

58ª reunión de la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) 2022

Fátima Victoria Villafañe Sanz

Médico residente de medicina familiar y comunitaria en Valladolid Oeste, Valladolid

RESUMEN

La 58ª reunión anual de la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD, del inglés *European Association for the Study of Diabetes*), se celebró entre los días 19 y 23 de septiembre, en un formato híbrido: presencial, en Estocolmo, y virtual. Reunió un número no desdeñable de congresistas llegados de diferentes puntos del mundo. Las sesiones tuvieron una gran aceptación del público y trataron aspectos biomoleculares, medicina de precisión e inteligencia artificial, prevención de la diabetes mellitus (DM) tanto tipo 1 (DM1) como tipo 2 (DM2), comorbilidades como la enfermedad cardiovascular (ECV), la enfermedad renal diabética (ERD), la nefropatía diabética (ND) y la retinopatía diabética (RD). Ocuparon un papel relevante la obesidad o enfermedad crónica basada en la adiposidad y la enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA), como ya ocurrió en otros congresos como el de la American Diabetes Association (ADA) o en la reunión del Grupo de Trabajo de Obesidad, Diabetes y Nutrición de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Igualmente se incluyeron sesiones acerca de nuevas tecnologías (NNTT) y DM, no solo dirigidas a personas con DM1 o DM autoinmunitaria latente del adulto (LADA, del inglés *Latent Autoimmune Diabetes in Adult*), sino también a aquellas con DM2 incluso no insulinizadas.

Palabras clave: obesidad, diabetes de inicio en la madurez de los jóvenes tipo 2, medicina de precisión, tratamiento antihiper glucemiante.

Keywords: obesity, Maturity-Onset Diabetes of the Young Type 2, precision medicine, antihyperglycemic treatment.

Comenzaré haciendo referencia a la prevención de la DM. Todos conocemos y ponemos en práctica en consulta medidas para prevenir la DM2: cambios del estilo de vida (EV) como aumentar el ejercicio físico, practicar una dieta adecuada e, incluso, en algunos casos, el uso de fármacos. Se ha demostrado que estas intervenciones favorecen la pérdida de peso, que ha evidenciado ser uno de los pilares más importantes en la prevención y el tratamiento de la DM2, especialmente en personas con sobrepeso y obesidad de manera que, a mayor pérdida ponderal, mejores resultados metabólicos. Pero lejos de ocuparnos solo de la DM2, también debemos prevenir la DM1, fundamentalmente para evitar la cetoacidosis diabética (CAD), dado que su forma de debut comporta un riesgo nada desdeñable de mortalidad a quienes la sufren. A este respecto la Dra. Annette-Gabriele Ziegler habló del estudio Fr1da¹, un estudio observacional de cohortes que se puso en marcha en

febrero de 2015 y cuya finalización se estima en abril de 2023 con el objetivo de analizar si el diagnóstico precoz de la DM1 es factible y previene la CAD. Para ello utiliza parámetros bioquímicos como los autoanticuerpos de los islotes pancreáticos (IAA, GADA, IA2A y/o ZnT8A). Al mismo tiempo hizo referencia a un estudio con teplizumab², un anticuerpo monoclonal anti-CD3 de administración intravenosa diaria que se ha visto implicado en el retraso de la aparición de DM1 en personas proclives, es decir, en quienes obtengan resultados positivos en dos o más autoanticuerpos relacionados con la DM1.

En cuanto al diagnóstico de la enfermedad, aunque conocemos los criterios diagnósticos del tipo más prevalente (la DM2), cabe destacar que hay otras clases (la DM1, la DM tipo LADA o la DM tipo MODY) cuya adecuada identificación desde el inicio es clave para abordar correctamente la

enfermedad utilizando las opciones terapéuticas más convenientes. Por ello, se deben determinar autoanticuerpos de los islotes (GAD e IA2), además del péptido C, no solo a quienes sospechemos de DM1, sino a aquellos diagnosticados de DM2 que hayan iniciado tratamiento hipoglucemiante oral, pero precisen precozmente insulino-terapia. En estos casos, si los autoanticuerpos mencionados fuesen positivos, se aconseja reclasificar a DM1 e iniciar el tratamiento correspondiente. Es necesario hacer aquí un inciso para reflexionar sobre la DM tipo MODY, una enfermedad autosómica dominante que suele pasar desapercibida, caracterizada por un defecto primario de células beta pancreáticas que se traduciría en un déficit en la secreción de insulina. A diferencia de la DM1, los autoanticuerpos relacionados con la DM son negativos. La sospecharemos en personas con normopeso y/o sin otros aspectos clínicos asociados a la DM2. Generalmente, la hiperglucemia que manifiestan no es muy elevada (entre 130 y 250 mg/dl). El tratamiento del que más se beneficiarían desde el inicio es la insulina. Solo con antidiabéticos no insulínicos el control metabólico no se alcanzará como se debiera. Por tanto, tenemos que conocer y sospechar la DM MODY para iniciar el tratamiento más adecuado desde el inicio y evitar así retrasar la consecución de objetivos metabólicos y las complicaciones micro y macrovasculares.

