



Resumen Congreso **ADA** 2024

21-24 de junio, 2024

Orlando, Florida

sanofi



Resumen Congreso ADA 2024

Del 21 al 24 de junio de 2024 se llevó a cabo el **Congreso Americano de Diabetes** número 84 en la ciudad de Orlando (Florida). Al igual que años anteriores, se desarrolló a través de una modalidad híbrida: virtual y presencial. Fueron unas jornadas con múltiples novedades en lo que respecta a detección precoz, prevención, diagnóstico y tratamiento de diferentes áreas relacionadas con diabetes, obesidad y las complicaciones y comorbilidades asociadas. En este resumen vamos a destacar el contenido que consideramos más relevante.

Consenso de monitoreo de diabetes tipo 1 en estadios tempranos

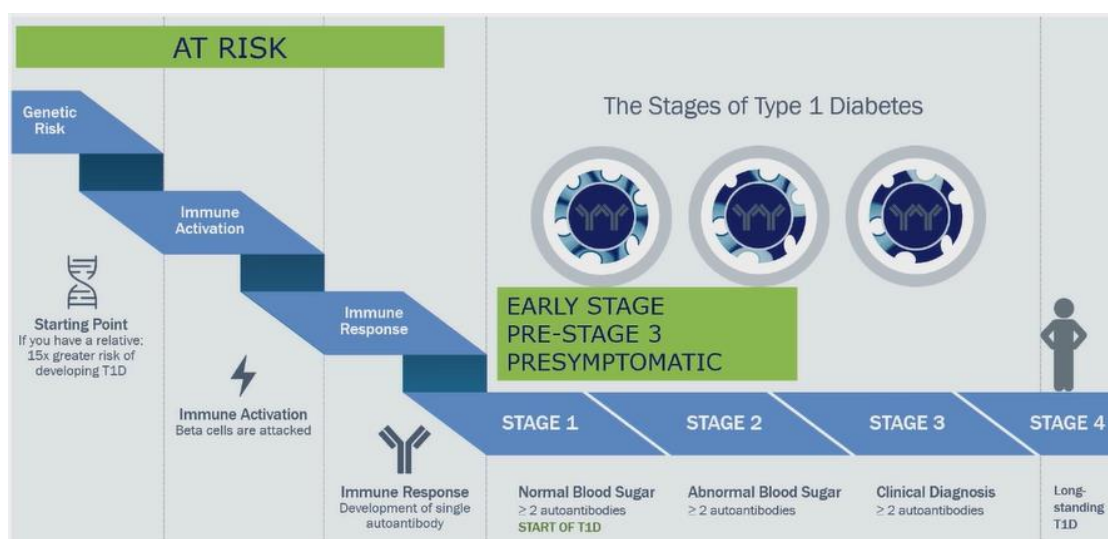
Dado actualmente se cuenta con una droga aprobada por la FDA (**teplizumab**; anticuerpo monoclonal anti-CD3) para retrasar la aparición de diabetes tipo 1 en pacientes que presentan anticuerpos positivos (estadio 2), resulta útil poder esclarecer el grupo poblacional que podría beneficiarse de este tratamiento.

Si bien es sabido que el riesgo de diabetes tipo 1 es mayor en los familiares de personas con DM1 (entre 10 y 15 veces mayor), más del 85 % de los pacientes diagnosticados no tienen antecedentes familiares. Por lo que resulta útil tratar de establecer en quiénes sería adecuado realizar **screening** mediante la detección de autoanticuerpos y cómo continuar el seguimiento en aquellos en los que éstos sean positivos.

Algunos autores hablan de realizar pruebas de detección en la población general, aunque todavía no está del todo esclarecido.

En varias disertaciones, se sugirió realizar detección de autoanticuerpos en:

- Familiares de personas con DM1
- Personas con otras enfermedades autoinmunes (enfermedad celíaca o tiroidea) o riesgo genético aumentado
- Adultos con glucemia alterada en ayuno o tolerancia anormal a la glucosa con IMC < 25 kg/m² o menos de 35 años.



Se estima que teniendo 2 anticuerpos positivos el riesgo de progresar de estadio 1 (asintomático, normoglucémico) a estadio 3 (con alteración de la glucemia) es de 70% a los 10 años y alcanzaría un 100% durante la vida. El propósito principal de la **detección temprana** es la prevención de la cetoacidosis diabética en estadio 3, contar con tiempo para la educación diabetológica e identificar a aquellos pacientes que podrían beneficiarse de la intervención terapéutica para lograr preservación del péptido c y así retrasar el inicio del estadio 3 de la DT1.

