

Mensajes desde la Reunión Virtual de la Asociación Europea para el estudio de la Diabetes (EASD) 2020



Sharona Azriel

Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Universitario Infanta Sofía.
Profesora asociada de Medicina de la
Universidad Europea

Novedades en el tratamiento de la DM tipo 2 y sus Complicaciones: EASD 2020

MEDICINA DE PRECISIÓN EN DIABETES (MPD):

La MPD supone la adaptación del tratamiento médico a las características individuales de cada paciente. La integración de los datos genómicos y de otras ciencias ómicas con el conjunto de datos clínicos del paciente y su entorno, permite una práctica clínica adaptada a las características individuales de cada paciente.

Supone un auténtico reto, que requiere de planes estratégicos que fomenten su implementación y de proyectos de investigación, indicadores de calidad, historias clínicas electrónicas que integren los datos de los pacientes, análisis de grandes volúmenes de datos (Big data) y todo ello bajo un marco regulatorio. En definitiva, un cambio en el paradigma de la forma de aplicar la asistencia médica.

DAPA-CKD TRIAL:

Es el primer ensayo clínico randomizado (ECR) que evalúa el efecto de un ISGLT2 en objetivos renales, en diferentes estadios de enfermedad renal crónica (ERC) y en población con DM2 y sin diabetes, explorando el efecto sobre enfermedad renal proteinúrica. Se incluyeron pacientes con ERC (tasa de filtración glomerular ≥ 25 y ≤ 75 mL/min/1.73m²; relación albuminuria creatinuria ≥ 200 mg/g y ≤ 5000 mg/g) y se comparó el uso de dapagliflozina 10 mg frente a placebo. Dapagliflozina demostró reducir eventos renales, mortalidad renal y mortalidad por causas cardiovasculares, tanto en pacientes con DM2 como en pacientes sin DM, con un buen perfil de seguridad, posicionando al fármaco como una opción altamente recomendable para el tratamiento de la ERC proteinúrica.

EMPEROR-REDUCED TRIAL:

Este ECR evalúa la eficacia y seguridad de empagliflozina 10 mg frente a placebo en pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) y fracción de eyección reducida en pacientes con o sin DM2. Empagliflozina reduce de forma significativa el objetivo compuesto primario (hospitalización por IC o muerte cardiovascular) independientemente del estado diabético y de la función renal, asociado a un buen perfil de seguridad, sien-

do igual de eficaz en ancianos (> 85 años), como en ERC avanzada (filtrado glomerular de 20 mL/min). Se abre una nueva etapa en el tratamiento de los pacientes con IC con fracción de eyección preservada con dapagliflozina y empagliflozina.

STEP-PROGRAMME (SEMAGLUTIDE TREATMENT EFFECT IN PEOPLE WITH OBESITY)

STEP es un programa de ECR realizados en varias fases, que investiga la eficacia de semaglutide 2.4 mg s.c semanal, en la reducción de peso en personas con sobrepeso/obesidad. Semaglutide 2.4 ha demostrado ser altamente eficaz en la pérdida ponderal tanto en pacientes con y sin DM2, alcanzando en más de 70% de los sujetos de todos los ECR pérdidas de > 5%, lo que le convierte en una alternativa a largo plazo para el tratamiento de la obesidad con un buen perfil de seguridad y con beneficios cardiometabólicos. **D**

SEMAGLUTIDE 2.4 HA DEMOSTRADO SER ALTAMENTE EFICAZ EN LA PÉRDIDA PONDERAL TANTO EN PACIENTES CON Y SIN DM2, ALCANZANDO EN MÁS DE 70% DE LOS SUJETOS DE TODOS LOS ECR PÉRDIDAS DE > 5%