Una vez diagnosticadas, las personas con DM deben recibir un tratamiento y seguimiento. Existen numerosas opciones terapéuticas y en los últimos años hemos presenciado el nacimiento de algunas con grandes resultados, pero **¿todas las personas responden igual al tratamiento?** Claramente no. Cualquiera de nosotros atendemos a sujetos que, aun recibiendo un mismo fármaco, tienen una respuesta diferente. Para evitar estas divergencias y que todos puedan recibir desde el inicio los fármacos más acordes a sus características, aparece en escena la **medicina de precisión**. En la reunión de los Rising Stars, el Dr. John Dennis habló sobre su aplicación en la DM2: actualmente, para orientar a implementar un tratamiento u otro, se tienen en cuenta características clínicas muy generales como padecer ECV, ERC, IC, obesidad, etc., pero no existe una clasificación más específica en función del fenotipo³, por ejemplo. En su trabajo concluye que pronto tendremos la posibilidad de adaptar más los tratamientos según características clínicas y bioquímicas de cada persona, y en esto tiene también un papel importante el uso del *big data*.

No obstante, a la espera de nuevos avances, conviene seguir en la línea de evitar el glucocentrismo y promover el manejo del paciente desde un punto de vista multifactorial. Durante las jornadas del congreso se habló de antidiabéticos no insulínicos, como los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa

tipo 2 (iSGLT-2), los agonistas del receptor similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1), los fármacos duales, agonistas del receptor del polipéptido insulino-trópico (GIP) y del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1), representados por tirzepatida, y de otros nuevos como el fármaco LY3437943⁴, una combinación de GIP, arGLP-1 y agonista del receptor del glucagón (GGG), es decir, un fármaco triagonista dirigido especialmente a personas con DM2 y obesidad. Hay que destacar sobre el LY3437943 un ensayo clínico aleatorizado (ECA) en fase 2, de 12 semanas de duración con 72 participantes, que pretende analizar la seguridad, tolerabilidad y eficacia del fármaco en personas con DM2. Se analizaron diferentes dosis de este y se compararon con dulaglutida (DULA) y placebo. Se observaron reducciones de glicada de hasta el 1,9 % con la dosis intermedia del nuevo fármaco, siendo las reducciones observadas de placebo y DULA de 0,34 % y 0,96 %, respectivamente. En lo que respecta a la pérdida de peso, en comparación con placebo, esta trimolécula alcanza pérdidas de un 10 %. Igualmente se han percibido cambios favorables en lo que respecta a la presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD) y la frecuencia cardíaca (FC). Atendiendo a la seguridad, de manera global, no se vieron diferencias significativas en los efectos adversos del nuevo fármaco con respecto a placebo, aunque los síntomas gastrointestinales fueron más frecuentes. Por los buenos resultados obtenidos, se está desarrollando un estudio en fase 3 centrado en personas con obesidad y DM2, así como para cada uno de los grupos por separado. Veremos qué resultados nos ofrecen.

Otros antidiabéticos no insulínicos que ya tenemos disponibles y que cada vez demuestran nuevos beneficios son los arGLP-1, pues no solo obtenemos mejoras metabólicas sino también renales y hepáticas. Y aquí entra en escena la EHGNA⁵. Al respecto de estos fármacos, cabe destacar la conferencia en honor al Dr. Claude Bernard ofrecida por el Dr. Michael A. Nauck: habló de los GIP, arGLP-1 y del efecto incretina, de las ventajas de estas moléculas sobre el control glucémico y los eventos CV⁶, subrayando su efecto en el sistema nervioso central al demostrarse la presencia de receptores de GLP-1 en el hipotálamo y el tronco del encéfalo —que se manifiesta en inhibición del apetito— y en el tubo digestivo —donde ententece el vaciado gástrico. Por último, mencionar los efectos indeseados que recalzó el ponente, como la pancreatitis y las neoplasias, especialmente la pancreática.

Otros estudios con **arGLP-1** abordados fueron el análisis *post-hoc* conjunto de SUSTAIN 6 y PIONEER 6 que pretendía evaluar el efecto de semaglutida (SEMA) sobre los eventos adversos cardiovasculares mayores (o MACE, que incluye muerte de causa CV, infarto de miocardio no

mortal y accidente cerebrovascular no mortal) en todo el rango de función renal (filtrado por encima o igual a 60 ml/min/1,73 m², entre 45 y 60 ml/min/1,73m² y por debajo de 45 ml/min/1,73 m²) y la albuminuria (por debajo de 30 mg/g, entre 30 y 300 mg/g y por encima de 300 mg/g) de personas con DM2 y ECV⁷, buscando que el riesgo de MACE fuese mayor en aquellos con función renal más deteriorada. Se observó que SEMA reduce de forma consistente el riesgo de MACE en todos los subgrupos de filtrado renal y albuminuria. También se hizo referencia al estudio FLOW⁸, un ECA que analizó el efecto de SEMA vs. placebo en la progresión de la enfermedad renal en personas con DM2 y ERC; y al SOUL⁹, un ECA sobre resultados CV en personas con DM2 en el que el criterio de valoración (*endpoint*, en inglés) primario es el tiempo hasta el primer evento MACE. Los resultados de estos ensayos se esperan para 2024.

