>, que evaluó la pérdida de peso en pacientes con obesidad que recibían tratamiento con semaglutida semanal subcutánea en dosis de 2,4 mg frente a placebo.

El programa STEP se diseñó en distintas fases, con la particularidad de incluir varias de ellas pacientes con obesidad y sin DM: así, STEP 1 incluyó a 1961 pacientes con obesidad sin DM; STEP 2, 1210 pacientes con DM e índice de masa corporal  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>; STEP 3 incluyó a 611 pacientes sin DM en los que se realizó una intervención de ejercicio físico y restricción calórica en la dieta y STEP 4 contó con 902 pacientes sin DM que se encontraban en tratamiento con dosis de 2,4 mg de manera continuada (semanas 20-68 del estudio).

El estudio mostró una reducción significativa de peso en los diferentes subgrupos analizados, además de disminuir el apetito y la ingesta y mejorar el control de la alimentación en sujetos con obesidad. En resumen, la semaglutida semanal en dosis de 2,4 mg se postula como un tratamiento prometedor para pacientes con obesidad.

### **DOCUMENTO DE POSICIONAMIENTO DE LA PRIMARY CARE DIABETES EUROPE**

En el simposio de la Primary Care Diabetes Europe (PCDE) se presentó el documento de posicionamiento<sup>8</sup> publicado meses atrás, desarrollado por profesionales de atención primaria con el objetivo de establecer una herramienta de ayuda para el manejo del paciente con DM con el respaldo de la experiencia clínica y la evidencia científica actual.

El documento recoge recomendaciones sobre criterios de estratificación de riesgo cardiovascular, abordaje de pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, IC, enfermedad renal crónica, riesgo cardiovascular alto y obesidad; asimismo, dedica un apartado al paciente frágil y anciano. Se trata de un documento relevante de gran interés, cuya lectura recomendamos encarecidamente.

### **DIABETES IN PRIMARY CARE (DIABETES EN ATENCIÓN PRIMARIA)**

Una de las sesiones del congreso se centró en el seguimiento de pacientes en atención primaria. Simon Griffin comentó el seguimiento tras 10 años del estudio ADDITION-EUROPE<sup>9</sup>, que incluyó durante este tiempo a pacientes con DM de Dinamarca, Holanda y Reino Unido. Se aleatorizaron 1666 pacientes a un grupo de tratamiento intensivo frente a 1365 pacientes que recibieron tratamiento rutinario (grupo de control). El objetivo principal que se analizó fue un compuesto de mortalidad cardiovascular, infarto agudo de miocardio no fatal, ictus, revascularización y amputación no traumática tras 10 años del inicio del estudio. Entre los resultados publicados destacan:

- Mejoría del control de factores de riesgo cardiovascular en ambos grupos.
- Reducción no significativa del 13 % en el riesgo de padecer el objetivo principal compuesto en el grupo de intervención (control intensivo) y del 10 % del riesgo relativo de mortalidad por cualquier causa (diferencia no significativa).

Kamlesh Khunti, en una presentación en la que centró el foco de atención en la repercusión de la hipoglucemia sobre los pacientes con DM, mostró resultados del estudio HAT<sup>10</sup>, en los que se apreciaba que las tasas de hipoglucemia son superiores en los estudios de la vida real frente a las observadas en ensayos clínicos. La hipoglucemia se muestra como un fenómeno frecuente y relevante en la práctica clínica y se asoció tanto a eventos cardiovasculares como a un aumento de mortalidad. Además, supuso un fenómeno que dificultaba

la adherencia terapéutica y una barrera frente al tratamiento eficaz de la hiperglucemia. En los estudios de vida real la incidencia de hipoglucemia aumenta con la edad de los pacientes, es más frecuente en tratamientos con insulina y sulfonilureas y los pacientes que tienen mayores cifras de HbA<sub>1c</sub> muestran mayores tasas de hipoglucemia.

Finalmente, en este espacio centrado en la atención primaria, el doctor Manel Mata analizó el registro de la base de datos SIDIAP (obtenida de población de Cataluña en España) tras presentar datos de prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y complicaciones asociadas a la DM. Entre las conclusiones más relevantes, destacamos resumidamente:

- El 45 % de los pacientes con DM tiene enfermedad cardiovascular o enfermedad renal crónica.
- En torno a la mitad de los pacientes con DM no consigue alcanzar objetivos de control glucémico.
- Los pacientes jóvenes presentan un peor control glucémico.
- El control glucémico empeora cuando existen tratamientos complejos, especialmente con insulina.

### **DIABETES CARE IS EXPENSIVE. EL COSTE DE LOS CUIDADOS EN DIABETES**

En una sesión que analizó la DM y su repercusión económica, se comentaron dos estudios con interesantes resultados.

