

Aspectos destacados del Congreso Mundial de Diabetes de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) 2022

Jaime Amor Valero

Médico adjunto de familia y comunitaria del Centro de Salud Aldea del Fresno, Aldea del Fresno

RESUMEN

El pasado mes de diciembre se celebró en Lisboa la edición de 2022 del congreso anual de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) en formato presencial con posibilidad de acceso en *streaming*, donde se dieron cita más de 200 conferenciantes internacionales y acudieron profesionales de más de 160 países. Además de la actividad científica, la organización del congreso contó con actividades relacionadas con el ejercicio físico (paseos sociales, sesiones de estiramientos y ejercicios de movilidad), integradas dentro de la actividad del congreso que dieron la oportunidad a los asistentes de poder realizar actividad física concienciando de su importancia, bajo el lema "DiAthlete". A continuación, ofrecemos selección sintetizada de las intervenciones más destacadas de este congreso.

Palabras clave: congreso, resumen de reunión, diabetes mellitus.

Keywords: congress, meeting abstracts, diabetes mellitus.

ACTUALIZACIÓN EN LA ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA

El profesor Andrej S. Krolewski (investigador del Joslin Diabetes Center y profesor de Harvard Medical School), destacó la relevancia de algunos marcadores relacionados con la progresión de la **enfermedad renal crónica (ERC) en el paciente con diabetes mellitus tipo 2 (DM2)**, existiendo una mayor precisión en los marcadores plasmáticos frente a los urinarios en la identificación de pacientes con mayor riesgo. Se han identificado 46 proteínas asociadas al desarrollo de ERC y el análisis de seis de esas proteínas ha permitido definir una escala con la que estratificar el riesgo de empeoramiento de la ERC en estos pacientes. El autor concluyó que tales biomarcadores podrían utilizarse en el futuro para mejorar el manejo de la enfermedad renal diabética (ERD) y serán capaces de identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo de progresión, candidatos a tratamiento con fármacos con efecto nefroprotector, como los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2), los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1) y los antagonistas del receptor mineralcorticoide (ARM).

En otra intervención, desarrollada por Peter Bjornstad (investigador de estudios como TODAY¹ y TODAY2, aún no publicado), se analizó el impacto de la pérdida de peso sobre la ERC. Comparando los pacientes del estudio TEEN-LABS²

(que recibieron tratamiento con cirugía metabólica) frente a los del estudio TODAY (que recibieron tratamiento médico) se apreció un marcado descenso de la hiperfiltración glomerular y de la excreción urinaria de albúmina en los pacientes del primer estudio frente al segundo. Posteriormente se analizaron datos de un subanálisis del estudio TODAY2 que recibieron tratamiento con cirugía bariátrica, apreciándose mejoras similares a las descritas en el TEEN-LABS respecto a los pacientes que no recibieron este tratamiento. Los autores destacan la importancia de la ERC en los pacientes jóvenes con DM2 por su posible evolución en la edad adulta. También se puso de manifiesto el papel que la cirugía metabólica podría tener sobre la mejoría e incluso reversión de la ERC en los pacientes jóvenes. Los mecanismos implicados en esta mejoría de la función renal no están completamente aclarados, aunque probablemente la reducción tanto de la hiperfiltración glomerular como de la inflamación tengan alguna relación directa.

Particularmente interesante resultó la intervención de Petter Rossing (profesor en la universidad de Copenhague e investigador principal del estudio STENO): describió la interconexión existente entre corazón y riñón en la que, como se ha corroborado en diversos estudios, parece existir una bidireccionalidad en la que los eventos cardiovasculares incrementan el riesgo de

ERC (favoreciendo la hipoxia renal, disminución del filtrado glomerular y aumento de albuminuria) en pacientes con DM2 y, a su vez, la ERC es un factor de riesgo para padecer eventos cardiovasculares (a través del propio deterioro de la función renal, retención de sodio y agua) generando alteraciones funcionales del corazón.