Sobre los **iSGLT-2**, fármacos inductores de glucosuria implicados en numerosos beneficios como mejoría metabólica, reducción de la mortalidad CV en personas con insuficiencia cardíaca (IC) en cualquier rango de fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), disminución de hospitalizaciones por IC, enlentecimiento de la pérdida de función renal, etc., podrían tener también un efecto sobre el metabolismo muscular esquelético al disminuir los aminoácidos que intervienen en el ciclo de Krebs condicionando cambios similares a los que se detectan en periodos de ayuno. Destaca la intervención del Dr. Paul Valensi, quien hizo referencia a los estudios EMPEROR-Preserved¹⁰, DELIVER¹¹, DAPA-HF¹², PROSPERO¹³, PARAGON-HF, etc. Mencionó el papel de los iSGLT-2 en la prevención de la DM2 especialmente en personas con prediabetes (PRED) al observarse concretamente este beneficio con dapagliflozina (DAPA). Según indicó, la PRED es una comorbilidad frecuente en IC que, además, se ha relacionado con mayor gravedad de esta enfermedad crónica y con peor pronóstico CV. Por ello, abogó por realizar la prueba de sobrecarga oral de glucosa a personas con IC sin DM conocida para detectar precozmente alteraciones del metabolismo hidrocarbonado con el objetivo de poner en marcha medidas terapéuticas que mejoren el pronóstico de estos sujetos.

Le llegó el momento a la **insulina**. Esta sección se inauguró con el debate sobre el uso de insulina en DM2, protagonizado por el Dr. Brice Wolffenbuttel de la Universidad de Groningen, a favor del uso de insulina, y el Dr. Apostolos Tsapas, en contra. El primero abordó la historia natural de la DM2: con los años de evolución, aumenta la resistencia a la insulina y la producción de glucagón por el hígado al tiempo que disminuye la producción endógena de insulina. Esta situación se traduciría en un aumento de la glucemia basal y posprandial. Por ello dice

que la insulina en personas con DM2 tiene un papel relevante sobre todo en aquellas con más años de evolución. No obstante comenta que se podría retrasar su inicio con la pérdida de peso, por ejemplo^{14,15}. El Dr. Tsapas, en cambio, hizo referencia a sus inconvenientes, como la ganancia ponderal, nada favorable en las personas que queremos que pierdan peso para alcanzar la remisión¹⁶. Es cierto que la mayoría de los sujetos con DM2 podrían requerir insulina para conseguir un control glucémico duradero, pero se han publicado estudios que desbancan esta idea. Entre ellos, se mencionó el estudio EDICT que compara la eficacia de iniciar un tratamiento combinado con metformina, pioglitazona y exenatida en personas con DM2 de nuevo diagnóstico vs. tratamiento secuencial basado en metformina a la que se asociará sulfonilurea e insulina. Así, en el grupo de personas no insulinizadas se objetivó una mejora de la sensibilidad de las células beta pancreáticas y las reducciones de glicada eran intensas y duraderas¹⁷. Algo similar se refleja en el trabajo de Abdul-Ghani *et al.*¹⁸ Sobre el coste, los estudios disponibles también se muestran en contra de la insulina. Por ejemplo, el trabajo de Bagepally *et al.*¹⁹ demostró que los ar-GLP-1 eran coste-efectivos en comparación con insulina, con un incremento neto del beneficio de 14.062,42 \$. Mencionó los beneficios CV de los antidiabéticos no insulínicos y otros tratamientos emergentes. En definitiva, concluye que el tratamiento sin insulina en personas con DM2 es posible si el uso de otros agentes hipoglucemiantes es adecuado.

Un inciso ahora sobre las nuevas tecnologías (NNTT) presentadas por el Dr. Giovanni Annuzzi. Habló del impacto del retraso de los bolos de insulina prandial sobre el control de glucosa en personas con DM1 que utilizan tecnologías avanzadas. Las NNTT en DM han implementado el control glucémico de personas con DM1, pero la consecución de objetivos en el periodo posprandial es aún mejorable. Para alcanzar esto último es necesario que las personas cumplan las recomendaciones de administración de bolos de insulina previos a la ingesta (conocer la técnica de raciones, cantidad y calidad de hidratos de carbono (HC), etc.). Calcular inadecuadamente los bolos de insulina puede ser una de las causas del mal control posprandial. En el trabajo de Cobry *et al.*²⁰ se demostró que un bolo de insulina rápida administrado 20 minutos antes de la comidas se relaciona con mejores resultados de glucemia posprandial que hacerlo justo antes de comer o 20 minutos después de iniciar la ingesta. Asimismo, el retraso de los bolos de insulina es frecuente en usuarios de las tecnologías en DM y se relacionan con un empeoramiento significativo del control glucémico²¹. Se insistió en que las personas de características similares a las del estudio prestaran atención no solo a contar los HC sino también al momento de administración de la insulina prandial. Continuando con las NNTT, el Dr. Tadej

