

QUID NOVI?

COLECCIÓN

Año 10, Vol. 10 Nº 2

CONGRESO DE LA ASOCIACIÓN
AMERICANA DE DIABETES

SAN FRANCISCO, 2019



Es una publicación de la



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica



Gador
Diabetes

Diabesil[®] AP

Metformina 500 - 850 - 1000 mg

LA LÍNEA MÁS COMPLETA DE METFORMINAS AP



**Envases conteniendo
30, 60 y 100 comprimidos**



Para más información sobre
DIABESIL® AP
visite www.gador.com.ar



Congreso de la Asociación Americana de Diabetes San Francisco, 2019



Dra. Carla Musso
y equipo de Diabetes
de la Fundación
Favaloro

Médica endocrinóloga,
coordinadora de Diabetes
de la Fundación Favaloro,
staff de la Unidad Asistencial
Dr. C. Milstein, Servicio
de Endocrinología y
Metabolismo, coordinadora
cursos online SAD,
directora curso online
de Diabetes y ECV SAD
SOCBA, directora curso
de Obesidad y Diabetes
SAD, miembro del Consejo
de Cardiometabolismo
SAC, editora de *Lancet* en
español.

Introducción

Una vez más, el Congreso de la Asociación Americana de Diabetes se realizó en la atractiva ciudad de San Francisco, pero en este caso no quedó demasiado tiempo para recorrerla, dado que el amplio y muy interesante programa científico del Congreso, con la presentación de resultados de múltiples estudios que esperábamos, no lo permitió. Se notó más que nunca el cambio de paradigma en el tratamiento de la diabetes, que busca el impacto de los resultados cardiovasculares de los fármacos utilizados. Es por esto que encontramos muchos colegas cardiólogos que asistieron a este Congreso por primera vez.

El Dr. Louis H. Philipson, presidente de la *American Diabetes Association*, en su charla hizo referencia a las múltiples caras de la diabetes, recalcando principalmente la importancia de establecer un diagnóstico de certeza en la diabetes tipo MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young* [diabetes de la edad madura que se presenta en el paciente joven]), a la que ha dedicado su vida académica. Reiteró la importancia de recabar datos de la historia familiar de diabetes en el paciente; es necesario, no solo sospecharla, sino conocerla y saber diagnosticarla. En quienes la sospecha de diabetes tipo MODY es elevada, se solicita el *test* genético, pero como tiene un costo elevado, para que se justifique, es necesario elegir al paciente que tenga posibilidades altas de tener este tipo de enfermedad. Un dato importante para preguntar a los pacientes es la edad de diagnóstico de diabetes en sus familiares. Así, hacer el diagnóstico correcto nos llevará a instaurar el tratamiento indicado, sin perder años de fracasos en la terapia y de alto costo.

Unidad temática I: *Banting Lecture* y ensayos clínicos

Banting Lecture. Este año, la distinción se entregó al Dr. Stephen O'Reilly, de la Universidad de Cambridge, quien ha trabajado incansablemente para encontrar la causa de la obesidad y la diabetes y, desde lo molecular, poder trasladar esos descubrimientos para mejorar los tratamientos. En su charla, denominada "Estudiando los fenotipos humanos extremos para comprender el metabolismo del individuo sano y enfermo", recorrió toda su carrera académica y contó cómo descubrió la mutación en el gen de leptina en niños con obesidad mórbida, de los que en el mundo hay 14 familias descritas con 4 mutaciones diferentes, a los que el tratamiento con leptina revierte la obesidad al disminuir, entre otras cosas, el hambre voraz que les provoca la ausencia de este gen.

También, mencionó los múltiples genes relacionados con la obesidad, la interacción entre ellos, lo que la hace esta enfermedad compleja que todos conocemos, con las dificultades que representa encontrar herramientas terapéuticas adecuadas. Terminó su charla señalando que todavía queda un largo camino por recorrer.

CAROLINA: CARdiovascular Outcome Study of LINagliptin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes.

Los Dres. Julio Rosentock, Steven Kahn y Bernard Zinman presentaron los resultados del estudio CAROLINA, cuyo

objetivo principal fue demostrar la no inferioridad en la morbimortalidad cardiovascular (CV) de la linagliptina en comparación con la glimepirida, evaluadas por el tiempo hasta la aparición de muerte por causa CV, infarto agudo de miocardio (IAM) no fatal o accidente cerebrovascular (ACV) no fatal (MACE-3). Entre los objetivos secundarios se planteó un compuesto del objetivo principal, con hospitalización por angina de pecho (MACE-4), control glucémico y metabólico, evaluación de la función renal, la función de las células beta y el control cognitivo.

El estudio incluyó a 6041 pacientes mayores de 40 años con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y enfermedad cardiovascular (ECV) preexistente o lesión de órgano blanco específica de diabetes, o mayores de 70 años o con más de 2 factores de riesgo CV. En los resultados, la linagliptina no resultó inferior a la glimepirida al presentar los eventos de MACE-3 en 11.8% y 12%, respectivamente (*hazard ratio* [HR]: 0.98; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.84, 1.14). En el objetivo secundario de MACE-4, los resultados alcanzaron un 13.2% frente a 13.3%, en ese orden (HR: 0.99; IC 95%: 0.86, 1.14). Tampoco se observaron diferencias en la mortalidad por todas las causas (HR: 0.91; IC 95%: 0.78, 1.06), la mortalidad CV (HR: 1.00; IC 95%: 0.78, 1.06) y la mortalidad no CV (HR: 0.82; IC 95%: 0.66, 1.03). Respecto de los efectos metabólicos, no hubo diferencias en la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}). Los pacientes en la rama de linagliptina mostraron reducción de peso (1.5 kg) respecto de la glimepirida y la disminución significativa del riesgo de hipoglucemia (10.6% frente a 37.7%).



En la presentación se destacó que este fue el primer *cardiovascular outcome trial* (CVOT) que incluyó un comparador activo. El perfil de seguridad de la linagliptina repitió los datos previos, pero también se destacó que el estudio CAROLINA tuvo una media de seguimiento de más de 6 años; así, el fármaco mostró el perfil de seguridad más prolongado para un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4.

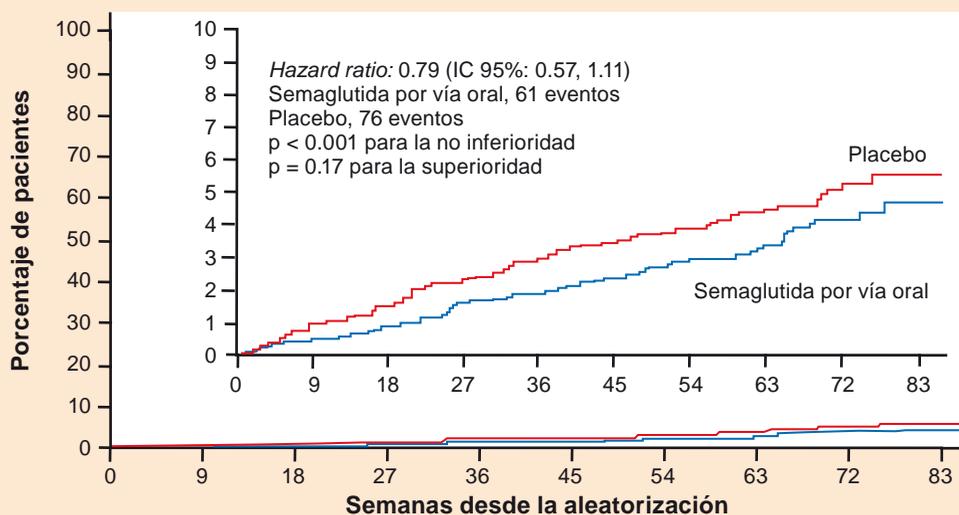
Por un lado, el estudio afirmó la seguridad CV de la linagliptina, ya anunciada en el *Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study with Linagliptin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus* (CARMELINA), en el encuentro anual de la *European Association for the Study of Diabetes* de septiembre 2018 y, por el otro, aporta tranquilidad sobre la seguridad CV de la glimepirida. El Dr. Rosenstock destacó que, más allá de la consideración de costos, el ensayo CAROLINA sustentó el uso de linagliptina antes que una sulfonilurea y agregó que la seguridad CV ya no debe considerarse en la toma de decisiones para seleccionar entre estos dos agentes para administración oral.

