

Aspectos destacados del Congreso de American Diabetes Association (ADA) 2023

Carlos Hernández Teixidó

Especialista MFyC del Centro de Salud Calamonte, Badajoz

RESUMEN

El pasado mes de junio se celebró en San Diego, Estados Unidos, la 83ª edición del congreso anual de la American Diabetes Association (ADA) de forma presencial y con la posibilidad de acceso en *streaming*. El congreso dio cabida a más de 190 sesiones y más de 2.000 comunicaciones originales a lo largo de cuatro días completos. Aunque la temática de las sesiones fue variada, los resultados que más llamaron la atención a los asistentes fueron los relacionados con fármacos para el tratamiento de la diabetes. Entre las sesiones más importantes destacan los resultados de retatrutida, la comparación de la insulina semanal con la insulina diaria, varias comunicaciones sobre los análogos del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (aGLP1) a altas dosis, o la comparativa de tirzepatida con insulina prandial. A continuación, ofrecemos una breve selección de las intervenciones más destacadas del congreso.

Palabras clave: congreso, diabetes mellitus, Asociación Americana de Diabetes.

Keywords: congress, diabetes mellitus, American Diabetes Association.

RETATRUTIDA, EL PRIMER TRIAGONISTA (GLP-1/GIP/GLUCAGÓN)

Se presentaron los resultados del ensayo en fase dos sobre retatrutida, el primer agonista del receptor de triple hormona o triagonista del péptido similar al glucagón tipo 1/ polipéptido inhibidor gástrico/glucagón (GLP-1/GIP/glucagón) para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). La sesión *Retatrutide, a Novel GIP/GLP-1/Glucagon Receptor Triagonist-Obesity, NAFLD, and T2D Phase 2 Trial Results*¹ fue dirigida por los Dres. Kaplan y Tschöp. Los datos publicados hasta ahora corresponden al estudio en obesidad² y, aunque en la sesión se expusieron datos sobre el control glucémico o su uso en personas con hígado graso no alcohólico, nos centraremos en el primer punto.

Se trata de un ensayo doble ciego que compara el uso de retatrutida inyectable en dosis de 1, 4, 8 y 12 mg semanales con placebo en 338 personas con obesidad o con un índice de masa corporal (IMC) superior a 27 kg/m² que además presentaran hipertensión arterial, dislipemia o enfermedades cardiovasculares previas. El objetivo principal del estudio fue la valoración del peso tras 24 y 48 semanas.

En la semana 24 de seguimiento, el grupo de personas con dosis de 8 y 12 mg semanales, obtuvo disminuciones en el peso del 17,5 % y del 17,9 %. Las pérdidas siguieron aumentando al menos hasta la semana 48, donde la pérdida fue del 23,9 % y 24,2 %, respectivamente. Esto supuso una pérdida media de 26 kg para la dosis de 12 mg semanales en menos de un año de seguimiento.

Cabe destacar que parece no existir, en este caso, la figura del “no respondedor”, encontrando pérdidas de más del 5 % en la totalidad de los pacientes que emplearon retatrutida en dosis de 12 mg. Además, el 93 % de los pacientes perdió más de un 10 % de peso corporal; un 83 %, el 15 % y un 63 %, más del 20 % de peso. La ponente, la Dra. Jastreboof, de la Universidad de Yale, comparaba estos resultados con los obtenidos mediante cirugía metabólica.¹

La pérdida de peso obtenida con retatrutida fue mayor cuanto mayor era el peso inicial del paciente, obteniéndose una pérdida media a las 48 semanas del 26,5 % de peso en personas con un IMC mayor de 35 kg/m².²

Los efectos adversos más frecuentes fueron, como ocurre con los aGLP-1, los gastrointestinales, siendo las náuseas el más recurrente (45 % para las dosis más altas del fármaco).

