

82º Congreso de la Asociación Americana de Diabetes (ADA)

Fátima Victoria Villafañe Sanz

Médico residente R4 en medicina familiar y comunitaria. Centro de Salud Arturo Eyries, Valladolid

RESUMEN

La reunión de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) de este año se celebró en Nueva Orleans, en un formato híbrido, entre los días 3 y 7 de junio. En estas jornadas se sucedieron más de 180 ponencias protagonizadas por médicos e investigadores de relevancia, quienes compartieron con los congresistas sus conocimientos sobre los últimos avances en diabetes mellitus (DM) y sus comorbilidades, y entre las que se prestó especial atención a la obesidad y a la insuficiencia cardíaca. Se habló sobre prevención de la DM, de la fisiopatología de la enfermedad, de sus complicaciones, del tratamiento, dando importancia no solo al fármaco, sino también a las medidas no farmacológicas. Se hizo mención de tratamientos innovadores como el trasplante pancreático. Este año, la gran protagonista ha sido la obesidad o, como algunos expertos empiezan a denominar, la enfermedad crónica basada en la adiposidad (ABCD, del inglés *Adiposity-Based Chronic Disease*), una comorbilidad muy ligada a la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), cuya prevalencia es notoria en nuestro país y va en aumento.

Palabras clave: diabetes mellitus, obesidad, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal diabética.

Keywords: diabetes mellitus, obesity, heart failure, diabetic kidney disease.

CONTENIDO DEL CONGRESO

Durante la primera jornada del congreso se habló de enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA), de los objetivos metabólicos de la DM2 en personas con alto riesgo cardiovascular (RCV), de antidiabéticos, del riesgo de progresión de DM2 en adultos con prediabetes (PRED), de prevención y retraso del inicio de la DM en personas de riesgo, de avances en los inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona (iSRAA) en personas con DM, de la enfermedad renal diabética (ERD), etc.

Sobre la **prevención y el retraso en el desarrollo de la DM2 en personas con factores de riesgo** se insistió en la importancia de dicha acción para posponer todo lo posible el diagnóstico de la alteración glucémica y, con ello, sus complicaciones. Estas medidas mejorarán el pronóstico de estos grupos de población tanto a corto como a largo plazo. Pero, ¿cómo podemos prevenir la aparición de DM2? Una de las maneras es actuando sobre las personas en riesgo entre las que se encuentran aquellas con obesidad. Se insistió en que los profesionales

tenemos que reconocer la obesidad como una enfermedad crónica y tratarla de la mejor manera posible utilizando todas las herramientas disponibles. Si con las medidas generales de cambios en el estilo de vida no se consiguen los objetivos definidos, se propone usar fármacos autorizados o intervenciones invasivas como la cirugía. Se mostró una diapositiva en la que se reflejaba que la pérdida de un kilogramo de peso se ha relacionado con un descenso del 16 % de desarrollar DM2. Por tanto, **los clínicos tenemos que concienciarnos en que la obesidad es una enfermedad crónica que debemos tratar de forma contundente porque estas medidas ayudarán a prevenir la DM2 y retrasar las complicaciones asociadas.**

Otro aspecto reiterado durante todo el congreso fue la **enfermedad renal diabética (ERD)**, una complicación observada en un número no desdeñable de personas con DM, pero cuya detección precoz no se realiza ni con las pruebas ni con la frecuencia recomendadas por las Guías de Práctica Clínica (GPC). Podemos justificar esta falta de medidas de detección

precoz y la ausencia de tratamiento adecuado por la insuficiente actualización de algunos profesionales y por la ausencia de estudios destinados a la ERD, lo que implicaría la falta de desarrollo de terapéutica en estas personas. Bien es cierto que los fármacos necesarios para el abordaje la ERD son difíciles de encontrar porque la fisiopatología de esta enfermedad es muy compleja. No obstante, actualmente hay un resurgir en la investigación de potenciales tratamientos.

