Destacados del XXXII Congreso Virtual de la Sociedad Española de Diabetes (2021, Granada)

Ana María Piera Carbonell[1], Laura Romera Liébana[2]

Especialistas en Medicina Familiar y Comunitaria. [1] Centro de Salud de Luanco. Gijón. [2] Centro de Atención Primaria Raval Nord. Barcelona

Palabras clave: tecnología en diabetes, ensayos clínicos, envejecimiento, alteraciones hormonales.

RESUMEN

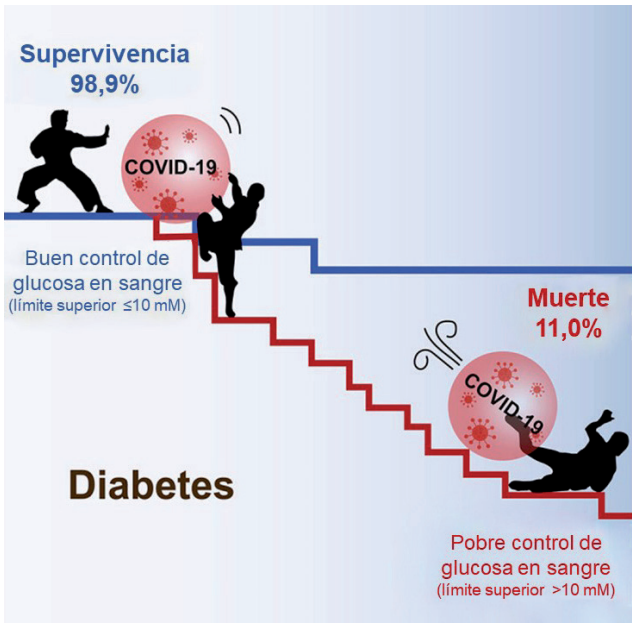
El XXXII Congreso de la Sociedad Española de Diabetes se ha desarrollado en formato virtual por las circunstancias de la pandemia, centralizado en la ciudad de Granada. Si algo destacamos de esta reunión de ámbito nacional es la alta calidad de los ponentes invitados, algunos de ellos reconocidos investigadores internacionales en el área de la diabetes, y que han interactuado en inglés directamente o en diferido con la audiencia. Ha sido tal la diversidad de conferencias, mesas redondas de debate, comunicaciones orales y novedades terapéuticas expuestas (y distribuidas a través de una amena interfaz con un total de cuatro salas virtuales) que nos resulta imposible dar cabida a la inmensidad del material de gran interés que se ha ofrecido. Por ello, aquí resumimos algunos de los aspectos que creemos más relevantes de los expuestos a lo largo de los dos días y medio en los que se emitió el congreso.

CONFERENCIA INAUGURAL. ¿QUÉ NOS HA ENSEÑADO LA COVID-19 DE INTERÉS EN DIABETES?

Ponente: Dr. Ceriello

La diabetes mellitus (DM) es un factor de riesgo muy elevado que empeora el pronóstico del paciente que presenta enfermedad por infección del coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave (covid-19); para corroborarlo, presenta un metanálisis[1] de la primera ola de la pandemia, que ya señala la elevada prevalencia de esta enfermedad entre los pacientes con infección por coronavirus, y muestra cómo el control glucémico predice un peor resultado de la infección. Así, las primeras evidencias provenientes de China indicaron que, de entre 7300 casos de covid-19 ingresados, aquellas personas infectadas con DM tipo 2 (DM2) y con mejor control glucémico durante su estancia hospitalaria (<10,0 mmol/l) tenían una supervivencia mayor, mientras que aquellas con un peor control (>10,0 mmol/l) presentaron una tasa de mortalidad de hasta el 11 %[2] (figura 1). El ponente va más allá y se pregunta si el control medio de la glucemia en los meses previos al ingreso puede ser determinante en el pronóstico: aquí contrapone dos estudios (uno francés y otro inglés) que reflejan resultados contrapuestos y no aclaran la controversia[3,4]. Añade que no solo la glucemia

Figura 1. Infografía sobre tasas de supervivencia según el control glucémico en el ingreso en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 por covid-19



mM: milimoles.
Tomada y traducida de la diapositiva presentada por el Dr. Ceriello en el XXXII Congreso de la Sociedad Española de Diabetes.

muy elevada en ayunas en el momento del ingreso determina un empeoramiento pronóstico, incluso en pacientes sin diagnóstico previo de DM[5], sino que también la variabilidad glucémica y la hipoglucemia durante el ingreso predisponen a un peor control de la covid-19[6]. No obstante, estas conclusiones no son nuevas: otros estudios previos a la pandemia ya asociaban un mayor fallo ventilatorio en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica si presentaban hiperglucemia descontrolada en el ingreso, de manera que la combinación de este factor junto con el *score* Apache II incrementan la precisión predictiva y estratificación de riesgo de mal pronóstico de manera sencilla[7], o bien que la variabilidad glucémica predispone a un evidente riesgo de complicaciones cardiovasculares[8]. El Dr. Ceriello, como experto recocido mundialmente sobre las implicaciones de cualquier tipo de hiperglucemia en diferentes patologías, insiste en que la clave para disminuir complicaciones y un mal pronóstico de la covid-19 ha de ser el manejo prioritario y precoz de la hiperglucemia en el ingreso. En cuanto a los fármacos antidiabéticos, las evidencias actuales apuntan que en el ingreso del paciente con DM y con covid-19 no es conveniente retirar fármacos antidiabéticos cardioprotectores (salvo contraindicación), tales como los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP1) o los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2[9]. Por otro lado, tras la polémica acerca de si los pacientes tratados con fármacos que inhiben el sistema renina-angiotensina podían verse más predispuestos a sufrir covid-19 por compartir el mismo tipo de receptor en la infectividad, los estudios demuestran no solo seguridad en el uso de este tipo de medicación, sino que además son un claro factor protector[10]. ¿Qué sucede con los corticosteroides? A diferencia de que la terapia antivírica existente (remdesivir u oseltamivir) no es efectiva para tratar al paciente con covid-19, ya tenga o no DM2, la dexametasona sí ha demostrado disminuir la mortalidad al mes del ingreso en pacientes infectados, tanto intubados como con soporte no invasivo de oxígeno, incluyendo a pacientes con DM[11]. Más debate se ha generado alrededor de la hidroxicloroquina y su potencial beneficio en el tratamiento de la covid-19 (recordemos que fue un fármaco planteado en el pasado para tratar la DM). Sin embargo, la evidencia a su favor no está clara y, además, en el paciente con DM puede aumentar la sensibilidad a la insulina, por lo que generaría efectos adversos indeseados y perjudiciales (hipoglucemia), en el caso de que llevara determinadas terapias antidiabéticas pautadas. También existe un mayor riesgo, padeciendo DM, de presentar trombosis por covid-19[12], de manera que, en estos pacientes en concreto, el uso de anticoagulantes durante el ingreso está especialmente recomendado por todas las guías mundiales de manejo de la infección por el virus. Se concluye que, para evitar cometer errores en el futuro sobre el manejo de nuevas patologías con los conocimientos preexistentes y que pueden hacer interrumpir tratamientos innecesariamente, se debe procurar una **mejor coordinación** entre autoridades y profesionales, no dar por sentadas las **hipótesis** como **verdades**, **huir** de la **infodemia** y procurar una **mejor comunicación** interprofesional. En el debate posterior, se señala que los pacientes con DM y obesidad tienen más riesgo de covid-19, por lo que se deberían priorizar en el proceso de vacunación específica; otro tema no resuelto es qué tipo de vacuna. Se subraya, además, que no se ha puesto en valor la monitorización continua de la glucosa (MCG), que podría haber mejorado los controles en los ingresos y, por tanto, el pronóstico. En relación con la hipótesis confirmada del tropismo del coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave sobre la célula β y la hiperglucemia secundaria, parece que la resolución de la covid-19 se acompaña de una remisión de esta, pero todavía se desconoce si predispone a una DM posterior en pacientes sin DM. La conclusión final es que un mejor control de todos los factores relacionados con la DM2 (hipertensión, dislipemia, etc.) procurará un mejor pronóstico final del paciente con covid-19.