Battelino, de la Universidad de Luibliana, presentó una comparación entre análogos de insulina glargina U300 e insulina degludec 100 en personas con DM1 que utilizan sistemas de monitorización continua de glucosa (MCG)²². Se ha observado que usuarios de glargina U300 y degludec 100 tienen perfiles glucémicos más estables y con menos hipoglucemias que aquellas que utilizan glargina U100. No existen ECA que comparan directamente el efecto en personas con DM1 de glargina U300 con degludec sobre el tiempo en rango (en inglés, TIR) de la MCG. Es por eso que justifica su trabajo²³, un ECA de 12 semanas de duración que pretendía demostrar, en adultos con DM1, la no inferioridad de glargina U300 vs. degludec en el control glucémico medido mediante el TIR y la variabilidad, utilizando MCG: se reveló la no inferioridad de glargina U300 en TIR y variabilidad glucémica sin diferencias significativas en número de hipoglucemias.

Por último, otra novedad en insulinas: las insulinas semanales, presentadas por el Dr. Juan Pablo Frías, de la Universidad de California. Su uso sería posible gracias a la pegilación o conjugación de la insulina a un polietilenglicol (PEG), por lo que esta incrementa. Están en desarrollo dos: la Basal Insulin Fc (BIF) de Lilly, con el programa QWINT en fase 3²⁴, y la insulina Icodec de Novo Nordisk, en fase 3 con el programa ONWARD²⁵. BIF combina una cadena única de insulina unida al dominio Fc de la inmunoglobulina (Ig) G2. Su vida media es de 17 días y su administración consigue un descenso significativo de la glucemia basal dependiente de la dosis alcanzando el punto mínimo entre el día 4 y 6 en personas con DM2. Al comparar BIF con insulina glargina, se observó que la primera mostraba fluctuaciones semanales que no superaron las fluctuaciones diarias de glargina. Se concluye que BIF podría conducir a un control glucémico óptimo. Sobre Icodec: tiene una vida media de 196 horas gracias a la unión reversible con albúmina²⁵. Su efecto hipoglucemiante en estado de equilibrio se alcanza después de 3-4 semanas de tratamiento y sus resultados son comparables con la insulina diaria con un considerable número menor de inyecciones mensuales. Podemos por tanto concluir que las insulinas semanales en desarrollo, tanto BIF como Icodec, están demostrando, tanto *in vitro* como *in vivo*, propiedades que permitirán su administración semanal gracias a la aplicación de técnicas moleculares.

En la línea del manejo de la hiperglucemia en personas con DM2 vale la pena mencionar la sesión de presentación del Consenso de la American Diabetes Association (ADA) y la European Association for the Study of Diabetes (EASD). Participaron integrantes de ambas sociedades, el Dr. Buse y el Dr. Gabbay, de la ADA, y la Dra. Davies y el Dr. del Prato de la EASD. En el consenso se habló de empoderar al paciente,

del autocuidado y de la educación diabetológica. La persona tiene que ubicarse en el centro de la atención y realizar un manejo integral de sus enfermedades. Se incidió en el control del peso y otros hábitos del EV, además de algunas recomendaciones intervencionistas con fármacos disponibles. Se aboga también por modificar los factores de RCV, por la protección cardiorrenal y el control de la glucemia.

Sobre los **EV**: se insistió en la importancia del sueño, no solo en cantidad, recomendando entre ocho y seis horas diarias, sino en calidad. Hizo referencia al cronotipo: los madrugadores han manifestado mejores resultados glucémicos que los nocturnos. Aconsejaron aumentar el número de pasos diarios habituales en cada persona, al menos, a 500 más porque esta medida disminuye el RCV entre un 2 y un 9 %. Se buscará limitar el tiempo que una persona permanece sentada recomendando levantarse y realizar pequeños paseos cada 30 minutos. Y respecto al ejercicio físico, las indicaciones fueron de tipo aeróbico, de intensidad elevada, al menos 150 minutos semanales, asociado con ejercicios de resistencia. Sobre los **fármacos**, la metformina continua como primera línea y puede asociarse desde el inicio a otros hipoglucemiantes que serán elegidos según las comorbilidades. De esta manera, a personas con enfermedad CV o alto riesgo CV se recomienda arGLP-1 o iSGLT-2, con beneficio CV demostrado; a aquellos con IC, iSGLT-2; y a quienes sufren enfermedad renal crónica (ERC), se debe considerar en primera línea un iSGLT-2 y, si no es posible por mala función renal o intolerancia, un arGLP-1. Se pensará en insulina ante hiperglucemia grave, descompensación aguda o sospecha de DM1. Y, si los pacientes insulinizados aún no tienen tratamiento con arGLP-1, se pueden asociar.