En los últimos años han aparecido moléculas, como los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 (iSGLT-2) y los antagonistas del receptor de los mineralcorticoides (ARM), que están demostrando resultados esperanzadores. Para justificar los beneficios de los ARM se habló de los estudios FIGARO-DKD¹ y FIDELIO-DKD² que analizan finerenona. El primero fue un ensayo clínico aleatorizado (ECA) doble ciego que incluyó a personas con enfermedad renal crónica (ERC) y DM2 que se aleatorizaron a recibir la dosis máxima recomendada en la ficha técnica de finerenona o placebo. Los sujetos incluidos tenían una relación albúmina urinaria-creatinina (UACR, del inglés *Urine Albumin-to-Creatinine Ratio*) de entre 30-300 mg/g y una tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe) de entre 25-90 ml/min/1,73 m² o una UACR de entre 300-5.000 mg/g y TFGe de al menos 60 ml/min/1,73 m². El objetivo principal era analizar el tiempo que transcurría desde la aleatorización hasta el primer evento definido como la combinación de muerte de causa cardiovascular (CV), infarto de miocardio (IAM) no mortal, accidente cerebrovascular (ACV) no mortal u hospitalización por insuficiencia cardíaca (IC). El objetivo secundario era la combinación de insuficiencia renal definida como una disminución sostenida desde el inicio de al menos un 40 % en la TFGe o muerte por causa renal. Se vio que las personas tratadas con finerenona tenían mejores resultados en el objetivo primario (menor riesgo de muerte de causa CV, de IAM no mortal y de hospitalización por IC) siendo estos hallazgos estadísticamente significativos. En cuanto al resultado del compuesto renal, a pesar de que la incidencia de enfermedad renal terminal fue menor en el grupo de finerenona, los hallazgos no fueron significativos. Por otro lado, en el estudio FIDELIO-DKD, también un ECA doble ciego, se incluyó a personas con DM2 con UACR entre 30 y 5000 mg/g y TFGe entre 25 y 75 ml/min/1,73 m² que estaban siendo ya tratadas con la dosis máxima tolerada de un fármaco del grupo de los iSRAA. La aleatorización fue entre recibir finerenona o placebo y se excluyó a quienes habían sido diagnosticados de IC y enfermedad renal no diabética. El resultado CV incluyó el tiempo hasta la muerte de causa CV, IAM no mortal, ACV no mortal o la hospitalización por IC. El resultado renal incluyó el tiempo hasta la muerte por causa renal, la observación de un

descenso sostenido de la TFGe mayor del 40 % o el tiempo hasta la aparición de enfermedad renal definida como necesidad de diálisis durante más de 90 días, trasplante renal o TFGe < 15 ml/min/1,73 m² después de 4 semanas de seguimiento. Centrándonos en los resultados renales se observó que fueron significativamente menos frecuentes en las personas del grupo de finerenona. También se observaron beneficios estadísticamente significativos en el objetivo CV.

Por tanto, se encuentran evidencias positivas en los objetivos renales y CV de los ARM siendo una opción terapéutica muy interesante a tener en cuenta. Sin embargo, a pesar de estas observaciones favorables, su uso no está exento de efectos indeseados. Por su mecanismo de acción induce la hiperpotasemia. Por eso, si en los controles analíticos se detecta este hallazgo, es frecuente que, a pesar de los beneficios CV y renales demostrados, el médico prescriptor suspenda o reduzca la dosis del fármaco, sin que se aconseje reintroducir o ajustar la dosis al resolverse la complicación.

Para concienciar acerca del manejo de estas situaciones se presentaron estudios de fármacos que actúan sobre la alteración iónica mencionada como el estudio con Patiromer³ y con ciclosalicilato de sodio y zirconio (CSZ)⁴: estas moléculas han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la hiperpotasemia. Se recomiendan especialmente en aquellos casos inducidos por los ARM con el objetivo de poder mantener las dosis plenas que aportan beneficios cardiorrenales. La seguridad y eficacia de Patiromer y CSZ es más favorable a la ofrecida por otros quelantes de potasio como las resinas de intercambio, peor tolerados y con más efectos adversos.

El segundo día del evento, el 4 de junio, se habló de la monitorización continua de glucosa (MCG), un tema muy de actualidad especialmente por la reciente publicación por parte de las administraciones sanitarias de su financiación en ciertos grupos de personas con DM2 (este tema se aborda en el artículo de revisión de este número). También se habló de inteligencia artificial (IA) en retinopatía diabética (RD), del riesgo cardiovascular (RCV) y, cómo no, de obesidad. Las nuevas tecnologías vienen pisando fuerte en el ámbito diabético y, concretamente, en el área de la MCG. Esta es una herramienta muy útil y beneficiosa en personas con DM: la MCG consiste en la medición de la glucemia intersticial con sensores específicos sin necesidad de una punción capilar. A diferencia de la monitorización flash de glucosa (MFG), en la MCG los datos se transmiten automáticamente a un receptor sin necesidad de que el usuario tenga que escanear los datos. La precisión de estos sensores en comparación con los glucómetros clásicos no es exacta. Por eso se recomienda que los usuarios de MCG