MESA REDONDA DEL CIBERDEM

Vulnerabilidad de las neuronas dopaminérgicas nigroestriatales por hiperglucemia. Posible conexión entre diabetes y enfermedad de Parkinson

Ponente: Dr. Mario Vallejo

Los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson se producen por la degeneración de las neuronas dopaminérgicas, cuyos somas se sitúan en la sustancia negra del mesencéfalo y proyectan sus axones al núcleo estriado (caudado y putamen). Los estudios epidemiológicos muestran un riesgo incrementado de enfermedad de Parkinson si previamente se padece DM[13]. Para demostrar este proceso se han presentado dos modelos de DM en ratones: el modelo de DM tipo 1 (DM1), para lo cual se les inyecta estreptozotocina (ratones STZ), que provoca la degeneración selectiva de los islotes pancreáticos, y el de DM2, a través de ratones db/db con una mutación en el receptor de leptina del núcleo arcuato que provoca una obesidad muy marcada y, consecuentemente, una DM2. Dado que la DM induce estrés oxidativo en tejidos, se comprobó si afectaba al sistema dopaminérgico nigroestriatal a través de la expresión génica de genes defensivos de oxidación en la sustancia negra. Así, en ratones STZ se evidenció un aumento de la expresión de tales genes (*NRF2* y *FOXO1*) y una disminución de un gen represor (*KEAP1*). La disminución de codificación de catalasa y el aumento de actina, superóxido dismutasa y 4-hidroxinonenal indican cla-

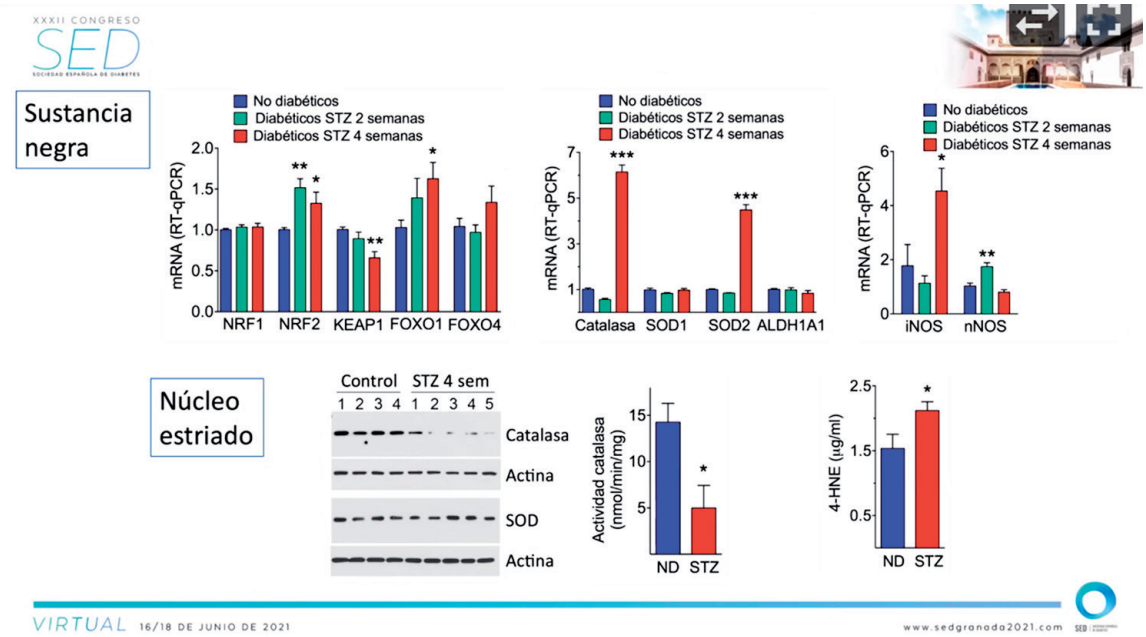
ramente daño por estrés oxidativo en esta zona de los ratones con DM (figura 2). Esto genera una caída en la expresión del receptor de captación de esta en el núcleo estriado y, por ende, un aumento de la dopamina en el espacio extracelular. Las neuronas dopaminérgicas, únicas en el cerebro, requieren una demanda bioenergética extrema que las pone al borde del colapso ante cualquier estrés, por lo que son muy vulnerables; esto es así especialmente en ratones con DM tratados con una dosis subumbral con 6-hidroxidopamina: estos acaban manifestando alteraciones motoras francas[14], además de presentar *per se* un déficit en el correcto funcionamiento mitocondrial de sus neuronas dopaminérgicas.

Vitamina D y desarrollo de diabetes

Ponente: Dra. Alba Casellas

Se aportan nuevas evidencias sobre los factores implicados en el mayor riesgo de sufrir DM ante el déficit de vitamina D y cómo se podría interferir en este proceso. Aunque es conocido que la deficiencia de vitamina D está asociada a una mayor incidencia de DM, los efectos beneficiosos de los tratamientos con suplementos de vitamina D en la prevención del desarrollo de la DM siguen resultando controvertidos. Así, las acciones de la vitamina D están mediadas por su propio receptor (el receptor de la vitamina D o VDR), en el que también se han descrito polimorfismos asociados a DM. Sin embargo, la participación del VDR en el desarrollo de DM, concretamente en las células β pancreáticas, era hasta el momento desconocida. El ensayo presentado por la Dra. Casellas ha determinado que la expresión de VDR está claramente disminuida en islotes de ratones con DM, tanto DM1 como DM2. Además, ha comprobado cómo la sobreexpresión de VDR en células β ofrece una protección frente a ambos tipos de DM; en concreto, los ratones transgénicos con un VDR sobreexpresado tienen un riesgo inferior de desarrollar DM1 inducida por STZ o DM2 inducida por una dieta alta en grasas. Inesperadamente, mostraron que la expresión del VDR disminuye cuando los niveles circulantes de glucosa son fisiológicamente bajos, es decir, durante el ayuno. Concluye que el mantenimiento de la expresión del VDR podría ser esencial para contrarrestar el daño de las células β en el proceso diabético. Asimismo, se podría considerar que las discrepancias en la efectividad de los suplementos de vitamina D puede deberse a la regulación negativa del VDR durante la DM[15]. Para tratar de contrarrestar el proceso diabético es indispensable un mejor conocimiento de los mecanismos subyacentes a la regulación negativa del VDR durante la DM y proceder a la restauración de los niveles de VDR.

Figura 2. Expresión génica y proteica por estrés oxidativo en el cerebro de ratones con diabetes mellitus



*, ** y *** indican diferencias significativas.

Tomada de la diapositiva presentada por el Dr. Vallejo en el XXXII Congreso de la Sociedad Española de Diabetes.

4-HNE: 4-hidroxinonenal, producto de la oxidación de lípidos celulares; ALDH1A1: aldehído deshidrogenasa 1 miembro de la familia A1; iNOS: sintasa inducible de óxido nítrico inducible; mRNA: ácido ribonucleico mensajero; ND: no diabéticos; nNOS: sintasa neuronal de óxido nítrico; *NRF1*, *NRF2*, *KEAP1*, *FOXO1* y *FOXO4*: diferentes tipos de genes expresados; RT-qPCR: reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real; SOD: superóxido dismutasa; STZ: ratones sometidos a estreptozotocina, que desarrollan diabetes mellitus tipo 1.