TERAPIA COMBINADA DE INICIO VS. TERAPIA SECUENCIAL PARA EL TRATAMIENTO DE LA DM2

Es habitual que existan dudas sobre si se debe iniciar el tratamiento farmacológico de la DM2 con fármacos de manera secuencial o con varios fármacos a la vez. Esta cuestión fue debatida por dos grandes figuras de la diabetología en la sesión *Are Two Better than One? Initial Combination Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus*. El Dr. De Fronzo, jefe de la división de diabetes de la Universidad de Texas Health de San Antonio, fue el encargado de posicionarse a favor de la terapia combinada. Por el contrario, el Dr. Nathan, director del Clinical Research Center y del Diabetes Center de Massachusetts General Hospital, Boston, defendía la terapia secuencial.³

El posicionamiento del Dr. De Fronzo fue argumentar el inicio de varios fármacos a la vez con el fin de evitar el agotamiento de la célula β pancreática y de prevenir las complicaciones cardiorrenometabólicas de la enfermedad. Para ello, propone incluso el uso de una cuádruple terapia (aGLP-1 + inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) + pioglitazona + metformina)³, copando así todas las vías posibles en su famoso “octeto ominoso”.⁴

Se apoyó en estudios como GRADE⁵, VERIFY⁶ o DURATION-8⁷, pero el más interesante quizá fue el estudio EDICT⁸ en el que el porcentaje de pacientes que alcanzaron una hemoglobina glicosilada (HbA1c) inferior a 6,5 % a los dos años fue superior en el grupo que empleó metformina, pioglitazona y exenatida de inicio frente a una terapia secuencial con metformina, glipizida e insulina glargina (HbA1c 5,95 % vs. 6,5 %, $p < 0,001$). Además, en el grupo combinado se observó una reducción del riesgo de hipoglucemia frente al secuencial (75 veces menos) y una pérdida de peso frente a un aumento en el segundo grupo.

En contraposición, el Dr. Nathan comenzó exponiendo que los principales algoritmos de manejo de hiperglucemia en personas con DM2, como el presentado en el consenso ADA/EASD⁹, abogan por el manejo secuencial siempre que el paciente esté en prevención primaria o no sea un paciente de muy alto riesgo cardiovascular, donde sería mandatorio el uso de fármacos modificadores de enfermedad.

La tesis secuencial fue fundamentada en dos grandes puntos principalmente. El primero de ellos es el coste. Una terapia

triple o cuádruple de inicio puede llegar a ser hasta 15 veces más costosa que una terapia secuencial⁸. El segundo punto fue la falta de evidencia sobre el mantenimiento de las mejoras obtenidas en estudios que ponen la terapia combinada por encima de la secuencial. Como se vio en el estudio VERIFY⁶, esas diferencias se reducen con el tiempo, y los estudios en los que no ocurría, como el EDICT⁸, son estudios pequeños y con baja evidencia por ser de corta duración y tener muchos abandonos.

Una sesión muy interesante, con dos puntos de vista muy diferentes y verdaderamente de actualidad, pero sin un claro “vencedor”. Será necesaria más evidencia para arrojar luz sobre la cuestión.

COMPARACIÓN ENTRE TIRZEPATIDA E INSULINA LISPRO COMO INTENSIFICACIÓN DE INSULINA BASAL (ESTUDIO SURPASS-6)

Entre las más de 2.000 comunicaciones orales presentadas en el congreso, cabe destacar la presentada por el Dr. Rosenstock, de Velocity Clinical Research en Medical City de Dallas sobre los datos preliminares del SURPASS-6, que comparó el uso de tirzepatida (aGLP-1/GIP) con el de insulina lispro añadida a pacientes con un mal control glucémico y que estuvieran tratados con insulina glargina.¹⁰

Para ello, los autores llevaron a cabo un ensayo clínico sobre más de 1.400 pacientes con DM2 que estaban en tratamiento con insulina glargina y presentaban un mal control glucémico (HbA1c media 8,8 %). Un grupo fue intensificado con tirzepatida semanal (dosis 5, 10 y 15 mg) y el otro con insulina lispro en terapia basal-bolo. El objetivo principal del estudio fue la valoración del cambio de HbA1c a las 52 semanas de seguimiento.

El grupo tratado con tirzepatida obtuvo una mejora de la HbA1c a las 52 semanas de $-2,26\%$ frente a $-1,16\%$ del grupo con insulina lispro. El primer grupo finalizó el estudio con una HbA1c media de 6,5 % frente al segundo que terminó en 7,6 %. La separación de ambas curvas se hizo consistente desde la cuarta semana de seguimiento, obteniendo una meseta en la semana 20.