También se presentaron los resultados del análisis por protocolo del estudio **PROTECT**, un ensayo de fase 3 en niños y adolescentes con diagnóstico reciente de diabetes tipo 1 (estadio 2), en donde teplizumab mejoró significativamente el TIR (tiempo en rango) y redujo la hipoglucemia grave. Teplizumab ha demostrado **eficacia para preservar la función de las células β** en niños y adolescentes con DM1 en estadio 3 recién diagnosticado en el ensayo PROTECT (población ITT, *intención de tratar*), medido por niveles de péptido C estimulado.

Al contar con nuevas herramientas de detección y tratamiento, es necesario establecer cómo realizar el seguimiento en personas que presentaran anticuerpos positivos. Una vez detectados, la frecuencia y el tipo de control con HbA1c y prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) va a depender de: la edad de la persona (en menores de 3 años la progresión a estadio 3 es más rápida), la cantidad de anticuerpos presentes, el estadio de la enfermedad y el tratamiento instaurado.

Se encuentra disponible una **Guía de consenso para el seguimiento de personas con DM1 en pre-estadio 3 con autoanticuerpos positivos para los islotes**: <https://doi.org/10.1007/s00125-024-06205-5>

Se presentaron estudios de calidad de vida, donde la presencia de autoanticuerpos aumentó los síntomas de ansiedad de los cuidadores y estos comenzaron más tempranamente con el control diabetológico. Es por esto por lo que resulta importante destacar que se sugiere contar con un equipo capaz de dar el soporte necesario a quienes sean sometidos al *screening*.

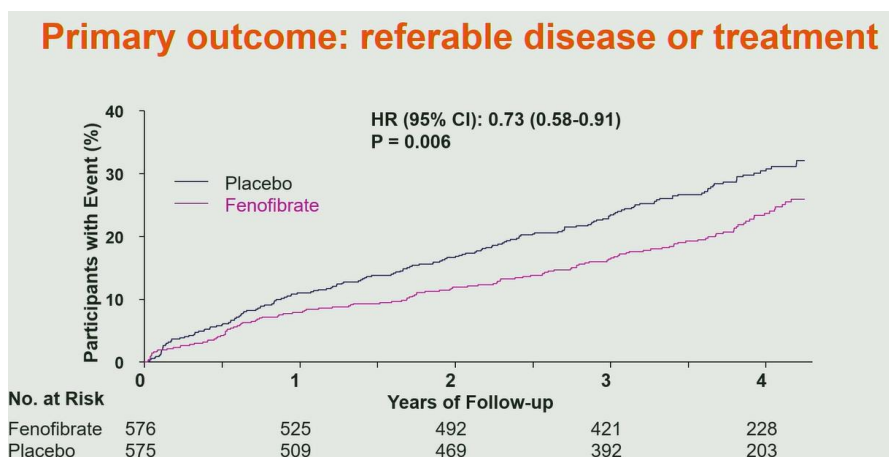
Tratamiento no insulínico en Diabetes tipo 1 (DM1)

Este simposio contó con tres exposiciones muy interesantes:

- **¿Existe un lugar para la inhibición del SGLT en la diabetes mellitus tipo 1?** El *Dr. Ferrannini* expuso tres razones para las que se podría considerar el uso de iSGLT2 en personas con DM1. Habló del beneficio glucémico, de la protección cardiorenal y de la eventual protección de células beta en los pacientes de reciente diagnóstico. Expuso que pueden generar una ligera disminución de la HbA1c (-0.3 a -0.5%), disminución de los requerimientos de insulina, disminución de la albuminuria (-13 a -31%), pérdida de peso entre 1.5 y 2.5 kg, con un riesgo aumentado de infecciones genitales micóticas y aumento del riesgo de cetoacidosis diabética. Puso foco en entender los factores de riesgo de cetoacidosis para tomar medidas para mitigarlos.
- El *Dr. Michael Nauck* en su charla **¿Existe un lugar para el GLP-1RA en la diabetes mellitus tipo 1?** mostró resultados de trabajos aún no publicados donde se menciona que incluso sin una indicación aprobada, los AR-GLP-1 y la tirzepatida se están utilizando en personas con DM1 con sobrepeso/obesidad. Se han observado reducciones modestas en la HbA1c y mejoras equivalentes en el 'tiempo en rango'. El hallazgo más destacado es la reducción del peso corporal (numéricamente mayor que la observada en DM2). Podrían ser necesarias reducciones en las dosis de insulina y esto relacionarse con un aparente aumento del riesgo de cetoacidosis. Los efectos beneficiosos sobre la masa y/o función de las células beta parecen improbables en humanos. Los beneficios cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 1 siguen siendo una especulación. Los beneficios (mejora de la glucemia y control del peso corporal) tendrán que sopesarse con las posibles consecuencias adversas (cetoacidosis).
- Por último, el *Dr. Hiddo Heerspink* en su conferencia titulada **¿Existe un lugar para el antagonismo del receptor de mineralocorticoides en la diabetes mellitus tipo 1?** refiere que las personas con DM1 están en riesgo de desarrollar insuficiencia renal y cardíaca y que es sabido que apuntar al receptor de mineralocorticoides con un ARM no esteroideo reduce el riesgo de insuficiencia renal y cardíaca en personas con diabetes tipo 2. Dado que el papel de la albuminuria en la fisiopatología de la enfermedad renal crónica (ERC) en la diabetes tipo 1 y tipo 2 es similar, se diseñó FINE-ONE, que es el primer ensayo clínico en 30 años que busca una indicación para el tratamiento de la ERC en DM1. En este estudio se compara finerenona con placebo en adición al tratamiento estándar en pacientes con DM1, tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) entre 25-90 ml/min/1.73m² y relación albuminuria/creatininuria (RAC) entre 200 y 5000 mg/gr. Actualmente se encuentra en curso, por lo que están pendientes los resultados que van a poder esclarecer si los beneficios observados en DM2 con el uso de ARM se pueden extrapolar a DM1.

Medicación sistémica para la retinopatía diabética: factores protectores y de riesgo

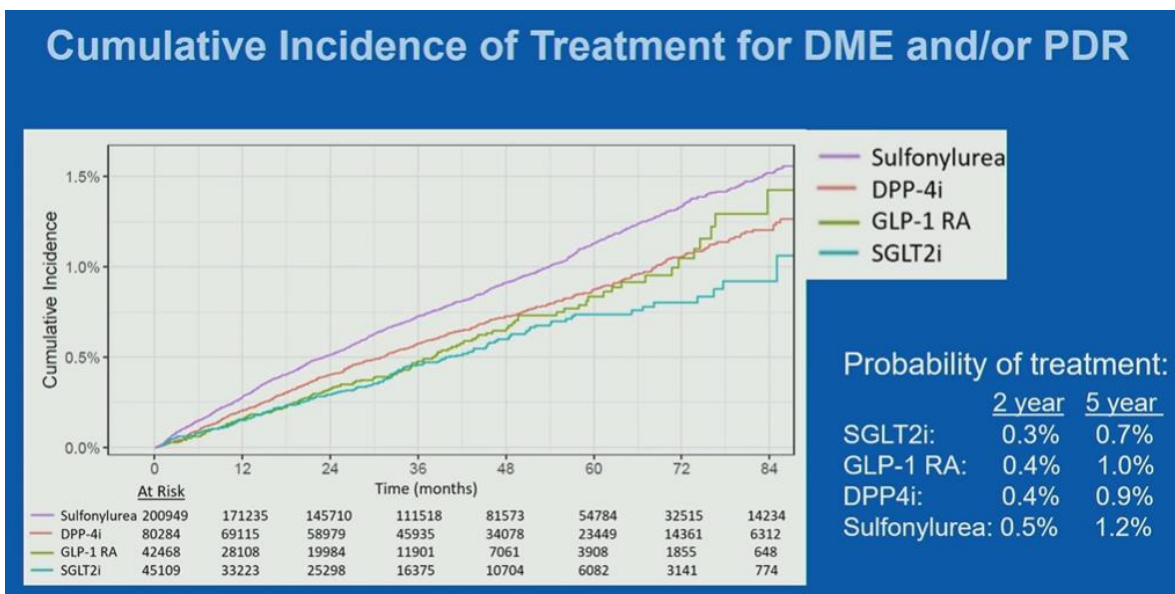
El Dr. David Preiss de la universidad de Oxford presentó los resultados del estudio **LENS: efecto del fenofibrato en la progresión de la retinopatía diabética**. Es un estudio randomizado, doble ciego, realizado en pacientes mayores de 18 años con diabetes (73% diabetes tipo 2 (DM2)), con retinopatía que no hayan requerido tratamiento (n=1151). Todos recibieron fenofibrato 145 mg y luego fueron randomizados 1:1 para fenofibrato 145 mg o placebo, con una media de seguimiento de 4 años. El objetivo primario fue el tiempo hasta la aparición de retinopatía o maculopatía diabética que requiera tratamiento y el tiempo transcurrido hasta el mismo. El estudio evidenció una disminución del 27% del objetivo primario para la rama de intervención. Por lo que concluye que *en pacientes con retinopatía o maculopatía leve, el tratamiento con fenofibrato 145 mg disminuye el riesgo de progresión a estadios avanzados*.