Nuevas evidencias del estudio di@bet.es

Ponente: Dra. Nuria García de la Torre Lobo

Inicia la ponencia sintetizando los hallazgos ya conocidos de la primera fase del estudio, realizada entre 2008 y 2010 en colaboración con la Sociedad Española de Diabetes (SED), que determinaron la prevalencia de DM en una muestra representativa de la población española adulta: el 13,8 % (>4,5 millones). Posteriormente, en el año 2015, el Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM) puso en marcha la segunda fase del estudio di@bet.es, con el objetivo de determinar la incidencia de DM2 en el territorio nacional, así como los principales factores de riesgo asociados al desarrollo de este tipo de DM. Un total de 2408 personas participaron en esta fase de seguimiento. Tras los ajustes por edad, sexo y forma de detección de la DM, se estimó una incidencia de DM en España de 11,6 casos/1000 personas-año; si nos basamos en el censo de población española, esto significa que cada año aparecen alrededor de 386 000 nuevos casos de DM en la población adulta. La incidencia de DM conocida es de 3,7 casos/1000 personas-año y la incidencia de DM no conocida, e identificada en el estudio, es de 7,9 casos/1000 personas-año.

Los principales factores de riesgo que se han identificado asociados al desarrollo de DM son la presencia de prediabetes en el estudio basal de prevalencia, la edad avanzada, el sexo masculino, la obesidad, la obesidad central, el incremento de peso y la historia familiar de DM.

En cuanto al síndrome metabólico, se ha comprobado que la tasa de progresión en España excede la tasa de regresión en 2 casos por 1000 personas-año, lo que para una población de 47 millones representa aproximadamente 94 000 casos nuevos cada año; además, se han identificado los factores asociados a ambas situaciones: la población con un riesgo más elevado de progresión está constituida por los mayores de 45 años con uno o dos componentes del síndrome metabólico, especialmente aquellos con obesidad/sobrepeso y distribución central de la grasa corporal. Por el contrario, aquellos sujetos con menos componentes del síndrome metabólico (y, en particular, aquellos sin hipertensión, hipertrigliceridemia o con normopeso) tienen más probabilidades de alcanzar la regresión[16]. Según indica la Dra. García de la Torre, es necesario lograr una alta adherencia a la dieta mediterránea (>11 puntos en el *Mediterranean Diet Adherence Screener* [MEDAS]) y al menos 2000 MET (unidad de medida del índice metabólico [=3,5 ml O_2/kg x min])-min/semana de actividad física para observar un aumento en la regresión del síndrome metabólico[16]. Además, la ponente resaltó la estrecha asociación entre la deficiencia de yodo y el aumento de la mortalidad en la población española, que parece deberse fundamentalmente a causas cardiovasculares. Sin embargo, se requieren más estudios epidemiológicos prospectivos, ya que datos procedentes de una población con diferentes hábitos dietéticos (por ejemplo, la estadounidense) no han demostrado una asociación entre la deficiencia de yodo y un aumento de la mortalidad.

MESA REDONDA. TECNOLOGÍA APLICADA EN DIABETES

Monitorización de la glucosa en pacientes con diabetes mellitus

Ponente: Dr. Jesús Moreno

Se hace un repaso general de todos los dispositivos a lo largo del último siglo en la determinación de la glucosa y de la diferencia entre el registro de la glucosa capilar, que es la que suelen usar nuestros pacientes para sus controles habituales, y la monitorización de la glucosa intersticial (MGI), parámetro mucho más preciso (la glucosa capilar tiene un decalaje de 10 minutos) y que se capta por sensores más exactos. Existen actualmente diferentes opciones de MGI (detalladas en la tabla 1)[17], que se dividen, fundamentalmente, entre las que necesitan calibración y las que no. Para un uso eficiente de la MGI se han desarrollado programas educativos estructurados muy potentes, como el Spectrum[18], consistente en mostrar una conectividad sencilla al dispositivo de volcado de datos para pacientes y cuidadores; inserción y activación sencilla de los datos; la calibración del sistema (si se precisa); generar la consideración de un período ventana («calentamiento» del sensor); hacer efectivas una programación de alarmas, una adecuada interpretación de los datos, sus valores y tendencia para la toma de decisiones; y una garantía tecnológica. Estudios como el Flash[19] y Train[20] demuestran que aquellos pacientes que siguen un programa educativo de apoyo logran un mejor control glucémico. El trabajo Gold3 (subestudio de otro más amplio en pacientes con DM1 con MGI continua) estudió específicamente las hipoglucemias nocturnas y demostró una mejoría del 50-60 % de este tipo de hipoglucemias en tales pacientes[21]. En el caso de los pacientes con DM2, el estudio DIAMOND demostró una reducción significativa de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) con la MGI en tiempo real, acompañada de la mejoría de otros objetivos secundarios[22]. La MCG intermitente en los pacientes con multidosis de insulina sirve para mejorar su control glucémico, para evitar los controles de glucosa capilar y, en definitiva, para mejorar su calidad de vida, tanto en pacientes con DM1[23] como con DM2[24]. Si comparamos la MGI según si el dispositivo de MCG es en tiempo real (en la que el pa-

Tabla 1. Principales sistemas de MCG

Sistemas MGG	Dexcom® G6	Guardian Connect®	Eversense® XL	Glucomen Day®	FreeStyle® Libre 2
Tipo	Tiempo real	Tiempo real	Tiempo real	Tiempo real	**iCGM (Flash)**
Monitor	Externo/*smart*	*Smartphone/smart*	*Smart*	*Smartphone*	Externo/*smart*
Duración (días)	10	7	180	14	14
Calibración	No	Sí (2 días)	Sí (2 días)	Sí (1 día)	No
Precisión (MARD, [%])	9	8,7	8,8	11,4	9,5
Toma de decisiones	Sí	No	No	No	Sí
Alarmas	Sí	Sí	Sí (propio transmisor)	Sí	Sí
Telemonitorización	Sí (>2 años)	Sí (>7 años)	Sí (>18 años)	Sí (>6 años)	Sí (>4 años)
Análisis de info	Sí (Clarity)	Sí (CareLink)	Sí (EverSensDMS/ SmartPix)	Sí (Diabetes Remote Control)	Sí (Libreview)

Tomada de la diapositiva presentada por el Dr. Moreno en el XXXII Congreso de la Sociedad Española de Diabetes, modificada a su vez de Edelman et al.[17]. EverSensDMS: sistema de gestión de datos (DMS) Eversense; iCGM: monitorización continua de la glucosa de manera intermitente; MARD: *mean absolute relative difference* (diferencia entre mediciones del sistema al medir respecto a otro sistema de referencia; es el valor, medido en porcentaje [%], de la exactitud de un sensor); MCG: monitorización continua de la glucosa.

ciente no tiene que pasar el lector de escaneo, y tiene los niveles de alarma conectados automáticamente en una aplicación del móvil o *app*) o intermitente (el paciente tiene que pasar el lector o *app*), se consiguen mejores resultados en mantener la glucosa en rango y la evitación de hipoglucemias con la MCG en tiempo real (FreeStyle® Libre 3)[25]. Estos sistemas, además, se anticipan a las etapas iniciales de las infecciones y son muy útiles para un tratamiento óptimo de estas, en vida real, para pacientes con DM1 y DM2[26].

Asa cerrada

Ponente: Doctor y catedrático Jorge Bondia

Hablar de páncreas artificial es hablar de ingeniería de control aplicada a la DM. En el ámbito de la ingeniería hay términos que los médicos hemos de poder entender. El Dr. Bondia empieza aclarando dos conceptos contrapuestos en ingeniería: asa abierta (asa = lazo) frente a asa cerrada. En las **bombas de insulina**, para poder llegar a tener una glucosa marcada como objetivo en plasma, tenemos que calcular inversamente la insulina necesaria, pero a ciegas: asumimos un **modelo cualitativo con incertidumbre (asa abierta)**, referida a la variabilidad del paciente, que estará sometido a perturbaciones externas e internas de su organismo (ingestas, ritmos circadianos propios, etc.). En cambio, si elaboramos un sistema que mide continuamente la glucosa y la corrige, es mucho más preciso, ya que se retroalimenta: es el **páncreas artificial personalizado (asa cerrada)**. Aunque el salto tecnológico del asa cerrada es enorme, todavía hay fallos de los modelos matemáticos, dada la variabilidad intrapaciente y porque solo usa insulina (y no glucagón). Hoy hay ya 20 sistemas de páncreas híbridos (el paciente participa en suministrar datos externamente al sistema) en desarrollo por la industria farmacéutica aliada con los ingenieros, 5 de ellos ya en el mercado; cada uno de estos tiene un funcionamiento muy diferente, según se basen en modelos reactivos (corrige a partir del error, tendencia del error, error acumulado y estimación de la insulina en plasma) o predictivos (corrige a partir de la optimización del comportamiento predicho en un horizonte temporal dado y requiere un modelo matemático del paciente). La dificultad estriba en lograr un sistema automático que calcule el número de calorías lo suficientemente rápido para detectar y corregir a tiempo, y con pocos falsos positivos. Una posible solución para una corrección precisa es lograr una insulina más rápida de actuación (se está ensayando la coformulación de la insulina con pramlintida)[27] o ralentizar la ingesta. Ahora se está trabajando en sistemas bihormonales (insulina-glucacón).