El tratamiento con fármacos iSGLT-2 aporta beneficios a nivel cardiovascular y renal en los pacientes de alto riesgo que no solamente se explican mediante el efecto glucosúrico. Las modificaciones en la reabsorción de sodio y glucosa a nivel tubular favorecen la contracción de la arteriola aferente (secundariamente al *feedback* tubuloglomerular), disminuyen la presión intraglomerular y la hiperfiltración contribuyendo a reducir la albuminuria y sus efectos tóxicos sobre el túbulo renal. El efecto diurético actúa sobre la congestión a nivel tisular, disminuyendo la retención de sal y agua en el compartimento extravascular, induciendo una reducción de volumen sin que exista una activación del sistema nervioso simpático, efecto beneficioso en la prevención de eventos cardiovasculares e insuficiencia cardíaca. Existen efectos antiinflamatorios, que ejercen efecto protector sobre corazón y riñón, favoreciendo una mayor eficiencia energética por el uso de cuerpos cetónicos y una mayor oxigenación a nivel renal por aumento del hematocrito, que contribuyen a una mejor función del eje cardiorrenal. Fisiológicamente se produce una disminución en la sobrecarga de volumen cardíaco, disminuyéndose la precarga y la poscarga cardíaca y renal, una mejoría en la proteinuria y en el enlentecimiento de la progresión de la caída del filtrado glomerular.

En la línea de lo comentado, Cliff Bailey (profesor emérito en la Universidad de Aston, Birmingham), en un simposio centrado en el tratamiento con fármacos antidiabéticos orales, recordó la evidencia aportada por los principales estudios de fármacos iSGLT-2 en los últimos años, confirmando sus efectos beneficiosos más allá del control glucémico, en la mortalidad cardiovascular, insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica.

Otra de las sesiones, a cargo de Sydney Tank (Universidad de Hong Kong), centró su atención en los pacientes con ERC y normoalbuminuria, tratando de explicar por qué en estos pacientes se produce un deterioro de la función renal. Se presentaron cifras de incidencia que estimaban que hasta el 10 % de la población mundial puede presentar algún grado de ERC, cuya causa más frecuente es la DM2. Dentro de la ERC, se demuestra que la albuminuria es un predictor en la supervivencia de los pacientes (menor en aquellos que presentan macroalbuminuria).

Entre los mecanismos de progresión de ERC con normoalbuminuria destaca la hiperglucemia, que induce fenómenos de hipoxia renal, aumento de la demanda de adenosín trifosfato (ATP), hiperfiltración glomerular, aumento de la expresión de SGLT-2, activación del eje renina angiotensina y aumento de la vasopresina. Por otro lado, existe un déficit en la producción de ATP, que condiciona una disfunción mitocondrial, la utilización de oxígeno de manera menos eficiente, la reducción de la perfusión renal y la aparición de daño microvascular. De esta manera se crea un círculo vicioso en el que aumenta el consumo de oxígeno y la reabsorción de sodio y en el que se genera inflamación, remodelación y fibrosis a nivel glomerular.

El autor concluyó en que la ERC normoalbuminúrica era una entidad cuya frecuencia está aumentando y su presentación habitual ocurre en mujeres con enfermedad macrovascular, adecuado control glucémico y tratamiento con inhibidores del eje renina angiotensina. Se ha comprobado su relación con el desarrollo de patología aterosclerótica, fenómenos como la hipoxia tisular y cambios a nivel tubulointersticial. El tratamiento de esta entidad actualmente es desconocido, aunque el empleo de fármacos iSGLT-2, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) y ARM han demostrado efectos beneficiosos sobre su progresión.

FÁRMACOS CLÁSICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA DM2

Una de las sesiones analizó el papel que tienen fármacos “clásicos” en el tratamiento del paciente con DM2, en la actualidad. En la charla de Stephen Colagiuri (profesor en la Universidad de Sídney y vicepresidente de la IDF), dedicada a las sulfonilureas y que el propio ponente describía como el “patito feo”, se comentó cómo este grupo farmacológico, a través de la reducción de la glucemia, había contribuido a reducir la mortalidad precoz y la incidencia de complicaciones micro y macrovasculares en los pacientes con DM2. Surgió la pregunta de qué lugar debían ocupar las sulfonilureas según las recomendaciones de las actuales guías de práctica clínica.

Considerando que el 80 % de los pacientes con DM2 viven en países con un promedio de ingresos reducidos, que el 50 % no consiguen globalmente los objetivos de control glucémico recomendados, que solo el 5 % de ellos llevan pautas completas como indican las guías de práctica clínica y que, según el estudio GRADE³, el 30 % de los tratados con glibeipirida (añadida a metformina como tratamiento de base) consiguieron un control glucémico con hemoglobina glicosilada (HbA1c)

inferior al 7 %, el ponente concluyó que las sulfonilureas –y concretamente la glimepirida– son un grupo terapéutico clave para el control glucémico en países con ingresos bajos.

Otra interesante intervención, a cargo de K. Sreekumaran Nair (profesor de endocrinología en el departamento de medicina de la Clínica Mayo en Rochester), revisó los principales efectos del tratamiento con metformina que, si bien tradicionalmente ha ocupado el primer escalón terapéutico farmacológico en las guías, dicha recomendación ha sido modificada este año por el consenso ADA/EASD⁴.