BIBLIOGRAFÍA

- EASD/ADA Symposium: ADA/EASD Precision medicine in diabetes initiative. https://www.easd.org/sites/default/files/EASD2020_FinalProgramme.pdf
- Chung WK, Erion K, Florez JC, et al. Precision Medicine in Diabetes: A Consensus Report From the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2020; 43 (7):1617-1635. doi: 10.2337/dci20-0022.
- Heerspink H, Stefánsson B V et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020; 383:1436-1446.
- EASD Symposium: DAPA-CKD trial. S32. https://www.easd.org/sites/default/files/EASD2020_FinalProgramme.pdf
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; 383(15):1413-1424.
- EASD symposium: Empagliflozin for the treatment of chronic heart failure and a reduced ejection fraction in patients with and without diabetes: new results of the EMPEROR-Reduced trial. S25.
- https://www.easd.org/sites/default/files/EASD2020_FinalProgramme.pdf
- EASD symposium: Semaglutide for the treatment of obesity (STEP-programme). S 44.
- https://www.easd.org/sites/default/files/EASD2020_FinalProgramme.pdf
- Kushner R F, Calanna S. Semaglutide 2.4 mg for the Treatment of Obesity: Key Elements of the STEP Trials 1 to 5. *Obesity*. 2020; 28(6):1050-1061. doi: 10.1002/oby.22794.

»



Franz Martín Bermudo
CABIMER-UPO-CIBERDEM

Avances en los mecanismos implicados en la patogenia de la diabetes méllitus y sus complicaciones tardías.

56Th EASD annual meeting

En esta breve reseña haremos un resumen de los avances que consideramos más importantes, en el campo de la patogenia de la Diabetes Méllitus (DM) y sus complicaciones. Primero nos centraremos en la DM tipo 1 (DM1), luego pasaremos a la DM tipo 2 (DM2), para finalmente hablar de las complicaciones de la DM en general.

LOS AVANCES, MÁS RELEVANTES, DE ESTE AÑO SE HAN CENTRADO EN MEJORAR EL CONOCIMIENTO DE LOS PROTAGONISTAS QUE INTERVIENEN EN EL ATAQUE AUTOINMUNE QUE DESTRUYE A LAS CÉLULAS β PANCREÁTICAS

El cuadro de la **patogenia de la DM1** es cada vez más completo y año tras año se van añadiendo pinceladas. Los avances, más relevantes, de este año se han centrado en mejorar el conocimiento de los protagonistas que intervienen en el ataque autoinmune que destruye a las células β pancreáticas. Para que se inicie el ataque autoinmune tiene que haber una muerte previa de células β y la liberación de sus compontes, que actúan como antígenos propios o autoantígenos. Posteriormente, las células presentadoras de antígenos presentan los autoantígenos a los linfocitos T ($CD4^+$ y $CD8^+$) y estos inician el ataque autoinmune, debido a

la presencia de un sistema inmune alterado. Por otro lado, los linfocitos B también juegan un papel importante en la aparición de la enfermedad promoviendo el ataque autoinmune. Un factor desencadenante de la muerte de células β pueden ser las infecciones víricas. Entre ellas, destacan las infecciones por enterovirus, que producen infecciones gastrointestinales. El *grupo de Marinicova y cols.* ha comprobado que la infección por enterovirus produce una degradación del granulo secretor de la célula β . Esto hace que su contenido alterado sea liberado y recogido por las células presentadoras de antígenos. Estas células presentan los autoantígenos procedentes de los gránulos secretores a los linfocitos T $CD8^+$, los cuales ponen en marcha el ataque autoinmune. Por lo tanto, se ha desenmascarado el mecanismo por el que un enterovirus inicia el ataque autoinmune. Otro avance ha sido el del *grupo de Niri y cols.* que ha descubierto que existe una molécula denominada factor 4 regulador de interferón (IRF4) que es capaz de ralentizar el ataque autoinmune conducido por los linfocitos T $CD4^+$. Por otro lado, el *grupo de Xiao y cols.* ha comprobado la importancia de una ruta de señalización celular (ruta de la quinaasa inducida por NF- κ B) a la hora de frenar el ataque autoinmune dirigido por los linfocitos T $CD8^+$. Finalmente, *Ling y cols.* han descubierto que hay una subpoblación de linfocitos B llamada plasmablastos que contribuye a la aparición

de la DM1, incrementando la capacidad de los linfocitos T a la hora de generar el ataque autoinmune. Todos estos nuevos descubrimientos permitirán diseñar nuevas dianas terapéuticas para frenar el ataque autoinmune.