Pionner: Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. Los investigadores Vanita Aroda y Stephen Bain, coordinados por el Dr. John Buse, expusieron los resultados de la seguridad CV de la

semaglutida para administración oral en pacientes con DBT2 (PIONEER 6). En este estudio, 3183 pacientes de más de 50 años, con ECV o insuficiencia renal crónica, o mayores de 60 con factores de riesgo CV, fueron aleatorizados para recibir semaglutida por vía oral una vez al día frente a placebo. El objetivo principal fue analizar el tiempo hasta un evento CV grave, muerte por causa CV, IAM no fatal o ACV no fatal (MACE-3), en tanto que los objetivos secundarios abarcaron un compuesto del objetivo principal más angina inestable con hospitalización o insuficiencia cardíaca con hospitalización y un compuesto de muerte por cualquier causa, IAM no fatal o ACV no fatal. El tiempo medio fue 15.9 meses (0.4 a 20 meses). Los resultados presentados fueron los siguientes: de 1591 pacientes, 61 (3.8%) en el grupo de semaglutida y 76 (4.8%) de 1592 del grupo placebo presentaron un evento CV grave, lo que mostró una diferencia de riesgo del 21% (HR: 0.79; IC 95%: 0.57, 1.11; $p < 0.001$ para la no inferioridad y $p = 0.17$ para la superioridad).

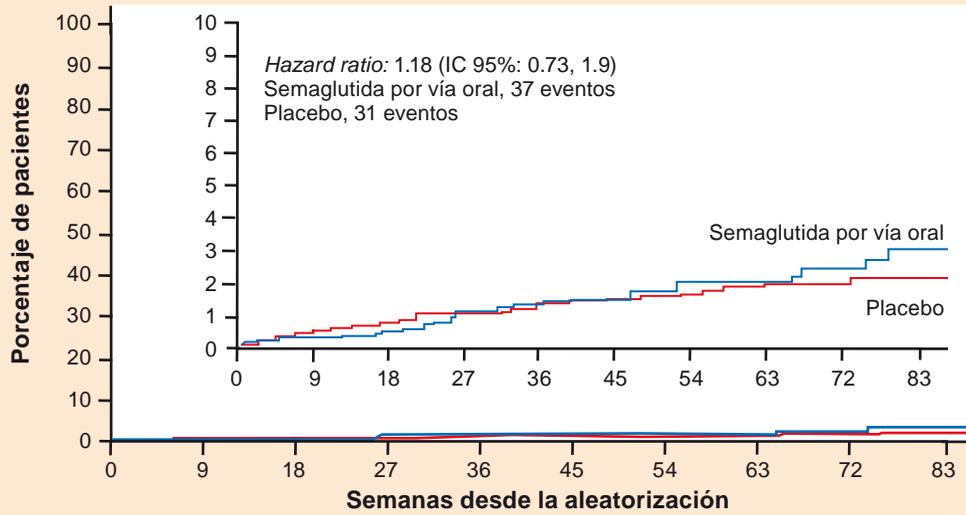
Cuando se analizaron los componentes por separado, la muerte por causa CV se produjo en 15 de 1591 (0.9%) sujetos en el grupo de semaglutida y en 30 de 1592 (1.9%) pacientes en el grupo placebo (HR: 0.49; IC 95%: 0.27, 0.92), IAM en 37 de 1591 (2.3%) y en 31 de 1592 (1.9%), en ese orden (HR: 1.18; IC 95%: 0.73, 1.90) y ACV

A Criterio principal de valoración compuesto



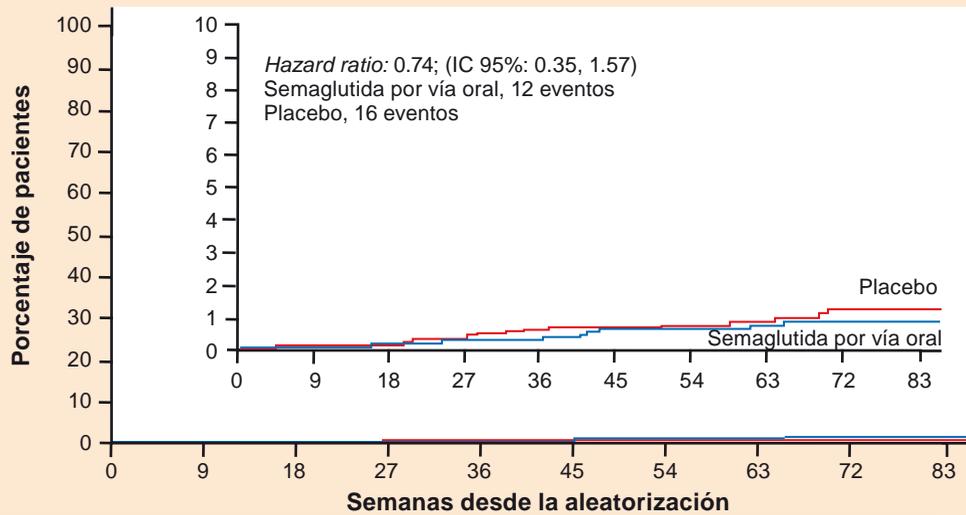
Nº en riesgo	0	9	18	27	36	45	54	63	72	83
Semaglutida por vía oral	1591	1583	1575	1564	1557	1547	1512	1062	735	16
Placebo	1592	1577	1565	1551	1538	1528	1489	1032	713	11

B Infarto agudo de miocardio no fatal



N° en riesgo	0	9	18	27	36	45	54	63	72	83
Semaglutida por vía oral	1591	1585	1578	1568	1562	1555	1520	1068	739	16
Placebo	1592	1578	1568	1556	1548	1539	1500	1041	723	11

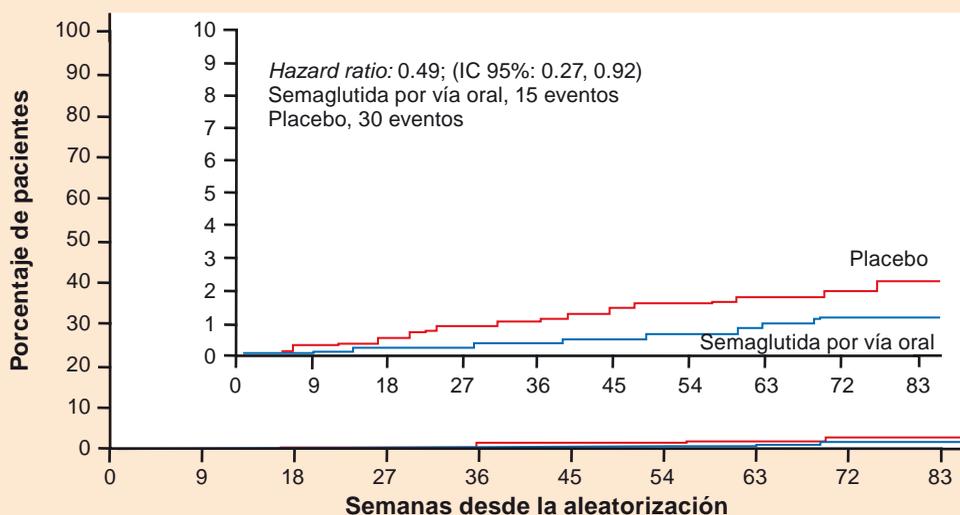
C Accidente cerebrovascular no fatal



N° en riesgo	0	9	18	27	36	45	54	63	72	83
Semaglutida por vía oral	1591	1588	1583	1581	1577	1569	1540	1085	753	18
Placebo	1592	1585	1577	1567	1558	1550	1514	1054	729	11