Los efectos de la metformina se producen sobre la glucemia basal (produce disminución de la producción hepática de glucosa y, secundariamente, por modulación hormonal, reduce la secreción de insulina y aumenta la producción de glucagón) y favorecen el descenso de la glucosa plasmática sin riesgo de hipoglucemia. Asimismo ha demostrado efectividad en la prevención y progresión a DM2 en pacientes con prediabetes, además de en el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico y la diabetes gestacional; se ha utilizado también en el síndrome metabólico con buenos resultados.

Se comentaron algunas de las acciones de la metformina relacionadas con el efecto neuroprotector (especialmente su intervención a nivel cerebral en la prevención o retraso del desarrollo de demencia en pacientes con DM2) o sobre la microbiota (aumenta la captación intestinal de glucosa elevando las concentraciones de GLP-1 y ácidos biliares y modificando la composición del microbioma). Además, se han observado otros posibles beneficios, como el efecto *anti-aging* (antienvjecimiento) o la prevención de determinados casos de cáncer; sin embargo, la evidencia sobre esta asociación no está clara, por lo que el autor concluyó que, aunque la metformina haya mostrado múltiples efectos positivos en el metabolismo más allá del control glucémico, tales resultados deberán ser estudiados en mayor profundidad para valorar futuros tratamientos no exclusivos en DM2.

EVALUACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL PACIENTE CON DM2

Es habitual que las personas con DM2 sean consideradas, al menos, como pacientes de alto riesgo cardiovascular (RCV) debido a la mayor probabilidad de desarrollar vasculopatía. No obstante, aun conociendo la importancia de la diabetes en la progresión de la enfermedad cardiovascular, se ha podido comprobar que no todos los pacientes con DM2 presentan el mismo riesgo.

Una de las charlas centradas en el análisis del RCV desarrollada por Harpreet Bajaj (director de investigaciones médicas en endocrinología y metabolismo de la clínica LMC de Canadá e investigador asociado del Hospital Monte Sinaí en Toronto), comparó los diferentes métodos de estimación de RCV en los pacientes con DM2 y recordó que en estudios clásicos, como el UKPDS⁵, la presencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) como el LDL-colesterol, el HDL-colesterol, la HbA1c, la tensión arterial sistólica y el consumo de tabaco se relacionaban con un riesgo mayor de presentar enfermedad cardiovascular.

Como consecuencia del estudio del impacto de diferentes FRCV han surgido algunas herramientas con las que estimar el RCV de los pacientes mediante diferentes escalas (Tabla 1). Actualmente, la guía ESC 2021⁶ sobre la prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica establece tres categorías de riesgo (moderado, alto y muy alto), de manera que tienen más carga de FRCV las categorías de mayor riesgo.

Surge el debate sobre la importancia de algunos FRCV emergentes o de reciente análisis como es la *puntuación de calcio arterial coronario (CAC score, en inglés)* que, en su defecto, puede valorarse a través de la detección de placa aterosclerótica mediante ecografía carotídea, aún no generalizada en su utilización, pudiendo estimar así pacientes de riesgo (sin enfermedad cardiovascular establecida) en los que el tratamiento con estatinas puede ser beneficioso.

El interés por conocer los FRCV se trasladará al futuro: mediante inteligencia artificial se crearán modelos de predicción con mayor precisión, como es el caso del modelo BRAVO⁷ (que corresponde a las siglas en inglés de *Building, Relating, Assessing, Validating Outcomes model*), capaz de contemplar diferentes variables, como el tiempo de evolución o las características del paciente (raza, antecedentes), permitiendo una mayor precisión sobre los cálculos del RCV.

En resumen, se insistió en la necesidad de disponer de herramientas de precisión para estimar el RCV y poder individualizar el tratamiento e intensificar en aquellos pacientes que así lo requieran.

AVANCES EN LA INTERPRETACIÓN DE LA MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA

El interés por la monitorización continua de glucosa (MCG) se refleja en el creciente número de publicaciones mencionadas en este congreso. Son indudables las ventajas que puede

Tabla 1. Comparación de escalas de valoración de riesgo cardiovascular.