En la **patogenia de la DM2** la inflamación del tejido adiposo, ocasionada por un estilo de vida inadecuado (sedentarismo y mala alimentación), es un factor crucial en la aparición de la resistencia a la insulina (IR), la disfunción de las células β y la posterior muerte de las mismas. En este sentido, el *equipo de Chan y cols.* han descubierto que la ruta de señalización CCL5/CCR5 está involucrada en el proceso de transformación de los precursores de los macrófagos en macrófagos pro-inflamatorios del tejido adiposo. Además, *Shi y cols.* han comprobado que la molécula Netrina-1 actúa a través de la ruta de señalización denominada UNC5h2, reduciendo la inflamación del tejido adiposo visceral y modulando la progresión de la DM2. Por otro lado, *Haugstøyl y cols.* han identificado en el tejido adiposo (visceral y subcutáneo) de pacientes con obesidad mórbida la presencia de linfocitos NK ("natural killers") o linfocitos asesinos, que probablemente tengan un papel importante en el desarrollo de la DM2. Finalmente, *Vigorelli y cols.* han comprobado, en pacientes con DM2, que las situaciones de hiperglicemia inducen cambios en células madre hematopoyéticas CD34⁺ hacia poblaciones de monocitos CD14⁺⁺ CD16⁺ con unas características altamente inflamatorias. Todos estos avances están permitiendo conocer mejor los procesos inflamatorios ligados a la DM2 y de este modo poder diseñar nuevos fármacos para frenar la progresión de la enfermedad.

La patogenia de las complicaciones tardías de la DM es compleja dada la diversidad de las mismas. Señalar que el *equipo de Özgümüs y cols.* han identificado las rutas genéticas implicadas en la presencia de complicaciones vasculares, en pacientes con DM1 de larga duración. En estos pacientes se produce un incremen-

to de la expresión de genes relacionados con el sistema inmune y el estrés oxidativo. Además, *Kietsirirote y cols.* han visto que la aparición de complicaciones vasculares en pacientes obesos con DM1 se debe a alteraciones cualitativas en la molécula de fibrinógeno, las cuales inducen modificaciones en las propiedades del coágulo de fibrina. Finalmente, *Abu-kiwan y cols.* han identificado una huella de micro RNAs relacionada con la aparición de las complicaciones en la DM2. De tal manera, que los pacientes con esa huella tienen más riesgo de desarrollar complicaciones. El conocimiento de los mecanismos que conducen a la aparición de las complicaciones es fundamental para poder prevenir su aparición. **D** »

TODOS ESTOS AVANCES ESTÁN PERMITIENDO CONOCER MEJOR LOS PROCESOS INFLAMATORIOS LIGADOS A LA DM2 Y DE ESTE MODO PODER DISEÑAR NUEVOS FÁRMACOS PARA FRENAR LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD



Dra. Pilar Isabel Beato Víbora

Especialista en Endocrinología y Nutrición.
Hospital Universitario de Badajoz

Tratamiento de la DM1 y tecnología aplicada a la diabetes

En el congreso europeo de diabetes EASD 2020, celebrado en septiembre, en formato virtual, se ha presentado un elevado número de contenidos relacionados con el tratamiento de la diabetes tipo 1 y la tecnología aplicada a la diabetes. En comparación con congresos de años anteriores, existe una clara tendencia de ascenso en el número de contenidos relacionados con este tema.

SISTEMAS DE ASA CERRADA

Los sistemas de asa cerrada, o sistemas de infusión automatizada de insulina (*Figura 1*), han sido el aspecto que más tiempo ha ocupado en el programa.

Respecto al sistema de asa cerrada Tandem t:slim X2™ con Control IQ®, se presentaron datos de control glucémico en edad escolar, con una franca mejoría en el tiempo en rango, fundamentalmente en período nocturno, y un tiempo en modo automático > 90%, durante 16 semanas¹.

Respecto al sistema de asa cerrada Medtronic MiniMed 780G®, se mostraron tiempos en rango de 78,8% cuando la duración de la insulina activa programada era de 2 horas².