DOI: 10.1056/EVIDoa2400179

La Dra. Alicia Jenkins presentó el estudio **FAME 1 EYE (Fenofibrate and Microvascular Events in Type 1 Diabetes Eye)** que tiene como objetivo evaluar los efectos de la administración oral diaria de fenofibrato 145 mg en comparación con placebo sobre la progresión de la retinopatía clínicamente significativa en adultos con diabetes tipo 1 (DM1) y retinopatía diabética existente, con un seguimiento a 3 años. El estudio se encuentra actualmente en curso por lo que se aguardan resultados.

El Dr. Adrew Barkmeier presentó los resultados de un estudio observacional retrospectivo, que incluyó 371.698 participantes con DM2 y evaluó el riesgo de incidencia de edema macular y/o retinopatía diabética proliferativa según la adición de (inhibidores del cotransporte SGLT tipo2 (iSGLT2), agonistas del receptor GLP-1 (AR-GLP1), sulfonilureas o inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 (iDPP-4).



DOI: <https://doi.org/10.1016/j.oret.2024.05.003>

Como conclusión se observó que **el uso de iSGLT2 se asoció con un menor riesgo de retinopatía diabética** que amenaza la vista en comparación con otros antidiabéticos (reducción del riesgo relativo que varía del 21% al 39%). Los AR-GLP1 no confirieron un mayor riesgo retinal en comparación con los iDPP-4 y las sulfonilureas. El riesgo relativo de retinopatía fue similar en duraciones más cortas (<1 año, <2 años) y más largas (≥ 2 años) de uso.

El *Dr. Satish Gard* expuso sobre los AR-GLP1 y el riesgo de empeoramiento de la retinopatía diabética. La terapia con semaglutida se asoció con el empeoramiento de la retinopatía diabética en el estudio **SUSTAIN 6**. La duración prolongada de la DM2, un nivel basal más alto de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y una mayor duración del tratamiento con insulina son factores que contribuyen al deterioro, así como un historial médico de retinopatía diabética previa y retinopatía diabética proliferativa. Además, como es sabido, una mejora rápida en los niveles de HbA1c puede empeorar inicialmente una retinopatía preexistente. Sin embargo, los beneficios a largo plazo de mejores niveles de HbA1c son bien conocidos. Se aguardan los resultados del estudio **FOCUS** (actualmente **en curso**, se esperan resultados para el año 2027) diseñado para investigar los efectos a largo plazo de semaglutida en la retinopatía diabética en personas con diabetes tipo 2.