Inteligencia artificial aplicada a la diabetes

Ponente: Dr. José Miguel Borrachero

La inteligencia artificial (IA) ha permitido conectar dos sistemas que hasta el 2008 iban por separado: la MCG con las bombas de insulina. Muchos pacientes, sobre todo con DM1, optan por usar sistemas *do it yourself* (o «hazlo tú mismo»), en los que la persona con DM se monta un algoritmo de IA que no está avalado por ninguna sociedad reguladora de medicamentos, bajo su responsabilidad, a través de *app* de móviles (ya sea Android o iOS). Sin embargo, la mayoría de nuestros pacientes no llevarán bomba de insulina, y aquí es donde aparece la revolución actual: las plumas de insulina inteligen-

tes (*smartpens*) o bien los capuchones inteligentes para plumas de insulina (*smart caps/attachments*). En España, de momento, solo disponemos de un capuchón inteligente que se integra en un sistema llamado Insulcloud 360°, en tiempo real. Existen varias *apps* móviles para la predicción de glucemia basada en IA; cabe destacar Diabits (DM1), January (aprobada por la Food and Drug Administration para la DM2) y Quin (usa, además, fotos de alimentos para calcular calorías). PubMed ha registrado un aumento drástico de publicaciones en los últimos tres años en relación con la IA en la DM, centrado en varios aspectos (figura 3)[28].

MESA REDONDA. LONGEVIDAD, ESTILOS DE VIDA Y DIABETES

Fragilidad en el envejecimiento y diabetes. Predicción clínica

Ponente: Dr. Francisco José García

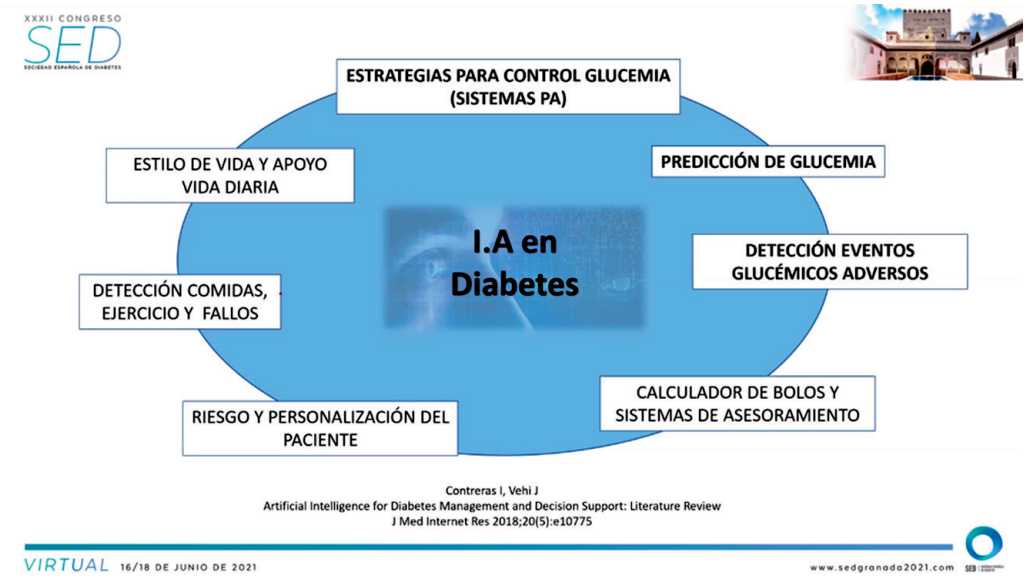
Este ponente coordina el estudio Toledo de Envejecimiento Saludable[29], un estudio de cohortes centrado en la investigación de biomarcadores de riesgo, diagnóstico y pronóstico de fragilidad, realizado en «tres olas» durante 12 años y con más de 3000 pacientes en seguimiento. A partir de los 80-85 años, los factores que se relacionan con el envejecimiento no exitoso son la discapacidad, la fragilidad y el deterioro cognitivo, que aumentan exponencialmente con la edad. En el envejecimiento no saludable existe un claro desequilibrio a favor de las hormonas catabólicas, lo que genera sarcopenia, degeneración ósea y un aumento de la resistencia a la insulina. Al ciclo de fragilidad de Fried et al.[30] se asocia el ciclo de inactividad física o sedentarismo. Repasa las diferentes escalas para medir la fragilidad según distintos modelos (*Frailty Index*, *Frailty Trait Scale*, etc.), que se ajustan muy bien a la predicción de ingresos hospitalarios, morbimortalidad quirúrgica y mortalidad. La fragilidad es una entidad autónoma relacionada con procesos inflamatorios que, si coexiste con la DM, aumenta los efectos clínicos adversos y disminuye la supervivencia de la persona afectada[31]. Una *app* que cumple los requisitos científicos para determinar la fragilidad (objetiva, evaluativa, sensible a los cambios clínicos, de corta duración, fácil de implementar y que tiene una buena capacidad predictiva de efectos adversos), ya se trate de pacientes con o sin DM, es PowerFrail.

Efectos clínicos de la restricción calórica

Ponente: Dr. Luigi Fontana

La prevalencia de población con «peso normal pero metabólicamente obesa» se calcula alrededor del 57 % en Estados Unidos, con al menos una anormalidad metabólica. Esta condición explica el elevado riesgo de desarrollar DM

Figura 3. Características centrales de las publicaciones sobre inteligencia artificial relacionada con diabetes en PubMed desde 2018 hasta 2021



Tomada de la diapositiva presentada por el Dr. Borrachero en el XXXII Congreso de la Sociedad Española de Diabetes, modificada a su vez de Contreras et al.[28].
PA: páncreas artificial.

y el amplio abanico de trastornos cardiometabólicos y oncológicos, incluso en personas con un índice de masa corporal (IMC) de 21-28 kg/m² que han ganado pequeños aumentos de peso (>5 kg) durante la edad adulta[32]. La curva en U que se observa en múltiples estudios epidemiológicos y que parece relacionar el aumento del IMC con la mortalidad por todas las causas se debe al exceso de representación de pacientes que, además de un IMC elevado, sufren enfermedades crónicas metabólicas asociadas debidas a que fuman más, llevan un estilo de vida más sedentario y dietas no saludables, lo que los hace más susceptibles a la muerte. De hecho, entre los pacientes con sobrepeso u obesidad que tienen un mejor estilo de vida se constata un riesgo prematuro de muerte significativamente inferior al de aquellos que no mantienen hábitos saludables. El ensayo clínico DiRECT[33] demostró que un programa de restricción calórica para bajar 15 kg de peso y el consejo para realizar actividad física a pacientes con DM2 produjo la remisión de la enfermedad y mantuvo dicha remisión durante los 24 meses siguientes en más de un tercio de las personas. La remisión sostenida se vinculó con el grado de pérdida sostenida de peso. Se detallan múltiples estudios que vinculan la pérdida de peso por **restricción calórica** a la resolución de esteatohepatitis no alcohólica en pacientes con DM2[34] y mejorías en la afectación renal y en los controles de presión arterial, así como reducción de la hipertrofia ventricular izquierda y de los parámetros de estrés oxidativo valorados por las concentraciones urinarias de F-isoprostanos; además, se produce una menor variabilidad en la frecuencia cardíaca (a favor de un equilibrio mejorado entre tono simpático y parasimpático) y una reducción de leptina y de insulina, así como un aumento de la adiponectina y un largo etcétera de efectos beneficiosos debidos a la restricción calórica.