En el primero (Socioeconomic Factors and Obesity: Are They Independently Associated with Prevalence of Diabetes?), se analizó a 4393 pacientes de Grecia y se observó que el bajo nivel socioeconómico, el sexo masculino, la historia familiar de DM, la edad y la dislipemia se asociaban a una alta prevalencia de DM. También se mostró que individuos con mayor nivel educativo e ingresos tenían menor riesgo de padecer DM. Finalmente, se concluyó que el índice de masa corporal de los pacientes no explicaba la asociación entre desigualdad de nivel socioeconómico y prevalencia de DM.

El segundo (Costs of Diabetes Complications: Hospital Based Care and Production Loss for 392,200 People with Type 2 Diabetes and Matched Controls in Sweden) fue un estudio retrospectivo realizado sobre 392 200 pacientes con DM en Suecia frente a 1 643 170 pacientes sanos (grupo de control), seguidos en un período de 20 años, en los que se calculó el coste de la atención médica y el derivado de la ausencia del paciente a su puesto de trabajo por enfermedad. La conclusión principal del estudio es que la ausencia labo-

ral, determinada por alguna complicación asociada a la DM, tuvo un coste dos veces mayor que el gasto derivado de los cuidados prestados en el hospital.

### CONTROL GLUCÉMICO Y DEMENCIA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS

Otro aspecto abordado en la pasada reunión de la 56.<sup>a</sup> edición de la EASD fue la asociación entre control glucémico y demencia. Se publicó un estudio (Glycated Haemoglobin, Type 2 Diabetes and the Links to Dementia and Its Major Sub Types: Findings from the Swedish National Diabetes Register) que obtuvo datos de 378 299 pacientes (con diagnóstico de DM y mayores de 18 años) del registro de pacientes con DM de Suecia y los comparó con un grupo de control de más de 1,8 millones de personas sin DM, durante un seguimiento de siete años.

Los autores defienden, tras el análisis de los datos, que los pacientes con DM tipo 2 presentan un mayor riesgo de demencia que la población general y que el riesgo es mayor para la demencia de tipo vascular (frente a otros tipos de demencia como la enfermedad de Alzheimer o demencias no vasculares). También se demostró la relación entre valores elevados de HbA<sub>1c</sub> con el aumento de incidencia de demencia vascular y no vascular, sin que pudiera demostrarse esta relación con la enfermedad de Alzheimer.

### MONITORIZACIÓN GLUCÉMICA Y CARDIOPATÍA ISQUÉMICA RECIENTE

Un punto de interés abordado en la pasada reunión de la EASD fue el valor que cobra la monitorización de glucosa en pacientes con DM en diferentes episodios intercurrentes de su evolución. Para responder a la pregunta de si las nuevas estrategias de monitorización de glucosa incrementan el tiempo en rango y reducen las hipoglucemias en pacientes con DM tipo 2 tras un episodio reciente de cardiopatía isquémica, se presentó el estudio Improving Glucose Control in Patients with Diabetes Following Myocardial Infarction: The Role of a Novel Glycaemic Monitoring Strategy (LIBERATES). De los 141 pacientes incluidos en este estudio (con diagnóstico de DM y episodio reciente de cardiopatía isquémica), 69 fueron aleatorizados a realizar seguimiento de glucemia con sistema *flash* y 71 lo hicieron con monitorización capilar. El objetivo primario del estudio fue valorar el tiempo en rango a los 90 días de seguimiento, y como objetivos secundarios se valoraron la exposición a hipoglucemia, reducción de la HbA<sub>1c</sub>, mortalidad y calidad de vida.

Entre los resultados expuestos, no existió un incremento significativo en el tiempo en rango con los sistemas de monitorización *flash* frente a la monitorización capilar. Se apreció un modesto incremento comparativo a los tres meses a favor de la monitorización *flash* sin llegar a superar el 80 % del tiempo en rango. Se apreció una reducción significativa a la exposición a hipoglucemias con los sistemas de monitorización *flash* en los 30 primeros días de seguimiento. No hubo diferencias en cuanto a reducciones de HbA<sub>1c</sub> entre ambos grupos y los sistemas *flash* alcanzaron mayor grado de satisfacción entre los pacientes.

### COMPLICACIONES DE LA DIABETES: NUEVOS CONOCIMIENTOS DE VANGUARDIA

Bajo este título se presentó una mesa con algunos estudios interesantes que abordaban diferentes complicaciones asociadas a la DM. En el EURODIAB Prospective Complications Study se ponderaron los diferentes factores de riesgo favorecedores de la enfermedad cardiovascular en pacientes con DM tipo 1 con el objetivo de crear modelos predictivos de enfermedad. Los autores concluyeron que el adecuado control de la HbA<sub>1c</sub> fue el factor con mayor poder protector frente a otros como índice de masa corporal, presión arterial o colesterol.