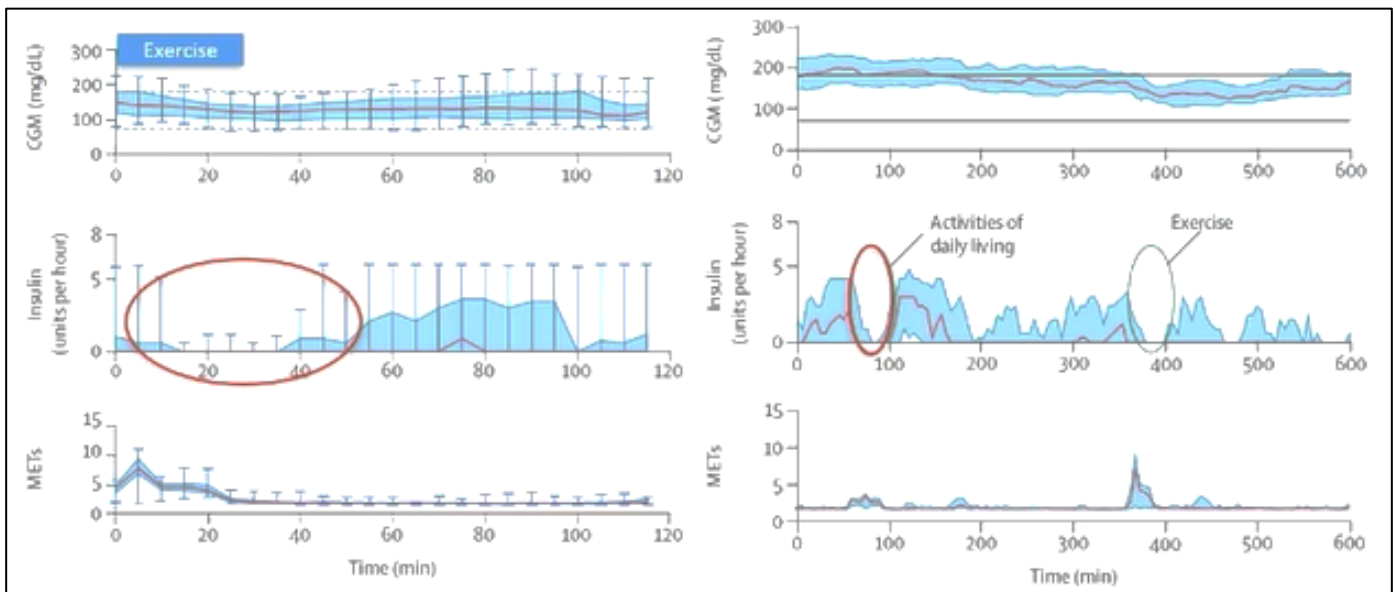
¿Cómo cambiará la inteligencia artificial la práctica clínica de la diabetes?

El *Dr. Boris Kovatchev* habló sobre como **las aplicaciones de inteligencia artificial (IA) están entrando rápidamente en el cuidado de la salud**. Refiere que la diabetes es una de las condiciones humanas mejor cuantificadas, por lo tanto, la ciencia de datos en este campo está progresando rápidamente, lo que va a permitir la detección y predicción de eventos, clasificación y seguimiento de la progresión de la enfermedad y generar sistemas que ayuden en la toma de decisiones y a la administración automatizada de insulina.

El Dr. Peter Jacobs mostró trabajos sobre **sistemas automatizados de administración de insulina que están habilitados con IA** que pueden detectar automáticamente la actividad física y ajustar la insulina según ésta.

Durante el ejercicio, la insulina se ajustó automáticamente en respuesta a la frecuencia cardíaca (FC).

La FC aumentó durante eventos no relacionados con el ejercicio (actividades de la vida diaria), ajustando también la administración de insulina.



En un estudio ambulatorio de 76 horas con ejercicio, 24 adultos con diabetes tipo 1 pasaron el 71.1% del tiempo en rango y el 1.0% del tiempo por debajo del rango (<70 mg/dL).

Mostró además un trabajo con páncreas artificial con un algoritmo de red neuronal para la **detección y dosificación automática de comidas** en 15 personas con diabetes tipo 1, donde la dosificación de las mismas habilitadas por IA redujo el tiempo en glucosa alta después de las comidas. El algoritmo de detección de comidas tuvo una sensibilidad del 83.3% y una tasa de falsas alarmas del 16.6%.

Habló además de la utilización de **'Digital twins' o gemelos digitales en el tratamiento de la diabetes**, definiéndolos como una réplica virtual de un dispositivo, sistema o proceso físico real que está diseñado para ser utilizado en simulaciones para detectar y prevenir problemas, y como esto podría cambiar el manejo de la diabetes.