D Mortalidad por causas cardiovasculares



Nº en riesgo										
Semaglutida por vía oral	1591	1590	1589	1585	1582	1578	1548	1091	757	18
Placebo	1592	1586	1580	1572	1568	1561	1525	1063	739	11

Figura 1. Resultados cardiovasculares. Las estimaciones de incidencia acumulada se basan en el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta el primer evento confirmado por el comité de adjudicación de eventos, con la mortalidad por causas no cardiovasculares (Panel A y Panel D) y la mortalidad por cualquier causa, graficadas como riesgos competitivos. Los datos de los pacientes se obtuvieron al final del período de observación durante el ensayo (desde la aleatorización hasta la última visita de seguimiento). Los decesos por causas cardiovasculares incluyeron las muertes por causa indeterminada. El análisis para la confirmación de la no inferioridad se controló para comparaciones múltiples; los valores de la p y los intervalos de confianza para los otros análisis no se controlaron para comparaciones múltiples. Los recuadros muestran los mismos datos que en el eje Y ampliado. IC, intervalo de confianza.

no fatal en 12 de 1591 (0.8%) y 16 de 1592 (1.0%) casos, respectivamente (HR: 0.74; IC 95%: 0.35, 1.57). El HR para el objetivo expandido fue similar al principal, de 0.82 (IC 95%: 0.61, 1.10).

La semaglutida por vía oral redujo la HbA_{1c} y el peso corporal en forma similar al estudio de eficacia y seguridad PIONNER 3 y al SUSTAIN-6, que evaluó la semaglutida por vía subcutánea.

En la presentación, la Dra. Vivian Fonseca, como comentarista independiente, señaló que los datos sugirieron que en el futuro este fármaco podría convertirse en un elemento central en el tratamiento de la DBT2, reemplazando a los péptidos tipo 1 similar al glucagón (GLP-1) por vía inyectable. Sin embargo, destacó la falta de significancia en la reducción de MACE, solo la muerte por causa CV y la muerte por todas las causas mostraron HR que sugirieron beneficio para la semaglutida por vía oral respecto del

placebo. También observó que, en términos de la HbA_{1c}, la semaglutida resultó mejor que otros hipoglucemiantes orales y similar a la administración por vía subcutánea.

El Dr. Buse agregó que el concepto de CVOT fue creado para demostrar la seguridad CV y, en ese aspecto, existe información clara de la seguridad de la semaglutida para administración oral.

CARMELINA. Efecto de la linagliptina versus placebo en los eventos cardiovasculares mayores en adultos con DBT2 y alto riesgo cardiovascular y renal. Este estudio, presentado por los Dres. Nikolaus Marx, Darren McGuire y Mark Cooper, ante una multitud de asistentes, fue diseñado para evaluar la seguridad CV y los resultados aleatorios de la linagliptina en pacientes con DBT2 con alto riesgo cardiorenal. Fue un ensayo clínico aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, que se realizó en

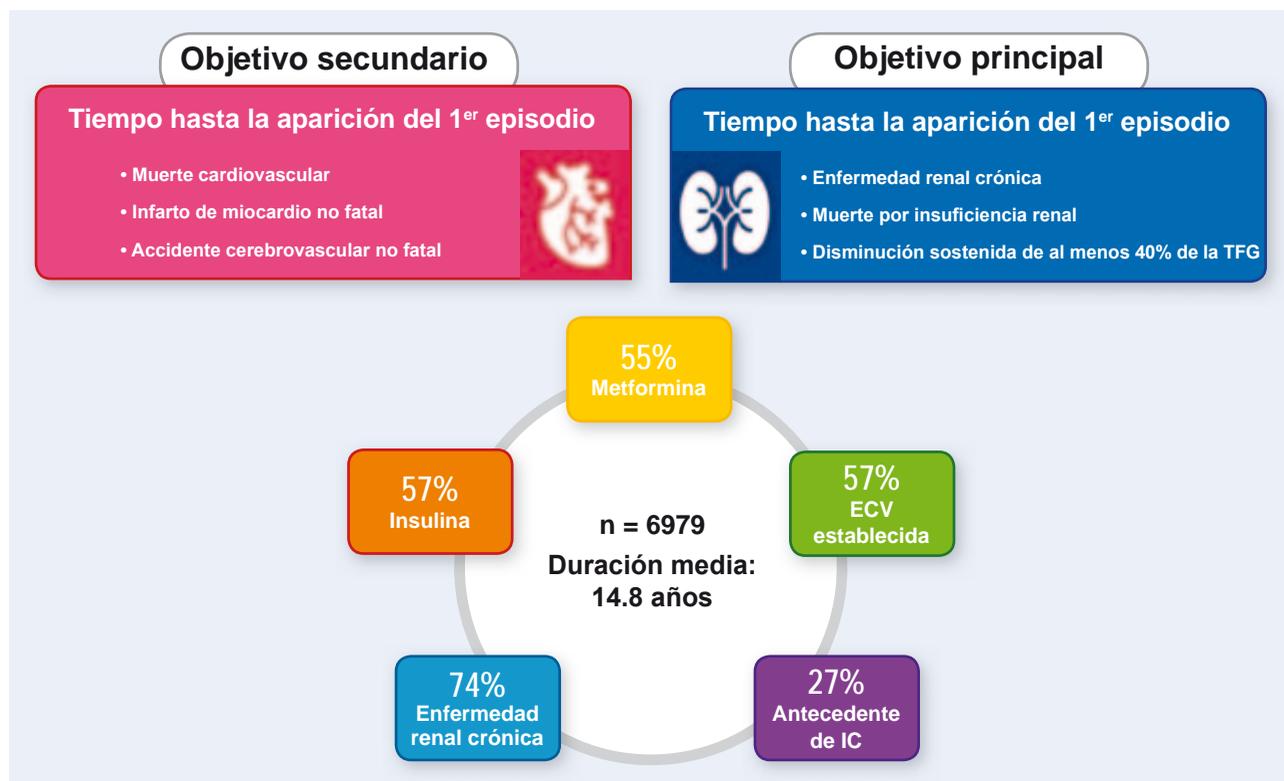


Figura 2. Objetivos y población del estudio CARMELINA, diseñado para evaluar el riesgo cardiovascular (3P-MACE) y el perfil de seguridad renal de linagliptina.

CV, cardiovascular; IM, infarto de miocardio; ACV, accidente cerebrovascular; TFG, tasa de filtrado glomerular; ECV, enfermedad cardiovascular; IC, insuficiencia cardíaca.

605 centros de 27 países. Se incluyeron pacientes adultos con DBT2 y valores de HbA_{1c} entre 6.5% y 10.0% y alto riesgo CV y renal. El objetivo principal fue el tiempo necesario hasta la primera aparición de muerte CV, IAM no fatal o ACV no fatal (MACE-3) y demostrar la no inferioridad de la linagliptina frente a placebo durante el tiempo hasta MACE-3. El objetivo secundario fue el tiempo hasta la aparición de la enfermedad renal crónica, la muerte por insuficiencia renal o la disminución sostenida de al menos 40% de la tasa de filtrado glomerular (TFG) desde el inicio. Entre agosto de 2013 y agosto de 2016 se incluyeron 6979 sujetos. El 98.7% de los participantes completó el estudio. El 57% tenía enfermedad CV establecida, el 74% presentaba enfermedad renal prevalente (TFG < 60 ml/min/1.73 m², microalbuminuria > 300 mg/g de creatinina o ambas), el 33% tenía ECV y enfermedad renal y el 15.2%, un valor en la TFG < 30 ml/min/1.73 m². La duración media del tratamiento fue de 1.9 años, y la mediana de tiempo de observación, de 2.2 años en ambos grupos.