Beneficios moleculares del ejercicio frente al envejecimiento

Ponente: Dra. María del Carmen Gómez

Cada sujeto tiene diferente forma de envejecer; los estudios poblacionales calculan que nos pasamos un 20 % de nuestra vida enfermos, independientemente del país[35]; sorprendentemente, los centenarios, a pesar de los trastornos asociados a la edad, presentan una buena calidad de vida. El primer paso en el envejecimiento es el colapso mitocondrial, responsable de la sarcopenia, asociada al enlentecimiento de la marcha. La hipótesis del envejecimiento por efecto deletéreo de los radicales libres se ve cuestionada por la ineficacia de intervenciones basadas en la administración de antioxidantes (aunque nadie cuestiona el beneficio de una dieta rica en fruta y verduras). Sin embargo, la inducción de la enzima G6PD, que tiene un poder reductor y neutralizador de especies reactivas de oxígeno, ha demostrado una mejoría del metabolismo antienvejecimiento (daño oxidativo) en ratones transgénicos, expresada por distintos parámetros, con un efecto aumentador del 14 % en la longevidad de estos ratones[36]. Este modelo de ratones transgénicos subraya que aquellos que sobreexpesan G6PD presentan menos fragilidad. En humanos, el predominio de la senescencia de las células satélites del organismo provoca sarcopenia y se relaciona con la disminución de la expresión de la G6PD[37]. Los ensayos traslacionales han demostrado que **solo el ejercicio físico** (y no la dieta o algunos fármacos implicados en el metabolismo) genera un aumento de la longevidad y, a la vez, de la calidad de vida de los individuos, al inducir la generación de G6PD y, en consecuencia, al mejorar la citoprotección.

MESA REDONDA. FUNCIÓN SEXUAL A PARTIR DE LOS 50 AÑOS. LA VISIÓN DE LOS ESPECIALISTAS

Menopausia en la mujer con diabetes

Ponente: Dr. Nicolás Mendoza (ginecólogo)

Se remarca que la menopausia es un proceso natural, si bien un porcentaje de casos (uno de cada cuatro) requiere un tratamiento farmacológico para controlar los síntomas. La menopausia constituye un declive y disfunción hormonal que puede generar enfermedades cardiometabólicas de inicio (especialmente en aquellas mujeres que padezcan menopausia precoz), osteoporosis, sarcopenia y trastornos del equilibrio, deterioro cognitivo, trastornos del ánimo y enfermedades endocrinas y autoinmunitarias. Al hablar de menopausia se debe abordar el ecosistema vaginal, que condiciona el trofismo vaginal (síndrome genitourinario). Según apuntan los estudios, hay escasas diferencias fisiopatológicas en la menopausia de una mujer con o sin DM; sin embargo, la DM sí predispone a una mayor prevalencia de insuficiencia ovárica prematura, una mayor incidencia de síndrome genitourinario y más disfunciones sexuales, aunque la causa no está aclarada. Las diferentes sociedades de ginecología coinciden en recomendar el **ejercicio físico** regular como «tratamiento» en las mujeres con peri y posmenopausia debido a los beneficios cardiometabólicos asociados (grado 1B de recomendación); estos ejercicios, de cualquier condición, reflejan ya una mejoría de síntomas climatéricos desde los primeros meses de práctica. Los tratamientos farmacológicos propuestos tienen su indicación para el abordaje de los síntomas vasomotores; uno de los principales tratamientos es la terapia hormonal para la menopausia (THM), basado en estrógenos solos o combinados, la tibolona o el complejo estrogénico selectivo tisular. La THM mejora los parámetros de la densitometría ósea, pero no está

indicada para la prevención cardiovascular. El balance de riesgos/beneficios de la THM es más favorable cuanta menor dosis y menor tiempo de uso se haga de ellos desde el inicio de la menopausia; no obstante, una mujer de <60 años está segura tomando THM: según los estudios más recientes, la edad no es un límite para la duración de la THM. No existen evidencias claras respecto al tipo de estrógeno o la vía de administración, aunque la transdérmica parece ser la más segura. Si hay que usar la progesterona, las recomendaciones son, por orden de seguridad: la tibolona, el bazedoxifeno y el dispositivo intrauterino con levonorgestrel. El diagnóstico de DM no es una limitación para el uso de THM[38]. El empleo de THM en pacientes con DM no ha demostrado empeoramiento de las cifras glucémicas ni modifica los niveles de HbA_{1c}: al contrario, su uso ha mostrado una tendencia a la mejora de los valores glucémicos en ayunas. La THM tampoco produce un aumento en los valores de IMC ni en la circunferencia de cintura en mujeres con DM y sobrepeso u obesidad. El empleo de THM en mujeres con DM induce cambios en el perfil lipídico (disminución del colesterol total, elevación de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad y efectos no concluyentes sobre los niveles de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad), pero no incrementa el riesgo de infarto de miocardio (e, incluso, puede reducir el riesgo de padecerlo con el uso de dosis bajas/moderadas), aunque sí puede aumentar el riesgo de presentar una trombosis venosa (TV) si la mujer con DM tiene sobrepeso y obesidad. No obstante, este efecto perjudicial no se observa si la vía de administración de la THM es transdérmica.

Andropausia en el varón con diabetes

Ponente: Dr. Carlos Balmori (urólogo)

El tratamiento del declive hormonal del varón se ha visto condicionado por intereses económicos. El concepto de climaterio en el hombre no existe como tal porque no hay desaparición de la fertilidad en los varones. Los síntomas más frecuentes en la andropausia son la sudoración, irritabilidad, pérdida de motivación (imitando la distimia), disminución de la sensación de bienestar, dificultades de la memoria reciente, baja autoestima, reducción de la energía física y de la masa corporal, pérdida de vello corporal y obesidad abdominal. En el campo sexual: disminución de la libido y pobre función eréctil. ¿Cómo se diagnostica la andropausia? Generalmente, a través de la suma de varios componentes: el punto de corte de niveles de testosterona total <350 ng/dl (cifra en entredicho, ya que no hay un consenso claro [variable según las sociedades científicas]), además de una clínica de hipogonadismo acompañante (valorada por diversos cuestionarios, como, por ejemplo, el cuestionario St. Louis o el AMS). Tanto el hipogonadismo como la disfunción eréctil y las disfunciones del estado de ánimo se asocian más a varones andropáusicos con DM2 que a los que presentan DM1[39]. El hipogonadismo tardío es más frecuente en el hombre con DM2, debido a la propia hiperglucemia, al aumento de la resistencia a la insulina y a la leptina y a causa de la disminución de la actividad de las kisspeptinas. El reemplazo hormonal con testosterona tiene efectos positivos en relación con la mejoría de los parámetros que determinan la obesidad, el síndrome metabólico, la glucemia en varones con DM2, la función sexual y la osteoporosis[40].