conserven los glucómetros. Cuando la glucemia plasmática es estable, existe equilibrio entre la glucosa intersticial y la capilar, pero cuando es muy variable, hay un retraso de manera que los cambios capilares serán detectados en el intersticio unos 10-15 minutos después. A pesar de estas limitaciones, las ventajas de la MCG son importantes; permite:

- Conocer la variabilidad glucémica sin necesidad de multitud de punciones capilares.
- Ver la tendencia de la glucemia avisando, en algunas ocasiones, de potenciales descompensaciones, lo que ayuda a poner las medidas necesarias para evitarlas.
- Ayudar al médico prescriptor a ajustar e individualizar el tratamiento, entre otras.

Clásicamente el parámetro utilizado en el seguimiento de la persona con DM para decidir sobre el buen control glucémico era la hemoglobina glicosilada (HbA1c), pero tiene sus limitaciones. La HbA1c es una media aritmética de valores y aunque se encuentre dentro de los parámetros de la normalidad, las glucemias pueden fluctuar ocultando descompensaciones. Es por eso que se ha comenzado a valorar la necesidad de estos sistemas de MCG, si cabe más fiables por su *continuum*, y que ya las administraciones sanitarias financiaban para ciertos colectivos de personas con DM1 y DM tipo LADA (del inglés, *Latent Autoimmune Diabetes in Adults*). Actualmente, esta financiación está siendo extendida a personas con DM2 que cumplan una serie de requisitos. Al igual que ocurre con los objetivos de HbA1c, los objetivos de control en la MCG varían según las características individuales de las personas que dispongan de estos dispositivos, como son la edad, la presencia de lesiones en órgano diana, el tiempo de evolución de la DM, la calidad de vida, etc. En la sesión del congreso se expusieron los objetivos de control para personas de edad más avanzada o con comorbilidades buscando evitar especialmente las hipoglucemias (tiempo menor de 1 %) e intentando que el tiempo en rango (TER) definido como una glucemia intersticial entre 70 y 180 mg/dl sea, al menos, de un 50 % del tiempo medido. En cuanto al tiempo en hiperglucemia, se pretende que sea menor del 50 % y que las cifras de glucemia intersticial por encima de 250 mg/dl se observen menos de un 10 % del tiempo de medición. Se está intentando conocer, a través de estudios, si existe alguna relación entre el mal control metabólico con MCG y las complicaciones micro y macrovasculares. Todo apunta a pensar que algunas complicaciones, como la RD y arteriopatía, sí son más frecuentes en aquellos con mal control en la MCG que en aquellos con buen control.

Llegamos al ecuador de la Reunión de Expertos. Se habló del riesgo de hipoglucemia y de su tratamiento, de retos y novedades

en el manejo de la IC, de nuevas tecnologías para personas jóvenes con DM, de nuevos avances en el manejo de la obesidad en personas jóvenes con DM y de trasplante pancreático.

Sobre la IC se reafirmó que sigue siendo una de las comorbilidades más frecuentemente observadas en personas con DM2, así como la más temprana, prevenible y tratable. El hecho de que sea tan frecuente estaría relacionado, entre otros factores, con el aumento de la adiposidad, una entidad clínica también observada en un número creciente de personas con DM2. El exceso de grasa se acumula en todos los órganos y, en el caso del corazón, en pericardio y epicardio, manifestándose como miocardiopatía e IC.

Se repitió lo divulgado en el congreso de la American Heart Association (AHA) celebrado hace escasos meses cuando se habló de las cuatro etapas de la IC: etapa A, B, C y D; siendo clave la prevención de la enfermedad en las dos primeras fases. La persona con DM sin síntomas de IC se clasifica en las etapas A y B con la diferencia que en la primera no se detecta ninguna lesión estructural y en la segunda sí. A este grupo de personas se les debe prescribir cambios en el estilo de vida y un tratamiento hipoglucemiante con beneficio demostrado en IC, como son los iSGLT-2. Una vez que aparecen síntomas compatibles con IC habremos pasado a la etapa C.