El compuesto de MACE-3 se produjo en 434 (12.4%) de 3494 pacientes en el grupo de linagliptina y en 420 (12.1%) de 3485 pacientes en el grupo placebo (HR: 1.02; IC 95%: 0.89, 1.17; p < 0.001 para la no inferioridad); así, se cumplió el criterio de no inferioridad (Figura 2). Las pruebas de superioridad no fueron estadísticamente significativas. El objetivo secundario no fue significativamente diferente entre los grupos asignados al azar a linagliptina. No hubo diferencias significativas entre los grupos en la incidencia de muerte por cualquier causa. La hospitalización por insuficiencia cardíaca se produjo en 209 de 3494 pacientes asignados al azar a linagliptina (6.0%) y en 226 de 3485 pacientes asignados al azar a placebo (6.5%). El compuesto de enfermedad renal crónica sostenida o muerte por insuficiencia renal tampoco fue estadísticamente diferente. La progresión de la albuminuria (es decir, el cambio de normoalbuminuria a microalbuminuria/macroalbuminuria o el cambio de microalbuminuria a macroalbuminuria) se produjo con



menos frecuencia en el grupo de linagliptina (35.3%) que en el grupo placebo (38.5%) (HR: 0.86; IC 95%: 0.78-0.95; $p = 0.003$).

Después de 12 semanas de tratamiento, la diferencia media ajustada en la HbA_{1c} con linagliptina frente a placebo fue de -0.51%, con una diferencia general sobre la duración total del estudio de -0.36%, sin aumentos en la hipoglucemia. En este ensayo clínico, la linagliptina agregada a la atención habitual no fue inferior al placebo para el resultado principal de MACE-3 puntos y no demostró signos de beneficios CV. De manera similar, la linagliptina no tuvo un beneficio significativo en comparación con el placebo para la incidencia del resultado compuesto secundario del riñón. La reducción moderada de la HbA_{1c}, sin el aumento en la hipoglucemia observada con linagliptina, es importante para los pacientes con enfermedad renal establecida, especialmente porque se han estudiado pocos agentes hipoglucemiantes en sujetos con enfermedad renal crónica avanzada.

Los autores concluyeron que los resultados de los análisis exploratorios de este estudio también apoyaron la hipótesis de que la linagliptina puede reducir la progresión media de la albuminuria en comparación con el placebo en esta población, aunque no se puede excluir que sea un efecto del control de la glucosa. No hubo diferencias significativas entre los grupos de linagliptina y placebo en el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca. Este hallazgo fue particularmente relevante en vista de los informes anteriores de saxagliptina (SAVOR-TIMI 53) y alogliptina (EXAMINE) que sí manifestaron aumentos significativos en este resultado, mientras que la sitagliptina (TECOS) no demostró efecto alguno.

Una de las posibles limitaciones para la interpretación de los efectos renales fue la duración del estudio, demasiado breve para modular los resultados clínicos relacionados con el riñón. Entre los pacientes adultos con DBT2 y alto riesgo CV y renal, la linagliptina agregada a la atención habitual, en comparación con el placebo, dio lugar a un riesgo no inferior del compuesto CV en una mediana de 2.2 años.

REWIND: Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Este estudio tuvo la particularidad de que uno de los médicos que comunicó los resultados, el Dr. Rafael Díaz, es argentino, rosarino, y formó parte del equipo de investigadores, junto con los Dres. Gilles Dagenais, Mathew Riddle y Hertzell Gerstein. También despertó mucho interés este simposio porque trató sobre la dulaglutida, uno de los agonistas del receptor de GLP-1, también para administración semanal. El objetivo de este estudio, multicéntrico, aleatorizado y a doble ciego, fue

valorar los eventos adversos CV graves (MACE-3) cuando se agregó dulaglutida, en dosis de 1.5 mg, a los pacientes en tratamiento antihiper glucemiante previo y sin ECV establecida con un amplio rango de control glucémico. Fueron seleccionados 9901 sujetos, de 66.2 años en promedio, 9.5 años de duración de la diabetes y un valor de HbA_{1c} de 7.2%; el 31.5% presentaba ECV previa. Los participantes fueron seguidos por 5.4 años. Los resultados del objetivo principal se produjeron en el 12% del grupo de dulaglutida y el 13.4% del grupo placebo ($p = 0.026$), que alcanzó significancia estadística. Fue necesario tratar con dulaglutida a 60 pacientes con factores de riesgo CV por 5.4 años y a 18 sujetos con enfermedad establecida para prevenir un evento CV (Figura 3).

Los estudios previos con análogos del receptor de GLP-1 se realizaron predominantemente en pacientes con alto riesgo CV, niveles elevados de HbA_{1c} y diseñados para mostrar la no inferioridad con respecto a los eventos CV, mientras que el ensayo REWIND evaluó en forma prospectiva la hipótesis de la superioridad en una población donde la mayoría no había presentado eventos previos; por lo tanto, este estudio sugirió que la dulaglutida podría ser eficaz en la prevención CV primaria y secundaria, incluso en pacientes con control metabólico cercano al objetivo. Además, el seguimiento fue más prolongado con respecto a otros estudios con análogos del receptor de GLP-1 (de 5.4 años frente a 3.8 años), lo que mostró que el beneficio CV se extiende de manera sostenida en el tiempo con respecto a lo informado previamente. Estos hallazgos parecen consistentes y sugieren la posibilidad de agregar dulaglutida en el tratamiento de los pacientes con DBT2 y factores de riesgo CV con la intención de reducir la glucemia, la presión arterial, el peso corporal y los eventos CV, con una tasa baja de hipoglucemias.

CREDESCENCE: Canagliflozin and renal outcomes in type 2

diabetes and nephropathy. En esta oportunidad, los Dres. Vlado Perkovic, Meg Jardine y Bernard Zinman, bajo la coordinación del Dr. Julio Rosenstock, presentaron este estudio sobre los efectos de la canagliflozina sobre la enfermedad renal en la DBT2. Es un ensayo aleatorizado y a doble ciego en pacientes con DBT2 y nefropatía albuminúrica, donde la canagliflozina se administró en dosis de 100 mg frente a placebo. Los pacientes tenían una TFG entre 30 y 90 ml/min/1.73 m² y albuminuria > 300 a 5000 mg/g creatinina, en tratamiento con bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona. El resultado principal fue un compuesto de enfermedad renal terminal (diálisis, trasplante o un valor sostenido de TFG < 15 ml/min/1.73 m²), la duplicación de los valores de creatinina sérica o muerte por causa CV o renal. El estudio se finalizó prematuramente luego de una recomendación realizada por