Senescencia o «pausia» en las personas trans

Ponente: Dra. Marta Toni

La discriminación y estigmatización de las personas trans (hombre trans [HT], mujer trans [MT]), sobre todo en décadas previas, hace que estas personas que ahora tienen >50 años sean personas que han tenido un acceso complicado a la sanidad y, por lo tanto, presentan una salud menos «cuidada». Existe un elevado porcentaje con enfermedad del virus de la inmunodeficiencia adquirida y apenas hay literatura científica específica con respecto a la fase de «pausia» en esta población. No es infrecuente que haya personas que inicien su transición farmacológica pasados los 50 años, lo que puede producir un cambio en la secreción del cortisol y un descenso de las hormonas sexuales y, a su vez, puede intensificar su disforia. Cabe preguntarse si deberíamos ajustar la dosis de tratamiento hormonal de confirmación (THC) o, por el contrario, se debería parar. No existen guías afianzadas al respecto y, ahora mismo, todo se desarrolla en un terreno muy especulativo. Una encuesta en Reino Unido en 2017 realizada en población trans reveló que la mayoría de las personas trans no consideraba necesario suspender el THC; tampoco existe un consenso científico sobre la actuación en sujetos trans >50 años. Lo que sí se sabe es que entre los HT hay un aumento de infarto de miocardio cuatro veces mayor en comparación con mujeres cis (MC) y dos veces mayor en relación con hombres cis (HC) y que en una cohorte holandesa se detectó un aumento de infarto de miocardio tres veces mayor frente a MC; estudios a más largo plazo **no** encontraron mayores tasas de enfermedad cardiovascular en HT tratados con testosterona, concluyendo que la THC es segura; la mayoría de los estudios realizados en HT son en sujetos jóvenes (media de 40 años), por lo que son precisos más estudios en población de más edad. En cambio, en el estudio Amsterdam Gender Clinic se observó una mayor prevalencia de mortalidad cardiovascular en MT tratadas con estrógenos (123/100 000 HT) y en 2517 MT en THC seguidas durante nueve años se evidenció un incremento de ictus hasta dos veces superior (el 29 % frente al 12 %) e infarto de miocardio (el 30 % frente al 13 %) que en MC[41]. Por ello, **las guías actuales recomiendan que se debe dismi-**

nuir la dosis de estrógeno en MT a partir de los 50 años. Por otro lado, en los años noventa se observó un incremento de >20 veces de TV con etinilestradiol, por lo que se sustituyó por estradiol, y, como se ha dicho en la ponencia anterior, se debe pasar de tratamiento oral a transdérmico en MT >40-50 años por disminución del riesgo protrombótico. No se debería administrar a las MT >50 años antiandrógenos como el acetato de ciproterona (en combinación con estrógenos) debido al aumento de riesgo de TV. Las MT, antes de iniciar la THC, presentan una menor masa ósea frente a los HC. Las MT, después de la THC (tras ocho años de media de tratamiento), muestran una menor masa ósea con menor masa muscular y una menor actividad. En ellas, el tipo de estrógeno no parece influir de manera diferenciada sobre el hueso; en cambio, los HT en THC tienen aumentado el hueso cortical frente a las MC. Por tanto, **en MT >50 años conviene mantener el estradiol en dosis adecuadas para mantener la salud ósea**. En HT, que no presentan un aumento de riesgo de fractura en comparación con HC, es preferible mantener undecanoato o gel (por no tener picos). En cualquier caso, **en HT y MT se recomienda monitorizar el perfil lipídico, la glucemia, la grasa visceral, la presión arterial, la clínica de síndrome de apnea-hipoapnea del adulto, el hematocrito y el metabolismo fosfocálcico y óseo, así como el tabaquismo y consumo de alcohol**. En cuanto a las neoplasias:

- En las MT el uso de estrógeno únicamente como THC no impactó en el riesgo de cáncer de mama en mujeres jóvenes y puede incluso reducirlo en mujeres mayores (en cambio, combinado con progestágenos, puede incrementar el riesgo).
- En el cáncer de próstata, como la testosterona es muy baja, un valor de antígeno prostático específico >1,0 ng/ml debería levantar sospechas.
- Los prolactinomas son muy raros, pero conviene monitorizar la prolactina.
- Los meningiomas pueden ser fruto del acetato de ciproterona, aunque no hay casos comunicados en pacientes mayores.

En conclusión:

- **El ajuste de dosis es más necesario en MT, dado que la mortalidad por enfermedad cardiovascular es más elevada en MT que en HT.**
- No existe evidencia del efecto deletéreo de la testosterona en la salud cardiovascular en HT.
- El riesgo de TV aumenta con el tiempo en MT (es preferible usar estrógenos transdérmicos).
- Es clave un seguimiento del metabolismo óseo por densitometría ósea.
- Finalmente, en MT hay que realizar el cribado del cáncer de mama de manera similar que en la población cis.

MESA REDONDA. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS DEL ÚLTIMO AÑO

Ponentes: Dr. Alfonso Soto, Dr. Cristóbal Morales, Dr. Michael A. Weiss

Se tratan las últimas novedades sobre los agonistas duales y nuevas insulinas de larga duración.

El Dr. Alfonso Soto comienza remarcando las consecuencias de la inercia y el retraso en la intensificación que suponen mayores complicaciones y morbimortalidad cardiovascular. Muestra que las inyecciones con insulina suponen una dificultad para el paciente y para el médico y confirma que esta inercia terapéutica se asocia a una mala adherencia que las publicaciones cifran en torno al 33 %[42]. Con los ar-GLP1 semanales se ha logrado una mejoría en la adherencia, menor inercia y más comodidad para el paciente. La investigación en insulinas sigue avanzando en la línea de aumentar la duración de acción: las insulinas semanales.

Así, disponemos de la **insulina icodec**, basada en la insulina humana; a partir de la sustitución de tres aminoácidos (que previene la degradación enzimática y asegura la estabilidad), la eliminación de la treonina terminal y la inserción del carbono 20, se logra una unión fuerte y reversible de la insulina a la albúmina. Los datos de estudios preclínicos en animales demuestran una duración de entre seis a siete días. La formulación de 700 UI/ml asegura que el volumen de inyección sea similar al de la insulina convencional diaria. La primera vez que se administra la insulina icodec, sus hexámeros se disocian en monómeros y se unen a la albúmina y forman un depósito inactivo. Con la segunda inyección se añade más cantidad de icodec al depósito inicial inactivo de icodec que ya está unido a la albúmina. A partir de aquí, se inicia una liberación lenta de icodec, que se une entonces al receptor de insulina. Con el paso de los días, el efecto hipoglucemiante de esta insulina aumenta lentamente[43], de modo que a partir de la tercera-cuarta dosis semanal es cuando la icodec alcanza su efecto hipoglucemiante completo. El depósito de icodec unido a la albúmina es lo suficientemente grande como para asegurar una liberación lenta y continua de esta insulina en estado activo. La liberación gradual y continua del activo conduce a una acción prolongada amortiguando las variaciones en la dosificación.

Existen varios estudios en fase 2 de esta insulina semanal; uno de ellos incluyó a 247 pacientes con DM2 (HbA_{1c} media de 7-9,5 %), sin tratamiento previo con insulina y que ya tenían pauta basal con metformina ± inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; se compararon aquellos que recibieron la insulina icodec semanal y placebo diario más metformina ± inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 frente a los que

recibieron glargina (100 UI diarias) con placebo semanal más metformina ± inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4. Los resultados de este estudio aleatorizado doble ciego, con un seguimiento durante 26 semanas, revelaron que, en esta población joven de 60 años de media, con una DM2 de 10 años de evolución, una media de HbA_{1c} del 8 % y con escasas complicaciones cardiovasculares, no hubo diferencias significativas en el control de la HbA_{1c} entre ambos grupos (icodec frente a glargina [100 UI]) y que para los dos grupos disminuyó la HbA_{1c} por debajo del 7 % al final de esas 26 semanas. En cuanto a las hipoglucemias, no hubo diferencias tanto en incidencias como en gravedad de estas al comparar ambos grupos; tampoco en los efectos adversos ni en cambios del peso corporal.

Desde el punto de vista práctico, si iniciamos insulina icodec lo haremos con 70 UI, ya que son el equivalente a las 10 UI de insulina glargina de 100 UI. Si estamos ante un cambio de insulina diaria a insulina icodec semanal, tenemos que convertir la dosis de una o dos veces al día de glargina de 100 UI en una dosis semanal, multiplicando la dosis diaria × 7 y agregando una dosis de carga con la primera dosis. El volumen de inyección semanal es similar al volumen de inyección diaria, dada la formulación de 700 UI/ml.