Respecto al sistema de asa cerrada Medtronic MiniMed 670G®, se presentaron datos tras 6 meses de uso, en niños y adultos en España, con un tiempo en rango alcanzado de 72%, partiendo de un basal de 63%³. También se presentaron datos de tiempo en rango con este sistema, en numerosos países, en los que España alcanza el mayor tiempo en rango de todos los países incluidos, un 75%.

Se mostraron datos del sistema de asa cerrada Insulet Omnipod Horizon®, tanto en niños como en adultos. Es un sistema con bomba parche que permite objetivos de glucosa ajustables, entre 110 y 150 mg/dl, incluso por horas del día. Se mostró que el objetivo más frecuentemente elegido por los usuarios fue el de 110 mg/dl⁴.

También se presentaron datos del sistema de asa cerrada Ilet®, bi-hormonal, con dasiglucagón, un análogo soluble de glucagón, mostrando una mejoría en glucemia media y una reducción del tiempo en hipoglucemia, en comparación con el sistema de asa cerrada uni-hormonal, sólo con insulina

Respecto a los sistemas Do-it-Yourself, se puso de manifiesto que cuentan con una evidencia científica cada vez más amplia, y que hay en marcha un estudio randomizado controlado frente a sistema integrado bomba-sensor.

En relación con aspectos de calidad de vida, se mostró una correlación clara entre la satisfacción y el sistema de asa cerrada que usa la persona con diabetes, siendo el porcentaje de respuestas negativas, de malestar, menor con sistemas Do-it-Yourself, y mayor con el uso de sistemas sin automatización. También se estableció una correlación entre el mayor tiempo en rango conseguido y un buen estado de ánimo.

BOMBAS PARCHES

Se habló de bombas parche, de la microbomba Accu-Chek Solo de Roche®, mostrando que su uso mejoraba la HbA1c y la satisfacción⁵.

FIGURA 1. Sistemas de asa cerrada, o sistemas de infusión automatizada de insulina



PLUMAS “INTELIGENTES”

Se presentó un estudio en Suecia sobre coste-efectividad de las plumas de insulina “inteligentes”, encontrando que son coste-efectivos frente a terapia convencional.

NUEVO SET DE INFUSIÓN

Se presentó un nuevo set de infusión para las bombas de insulina, de 7 días de duración, con una tecnología para reducir la degradación de la insulina y las oclusiones y la hiperglucemia.

En conclusión, se aportaron datos muy novedosos sobre tecnología aplicada a la diabetes, asa cerrada, bombas, sensores, calidad de vida e hipoglucemia. **D**

EN RELACIÓN CON ASPECTOS DE CALIDAD DE VIDA, SE MOSTRÓ UNA CORRELACIÓN CLARA ENTRE LA SATISFACCIÓN Y EL SISTEMA DE ASA CERRADA QUE USA LA PERSONA CON DIABETES, SIENDO EL PORCENTAJE DE RESPUESTAS NEGATIVAS, DE MALESTAR, MENOR CON SISTEMAS DO-IT-YOURSELF, Y MAYOR CON EL USO DE SISTEMAS SIN AUTOMATIZACIÓN

BIBLIOGRAFÍA

1. Breton M.D. et al. A Randomized Trial of Closed-Loop Control in Children with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020 Aug 27;383(9):836-845.
2. Carlson A. et al. Glycaemic outcomes and the importance of active insulin time in the Pivotal trial of the MiniMed™ Advanced Hybrid Closed-Loop (AHCL) system. *Diabetologia.* 2020; 63 (Suppl 1): S86.
3. Beato-Vibora PB et al. Clinical outcomes after 6 months of use of hybrid closed loop system in children and adults. *Diabetologia.* 2020; 63 (Suppl 1): S345.
4. Forlenza G.P. et al. First home evaluation of the Omnipod Horizon™ automated glucosa control system in children with type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2020; 63 (Suppl 1): S87.
5. Mader JK. et al. First results from PRO Solo: patient reported outcomes from a clinical trial comparing a new patch pump with MDI and an established patch pump. *Diabetologia.* 2020; 63 (Suppl 1): S341.