En cuanto a las comorbilidades en DM se hizo referencia a la **enfermedad renal crónica** (ERC), considerada la primera complicación de las personas con DM2. El descenso del FG y la albuminuria se relacionan con mayor riesgo de ECV. De hecho, cuando coexisten la esperanza de vida se reduce^{26,27}. Por eso es fundamental instaurar el tratamiento correspondiente para minimizarlas. Ya conocemos, por otros artículos publicados en esta revista, que iSGLT-2 y arGLP-1 han demostrado disminuir la mortalidad CV en personas con DM y enlentecer la pérdida de la función renal. Otros fármacos que están acaparando muchas miradas son los antagonistas selectivos de los mineralcorticoides, concretamente la finerenona. El Dr. Paul Valensi habló de su papel protector en la función renal y CV. Por su parte, el Dr. Oliver Schnell hizo referencia a los estudios FIGARO-DKD y FIDELIO-DKD^{28,29}, que examinan los efectos de la finerenona en personas con DM2 y ERC analizando los eventos renales y CV. También se refirió a FIDELITY³⁰, ECA que demostró que la finerenona

reducía significativamente el riesgo de eventos compuestos CV en comparación con quienes no la recibían, así como un aumento del tiempo para el desarrollo de ERC o muerte de causa renal³¹. Se advirtió igualmente un descenso de la PAS sin efectos sobre la esfera sexual. En lo que respecta a los efectos indeseados, se notificaron eventos de hiperpotasemia que no condujeron a un aumento de la mortalidad. Asimismo, cuando se usó este fármaco en combinación con arGLP-1 e iSGLT-2, se obtuvieron beneficios significativos en el filtrado glomerular (FG) estimado y en el cociente albúmina-creatinina (UACR). Finalmente, el Dr. Oliver Schnell hizo alusión al estudio FINEARTS-HF³² cuyo objetivo fue analizar el efecto de 40 mg de finerenona vs. placebo en la reducción de la muerte de causa CV y de los eventos de IC (incluyendo ingresos por IC y asistencia a urgencias por IC) en personas con IC con FEVI \geq 40 %. También se analizó la calidad de vida, cambios de la función renal y la tolerancia al tratamiento.

La segunda de las comorbilidades que enumeraron fue la **enfermedad por hígado graso no alcohólico** (EHGNA). Se presentó un estudio publicado por Dae-Jeong Koo *et al.*³³ que relacionó la hiperfiltración renal con un mayor riesgo de EHGNA y fibrosis hepática, proponiendo a su vez que la hiperfiltración renal podría utilizarse como marcador para predecir el desarrollo de EHGNA. También se discutió el trabajo de Giliola Calori *et al.*³⁴, que relacionó el índice de grasa hepática (FLI, del inglés *fatty liver index*) con la mortalidad por todas las causas con independencia de si los sujetos tenían o no DM, alteración del metabolismo de los HC o síndrome metabólico (SM). Concluyó diciendo que el uso de fármacos que actúen sobre la adiposidad podría beneficiar la EHGNA y prevenir la fibrosis hepática y el hepatocarcinoma.

Tercera comorbilidad considerada y no por ello menos importante: la **obesidad o enfermedad crónica basada en la adiposidad** (por sus siglas en inglés, ABCD). Existe un relativamente amplio arsenal terapéutico para el tratamiento de la obesidad, aunque los profesionales no lo utilizamos como se debiera. Las investigaciones actuales están dirigiéndose a estudiar fármacos que aumenten la saciedad y disminuyan la sensación de hambre. El estudio SURMOUNT³⁵ fue mencionado por Dr. Carel Le Roux. En él se analizó tirzepatida, un fármaco dual GIP/GLP-1 que ha demostrado reducciones significativas de peso en comparación con placebo y otros fármacos como la dulaglutida (DULA). Mencionó los diferentes subestudios: el SURMOUNT-1³⁶ para personas con obesidad (cuyo objetivo era demostrar que 10 mg de tirzepatida semanal era superior a placebo en el porcentaje de cambio de peso y de personas que logran una reducción $>$ 5 %³⁶ después de 72 semanas de tratamiento), el SURMOUNT 2³⁷, para

personas con obesidad y DM2; el SURMOUNT 3³⁸, para personas con obesidad después de una intervención intensiva sobre cambios del estilo de vida; el SURMOUNT 4³⁹, para el mantenimiento del peso; el TREASURE-CKD⁴⁰, para personas con sobrepeso u obesidad además de ERC con o sin DM2; el SURMOUNT-OSA⁴¹ para analizar el efecto y seguridad de tirzepatida en personas con síndrome de apnea e hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) que no puedan o que rechacen un tratamiento con presión positiva en vías aéreas en comparación con quienes lo reciben; y SURMOUNT-MMO⁴², para analizar el efecto de tirzepatida sobre la morbimortalidad en personas con obesidad sin DM. Estos tres últimos estudios se han puesto en marcha este año.