La otra insulina semanal existente, la **insulina BIF** (insulina basal ligada al dominio Fc de la inmunoglobulina G humana), es una proteína de fusión que combina una nueva variante monocatenaria de insulina con un dominio Fc de la inmunoglobulina G humana. De la misma manera que la anterior, la inyección es subcutánea. Esta insulina se caracteriza por ser un agonista selectivo del receptor de insulina, concretamente del receptor IGF1. La farmacocinética de BIF permite una dosificación semanal en pacientes con DM2 con un perfil plano de pico a valle y baja variabilidad entre días y sujetos.

En cuanto a seguridad, el perfil de BIF fue similar al de la insulina glargina: las diferencias entre ambas en cuanto a tasa de eventos adversos leves o graves no fue significativa. La duración de las hipoglucemias fue comparable a la de las provocadas por la insulina glargina de 100 UI. En la actualidad, se está trabajando en un programa de fase 2 que incluye a pacientes con DM1 en los que se examinará la eficacia y la seguridad de BIF en comparación con la insulina degludec.

El Dr. Morales resalta que la mayoría de los pacientes con DM2 son pacientes de riesgo cardiovascular muy alto, por lo que insiste en un abordaje integral e incisivo de la enfermedad con los mejores tratamientos posibles. Así, nos presenta un primer agonista del receptor dual polipéptido inhibidor gástrico (GIP)/péptido similar al glucagón tipo 1, que complementa la acción global que ya teníamos con los arGLP1, por su efecto marcado en cuanto al peso y por su potencia en reducción de la HbA_{1c}. La novedad respecto al arGLP1 estriba en la acción directa del GIP sobre el páncreas, de manera que aumenta la insulinemia. Además, presenta un efecto único sobre el tejido adiposo blanco subcutáneo, disminuye la infiltración de la inmunidad celular en tejido adiposo subcutáneo y el estado proinflamatorio que ello supone; también tiene efectos indirectos sistémicos reduciendo la hiperglucemia y los triglicéridos, así como una acción indirecta sobre el sistema musculoesquelético que aumenta la sensibilidad insulínica y la flexibilidad metabólica y disminuye la acumulación ectópica de grasa. El nombre de la molécula en cuestión es **tirzepatida**, a la que han denominado también *twincretin*; este péptido multifuncional basado en la secuencia GIP con 39 aminoácidos, un péptido lineal unido a una molécula de ácido graso, ha demostrado tener, *in vitro*, una acción activa sobre el GIP similar a la humana, con una vida media de cinco días, lo cual lo hace muy interesante a la hora de administración semanal.

La evidencia emergente ha demostrado que el GIP tiene un efecto sinérgico con arGLP1, lo que da lugar a un aumento significativo de la respuesta a la insulina y la respuesta glucagonostática, en comparación con la administración separada de cada hormona. Los ensayos preclínicos y los ensayos clínicos de fase 1 y 2 indican que la tirzepatida produce una potente reducción de glucosa y pérdida de peso con efectos adversos comparables a los de los arGLP1. La eficacia a largo plazo, la seguridad y los resultados cardiovasculares de la tirzepatida se investigarán en el programa de ensayos clínicos de fase 3 SURPASS (este programa está realizando las comparaciones tomando como base dosis con incremento gradual de 2,5; 5; 7,5; 10; 12,5 y 15 mg) en comparación con (https://redgedaps.blogspot.com/2021/07/ada-virtual-2021-tirzepatida-un-nuevo.html):

- Monoterapia: SURPASS-1.
- Semaglutida: SURPASS-2.
- Insulina degludec: SURPASS-3.
- Insulina glargina diaria: SURPASS-4.
- Placebo en pacientes DM2 mal controlados con insulina glargina y metformina: SURPASS-5.
- Insulina prandrial: SURPASS-6.
- Finalmente, hay también un estudio de seguridad cardiovascular llamado SURPASS-COVT.

En un ensayo abierto[44] de fase 3 de 40 semanas, se asignó aleatoriamente a 1879 pacientes, en una proporción 1:1:1:1 a la hora de recibir tirzepatida en una dosis de 5; 10 o 15 mg o semaglutida en dosis de 1 mg. Al inicio, el nivel medio de HbA_{1c} fue del 8,3 %, la edad media de 56,6 años y el peso medio de 93,7 kg. El criterio principal fue el cambio en el

nivel de HbA_1 desde el inicio hasta las 40 semanas. Las reducciones estimadas de HbA_{1c} entre los grupos de 5 mg, 10 mg y 15 mg de tirzepatida y el grupo de semaglutida fueron de −0,15 % (IC 95 % −0,28 a −0,03), −0,39 % (IC 95 %, −0,51 a −0,26) y −0,45 % (IC 95 % −0,57 a −0,32), respectivamente. Además, las reducciones en el peso corporal fueron mayores con la tirzepatida que con la semaglutida, con unas diferencias medias estimadas de −1,9 kg, −3,6 kg y −5,5 kg para las dosis de 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente (p <0,001 para todas las comparaciones) (más información: «ADA virtual 2021. Tirzepatida, un nuevo agonista dual de los receptores GIP/GLP-1- resultados de los primeros ensayos clínicos SURPASS»). Los eventos adversos más comunes fueron gastrointestinales y, principalmente, de tipo leve a moderado tanto para la tirzepatida como para la semaglutida, sin diferencias significativas. De los pacientes que recibieron tirzepatida, se notificó hipoglucemia (nivel de glucosa en sangre <54 mg/dl) en el 0,6 % (grupo de 5 mg), el 0,2 % (grupo de 10 mg) y el 1,7 % (grupo de 15 mg); se notificó hipoglucemia en el 0,4 % de los que recibieron semaglutida. Se notificaron reacciones adversas graves en el 5-7 % de los pacientes que recibieron tirzepatida y en el 3 % de los que recibieron semaglutida.

A continuación, el Dr. Weiss nos habla de las nuevas investigaciones en insulinas inteligentes. El desafío ahora es pasar de una insulina sensible a la fructosa a una insulina sensible a la glucosa, y, además de este cambio de paradigma, habría que combinar esta insulina con un sistema de circuito cerrado para obtener dos capas de control sensible a la glucosa. Es lo que el ponente llama «insulina inteligente». El algoritmo propuesto de cara a circuitos de asa cerrada se basa en lograr una protección controlada a través de la monitorización continua de glucosa y su retroalimentación en la bomba inteligente con este tipo de insulina, que tendría como objetivo reducir el riesgo de hipoglucemias, manteniendo las características de las insulinas clásicas: eficacia (mantener el control metabólico), seguridad (evitar al máximo las hipoglucemias), prevención de complicaciones microvasculares y del deterioro cognitivo y que siempre sea compatible con las tecnologías actuales; la clave está en que este tipo de insulinas permita mantener la calidad de vida de nuestros pacientes y que pueda llegar a los equipos híbridos de *feedback* capaces, mediante el sistema de MCG, de buscar la dosis de *smart insuline* más adecuada e inyectarla al paciente a través de la bomba.

BIBLIOGRAFÍA

1. Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N, Akbari A. Prevalence of underlying diseases in hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Arch Acad Emerg Med. 2020;8(1):e35.
2. Zhu L, Zhi-Gang S, Cheng X, Guo J, Juan-Juan Q, Xiao-Jing Z, Jingjing C, et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. Cell Metabolism. 2020;31:1068-77.
3. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, Pichelin M, Al-Salameh A, Allix I, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. Diabetologia. 2020;63(8):1500-15.
4. Holman N, Knighton P, Kar P, O'Keefe J, Curley M, Weaver A, et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020;8(10):823-33.
5. Coppelli A, Giannarelli R, Aragona M, Penno G, Falcone M, Tiseo G, et al.; Pisa COVID-19 Study Group. Hyperglycemia at hospital admission is associated with severity of the prognosis in patients hospitalized for COVID-19: the Pisa COVID-19 Study. Diabetes Care. 2020;43(10):2345-8.
6. Wu J, Huang J, Zhu G, Wang Q, Lv Q, Huang Y, et al. Elevation of blood glucose level predicts worse outcomes in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. BMJ Open Diabetes Res Care. 2020;8(1):e001476.
7. Su YW, Hsu CY, Guo YW, Chen HS. Usefulness of the plasma glucose concentration-to-HbA1c ratio in predicting clinical outcomes during acute illness with extreme hyperglycaemia. Diabetes Metab. 2017;43(1):40-7.
8. Ceriello A, Monnier L, Owens D. Glycaemic variability in diabetes: clinical and therapeutic implications. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(3):221-30.
9. Ceriello A, Stoian AP, Rizzo M. COVID-19 and diabetes management: what should be considered? Diabetes Res Clin Pract. 2020;163:108151.
10. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of covid-19. N Engl J Med. 2020;382(25): 2441-8.
11. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al.; RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with covid-19. N Engl J Med. 2021;384(8):693-704.
12. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. Diabetes Metab Res Rev. 2020;e3319.
13. Hu G, Jousilahti P, Bidel S, Antikainen R, Tuomilehto J. Type 2 diabetes and the risk of Parkinson's disease. Diabetes Care. 2007;30(4):842-7.