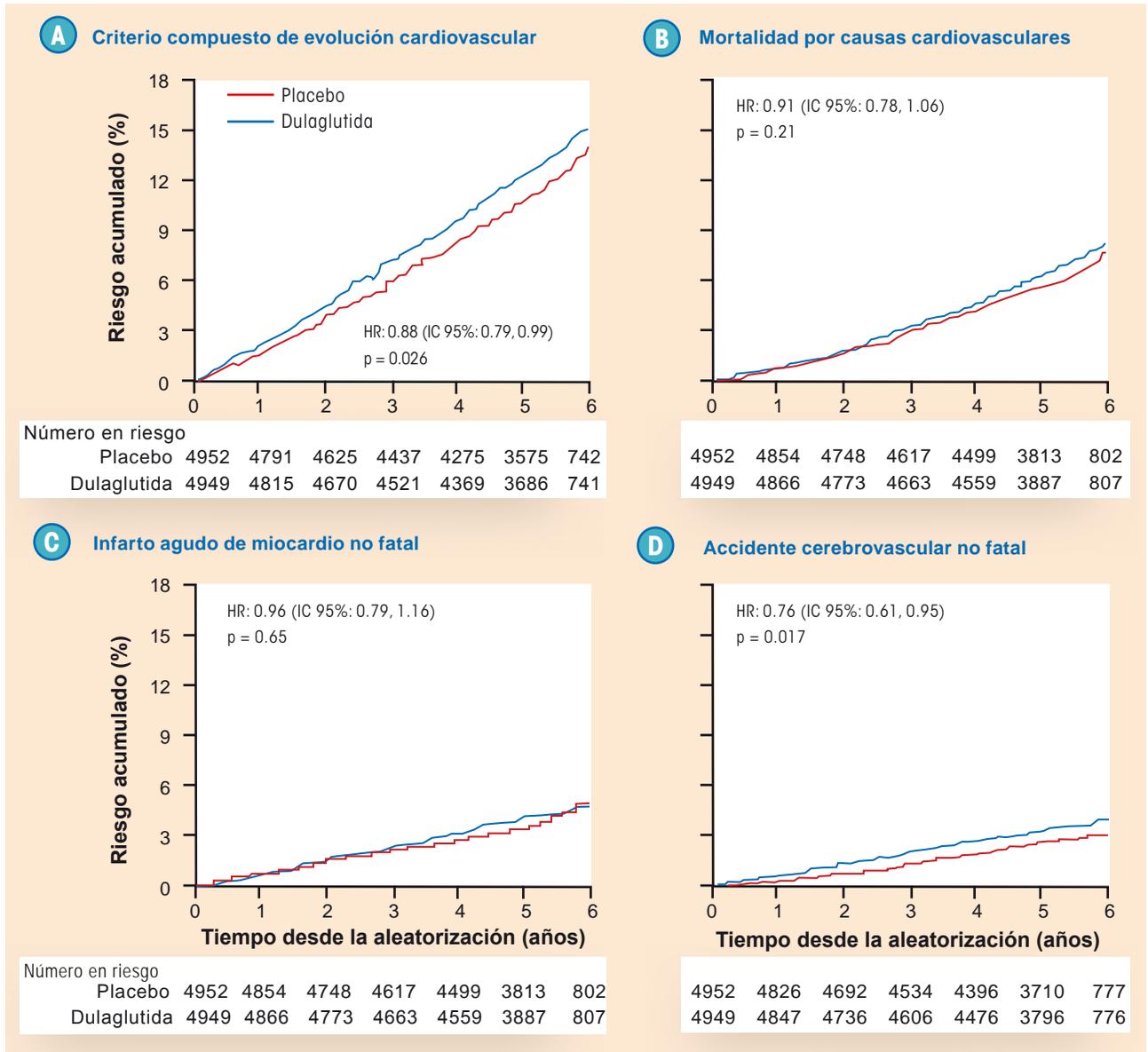


Figura 3. Incidencia acumulada de resultados cardiovasculares. HR, hazard ratio; HbA_{1c}, hemoglobina glucosilada.

el comité de monitorización de datos y seguridad, ya que había logrado criterios preespecificados para el objetivo principal. En ese momento, se habían aleatorizado 4401 pacientes, y la mediana de seguimiento fue de 2.62 años. El riesgo relativo de los eventos principales fue un 30% menor en los pacientes del grupo de canagliflozina frente a placebo, con tasas de eventos de 43.2 y 61.2 por

1000 pacientes por año, respectivamente (índice de riesgo: 0.70; IC 95%: 0.59, 0.82; p = 0,00001). El riesgo relativo del compuesto renal específico de la enfermedad renal terminal, la duplicación del nivel de creatinina o la muerte por causas renales fue un 34% inferior (índice de riesgo: 0.66; IC 95%: 0.53-0.81; p < 0.001), en tanto que el riesgo relativo de enfermedad renal en etapa terminal fue un 32% menor



(índice de riesgo: 0.68; IC 95%: 0.54-0.86; $p = 0.002$). El grupo de canagliflozina también tuvo menor riesgo de muerte CV, IAM o ACV (cociente de riesgo: 0.80; IC 95%: 0.67-0.95; $p = 0.01$) y hospitalización por insuficiencia cardíaca (cociente de riesgo: 0.61; IC 95%: 0.47-0.80; $p < 0.001$). No hubo diferencias significativas en las tasas de amputación o fractura.

El Dr. Bernard Zinman concluyó que en pacientes con DBT2 y enfermedad renal, el riesgo de insuficiencia renal y eventos CV fue menor en el grupo de canagliflozina frente al grupo placebo en una mediana de seguimiento de 2.62 años. El CREDENCE fue el primer ensayo dirigido a obtener resultados renales en pacientes con enfermedad renal crónica y DBT2 en el contexto de un tratamiento estándar, incluyendo los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

DECLARE: 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. Dapagliflozina y resultados CV en la DBT2 (DECLARE-TIMI 58). En la presentación del estudio DECLARE, el Dr. Itamar Raz comenzó señalando que, a pesar de los esfuerzos para controlar los factores de riesgo CV en los pacientes con DBT2, los eventos CV y renales en esta población siguen siendo la causa principal de morbimortalidad. Los Dres. Stephen Wivott y John Wilding también se sumaron a la presentación de los resultados del estudio. El estudio DECLARE-TIMI 58 es el tercer ensayo sobre seguridad CV del grupo de los inhibidores del cotransportador de sodio/glucosa (iSGLT2), después de conocer los resultados de EMPA-REG OUTCOME con empagliflozina y CANVAS con canagliflozina. Se demostró que los iSGLT2 reducen la hospitalización por insuficiencia cardíaca, muerte CV e insuficiencia renal. En este estudio se incluyeron 17 160 pacientes con ECV establecida (prevención secundaria) y sin ella, pero con uno o más factores de riesgo CV (prevención primaria), con presencia de HbA_{1c} entre 6.5% y 12.0% y depuración de creatinina de al menos 60 ml/min/1.73 m². Los pacientes fueron tratados de acuerdo con las normas locales y podían recibir cualquier agente hipoglucemiante, excluidas las tiazolidinedionas y los iSGLT2. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a dapagliflozina en dosis de 10 mg al día o placebo y fueron seguidos durante una mediana de 4.2 años. El criterio principal de seguridad se definió por el *end point* compuesto por muerte CV, infarto no fatal y ACV no fatal (MACE-3). Los criterios principales de eficacia fueron la evaluación de la superioridad en MACE y la combinación de muerte

CV o internación por insuficiencia cardíaca. Los criterios secundarios analizados fueron el criterio final combinado de eventos renales y la muerte por cualquier causa. En cuanto a los resultados, la dapagliflozina cumplió con el criterio de no inferioridad con respecto al MACE en el análisis principal de seguridad.

En cuanto a los puntos de eficacia, no se demostró superioridad para el MACE, pero se observó una reducción significativa del *end point* combinado a expensas de una reducción en la internación por insuficiencia cardíaca. En el análisis renal se observó una reducción del 46% en la disminución sostenida del filtrado glomerular renal (FGR). El riesgo de enfermedad renal en etapa terminal o muerte renal fue menor en el grupo de dapagliflozina que en el grupo placebo. Tanto los resultados cardiorrenales compuestos como los específicos mejoraron con la dapagliflozina frente a placebo en varios subgrupos preespecificados, incluidos los definidos por la eGFR basal y la presencia o ausencia de ECV ateroesclerótica establecida. A los 6 meses de la asignación al azar, la disminución media del FGR fue mayor en el grupo de dapagliflozina frente al grupo placebo. El cambio medio se igualó a los 2 años y, a los 3 y 4 años, la disminución media del FGR fue menor con dapagliflozina que con placebo.