En este momento, ¿cómo debemos actuar para asegurar una aceptable calidad de vida y buena evolución de la enfermedad? Para hablar de IC y sus novedades se contó con la participación del Dr. Milton Parker y la Dra. Harriette Van Spall. Ambos expusieron estudios relacionados con los fármacos que han demostrado beneficios en la esfera cardiovascular de las personas con IC como el PARADIGM-HF y el PARAGON sobre sacubitrilo valsartán^{5,6}, el DAPA-HF y el DELIVER con dapagliflozina^{7,8} y los EMPULSE, EMPEROR-Reduced y EMPEROR-Preserved con empagliflozina⁹⁻¹¹. Se insistió en que no todos los sujetos con IC están recibiendo el tratamiento recomendado por las GPC: de hecho, la cifra no llega ni al 5 %. El tratamiento en el caso de IC con fracción de eyección reducida (FEr) debería incluir un fármaco de cada una de las siguientes cuatro familias:

- Inhibidores de la neprilisina y del receptor de la angiotensina (INRA)** o, en el caso de que el grupo farmacológico anterior no sea tolerado o esté contraindicado, los **inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona (iSRAA)**.
- Betabloqueantes (BB)**.
- ARM**.
- Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2)**.

La última novedad sobre el manejo de la IC con FEr también fue presentada en el reciente congreso de la AHA y se insistió en la necesidad de comenzar cuanto antes con cada fármaco de los cuatro grupos farmacológicos mencionados, proponiendo un inicio escalonado, pero que asegure que al mes el paciente reciba la dosis mínima eficaz de cada uno.

Al tiempo que se hablaba del tratamiento de la IC, se hizo referencia a su clasificación en función de la fracción de eyección (FE) del ventrículo izquierdo, a saber: FE preservada, levemente reducida, reducida y recuperada. La mayoría de los estudios realizados hasta la fecha han demostrado beneficios en IC con FE reducida. En el caso de aquellos con FE preservada (FEp), los ensayos no han demostrado los mismos beneficios, aunque el estudio EMPEROR-Preserved con empagliflozina¹⁰ sí ha señalado resultados favorables. También están en marcha otros trabajos con dapagliflozina referidos a esta FEp. Señalar también que dada la escasa evidencia en el tratamiento farmacológico para la IC con FEp, se ha propuesto reclasificar a estas personas en fenotipos basados principalmente en las comorbilidades.

Centrémonos ahora en la **obesidad**, la enfermedad crónica sobre la que pivotaron la mayoría de las sesiones y jornadas del congreso. Todos los expertos coincidieron en señalar que la **enfermedad crónica basada en la adiposidad (ABCD)** no se diagnostica adecuadamente. La adiposidad no se define por un índice de masa corporal (IMC) igual o superior a 30 kg/m², debe valorarse con el perímetro abdominal cuyo límite para el diagnóstico será 88 cm en mujeres y 102 cm en varones. Si solo atendemos al IMC caeremos en el infradiagnóstico. La obesidad implica adiposidad: aumento de grasa en el organismo, en todos los órganos, observándose EHGNA (cuando el depósito es en el hígado), miocardiopatía (si es en tejido cardíaco), aterosclerosis, etc. Asimismo, inducirá la resistencia a la insulina y mayor riesgo de DM, alteración del perfil lipídico, etc. Usar fármacos que disminuyan la adiposidad implicará prevenir estas alteraciones. El primer punto que tener en cuenta para tratar la obesidad adecuadamente es concienciar al clínico. El propio médico tiene que interiorizar que la obesidad es una enfermedad crónica más y se debe intervenir con todas las herramientas disponibles (cambios del estilo de vida, como una dieta adecuada y ejercicio físico, fármacos e intervenciones quirúrgicas). Los cambios del estilo de vida son muchas veces los grandes olvidados, no por el clínico, sino por el propio paciente. Ahora se aboga no ya por la recomendación de estas medidas en determinados colectivos de personas sino por su prescripción en firme. En este sentido se presentó un nuevo **algoritmo de estilos de vida**. Se habla de limitar el tiempo que la persona permanece sentada recomendando interrumpir