14. Pérez-Taboada I, Alberquilla S, Martín ED, Anand R, Vietti-Michelina S, Tebeka NN, et al. Diabetes causes dysfunctional dopamine neurotransmission favoring nigrostriatal degeneration in mice. Mov Disord. 2020;35(9):1636-48.
15. Morró M, Vilà L, Franckhauser S, Mallol C, Elias G, Ferré T, et al. Vitamin D receptor overexpression in β-cells ameliorates diabetes in mice. Diabetes. 2020;69(5):927-39.
16. Cuesta M, Fuentes M, Rubio M, Bordiu E, Barabash A, García de la Torre N, et al. Incidence and regression of metabolic syndrome in a representative sample of the Spanish population: results of the cohort di@bet.es study. BMJ Open Diabetes Res Care. 2020;8(1):e001715.
17. Edelman SV, Argento NB, Pettus J, Hirsch IB. Clinical implications of real-time and intermittently scanned continuous glucose monitoring. Diabetes Care. 2018;41(11):2265-74.
18. Gehr B, Holder M, Kulzer B, Lange K, Liebl A, Sahm C, et al.; SPECTRUM Group. SPECTRUM. J Diabetes Sci Technol. 2017;11(2):284-9.
19. Hermanns N, Ehrmann D, Schipfer M, Kröger J, Haak T, Kulzer B. The impact of a structured education and treatment programme (FLASH) for people with diabetes using a flash sensor-based glucose monitoring system: results of a randomized controlled trial. Diabetes Res Clin Pract. 2019;150:111-21.
20. Schlüter S, Freckmann G, Heinemann L, Wintergerst P, Lange K. Evaluation of the SPECTRUM training programme for real-time continuous glucose monitoring: a real-world multicentre prospective study in 120 adults with type 1 diabetes. Diabet Med. 2021;38(2):e14467.
21. Ólafsdóttir AF, Polonsky W, Bolinder J, Hirsch IB, Dahlqvist S, Wedel H, et al. Randomized clinical trial of the effect of continuous glucose monitoring on nocturnal hypoglycemia, daytime hypoglycemia, glycemic variability, and hypoglycemia confidence in persons with type 1 diabetes treated with multiple daily insulin injections (GOLD-3). Diabetes Technol Ther. 2018;20(4):274-84.
22. Beck RW, Riddlesworth TD, Ruedy K, Ahmann A, Haller S, Kruger D, et al.; DIAMOND Study Group. Continuous glucose monitoring versus usual care in patients with type 2 diabetes receiving multiple daily insulin injections: a randomized trial. Ann Intern Med. 2017;167(6):365-74.
23. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. Lancet. 2016;388(10057):2254-63.
24. Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Use of flash glucose-sensing technology for 12 months as a replacement for blood glucose monitoring in insulin-treated type 2 diabetes. Diabetes Ther. 2017;8(3):573-86.
25. Reddy M, Jugnee N, Anantharaja S, Oliver N. Switching from flash glucose monitoring to continuous glucose monitoring on hypoglycemia in adults with type 1 diabetes at high hypoglycemia risk: the extension phase of the I HART CGM Study. Diabetes Technol Ther. 2018;20(11):751-7.
26. Roussel R, Riveline JP, Vicaut E, De Pouvourville G, Detournay B, Emery C, et al. Important drop rate of acute diabetes complications in people with type 1 or type 2 diabetes after initiation of flash glucose monitoring in france: the RELIEF Study. Diabetes Care. 2021:dc201690.
27. Haidar A, Tsoukas MA, Bernier-Twardy S, Yale JF, Rutkowski J, Bossy A, et al. A novel dual-hormone insulin-and-pramlintide artificial pancreas for type 1 diabetes: a randomized controlled crossover trial. Diabetes Care. 2020;43(3):597-606.
28. Contreras I, Vehi J. Artificial intelligence for diabetes management and decision support: literature review. J Med Internet Res. 2018;20(5):e10775.
29. Rosado-Artalejo C, Carnicero JA, Losa-Reyna J, Guadalupe-Grau A, Castillo-Gallego C, Gutiérrez-Ávila G, et al. Cognitive performance across 3 frailty phenotypes: Toledo Study for Healthy Aging. J Am Med Dir Assoc. 2017;18(9):785-90.
30. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al.; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001;56(3):M146-56.
31. Castro-Rodríguez M, Carnicero JA, García-García FJ, Walter S, Morley JE, Rodríguez-Artalejo F, et al. Frailty as a major factor in the increased risk of death and disability in older people with diabetes. J Am Med Dir Assoc. 2016;17(10):949-55.
32. Adair KE, Padgett RN, Von Waaden N, Wilson RL, Bowden RG. Metabolic Health, Obesity, and Cardiovascular Disease: 2015-2016 National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Med Sci. 2021;361(2):244-52.
33. 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(5):344-55.
34. Vilar-Gómez E, Martínez-Pérez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-González A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabián L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. Gastroenterology. 2015;149(2):367-78.e5; quiz e14-5.
35. Partridge L, Deelen J, Slagboom PE. Facing up to the global challenges of ageing. Nature. 2018;561(7721):45-56.
36. Nóbrega-Pereira S, Fernández-Marcos PJ, Brioche T, Gómez-Cabrera MC, Salvador-Pascual A, Flores JM, et al. G6PD protects from oxidative damage and improves healthspan in mice. Nat Commun. 2016;7:10894.
37. Sousa-Víctor P, Gutarra S, García-Prat L, Rodríguez-Ubreva J, Ortet L, Ruiz-Bonilla V, et al. Geriatric muscle stem cells switch reversible quiescence into senescence. Nature. 2014;506(7488):316-21.

38. Mendoza N, Ramírez I, De la Viuda E, Vázquez JC, Solá I, Cano A. Eligibility criteria for menopausal hormone therapy (MHT): a consortium of scientific societies for the use of MHT in women with medical conditions. Research protocol. Maturitas. 2021;148:14-17.
39. Chandel A, Dhindsa S, Topiwala S, Chaudhuri A, Dandona P. Testosterone concentration in young patients with diabetes. Diabetes Care. 2008;31(10):2013-7.
40. Dimopoulou C, Ceausu I, Depypere H, Lambrinoudaki I, Mueck A, Pérez-López FR, et al. EMAS position statement: testosterone replacement therapy in the aging male. Maturitas. 2016;84:94-9.
41. Nota NM, Wiepjes CM, De Blok CJM, Gooren LJG, Kreukels BPC, Den Heijer M. Occurrence of acute cardiovascular events in transgender individuals receiving hormone therapy. Circulation. 2019;139(11):1461-2.
42. Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LF, Schumm-Draeger PM. Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. Diabet Med. 2012;29(5):682-9.
43. Kjeldsen TB, Hubálek F, Hjørringgaard CU, Tagmose TM, Nishimura E, Stidsen CE, et al. Molecular Engineering of Insulin Icodec, the First Acylated Insulin Analog for Once-Weekly Administration in Humans. J Med Chem. 2021 May 4.
44. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, et al.; SURPASS-2 Investigators. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2021. [Online ahead of print.]