Cuarta dolencia relacionada con la diabetes digna de mención: la **neuropatía diabética** y la úlcera en el pie diabético; esta última indicadora de mal pronóstico en personas con DM. Una de las opciones terapéuticas de esta anomalía es la cirugía, que pretende ajustar la mecánica del pie descargando la región ulcerada. No obstante, antes del tratamiento quirúrgico existen otras intervenciones conservadoras, como es la aplicación de clorhidrato de esmolol tópico. El Dr. Ashu Rastogi presentó el que se considera primer ECA en fase 3 con este fármaco: el trabajo buscaba analizar la eficacia de esmolol en el tratamiento del pie diabético y concluyó que el citado gel tópico, asociado al tratamiento habitual (desbridamiento, cura húmeda, descarga con plantillas y calzado adecuado), es seguro y eficaz para el manejo de las úlceras de pie diabético al inducir la producción de óxido nítrico, movilizar los progenitores endoteliales y la migración de fibroblastos acelerando así el proceso de cicatrización. Otras de las complicaciones de la neuropatía diabética es el *pie de Charcot*, una deformidad y degeneración de las articulaciones del pie (luxaciones, fracturas, inestabilidad e incluso de ulceraciones). Los principales factores de riesgo identificados para desarrollarlo son: el tiempo de evolución de la DM, las cifras elevadas de hemoglobina glicosilada (HbA1c), las complicaciones microangiopáticas preexistentes, el índice de masa corporal (IMC) elevado, la osteoporosis y la enfermedad vascular periférica. Identificar estos factores de riesgo podría ayudar a poner en marcha mecanismos modificadores que reduzcan su prevalencia.

Por último, se habló sobre la remisión de la DM2: ¿es posible? La Dra. Amy Rothberg de la Universidad de Michigan (EE. UU.) introdujo los criterios de remisión de DM2 publicados por el consenso de la ADA: cifras de HbA1c menores de 6,5 % alcanzadas espontáneamente o después de una intervención y que persisten más de tres meses en ausencia de tratamiento hipoglucemiante. También se puede considerar remisión cuando el paciente esté en tratamiento con iSGLT-2,

arGLP-1 o MET siempre que su indicación sea diferente a la del control metabólico. Para conseguir la remisión es necesario un tratamiento precoz con insulina, intervenciones sobre los EV que ayuden a conseguir pérdidas de peso importantes, el uso de otros fármacos, como MET, arGLP-1, agonistas duales e iSGLT-2, que proporcionan destacadas pérdidas de peso y la cirugía bariátrica, destacando el beneficio del bypass gástrico frente a otras técnicas⁴³. Comparó la pérdida de peso alcanzada por la cirugía con la lograda por los nuevos fármacos, observando además grandes beneficios con estos, especialmente con tirzepatida. Continuó el Dr. Michael Lean de

la Universidad de Glasgow, Escocia, que enfatizó la pérdida de peso, independientemente de cómo se logre. Pérdidas de más de 15 kg serían las deseadas para conseguir la remisión en personas europeas con DM. Para afirmar lo comentado hizo hincapié en los estudios DIRECT⁴⁴, DIADEM-1⁴⁵ y STANDBY⁴⁶.

Ahora bien... una vez alcanzada la remisión, ¿qué hacemos? Se aboga por mantener el mayor tiempo posible los cambios del EV y la pérdida o mantenimiento del peso.