Factor de riesgo	Escala	Framingham	PCE	RRS	ATP III	MESA CAC	SCORE	SCORE 2(8)
EC								
Mortalidad por EC								
MCV								
Muerte CV								
Muerte súbita								
Muerte instantánea								
Muerte sin síntomas previos								
IAM								
IAM no mortal								
IAM incidente								
Insuficiencia coronaria								
Angina								
Ictus								
Ictus isquémico								
Ictus no mortal								
Ictus mortal								
AIT								
PAD								
IC								
IC Mortal								
Evento cardíaco recuperado								
Rev. coronaria								
Rev. coronaria y angina								

EC: enfermedad coronaria; MCV: mortalidad cardiovascular; IAM: infarto agudo de miocardio; AIT: accidente isquémico transitorio; PAD: presión arterial diastólica; IC: insuficiencia cardíaca; Rev: revascularización.

PCE(9): Pooled Cohort Equations. RRS(10): Reynolds Risk Score. ATP III(11): Adult Treatment Panel III. MESA CAC(12): Multi-ethnic Study of Atherosclerosis Coronary Artery Calcification. SCORE(13).

Fuente: Traducción de la tabla presentada por el Dr Harpreet Bajaj en su ponencia correspondiente a la ERC en personas con DM2.

aportar la MCG¹⁴ en el seguimiento del paciente con DM2; sin embargo, surgen algunos puntos donde probablemente sea necesaria mayor investigación para concretar su utilidad con suficiente evidencia científica.

Una de las charlas más interesantes sobre MCG, fue la desarrollada por Chantal Mathieu (profesora en la Katholieke Universiteit y jefa de endocrinología en el Hospital Universitario Gasthuisberg en Leuven, Bélgica), quien planteó si el porcentaje de tiempo en el que el valor de glucosa se mantiene dentro del rango objetivo durante un período definido (llamado *tiempo en rango* o por su abreviatura en inglés, TIR) reemplazaría a la HbA1c en el análisis de seguimiento de los pacientes con DM2. La HbA1c es un marcador

sensiblemente asociado al desarrollo de complicaciones micro y macrovasculares. Su empleo ayuda a establecer el grado de control glucémico del paciente con DM2, aunque en comparación con el TIR presenta algunas diferencias (Tabla 2).

Algunas de las limitaciones en la interpretación de los niveles de HbA1c¹⁵ tienen que ver con la interferencia en ciertas situaciones como la presencia de anemia, el consumo de determinados fármacos, tratamiento con diálisis o la edad de los pacientes, que pueden limitar su interpretación. Por su parte, la MCG es capaz de reflejar la variabilidad glucémica (aspecto que cada vez tiene más evidencia en la repercusión negativa sobre complicaciones del paciente).

Tabla 2. Diferencias entre hemoglobina glicosilada (HbA1c) y tiempo en rango (TIR).

HbA1c	TIR
Aporta el valor de un momento puntual	Aporta el valor de un intervalo de tiempo
Valora periodos de tres meses	Valora cualquier momento investigado
No refleja la variabilidad glucémica	Refleja excursiones glucémicas
No se modifica con cambios inmediatos	Muy sensible a cambios inmediatos
Alterada en determinadas situaciones clínicas	Escasa interferencia con situaciones clínicas
Estrecha relación con hallazgos clínicos y complicaciones	Menor correlación con complicaciones y eventos clínicos

Fuente: Traducción de la tabla presentada por la Dra. Chantal Mathieu en su ponencia correspondiente a la valoración de la Monitorización Continua de Glucosa (MCG).

En opinión de la ponente, a pesar de la precisión aportada por los sistemas de MCG y el TIR, no parece que de manera inminente vayan a reemplazar el uso de la HbA1c dado que esta presenta una mayor facilidad de interpretación y una relación más estrecha con las complicaciones asociadas a DM en comparación con el TIR. A pesar de ello, se defendió que la MCG irá ganando terreno a medida que aumente su empleo y visión de utilidad evaluativa en los análisis de eficacia de nuevos tratamientos y/o monitorización en fases de cambios clínicos, y demostrativa de la motivación de los pacientes.

En otra conferencia relacionada con el análisis de MCG, Christopher de Block (director del departamento de endocrinología-diabetología y metabolismo del Hospital Universitario Antwerp y presidente de la liga de la diabetes en Bélgica), describió el índice de riesgo glucémico (*Glycemic Risk Index*, GRI) como un valor de utilidad para estimar el riesgo de hiper e hipoglucemia¹⁶. Mediante el análisis y evaluación de las curvas de MCG se otorga un valor de GRI comprendido entre 0 y 100 (donde 0 es el mejor valor posible por menor riesgo de hipoglucemia y 100 es el peor valor, como máximo riesgo de hipoglucemia) y se categoriza el GRI en 5 categorías, según la glucemia (muy bajo < 54 mg/dL, bajo < 70 mg/dL, en rango entre 70 y 180 mg/dL, alto > 180 mg/dL y muy alto > 250 mg/dL). El cálculo de GRI se establece mediante la suma de TIR determinada por la ecuación $GRI = (3,0 \times \text{muy bajo}) + (2,4 \times \text{bajo}) + (1,6 \times \text{alto}) + (0,8 \times \text{muy alto})$.