Si bien se observó, al igual que con el resto de los fármacos de este grupo, una mayor tasa de infecciones genitourinarias y aumento de la cetoacidosis diabética, la incidencia fue baja. Cabe destacar que la tasa de amputaciones, fracturas, depleción de volumen e hipersensibilidad fueron similares en ambos grupos.

Por lo tanto, se puede concluir que la dapagliflozina previene y reduce la progresión de la enfermedad renal en pacientes con DBT2 con y sin ECV ateroesclerótica establecida y función renal preservada.

Unidad temática II: Cambio de hábitos y terapéutica

Actividad física. Los Dres. Andrew Carey y David Wright se refirieron al impacto de la actividad física con sus beneficios conocidos, pero destacando la dificultad para ponerlos en práctica y considerarlos una indicación clínica tan eficaz o más que un tratamiento farmacológico. También, mencionaron que son conocidos los efectos de la actividad física en la prevención de la aparición y la progresión de la ECV y como una herramienta importante en pacientes con ECV ya establecida.

Se demostró que el ejercicio sostenido ejerce efectos beneficiosos sobre la mejoría de los marcadores

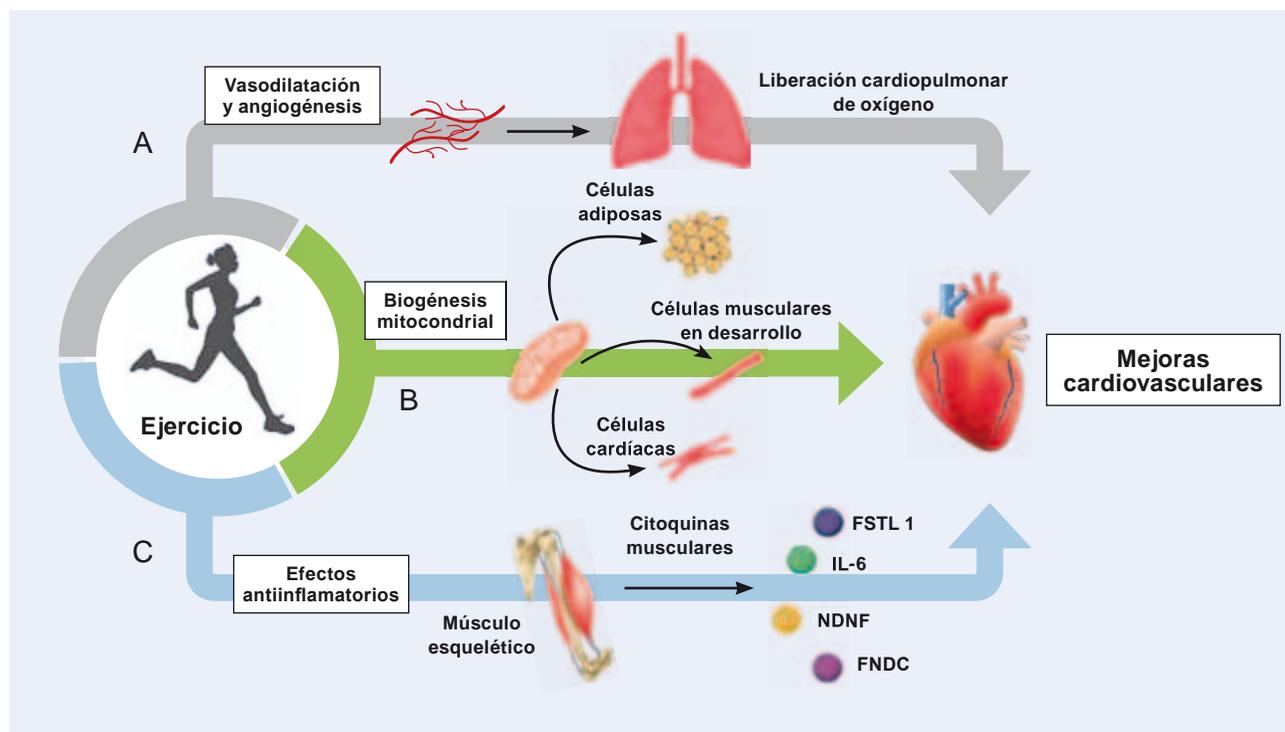


Figura 4. El ejercicio mejora la salud cardiovascular induciendo cambios en la liberación de oxígeno, la vasculatura, los tejidos periféricos y la inflamación. FSTL 1, *follistatin-related protein 1*; IL-6, interleucina-6; NDNF, *neuron derived neurotrophic factor*; FNDC; Factor neurotrófico derivado del cerebro.

inflamatorios, la salud metabólica y la supervivencia total y disminuye el riesgo de insuficiencia cardíaca. Los mecanismos son objeto de estudio: en primer lugar, el ejercicio mejora la liberación de oxígeno a través de la promoción de vasodilatación y angiogénesis; en segundo lugar, mejora la biogénesis mitocondrial en el adipocito, el músculo esquelético y los cardiomiocitos y, en tercer lugar, causa un efecto antiinflamatorio a largo plazo (inversamente relacionado con el aumento de la inflamación observado como característica en la ECV y la obesidad). Las miquinas liberadas del músculo esquelético durante la actividad física median parcialmente este efecto antiinflamatorio y promueven la comunicación intertisular para mediar más beneficios CV (Figura 4).

VIT D: Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes. En la presentación del estudio, con la coordinación de la Dra. Joanna Metri, los Dres. Myrlene Staten y Erin Leblanc mostraron los resultados recalcando que, durante la última década, varios estudios de observación han sugerido una asociación entre los niveles

bajos de 25-hidroxivitamina D (25[OH]D) y la DBT2. Esta fue la razón para proponer la suplementación con vitamina D y probar la hipótesis en este ensayo clínico aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo que evaluó la seguridad y la eficacia de la administración de vitamina D₃ por vía oral para prevenir la diabetes en adultos con alto riesgo de DBT2, independientemente del valor de vitamina D. De un total de 2433 participantes, la mitad recibió vitamina D en dosis de 4000 UI/día y la otra mitad, placebo. La mediana de seguimiento fue de 2.5 años. El nivel promedio basal de 25(OH)D en suero fue de 28.0 ng/ml, sin diferencia significativa entre los grupos. A los 24 meses, la concentración sérica media de 25(OH)D en el grupo de vitamina D fue de 54.3 ng/ml, en comparación con 28.8 ng/ml en el grupo placebo. El resultado principal fue el diagnóstico reciente de diabetes basada en la glucemia plasmática en ayunas, la HbA_{1c} y la prueba por vía oral de tolerancia a la glucosa a las 2 horas. Al final del ensayo, la diabetes se había presentado en 616 pacientes, 293 del grupo de la vitamina D y 323 del grupo placebo (9.39 y 10.66 eventos por 100 personas-año,

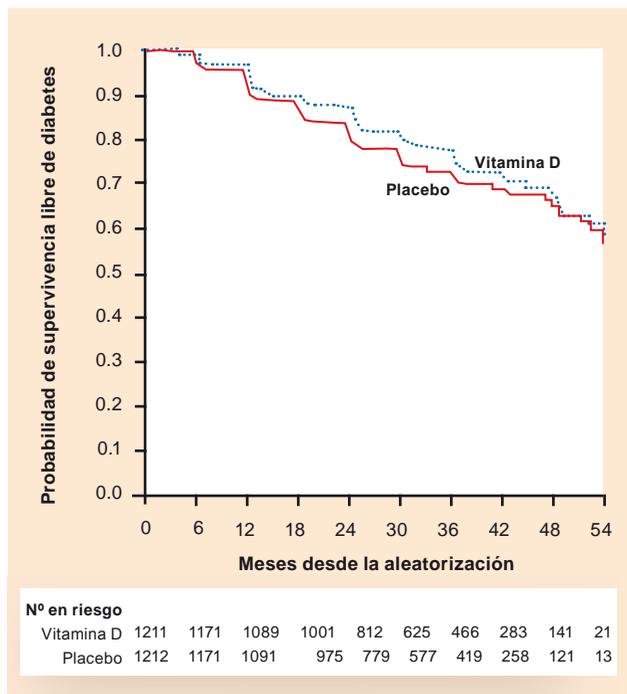


Figura 5. Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de diabetes entre adultos en riesgo de diabetes tipo 2.