Igualmente, los usuarios con tirzepatida precisaron, de media, menos cantidad de insulina glargina que los de bolo-basal (13 vs. 42 UI). Un 19 % de los pacientes que fueron aleatorizados con tirzepatida 15 mg semanales pudieron abandonar la pauta insulínica manteniéndose solo con tirzepatida y los antidiabéticos no insulínicos previos.

En cuanto a la consecución de cifras de HbA1c inferiores a 6,5%, el grupo de tirzepatida lo alcanzó en un 60% de los casos, frente al 22,1% del grupo bolo-basal. En valores más ambiciosos, el 30,8% de los pacientes con tirzepatida 15 mg obtuvo cifras inferiores a 5,7% frente al 2,3% del grupo con insulina lispro.

Como cabría esperar, el grupo de tirzepatida perdió de media 10 kg durante el año de seguimiento y el grupo de insulina lispro aumentó 4 kg. El riesgo de hipoglucemia fue diez veces menor en el grupo que intensificó con tirzepatida.

En conclusión, tirzepatida ofreció una mejora en el control glucémico, una disminución en las unidades de insulina empleadas, una reducción en el peso y menor riesgo de hipoglucemia.

¿Será el final de la pauta bolo-basal en personas con DM2? Saque usted mismo sus conclusiones.

BENEFICIOS DE LA ADICIÓN DE CAGRILINTIDA A SEMAGLUTIDA EN EL MANEJO DE LA DM2

El simposio ofrecido por el Dr. Frías, bajo el título *Efficacy and Safety of Coadministered s.c. Semaglutide and s.c. Cagrilintide in Type 2 Diabetes*¹¹ ofreció los datos de la comparación de semaglutida subcutánea (sc) frente a la administración conjunta de semaglutida sc y cagrilintida sc (análogo de la amilina de acción prolongada) —en adelante llamado grupo CagriSEMA—.

El objetivo principal del estudio fue la comparación de la HbA1c en ambos grupos con personas diagnosticadas de DM2 que estuvieran en tratamiento con metformina, con o sin un iSGLT-2 y que tuvieran mal control glucémico. Para ello, se aleatorizaron 92 pacientes en tres grupos. El primero fue intensificado con semaglutida sc 2,4 mg, el segundo con cagrilintida sc 2,4 mg y el tercero con CagriSEMA sc 2,4 mg + 2,4 mg.

Tras 32 semanas de seguimiento, el grupo de cagrilintida sc obtuvo una disminución en la HbA1c de 0,9%, el grupo de semaglutida sc de 1,8% y el grupo CagriSEMA sc de 2,2%. Las mejoras glucémicas fueron similares en el grupo de CagriSEMA y de semaglutida hasta la semana 20 de seguimiento. Los porcentajes de participantes que alcanzaron los objetivos de HbA1c inferior a 7,0 y 6,5% fueron 89,3 y 75% (CagriSEMA), 69 y 48,3% (semaglutida), y 33,3 y 16,7% (cagrilintida), respectivamente.¹¹

Las diferencias sustanciales llegaron en el análisis del peso a las 32 semanas. El grupo CagriSEMA obtuvo una disminución de -15,6 kg de media frente al grupo de semaglutida que obtuvo -5,1 kg y el grupo cagrilintida -8,1kg. Más de la mitad de los pacientes con la combinación farmacológica alcanzó pérdidas de más del 15% del peso corporal.

En conclusión, la combinación semaglutida y cagrilintida mejora el control glucémico y el peso corporal frente a semaglutida y cagrilintida.

INSULINA SEMANAL VS. INSULINA DIARIA

La llegada de fármacos que simplifiquen las pautas conocidas suele ser beneficioso para el paciente siempre que mantenga o mejore los objetivos del fármaco previo. Esto es lo que se expuso en la sesión impartida por el Dr. Rosenstock bajo el título *Improved A1C and TIR with Once-Weekly Insulin Icodec vs. Insulin Glargine U100 in Insulin-Naïve T2D-ONWARDS 1*.¹²

Se evaluó, por tanto, la eficacia y seguridad de la insulina semanal icodec frente a la insulina glargina U100 en personas con DM2, una HbA1c entre 7 y 11% y sin tratamiento previo con insulina, tras 78 semanas.^{12,13}

El grupo de personas con insulina icodec presentó una disminución de la HbA1c superior al grupo tratado con glargina U100. El primero pasó de 8,5 a 6,93% en año y medio (-1,55%), y el segundo de 8,44 a 7,12% (-1,35 puntos).^{12,13}