En la discusión sobre la utilidad de este parámetro en la evaluación de los pacientes se explicó que se trata de un índice basado en determinaciones de la monitorización, pero no está claramente relacionado con otros hallazgos clínicos (complicaciones). Aporta información precisa sobre el riesgo de

presentar hipoglucemia, pero no orienta por sí mismo en las decisiones clínicas que tomar ni ha demostrado su utilidad en niños o embarazadas al no disponerse de suficientes estudios.

En conclusión, tanto TIR como GRI son métricas aisladas que pueden contribuir a una mayor precisión en el control de la DM2 pero que no han de sustituir a otros métodos existentes (HbA1c o glucemia basal en ayunas) en el abordaje del control glucémico holístico.

CREACIÓN DE ESPACIOS SEGUROS E INCLUSIVOS PARA LA DIABETES MELLITUS

En uno de los coloquios organizados, algunos expertos debatieron sobre la necesidad de espacios seguros e inclusivos para pacientes con DM. Explicaron que, desde su propia experiencia gestionando grupos de pacientes, la repercusión de estas asociaciones podría alcanzar un impacto muy positivo tanto en los propios afectados como en la percepción comunitaria de la enfermedad. Para el paciente es fundamental encontrar lugares donde compartir experiencias, expresar preocupaciones y aprender. Estos espacios han facilitado la interacción entre pacientes y profesionales con resultados constructivos en la autoestima, autocontrol y autonomía de los pacientes.

Finalmente, tras comentarse las conclusiones acerca de este tipo de iniciativas, se produjo un turno de preguntas en el que los asistentes refirieron sus experiencias, frecuentemente relacionadas con la dificultad que entraña el realizar un correcto abordaje de la DM2 en pacientes y entornos con recursos económicos escasos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zeitler P, Hirst K, Pyle L, Linder B, Copeland K, Arslanian S, et al.; TODAY Study Group. A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012 Jun 14;366(24):2247-56.
2. Bjornstad P, Hughan K, Kelsey MM, Shah AS, Lynch J, Nehus E, et al. Effect of surgical versus medical therapy on diabetic kidney disease over 5 years in severely obese adolescents with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2020;43(1):187-95.
3. Nathan DM. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: Overview. *Diabetes Care*. 2014;37(1):9-16.
4. ADA. American Standards of Medical Care in Diabetes American STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES American Diabetes Association— 2022. *Stand Med care diabetes*. 2022;45(January).
5. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* [Internet]. 1998 Sep 12;352(9131):837-53. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07019-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07019-6)
6. Visseren FLJ, MacH F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-337.
7. Shao H, Shi L, Lin Y, Fonseca V. Using modern risk engines and machine learning/artificial intelligence to predict diabetes complications: A focus on the BRAVO model. *J Diabetes Complications*. 2022 Nov 1;36(11):108316.
8. Cardiovascular ESC. SCORE2 risk prediction algorithms: New models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*. 2021;42(25):2439-54.
9. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: HHS Public Access. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(November 2013):2935-59.
10. Buring JE, Cook NR. Algorithms for the Assessment of Global Cardiovascular Risk in Women - The Reynolds Risk Score. *Am Med Assoc*. 2016;297(6):611-20.
11. Expert Panel on Detection and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults E. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* [Internet]. 2001 May 16;285(19):2486-97.
12. Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary Artery Calcium Score Combined with Framingham Score for Risk Prediction in Asymptomatic Individuals. *Jama*. 2004;291(2):210-5.
13. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: The SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24(11):987-1003.
14. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1631-40.
15. Gallagher EJ, Le Roith D, Bloomgarden Z. Review of hemoglobin A(1c) in the management of diabetes. *J Diabetes*. 2009;1(1):9-17.
16. Klonoff DC, Wang J, Rodbard D, Kohn MA, Li C, Liepmann D, et al. A Glycemia Risk Index (GRI) of Hypoglycemia and Hyperglycemia for Continuous Glucose Monitoring Validated by Clinician Ratings. *J Diabetes Sci Technol*. 2022; Mar 29;19322968221085273.