sesiones prolongadas de sedestación realizando cada 30 minutos breves caminatas lentas o ejercicios de resistencia. Recomiendan practicar al menos 150 minutos semanales de ejercicio físico de intensidad moderada o al menos 75 de actividad física intensa. Esta actividad se realizará, al menos en 3 días semanales, evitando más de 2 días consecutivos sin actividad. Además, se recomienda combinar los ejercicios aeróbicos con ejercicios de resistencia, flexibilidad y/o equilibrio como el yoga, que han demostrado mejorar la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa. Hacen mención también del número de pasos diarios que se deberían dar, puesto que muchas de las personas son usuarias de dispositivos electrónicos que les muestran estas cifras. Un aumento de 500 pasos al día puede disminuir la morbilidad CV y la mortalidad por todas las causas en un 9 %. También hablaron del sueño, tanto de su cantidad como de su calidad. Aconsejan dormir de forma constante e ininterrumpida entre 6 y 9 horas diarias ya que se influye negativamente en el control de la HbA1c con sesiones más largas o cortas. En cuanto a la calidad del sueño, hicieron referencia a algunas enfermedades como el síndrome de apnea e hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) y el de piernas inquietas, que impiden un sueño de calidad e implican peor control glucémico. Por eso hay que tratar también aquellas enfermedades que impidan una calidad adecuada del sueño. Pero no todo queda aquí. También hicieron alusión al cronotipo, es decir, a las variantes que adquieren los ritmos circadianos endógenos. Existen dos, el vespertino (acostarse y levantarse tarde), y el matutino (acostarse y levantarse pronto). De los dos, el cronotipo vespertino podría estar más relacionado con inactividad y peor control glucémico.

Si con las medidas no farmacológicas no se alcanzan los objetivos fijados, entran en juego los fármacos y la cirugía. Hasta hace poco tiempo, la cirugía se posicionaba como el tratamiento más efectivo para la obesidad cuando se asociaba a unos hábitos de vida saludables al vincularse con pérdidas de hasta el 20 % del peso inicial. Ningún otro tratamiento había alcanzado esas cifras. No obstante, en los últimos años han surgido moléculas, tales como los análogos del receptor del péptido similar al glucagón (arGLP-1) —dulaglutida y semaglutida—, y los análogos duales —combinación del polipéptido inhibidor gástrico, también conocido como péptido insulínotropo dependiente de la glucosa (GIP), y el arGLP-1—, representados por Tirzepatide. En este sentido, resultó de gran interés el trabajo titulado *Tirzepatide semanal en el tratamiento de la obesidad*¹², un ECA doble ciego en fase 3 en el que participaron personas ≥ 18 años con IMC ≥ 30 kg/m², o ≥ 27 kg/m² y al menos una complicación relacionada con el peso. Los criterios de exclusión fueron (a) estar diagnosticado previamente de DM, (b) haber desarrollado

un cambio de peso corporal mayor de 5 kg en los últimos 90 días, (c) cirugía previa como tratamiento de la obesidad o (d) tratamiento con fármacos que favorecen la pérdida de peso durante los 90 días previos. Los sujetos fueron aleatorizados según un régimen 1:1:1:1 a recibir tirzepatide subcutánea semanal a dosis de 5 mg, 10 mg o 15 mg o placebo. Además, estas personas recibían una intervención sobre el estilo de vida (alimentación saludable con una dieta que supusiera un déficit de 500 calorías diarias, y al menos 150 minutos de ejercicio físico semanal). El seguimiento fue de 72 semanas, que incluía un periodo de 20 semanas correspondiente al aumento de la dosis del fármaco; se empezó el estudio con tirzepatide 2,5 mg semanales y se escaló la dosis cada 4 semanas hasta alcanzar la posología fijada al inicio del estudio en función del grupo al que hubieran sido asignados. El objetivo principal del trabajo fue analizar el cambio en el porcentaje de peso entre el estado basal y el final. También se evaluó el porcentaje de personas que conseguían una pérdida de peso $\geq 5\%$ a la registrada basalmente. El peso corporal medio de las personas incluidas fue 104,8 kg. El 94,5 % tenían un IMC ≥ 30 kg/m². Al final del seguimiento, el cambio porcentual medio de peso fue desde el 15 al 21 % en función de la dosis de tirzepatide utilizada. Asimismo, el 85 % de las personas con la dosis más baja de tirzepatide perdieron al menos un 5 % del peso, llegando al 91 % aquellos con la dosis más alta. El fármaco fue seguro. Los casos de reacciones adversas notificadas que condicionaron la retirada del tratamiento fueron escasas (4,3 % de personas con la dosis de 5 mg de tirzepatide, 7,1 % con la de 10 mg, 6,2 % con la de 15 mg y 2,6 % del grupo de placebo) y se observaron en todos los grupos.