respectivamente). La relación de riesgo en el grupo de vitamina D fue 0.88 (IC 95%: 0.75-1.04; p = 0.12) (Figura 5). Un punto interesante fue que en un análisis *post hoc* se observó que, en la rama de vitamina D, en los sujetos con un nivel basal de 25(OH)D menor de 12 ng/ml, la relación de riesgo fue de 0.38 (IC 95%: 0.18-0.80), y en los que tuvieron un nivel mayor o igual a 12 ng/ml, el índice de riesgo fue de 0.92 (IC 95%: 0.78 a 1.08), lo que implica que la suplementación con 25(OH)D tiene menos efecto en los participantes que tienen un nivel más bajo al inicio. La seguridad se evaluó mediante entrevistas a los participantes y las mediciones anuales de calcio sérico, creatinina sérica e índice de calcio/creatinina en la orina de la mañana. No hubo diferencias significativas entre los grupos respecto de los eventos adversos estudiados. El estudio concluyó que entre las personas que presentan alto riesgo de DBT2, no seleccionados por insuficiencia de vitamina D, la suplementación con vitamina D₃ en dosis de 4000 UI por día no produce una reducción significativa del riesgo de presentar diabetes.

Unidad temática III: Complicaciones crónicas y comorbilidades

Esteatohepatitis: la enfermedad olvidada asociada con la DBT2. En este simposio se sucedieron conferencias relacionadas con la enfermedad hepática, que por la elevada prevalencia en pacientes con DBT2 (70%) y con obesidad (90%) tiene una trascendencia crucial. La Dra. Elizabeta Buganesi se refirió tanto a la magnitud de la enfermedad como a la progresión a cirrosis y a hepatocarcinoma y la marcada asociación con la ECV.

El Dr. Keneth Cusi basó su charla en los recursos terapéuticos con los que hoy contamos para poder tratarla. No solo mencionó a la pioglitazona en el trabajo realizado junto con su grupo, sino los tratamientos farmacológicos que hoy también utilizamos en los pacientes con diabetes, como los agonistas del receptor del GLP-1 y los iSGLT2, que han demostrado tener impacto en la disminución de la grasa hepática, probablemente por mecanismos relacionados con el descenso de peso. Si bien se necesitan más estudios para que estos fármacos puedan indicarse con este objetivo, es alentador saber que los pacientes también tienen beneficios en la enfermedad hepática con su implementación.

Hipoglucemia y enfermedad cardiovascular: ¿una relación causal? En este simposio, los Dres. Thomas Pieber y David Matthews destacaron la importancia de evitar la hipoglucemia por el riesgo de ECV a la que los expone. Si bien la posibilidad de que esta pueda incrementar la mortalidad de forma directa se conoce desde el descubrimiento de la insulina, fue luego de la finalización temprana del estudio ACCORD, debido al aumento de la mortalidad en los participantes tratados de forma intensiva, que se destacó su importancia. En estudios recientes se registró que la tasa de mortalidad informada por hipoglucemia es mayor del 8% en personas con DBT1 menores de 56 años.

También destacaron que en el estudio UKPDS el control glucémico intensivo redujo la enfermedad microvascular en pacientes con DBT2 recién diagnosticada y que en el seguimiento a 10 años se mostraron reducciones significativas en las tasas de IAM y mortalidad CV. Posteriormente, 3 estudios clínicos aleatorizados probaron la hipótesis al comparar el efecto del control glucémico más o menos intensivo entre los individuos con DBT2 con alto riesgo CV. Ninguno de los 3 trabajos mostró reducciones significativas en los eventos CV o la mortalidad (ACCORD, ADVANCE, VADT). De hecho, la mortalidad aumentó en el ACCORD. Además, los 3 estudios mostraron una asociación

significativa entre la hipoglucemia grave y la mortalidad. Los investigadores también señalaron que, si bien es incierta la asociación de la hipoglucemia y la mortalidad, en estos 3 ensayos fue causal, por lo que se argumentó que los factores de confusión, es decir, las comorbilidades, podrían explicarla. Entonces, el debate residiría en si la hipoglucemia debe considerarse un factor de riesgo para ECV o simplemente un marcador de riesgo, es decir, si el tratamiento intensivo aumenta la tasa de episodios de hipoglucemia grave en las personas porque son frágiles, con comorbilidades, y, por lo tanto, es más probable que mueran; así, la hipoglucemia sería considerada un marcador de riesgo de mortalidad. De manera alternativa, si la hipoglucemia, en particular los episodios repetidos y no necesariamente graves, activa las respuestas fisiológicas que aceleran la ECV, podría considerarse un factor de riesgo. Estas son las razones por las que las normas de la práctica clínica recomiendan evitar el control estricto de la glucemia en personas mayores de 75 años con diabetes y personas frágiles con comorbilidades y enfermedades crónicas en etapa terminal, ya que no se han demostrado los beneficios del control estricto, aumentando el daño potencial, en gran parte relacionado con la hipoglucemia. Explicaron, también, los mecanismos por los cuales la hipoglucemia activa el sistema simpático adrenal causando la secreción de las catecolaminas, que ejercen

efectos hemodinámicos y hemorreológicos (Figura 6). La estimulación simpática causa un aumento rápido de la frecuencia cardíaca, la contractilidad miocárdica y el gasto cardíaco, y la presión sistólica central disminuye debido a la dilatación de los vasos grandes. Estos efectos comprometen la función endotelial, el flujo circulatorio y la perfusión tisular, con riesgo de coagulación intravascular y trombosis. La hiperglucemia de rebote, después de la hipoglucemia, tiene un efecto mayor en el deterioro de la función endotelial y en la activación de la trombosis que la hipoglucemia sola. Las respuestas hemorreológicas e inflamatorias a la hipoglucemia persisten varios días en pacientes con DBT2, anomalías que podrían crear un entorno intravascular que conduzca a un evento trombótico. Los expertos refirieron que el tratamiento debe estar enfocado en ayudar al paciente con diabetes y a su entorno a perder el miedo a la hipoglucemia y brindar las herramientas necesarias para que sepan reconocerlas, prevenirlas y tratarlas, especialmente aquellos tratados con insulina y sulfonilureas. En la práctica clínica, la utilización de análogos de la insulina de larga duración, como la insulina degludec, demostró la reducción de las tasas de hipoglucemia grave tanto en la DBT1 como en la DBT2, en comparación con la insulina glargina U100 (estudio DEVOTE). Además, las personas con DBT1 y alto riesgo hipoglucémico podrían beneficiarse con una bomba