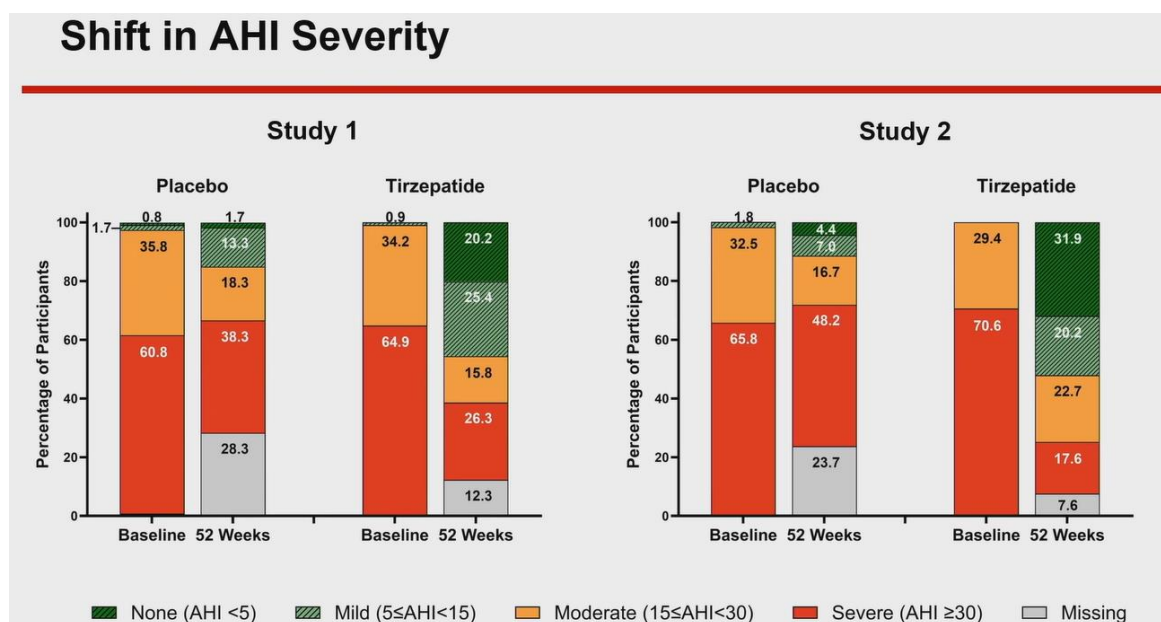
Resultados del ensayo SURMOUNT-OSA y posible papel de la tirzepatida en el tratamiento de la apnea obstructiva del sueño relacionada con la obesidad

El Dr. Richard Schwab presentó los resultados del **SURMOUNT-OSA**, dos estudios randomizados, doble ciego, multicéntricos, controlados con placebo, uno con pacientes que se encontraban sin tratamiento con CPAP (Presión Positiva Continua de la vía Aérea) (estudio 1) y el otro con CPAP (estudio 2). La dosis de tirzepatida se incrementó de 2.5 mg hasta la dosis máxima tolerada de 10 mg o 15 mg en la semana 20. Todos los participantes recibieron sesiones regulares de asesoramiento sobre estilo de vida. En el estudio 2, los participantes debían

suspender el CPAP 7 días antes de la polisomnografía. Eran pacientes de 18 años o más, con apneas moderadas a severas con AHI (*Apnea-Hypopnea Index*) ≥ 15 eventos/hora e índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m².

Fueron excluidos pacientes con diabetes, cirugía previa o programada para el tratamiento de apneas u obesidad, apnea central o mixta, dispositivos para el tratamiento para apneas diferentes al CPAP, anomalías craneofaciales significativas o auto reporte de variación de peso ≥ 5 kg en los 3 meses previos al screening.

El objetivo primario fue demostrar que tirzepatida en la dosis máxima tolerada (10 mg o 15 mg) una vez por semana es superior al placebo para el cambio en AHI desde el inicio hasta la Semana 52.



Se evidenció una reducción de las apneas moderada/severa de 99% a 40%. Entre las personas con apnea obstructiva del sueño y obesidad de moderada a grave, tirzepatida redujo el AHI, el peso corporal, la carga hipóxica, la concentración de Proteína C Reactiva ultrasensible (PCRus) y la presión arterial sistólica y mejoró los resultados relacionados con el sueño. Un cambio del 18% en el IMC redujo el AHI en un 55%.

Ensayo SELECT: nuevas miradas a la glucemia, la inflamación y la insuficiencia cardíaca

La Dra. Donna Ryan presentó los resultados del estudio **SELECT** (n17604), doble ciego, randomizado (1:1) para semaglutida 2.4mg o placebo, en pacientes ≥ 45 años, con enfermedad cardiovascular establecida, IMC ≥ 27 kg/m², **sin diabetes**, con un seguimiento promedio de 40 meses (3.3 años). El estudio evidenció una disminución del 20% del compuesto primario (muerte cardiovascular, infarto no fatal, accidente cerebrovascular (ACV) no fatal) para pacientes en tratamiento con semaglutida ($p < 0.001$).