Concluimos, por tanto, que administrar dosis semanales de 5 mg, 10 mg y 15 mg de tirzepatide es una opción terapéutica interesante en personas con obesidad por asociarse a cambios sustanciales y significativos del peso. Podríamos decir que nos encontramos ante una nueva revolución en el tratamiento de la obesidad, pudiendo este novedoso tratamiento desbancar a la cirugía, por ser la terapia farmacológica una medida menos agresiva y por sus menores efectos indeseados.

En la ponencia titulada *¿Debería ser la obesidad el primer objetivo en el tratamiento de la DM2?* los protagonistas fueron el Dr. Timothy Garvey, el Dr. Ricardo Cohen, la Dra. Priya Sumithran y la Dra. Ivania Rizo. El primero habló de los cambios del estilo de vida y de que el descenso de al menos un 10 % del peso corporal implica beneficios sobre la HbA1c en las personas con DM2. La Dra. Rizo abordó el tema del tratamiento médico de la obesidad centrandó su sesión en los arGLP-1 y en los fármacos duales GIP/arGLP-1. Finalmente, el Dr. Cohen abordó el tema de la cirugía bariátrica.

Los cuatro expertos concluyeron con el multicentrismo como el quid del tratamiento de la DM2, subrayando el tratamiento de la adiposidad como un elemento esencial en este aspecto.

En los dos últimos días se difundió más infografía. Además de la ya mencionada sobre estilos de vida, se presentó otra de manera preliminar sobre *Manejo de la hiperglucemia en DM*. Esta documentación será oficialmente presentada en el congreso de la Asociación Europea del Estudio de Diabetes (EASD) que se celebrará en Estocolmo entre los días 19 y 23 de septiembre de 2022. La novedades con respecto a las previas son:

- a) La inclusión de un nuevo grupo farmacológico, los fármacos duales GIP/arGLP-1.
- b) La desaparición de un epígrafe que hacía referencia a la necesidad de prescribir, antes de insulina, un fármaco inyectable no insulínico.
- c) La adición de un apartado sobre el manejo de la adiposidad en el que se ordenan los antidiabéticos en función de su intensidad en la reducción de peso.
- d) Otro nuevo epígrafe que organiza los hipoglucemiantes según su intensidad para reducir la HbA1c.
- e) Una modificación del límite de la albuminuria. Hasta ahora se consideraba albuminuria cuando la UACR se encontraba por encima de 300 mg/g, mientras que en el nuevo se fijará el límite en 200 mg/g.

También se discutió sobre **novedades en la insulino terapia**, sobre insulinas semanales y las orales, sin eludir a las insulinas inteligentes. En cuanto a la insulina semanal, se considera una opción muy interesante porque permitiría disminuir el número de inyecciones semanales de los pacientes insulinizados mejorando también, muy probablemente, la adherencia terapéutica. Estas nuevas formulaciones permitirían simplificar tratamientos, volviéndose una opción de interés para personas que necesitan de un segundo para administrar el tratamiento, ya sea por problemas sensoriales, como mala agudeza visual, como por otros impedimentos. Actualmente hay dos ensayos en marcha con insulinas semanales, ambos en fase 3 y realizados con personas con DM1 y DM2 en combinación este último grupo con otros antidiabéticos no insulínicos (ADNI). El ensayo QWINT¹³ está analizando Insulina basal Fc o BIF, y el ONWARDS Insulina Icodec¹⁴. Ambos analizan la no inferioridad de la nueva insulina en eficacia y seguridad en comparación con dosis diarias de insulina glargina 100 U y degludec. Centrándonos en el ensayo QWINT, se ha observado que la insulina BIF no es inferior a degludec en los cambios de HbA1c y que los efectos adversos notificados son similares a los detectados con degludec. Por otro lado, el ensayo

ONWARDS, con insulina icodec, ha demostrado ser capaz de reducir las cifras de glucemia y tener un perfil de seguridad similar al observado en tratados con insulina glargina 100 U y degludec, no notificándose diferencias significativas en lo que a hipoglucemias se refiere.