Otra ponencia relacionada con la investigación en sistemas de predicción de riesgo de mortalidad cardiovascular y mortalidad por cualquier causa (Building Clinical Risk Score Systems for Predicting All-Cause and Cardiovascular-Specific Mortality among Type 2 Diabetes Patients) reveló que la variabilidad en la presión arterial y los niveles de glucemia son predictores de estos eventos.

Finalmente, la publicación de un metanálisis mostró la asociación entre la apnea obstructiva del sueño y un mayor riesgo de padecer DM y también la relación de presentar DM con un mayor riesgo de apnea obstructiva del sueño.

### NUEVOS ENFOQUES PARA REDUCIR LA HIPOGLUCEMIA

En esta sesión se abordó el problema de la hipoglucemia y su repercusión sobre la vida de los pacientes. En una de las charlas desarrolladas se explicaron estrategias que demostraron apoyo en el control de la hipoglucemia, tales como identificar a pacientes de riesgo alto (aquellos tratados con insulina), utilización de insulinas más seguras (con menor tasa de hipoglucemias), mejora de los sistemas de monitorización de la glucosa, desarrollo del páncreas arti-

ficial y adopción de comportamientos que integren el conocimiento del riesgo de hipoglucemia (tanto en pacientes como en profesionales).

Otra de las charlas centró su interés en el riesgo residual por el cual algunas personas siguen presentando hipoglucemias de repetición. En este sentido, apuntaban poder iden-

tificar los factores que dificulten la educación diabetológica, utilizar herramientas disponibles capaces de medir comportamientos que predisponen a un mayor riesgo de hipoglucemia (cuestionarios) o recurrir a estrategias de educación mediante entrevista motivacional e individualización de la terapia en cada paciente para abordar este riesgo remanente de hipoglucemia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. EASD 2020: ¿Puede generar efecto legado el ADDITION-Europe en la siguiente década? Disponible en: URL: <https://redgedaps.blogspot.com/search/label/EASD> [último acceso: 20 de noviembre de 2020].
2. Webinar: actualización de los congresos virtuales (III), una nueva experiencia. Disponible en: URL: [https://www.youtube.com/watch?v=Tr\\_-WbLjGNk&t=5138s](https://www.youtube.com/watch?v=Tr_-WbLjGNk&t=5138s) [último acceso: 20 de noviembre de 2020].
3. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020;383:1413-24.
4. Pratley RE, Dagogo-Jack S, Cannon CP, McGuire DK, Cherney D, Cooper ME. Results of the eValuation of ERtugliflozin Efficacy and Safety CardioVascular Outcomes Trial (VERTIS CV). Presented at: 80th American Diabetes Association Scientific Sessions. A Virtual Experience. 16 de junio de 2020.
5. Mahaffey KW, Jardine MJ, Bompont S, Cannon CP, Neal B, Heerspink HJ L, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes and chronic kidney disease in primary and secondary cardiovascular prevention groups: results from the randomized CREDENCE Trial. *Circulation*. 2019;140:739-50.
6. Åkerblom A, Oldgren J, Latva-Rasku A, Johansson L, Lisovskaja V, Karlsson C, et al. Effects of DAPAgliflozin on CARDiac substrate uptake, myocardial efficiency, and myocardial contractile work in type 2 diabetes patients—a description of the DAPACARD study. *Ups J Med Sci*. 2019;124:59-64.
7. Kushner RF, Calanna S, Davies M, Dicker D, Garvey WT, Goldman B, et al. Semaglutide 2.4 mg for the Treatment of Obesity: Key Elements of the STEP Trials 1 to 5. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28:1050-61.
8. Seidu S, Cos X, Brunton S, Harris SB, Jansson SPO, Mata-Cases M, et al. A disease state approach to the pharmacological management of Type 2 diabetes in primary care: A position statement by Primary Care Diabetes Europe. *Prim Care Diabetes*. 2020;S1751-9918(20)30189-3.
9. Griffin SJ, Rutten GEHM, Khunti K, Witte DR, Lauritzen T, Sharp SJ, et al. Long-term effects of intensive multifactorial therapy in individuals with screen-detected type 2 diabetes: 10-year follow-up of the ADDITION-Europe cluster-randomised trial study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:925-37.
10. Pedersen-Bjergaard U, Alsifri S, Aronson R, Berković, MC, Galstyan G, Gydesen H, et al. Comparison of the HAT study, the largest global hypoglycaemia study to date, with similar large real-world studies. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21:844-53.