El Dr. Steven Kahn mostró resultados donde la administración semanal de 2,4 mg de semaglutida aumentó casi cuatro veces la regresión a la normoglucemia y **redujo el riesgo de progresión a diabetes en un**

73%. Demostrándose beneficios en este aspecto incluso en personas que no lograron pérdidas de peso significativas.

La Dra. Ildiko Lingvay habló sobre los efectos pleiotrópicos de los AR-GLP1 y compartió resultados donde los beneficios cardiovasculares del tratamiento con semaglutide 2.4mg fueron independientes del cambio en el peso corporal: se observaron beneficios cardiovasculares con semaglutida en aquellos sin pérdida de peso significativa (<5%). Este análisis preespecificado de SELECT demostró también que los beneficios cardiovasculares de la semaglutida en personas con sobrepeso u obesidad y enfermedad cardiovascular establecida, pero sin diabetes, son independientes de la HbA1c basal y de la magnitud del cambio en HbA1c. Estos hallazgos indican que se podría anticipar un efecto beneficioso de la semaglutida a lo largo del continuo glucémico, incluso en aquellos con una HbA1c normal o cuando no se observa una mejora en la HbA1c con el tratamiento.

FLOW: resultados renales con semaglutida, un agonista del receptor GLP-1

Se mostraron resultados del estudio FLOW, recientemente publicado, y se presentaron datos nuevos sobre el análisis de subgrupo de pacientes con iSGLT2 y semaglutida.

El estudio FLOW es el primer ensayo dedicado a los resultados renales con un AR-GLP1: semaglutida en pacientes con diabetes tipo 2 y ERC multicéntrico, doble ciego, randomizado (1:1) para semaglutida 1mg o placebo (n= 3533), con un seguimiento a 3.4 años. Los pacientes se encontraban con el tratamiento estándar para ERC. Los criterios de inclusión fueron TFGe entre 50 y 75 ml/min/1.73m² con una RAC entre 300 y 5000 mg/gr o TFGe entre 25 y 49 ml/min/1.73m² con una RAC entre 100 y 5000 mg/gr.

Se evidenció una disminución de un 24% del compuesto renal primario y disminución de la pendiente de caída de filtrado glomerular estimado en un 1.16 ml/min/1.73m²/año para la rama de semaglutida 1mg. Se observó además una disminución de un 18% (p=0.0029) del MACE (muerte cardiovascular, infarto no fatal, ACV no fatal) y de un 20% (p=0.010) la muerte por todas las causas.

Con respecto al análisis de subgrupo de pacientes que se encontraban con iSGLT2, **FLOW** tuvo una potencia limitada para probar los efectos en aquellos que ya se encontraban con iSGLT2. No se encontró heterogeneidad en los beneficios de semaglutida para los resultados renales, cardiovasculares y de mortalidad. Se encontraron beneficios similares con semaglutida para la disminución de la TFGe, MACE y mortalidad por todas las causas con o sin el uso de iSGLT2.

Ayuno intermitente en las distintas formas de atención en diabetes

La Dra. Lisa Chow disertó en un simposio sobre **ayuno intermitente** en diferentes formas de diabetes. Mostrando estudios de seguridad en pacientes con DM1 y ayuno de 36 horas. Resaltando que el ayuno en DM1 prolongado (10-20 horas) puede ser seguro con educación para evitar la hipoglucemia y con la reducción de los requerimientos de insulina (10-50% dependiendo del tipo y esquema de insulina). Sostiene que existen muchos

tipos de programas de ayuno y que estos son posibles y probablemente seguros tanto en DM2 como en DM1. La mayoría de los datos sobre programas de ayuno son principalmente en DM2, donde se observa una pérdida de peso ~ 3-5%, reducción de HbA1c en 0.3 a 1.0%. Los efectos son significativos comparados con la alimentación sin restricciones pero similares a la restricción calórica continua. Agrega además que el Monitoreo de Glucemia Continuo (CGM) juega un papel clave en el control del perfil glucémico en estos casos.