La segunda novedad acerca de las insulinas es la insulina oral. Debido a sus características proteicas, no había sido posible comercializar una insulina oral capaz de sortear los jugos gástricos, ya que no alcanzaba entonces la mucosa intestinal, el lugar donde se debería absorber. Diseñar un sistema de protección necesario para que la enzima alcance la mucosa intestinal se había convertido en todo un reto. Para ello, se está desarrollando un estudio en fase 2, aleatorizado, doble ciego, paralelo y controlado con placebo que ha incluido a 180 personas con DM2 previamente tratadas con medidas higiénico-dietéticas y/o fármacos antidiabéticos en monoterapia o biterapia, siendo excluidas aquellas insulinizadas. Se pretendía que este estudio analizase la seguridad y eficacia de varias dosis

de insulina oral antes de acostarse en personas con DM2 mal controladas comparándolo con el tratamiento convencional. Los datos analizados fueron los valores nocturnos medios de glucemia. En el de placebo se observó que la media de glucosa en la MCG aumentó con respecto al valor inicial hasta 26,1 mg/dl siendo este aumento significativamente menor con insulina oral. Asimismo, se informó de un mejor perfil de seguridad de la insulina oral con menor tasa de efectos adversos e hipoglucemias. Se concluyó que, en este estudio de fase 2, el nuevo fármaco oral limitó el aumento de la glucemia nocturna, la glucemia de 24 horas y la HbA1c sin repercutir en un aumento de hipoglucemia o peores resultados en seguridad¹⁵.

Finalmente, una escueta mención a la **insulina inteligente**, una auténtica obra de ingeniería biomédica. Con estos dispositivos se liberaría una cantidad determinada de insulina en función de los niveles de glucemia que un sensor asociado a ella detecte en plasma. Una gran novedad que esperemos no tarde mucho en llegar a nuestras consultas y nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes | NEJ. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2110956?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed [Consultado el 1 de julio de 2022].
2. Finerenone and Cardiovascular Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051898> [Consultado el 1 de julio de 2022].
3. Butler J, Anker SD, Siddiqi TJ, Coats AJS, Dorigotti F, Filippatos G, et al. Patiromer for the management of hyperkalaemia in patients receiving renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors for heart failure: design and rationale of the DIAMOND trial. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(1):230-8.
4. Takkar C, Nassar T, Qunibi W. An evaluation of sodium zirconium cyclosilicate as a treatment option for hyperkalemia. *Expert Opin Pharmacother.* 2 de enero de 2021;22(1):19-28.
5. Seferovic JP, Claggett B, Seidemann SB, Seely EW, Packer M, Zile MR, et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* mayo de 2017;5(5):333-40.
6. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 24 de octubre de 2019;381(17):1609-20.
7. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martínez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 21 de noviembre de 2019;381(21):1995-2008.
8. Baseline Characteristics of Patients With HF With Mildly Reduced and Preserved Ejection Fraction [Internet]. Disponible en: <https://www.jacc.org/doi/epdf/10.1016/j.jchf.2021.11.006> [Consultado el 1 de julio de 2022].
9. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 8 de octubre de 2020;383(15):1413-24.
10. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 14 de octubre de 2021;385(16):1451-61.
11. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, Collins SP, Kosiborod M, Biegus J, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med.* marzo de 2022;28(3):568-74.

12. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity | NEJM. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2206038> [Consultado el 1 de julio de 2022].
13. Eli Lilly and Company. A Phase 2, Randomized, Open-Label Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of LY3209590 in Study Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Previously Treated With Basal Insulin. clinicaltrials.gov; 2021 feb. Report No.: NCT03736785. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03736785> [Consultado el 4 de julio de 2022].
14. Novo Nordisk A/S. An Investigational Trial Comparing the Efficacy and Safety of Once Weekly NNC0148-0287 C (Insulin 287) Versus Once Daily Insulin Glargine, Both in Combination With Metformin, With or Without DPP-4 Inhibitors, in Insulin naïve Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. clinicaltrials.gov; 2021 mar. Report No.: NCT03751657. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03751657> [Consultado el 4 de julio de 2022].
15. Oramed, Ltd. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Safety and Efficacy of Multiple Oral Bedtime Doses of ORMD-0801 in Adult Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Are Inadequately Controlled With Diet and Metformin. clinicaltrials.gov; 2019 oct. Report No.: NCT02496000. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02496000> [Consultado el 4 de julio de 2022].