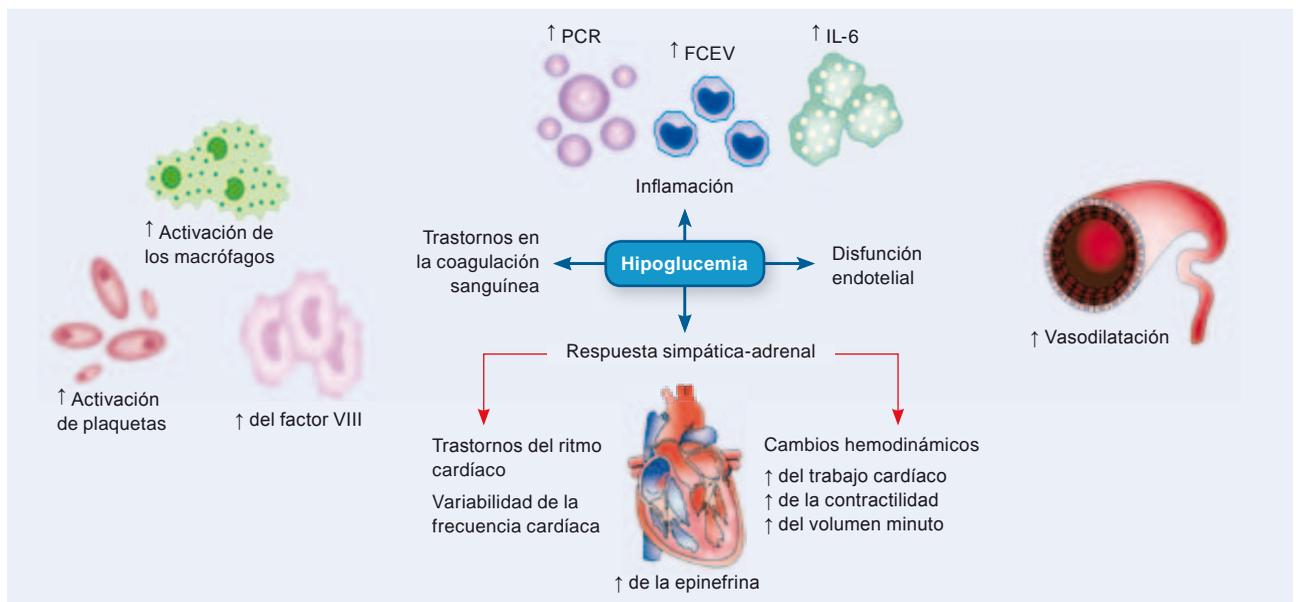


Figura 6. Fisiopatología de las consecuencias cardiovasculares de la hipoglucemia. PCR, proteína C-reactiva; FCEV factor de crecimiento endotelial vascular, IL-6, interleucina-6.



de insulina con monitorización continua de la glucosa. De especial interés es la reducción de la hipoglucemia en pacientes con alto riesgo CV con objetivos de HbA_{1c} de 7.5% si es necesario para ayudar a evitar la hipoglucemia. En conjunto, estos hallazgos enfatizan en la importancia de equilibrar cuidadosamente los beneficios y los daños potenciales y el interés de individualizar los objetivos glucémicos en los pacientes con diabetes tratados con insulina o con un fármaco secretágo de la insulina.

Conclusiones

Es interesante ver el cambio en el paradigma del tratamiento de la diabetes, que deja de lado la mirada glucocéntrica para abordar al paciente en forma integral, ofreciendo protección CV y renal. Los encuentros de

actualización han dejado de ser para una especialidad, son ahora para cardiólogos, endocrinólogos, diabetólogos, nutricionistas y nefrólogos, lo que los transforma en intercambios interdisciplinarios muy interesantes. Un año más, el logo *Stop Diabetes* nos convoca a tomar conciencia del compromiso que debemos asumir para cambiar algo de esta realidad que es el crecimiento de la prevalencia de diabetes y obesidad, y necesitamos el esfuerzo de todos. *Todos* significa profesionales de la salud, asociaciones de pacientes y entidades gubernamentales que luchen por un objetivo común, que implica modificaciones en el estilo de vida, como implementar hábitos alimentarios saludables, realizar actividad física y cumplir con los esquemas terapéuticos para lograr los objetivos de buen control de la diabetes y sus comorbilidades.

Bibliografía

- Agrawal L y et al. (VADT Study Group). Long-term follow-up of intensive glycaemic control on renal outcomes in the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT). *Diabetologia* 61(2):295-299, Feb 2018.
- Gerstein HC et al. (REWIND Investigators). Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 394(10193):121-130, Jul 13 2019.
- Husain M et al. (PIONEER 6 Investigators). Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* Jun 11, 2019.
- International Hypoglycaemia Study Group. Hypoglycaemia, cardiovascular disease, and mortality in diabetes: epidemiology, pathogenesis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7(5):385-396, May 2019.
- Lean MEJ 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* 7(5):344-355, May 2019.
- McGuire DK et al. (CARMELINA Investigators). Linagliptin effects on heart failure and related outcomes in individuals with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular and renal risk in CARMELINA. *Circulation* 139(3):351-361, Jan 15 2019.
- Mosenzon O 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* 7(8):606-617, Aug 2019.
- Perkovic V et al. (CREDENCE Trial Investigators). Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* April 14 2019.
- Pinckard et al. Exercise improves cardiovascular health. June 2019. Vol 6. Art 69.
- Stefan N et al. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7(4):313-324, Apr 2019
- Rosenstock J y col. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 321(1):69-79, Ene 2019.



Sociedad Iberoamericana de Información Científica

SIIC, Consejo de Dirección:
Arias 2824 (C1429DXT),
Ciudad de Buenos Aires, Argentina
Tel.: (54 11) 4702 1011
comunicaciones@siic.salud.com
www.siic.info

La presente serie de Quid Novi? (QN), exclusivamente dedicada al Congreso de la Asociación Americana de Diabetes, San Francisco, 2019, fue propuesta y patrocinada por Laboratorios Gador S.A. Los textos que en esta publicación se editan expresan la opinión de los firmantes o de los autores que han redactado los artículos originales, por lo que se deslinda a Gador S.A. de toda responsabilidad al respecto. El Departamento Editorial de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) reproduce con fidelidad las opiniones personales y los conceptos científicos escritos por el corresponsal científico destacado en el evento. SIIC realizó la producción científica, literaria en castellano, la interpretación de lenguas extranjeras y la gráfica general de esta versión impresa. Colección Quid Novi? Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.

NEUROBILETAN® 600

ÁCIDO TIÓCTICO

Neuroprotección eficaz y segura.¹

- Reduce los síntomas de la polineuropatía diabética.¹
- Mejora los déficits neuropáticos de la polineuropatía diabética.¹⁻³



1

UNA TOMA
DIARIA



Para más información
sobre NEUROBILETAN®
visite www.gador.com.ar

Referencias: 1. Ziegler D, y col. Oral Treatment with α -lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy. The SIDNEY 2 trial. Diabetes Care 2006; 29: 2365-2370. 2. Rosas Guzmán J, y col. Guía práctica en el manejo de la polineuropatía diabética NEURALAD 2010 [En línea] Asociación Latinoamericana de Diabetes. Disponible en http://www.alad-latinoamerica.org/DOCConsenso/Polineuropatia_diabetica_2010.pdf [Consultada el 6 de noviembre de 2012] 3. Ziegler D. Thioctic acid for patients with symptomatic diabetic polyneuropathy. A critical Review. Treat Endocrinol 2004; 3: 173-189.

 Gador
Diabetes

Xelevia[®]
SITAGLIPTINA

**Sinergia y eficacia
para el control
de sus pacientes¹.**



Xelevia[®] 100, 50 y 25 mg
28 comprimidos recubiertos.

Xelevia[®] Met
SITAGLIPTINA - METFORMINA CLORHIDRATO

Xelevia[®] Met XR
SITAGLIPTINA - METFORMINA CLORHIDRATO



Xelevia[®] Met 50/850 mg y 50/1000 mg
28 y 56 comprimidos recubiertos.

Xelevia[®] Met 50/500 mg
28 comprimidos recubiertos.



Xelevia[®] Met XR 100/1000 mg
28 comprimidos de liberación prolongada.

Xelevia[®] Met XR 50/1000 mg
56 comprimidos de liberación prolongada.

PAMI
INSSJP

IOMA
Instituto de Obra Médico Asistencial

**SECRETARÍA
SOLIDARIO**

pap
Preserfar
Administración de Productos



Para más información
sobre XELEVIA[®]
visite www.gador.com.ar

1. Dhillon S. Sitagliptin. A review of its use in the management of type 2 Diabetes Mellitus. Drugs 2010; 70: 489-512.

Gador
Diabetes