La *Dra. Courtney Peterson* presentó trabajos de los diferentes tipos de ayuno intermitente en prediabetes, concluyendo que los datos preliminares sugieren que ventanas de alimentación tempranas y/o ≤ 8 horas mejoran el control glucémico en adultos con prediabetes. Esto estaría dado por múltiples mecanismos, incluyendo efectos de la segunda comida, efectos del momento del día (ritmo circadiano), sensibilidad a la insulina en general y del tejido adiposo en particular, y de la capacidad de respuesta de las células beta. Las ventanas de alimentación menores a 8 horas podrían mejorar la pérdida de peso, pero los efectos no alcanzan la pérdida de peso recomendada de $\geq 7\%$. Ventanas de alimentación tempranas mejoran la presión arterial y pueden tener efectos sobre los triglicéridos. Finalmente, dado que la evidencia es en trabajos pequeños concluye que se necesitan más investigaciones antes de poder establecer directrices de tratamiento.

Manejo de las crisis de hiperglucemia en adultos con diabetes

El *Dr. Umpierrez* presentó la nueva guía de crisis hiperglucémicas redactada entre varias sociedades científicas (ADA/EASD/AACE/JBDS-IP/DTS). El consenso actualiza información sobre la epidemiología, fisiopatología, presentación clínica y recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y prevención de la cetoacidosis diabética (CAD) y el estado hiperosmolar hiperglucémico (EHH) en adultos.

Se modifican algunos parámetros en la definición de CAD:

En relación con la glucemia/diabetes:

- Reducción del límite de hiperglucemia a >200 mg/dL desde el anterior (250 mg/dL). Se agregó como diagnóstico el historial previo de diabetes, independientemente de los niveles de glucosa. Aproximadamente el 10% de CAD ocurre con euglucemia o glucemia cercana a la normal.

En relación con la cetonemia:

- Límites cuantitativos:
 - β -hidroxibutirato >3.0 mmol/L o
 - Tira de cetonas en orina 2+ o mayor

Recomiendan encarecidamente el β -hidroxibutirato (point-of-care o suero) en lugar de la medición de cetonas en orina, ya que el β -hidroxibutirato es la cetona predominante durante la acidosis, el acetoacetato en orina aumenta paradójicamente durante la resolución de CAD y existe interferencias de medicamentos con la medición de cetonas en orina.

Para el EHH, se toman parámetros similares a los anteriores, pero se pone foco en la incorporación de la definición de osmolalidad total y la disminución de la osmolalidad efectiva para reflejar la contribución de la deshidratación. Además, se resaltó la importancia de reconocer las presentaciones híbridas (CAD+EHH) ya que representa un tercio de los casos.

Resaltan la importancia de individualizar el tratamiento con fluidos, insulina y potasio según las características iniciales del paciente y sus comorbilidades.

Por último, el *Dr. David Klonoff* detalló pautas para evitar reingresos de pacientes con crisis hiperglucémicas; tratar complicaciones asociadas, considerar los determinantes sociales y características individuales del paciente y evaluar el uso de tecnología para mejor control al alta.

La guía es de acceso libre y se encuentra disponible para su descarga

<https://doi.org/10.1007/s00125-024-06183-8>.

Resultados de un ensayo aleatorizado de control intensivo de la glucosa mediante el monitoreo continuo de la glucosa (CGM) frente a la atención habitual en adultos hospitalizados con diabetes tipo 2: el estudio TIGHT

Los *doctores Draznin, Umpierrez, Hirsch y Ullal*, presentaron los resultados del estudio TIGHT. Ensayo multicéntrico, aleatorizado de grupos paralelos. El objetivo fue determinar si el manejo intensivo de la glucosa a un objetivo de 90-130 mg/dL es alcanzable en pacientes con diabetes tipo 2 en el entorno hospitalario utilizando la tecnología de CGM en comparación con el cuidado estándar con un objetivo de glucosa de 140-180 mg/dL, sin aumentar la hipoglucemia.

Los autores reconocen que incluso en centros académicos de excelencia alcanzar los objetivos de la ADA para pacientes hospitalizados fuera de la UCI es extremadamente difícil, incluso con CGM, especialmente para aquellos con niveles de HbA1c >9%.

Concluyeron que agregar CGM por sí solo al tratamiento estándar de cuidado actual en el hospital no parece mejorar el control glucémico. El CGM podría ser útil, pero se requieren otros cambios en la capacitación, los protocolos/algoritmos de insulina y la "cultura" del uso de insulina en el hospital.