BIBLIOGRAFÍA

- Ziegler AG. Fr1da-/Fr1da-Plus-Study in Bavaria: Early Detection for Early Care of Type 1 Diabetes [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2022 mar [citado 13 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04039945>
- Teplizumab FDA Approval Status [Internet]. *Drugs.com*. [citado 16 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.drugs.com/history/teplizumab.html>
- Dennis JM. Precision Medicine in Type 2 Diabetes: Using Individualized Prediction Models to Optimize Selection of Treatment. *Diabetes*. 2020;69(10):2075-85.
- Eli Lilly and Company. A Multiple-Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of LY3437943 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 ene [citado 13 de octubre de 2022]. Report No.: NCT04143802. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04143802>
- Puri P. I. Semaglutide: A New Kid on the Block for Nonalcoholic Steatohepatitis, but a Long Way to Go for India: Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratziu V, Sanyal AJ, Sejling AS, Harrison SA; NN9931-4296 Investigators. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2021 Mar 25;384:1113-1124. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028395>. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33185364. *J Clin Exp Hepatol*. 2021;11(4):501-2.
- Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, Branch KRH, Prato SD, Khurmi NS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(10):653-62.
- GLP-1RA consistently reduces risk of MACE across kidney function subgroups [Internet]. PACE-CME. [citado 16 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://pace-cme.org/2022/09/21/glp-1ra-consistently-reduces-risk-of-mace-across-kidney-function-subgroups/>
- Novo Nordisk A/S. Effect of Semaglutide Versus Placebo on the Progression of Renal Impairment in Subjects With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2022 ene [citado 13 de octubre de 2022]. Report No.: NCT03819153. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03819153>
- Novo Nordisk A/S. Semaglutide Cardiovascular Outcomes Trial in Patients With Type 2 Diabetes [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2022 mar [citado 13 de octubre de 2022]. Report No.: NCT03914326. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03914326>
- 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*. 2021;385(16):1451-61.
- Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2022;387(12):1089-98.
- 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*. 2019;381(21):1995-2008.
- MD M di P. PROspective Multicentre Study to Identify Diagnostic Key PERfOrmance Indicators in Upper GI Endoscopy (PROSPERO) [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 abr [citado 20 de octubre de 2022]. Report No.: NCT04843397. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04843397>
- Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(6):503-15.
- Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, et al. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(14):1414-25.

16. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *The Lancet*. 2018;391(10120):541-51.
17. Abdul-Ghani M, Puckett C, Adams J, Khattab A, Baskoy G, Cersosimo E, et al. Durability of Triple Combination Therapy Versus Stepwise Addition Therapy in Patients With New-Onset T2DM: 3-Year Follow-up of EDICT. *Diabetes Care*. 2020;44(2):433-9.
18. Abdul-Ghani M, Migahid O, Megahed A, DeFronzo RA, Al-Ozairi E, Jayyousi A. Combination therapy with pioglitazone/exenatide improves beta-cell function and produces superior glycaemic control compared with basal/bolus insulin in poorly controlled type 2 diabetes: A 3-year follow-up of the Qatar study. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(12):2287-94.
19. Bagepally BS, Chaikledkaew U, Gurav YK, Anothaisintawee T, Youngkong S, Chaiyakunapruk N, et al. Glucagon-like peptide 1 agonists for treatment of patients with type 2 diabetes who fail metformin monotherapy: systematic review and meta-analysis of economic evaluation studies. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):e001020.
20. Cobry E, McFann K, Messer L, Gage V, VanderWel B, Horton L, et al. Timing of Meal Insulin Boluses to Achieve Optimal Postprandial Glycemic Control in Patients with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2010;12(3):173-7.
21. 58th EASD Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes: Stockholm, Sweden, 19 - 23 September 2022. *Diabetologia*. 2022;65(S1):1-469.
22. Battelino T, Bosnyak Z, Danne T, Mukherjee B, Edelman S, Pilorget V, et al. InRange: Comparison of the Second-Generation Basal Insulin Analogues Glargine 300 U/mL and Degludec 100 U/mL in Persons with Type 1 Diabetes Using Continuous Glucose Monitoring—Study Design. *Diabetes Ther*. 2020;11(4):1017-27.
23. Battelino T, Bosnyak Z, Danne T, Mukherjee B, Edelman S, Pilorget V, et al. InRange: Comparison of the Second-Generation Basal Insulin Analogues Glargine 300 U/mL and Degludec 100 U/mL in Persons with Type 1 Diabetes Using Continuous Glucose Monitoring-Study Design. *Diabetes Ther Res Treat Educ Diabetes Relat Disord*. 2020;11(4):1017-27.
24. Moyers JS, Hansen RJ, Day JW, Dickinson CD, Zhang C, Kahl SD, et al. Preclinical Characterization of Once Weekly Basal Insulin Fc (BIF). *J Endocr Soc*. 2021;5(Suppl 1):A442.
25. Nishimura E, Pridal L, Glendorf T, Hansen BF, Hubálek F, Kjeldsen T, et al. Molecular and pharmacological characterization of insulin icodec: a new basal insulin analog designed for once-weekly dosing. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021;9(1):e002301.
26. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, Willeit P, Butterworth AS, et al. Association of Cardiometabolic Multimorbidity With Mortality. *JAMA*. 2015; 314(1):52-60.
27. Wen CP, Chang CH, Tsai MK, Lee JH, Lu PJ, Tsai SP, et al. Diabetes with early kidney involvement may shorten life expectancy by 16 years. *Kidney Int*. 2017;92(2):388-96.
28. Ruilope LM, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Filippatos G, Nowack C, et al. Design and Baseline Characteristics of the Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality and Morbidity in Diabetic Kidney Disease Trial. *Am J Nephrol*. 2019;50(5):345-56.
29. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Nowack C, et al. Design and Baseline Characteristics of the Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease Trial. *Am J Nephrol*. 2019;50(5):333-44.
30. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J*. 2022;43(6):474-84.
31. Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G, Bauersachs J, Haller H, Wada T, et al. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. *Eur Heart J*. 2021;42(2):152-61.
32. Bayer. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Finerenone on Morbidity and Mortality in Participants With Heart Failure (NYHA II-IV) and Left Ventricular Ejection Fraction \geq 40% (LVEF \geq 40%) [Internet]. [clinicaltrials.gov; 2022 oct \[citado 20 de octubre de 2022\]](https://clinicaltrials.gov/2022/oct/citad020). Report No.: NCT04435626. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04435626>
33. Koo DJ, Lee MY, Jung I, Moon SJ, Kwon H, Rhee EJ, et al. Increased Risk of NAFLD in Adults with Glomerular Hyperfiltration: An 8-Year Cohort Study Based on 147,162 Koreans. *J Pers Med*. 2022;12(7):1142.
34. Calori G, Lattuada G, Ragogna F, Garancini MP, Crosignani P, Villa M, et al. Fatty liver index and mortality: The cremona study in the 15th year of follow-up. *Hepatology*. 2011;54(1):145-52.
35. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 2022;387(3):205-16.
36. Eli Lilly and Company. Efficacy and Safety of Tirzepatide Once Weekly in Participants Without Type 2 Diabetes Who Have Obesity or Are Overweight With Weight-Related Comorbidities: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (SURMOUNT-1) [Internet]. [clinicaltrials.gov; 2022 abr \[citado 20 de octubre de 2022\]](https://clinicaltrials.gov/2022/abr/citad020). Report No.: NCT04184622. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04184622>
37. Eli Lilly and Company. Efficacy and Safety of Tirzepatide Once Weekly in Participants With Type 2 Diabetes Who Have Obesity or Are Overweight: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (SURMOUNT-2) [Internet]. [clinicaltrials.gov; 2022 abr \[citado 20 de octubre de 2022\]](https://clinicaltrials.gov/2022/abr/citad020). Report No.: NCT04657003. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04657003>
38. Eli Lilly and Company. Efficacy and Safety of Tirzepatide Once Weekly Versus Placebo After an Intensive Lifestyle Program in Participants Without Type 2 Diabetes Who Have Obesity or Are Overweight With Weight-Related Comorbidities: A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Trial (SURMOUNT-3) [Internet]. [clinicaltrials.gov; 2022 mar \[citado 20 de octubre de 2022\]](https://clinicaltrials.gov/2022/mar/citad020). Report No.: NCT04657016. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04657016>