Igualmente, el tiempo en rango (TIR) en el grupo con la insulina semanal fue superior que con insulina basal. Los del primero pasaron un 71,9% de tiempo entre 70 y 180 mg/dl, y el grupo con glargina un 66,9%. La diferencia fue de 4,27 puntos (IC del 95% 1,92-6,62), confirmando así la superioridad estadística.¹³

No hubo diferencias significativas en la dosis semanal media de insulina o en el peso corporal. Las tasas de hipoglucemia de nivel 2 y 3, fueron bajas en ambos grupos, con tasas numéricamente más altas para insulina icodec (0,3 vs. 0,16 eventos por persona-año).¹³

Por tanto, la insulina semanal icodec parece ofrecer un control glucémico significativamente mejor que la insulina glargina U100, sin variaciones en el peso, y con una tasa baja de hipoglucemias.^{12,13}

BIBLIOGRAFÍA

1. Kaplan L, D'Alessio D, Jastreboff A, Sanyal A, Rosenstock J. Retatrutide (LY3437943), a Novel GIP/GLP-1/Glucagon Receptor Triagonist—Obesity, NAFLD, and T2D Phase 2 Trial Results. Ponencia presentada en: 83o Congreso Anual American Diabetes Association; 2023 jun; San Diego, Estados Unidos.
2. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frías JP, Wu Q, Du Y, Gurbuz S, et al; Retatrutide Phase 2 Obesity Trial Investigators. Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity - A Phase 2 Trial. *N Engl J Med.* 2023 Jun 26.
3. De Fronzo R, Nathan D. Are Two Better than One? Initial Combination Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. Ponencia presentada en: 83o Congreso Anual American Diabetes Association; 2023 jun; San Diego, Estados Unidos.
4. De Fronzo R. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes.* 2009 Apr;58(4):773-95.
5. Nathan DM, Lachin JM, Bebu I, Burch HB, Buse JB, Cherrington AL; GRADE Study Research Group. Glycemia Reduction in Type 2 Diabetes—Microvascular and Cardiovascular Outcomes. *N Engl J Med.* 2022 Sep 22;387(12):1075-1088.
6. Matthews DR, Paldánus PM, Proot P, Chiang Y, Stumvoll M, Del Prato S; VERIFY study group. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2019 Oct 26;394(10208):1519-1529.
7. Jabbour SA, Frías JP, Ahmed A, Hardy E, Choi J, Sjöström CD, et al. Efficacy and Safety Over 2 Years of Exenatide Plus Dapagliflozin in the DURATION-8 Study: A Multicenter, Double-Blind, Phase 3, Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care.* 2020 Oct;43(10):2528-2536.
8. 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 Dec;22(12):2287-2294.
9. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2022 Dec;65(12):1925-1966.
10. Rosenstock J, Frías JP, Rodbard HW, Tofé S, Sears E, Huh R, et al. SURPASS(ing) an Era of Basal-Bolus Insulin Therapy—Tirzepatide vs. Insulin Lispro TID Added-on to Poorly Controlled Basal Insulin-Treated in Type 2 Diabetes. Póster presentado en: 83o Congreso Anual American Diabetes Association; 2023 jun; San Diego, Estados Unidos.
11. Frías JP, Deenadayalan S, Erichsen L, Knop FK, Lingvay I, Macura S, et al. Efficacy and Safety of co-administered s.c. semaglutide and s.c. cagrilintide in type 2 diabetes. Ponencia presentada en: 83o Congreso Anual American Diabetes Association; 2023 jun; San Diego, Estados Unidos.
12. Rosenstock J. Improved A1C and TIR with Once-Weekly Insulin Icodec vs. Insulin Glargine U100 in Insulin-Naïve T2D—ONWARDS 1. Ponencia presentada en: 83o Congreso Anual American Diabetes Association; 2023 jun; San Diego, Estados Unidos.
13. Rosenstock J, Bain SC, Gowda A, Jódar E, Liang B, Lingvay I; ONWARDS 1 Trial Investigators. Weekly Icodec versus Daily Glargine U100 in Type 2 Diabetes without Previous Insulin. *N Engl J Med.* 2023 Jul 27;389(4):297-308.