39. Eli Lilly and Company. Efficacy and Safety of Tirzepatide Once Weekly Versus Placebo for Maintenance of Weight Loss in Participants Without Type 2 Diabetes Who Have Obesity or Are Overweight With Weight-Related Comorbidities: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (SURMOUNT-4) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 oct [citado 20 de octubre de 2022]. Report No.: NCT04660643. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04660643>
40. Eli Lilly and Company. Tirzepatide Study of Renal Function in People With Overweight or Obesity and Chronic Kidney Disease With or Without Type 2 Diabetes: Focus on Kidney Hypoxia in Relation to Fatty Kidney Disease Using Multiparametric Magnetic Resonance Imaging [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 oct [citado 20 de octubre de 2022]. Report No.: NCT05536804. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05536804>
41. Eli Lilly and Company. A Master Protocol to Investigate the Efficacy and Safety of Tirzepatide Once Weekly in Participants Who Have Obstructive Sleep Apnea and Obesity: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 oct [citado 20 de octubre de 2022]. Report No.: NCT05412004. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05412004>
42. Eli Lilly and Company. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Effect of Tirzepatide on the Reduction of Morbidity and Mortality in Adults With Obesity [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 oct [citado 20 de octubre de 2022]. Report No.: NCT05556512. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05556512>
43. Murphy R, Plank LD, Clarke MG, Evennett NJ, Tan J, Kim DDW, et al. Effect of Banded Roux-en-Y Gastric Bypass Versus Sleeve Gastrectomy on Diabetes Remission at 5 Years Among Patients With Obesity and Type 2 Diabetes: A Blinded Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*. 2022;45(7):1503-11.
44. Leslie WS, Ford I, Sattar N, Hollingsworth KG, Adamson A, Sniehotta FF, et al. The Diabetes Remission Clinical Trial (DiRECT): protocol for a cluster randomised trial. *BMC Fam Pract*. 2016;17(1):20.
45. Taheri S, Chagoury O, Zaghoul H, Elhadad S, Ahmed SH, Omar O, et al. Diabetes Intervention Accentuating Diet and Enhancing Metabolism (DIADEM-I): a randomised controlled trial to examine the impact of an intensive lifestyle intervention consisting of a low-energy diet and physical activity on body weight and metabolism in early type 2 diabetes mellitus: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2018;19(1):284.
46. South Asia Diabetes remission feasibility study (STANDBY) [Internet]. Health Research Authority. [citado 29 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.hra.nhs.uk/planning-and-improving-research/application-summaries/research-summaries/south-asian-diabetes-remission-feasibility-study-standby/>