

Conferencias y Simposios

Conferencia inaugural: El legado y la terapia de precisión del UKPDS para la diabetes mellitus tipo 2

Presidente: Dr. Isaac Sinay

Disertante: Dr. Rury Holman

FRCP, FMedSci, University of Oxford, UK

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad de deficiencia endocrina, cuyo tratamiento lógico es la terapia hormonal sustitutiva¹. El UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) se desarrolló entre 1977 y 1997 e inscribió a 5102 personas con diagnóstico reciente de DM2 de 23 centros hospitalarios del Reino Unido. Fue un ensayo de resultados controlado, aleatorizado y de diseño factorial, que asignó a 3867 participantes al control convencional de la glucosa (principalmente con dieta) o al control intensivo de la glucosa con sulfonilurea, insulina basal o metformina (si tenían sobrepeso). Los 1148 participantes que tenían hipertensión se asignaron al azar a un control de la presión arterial menos estricto o estricto. En 1997, todos los participantes supervivientes volvieron a la atención primaria y entraron en un estudio de seguimiento observacional posterior al ensayo de 10 años.

Los hallazgos clave dentro del ensayo demostraron que DM2 no es una enfermedad "leve", ya que en el momento del diagnóstico el 50% de los pacientes tenía complicaciones, lo que destaca la necesidad de detectarla precozmente. Se demostró que la hiperglucemia es un factor de riesgo modificable independiente para la enfermedad coronaria, incluso se identificó la hiperglucemia progresiva como una patología subyacente fundamental que resultó ser secundaria a la disminución de la función de las células beta con el tiempo. Se encontró que los participantes con hipertensión y DM2 estaban en "doble peligro" con un 45% de riesgo mayor que cualquier criterio de valoración relacionado con la DM en comparación con los participantes normotensos; también se demostró que el empeoramiento de la función renal aumenta sustancialmente el riesgo de muerte.

El UKPDS, un estudio histórico con más de 100 artículos publicados hasta la fecha, revolucionó el manejo de la DM2. Fue el primer estudio que demostró que las complicaciones diabéticas no son inevitables, sino que pueden prevenirse mediante un mejor control de la glucosa en sangre, lo que cambió las pautas en todo el mundo². También fue el primero en demostrar que un mejor control de la presión arterial puede prevenir complicaciones diabéticas, y que los beneficios de un mejor control de la glucosa en sangre y un mejor control de la presión arterial son aditivos.

El UKPDS fue el primer estudio en identificar el "efecto heredado" glucémico en DM2³, lo que demuestra la necesidad de lograr un buen control glucémico lo antes posible para maximizar los beneficios potenciales. También identificó los dramáticos beneficios cardiovasculares y de mortalidad por todas las causas de la terapia con metformina, así como la rentabilidad y el "efecto heredado" de la metformina, consolidando su lugar como terapia base para la DM2.

Para ayudar a la terapia de precisión para la DM2, se utilizó el aprendizaje automático para derivar un modelo de 27 proteínas que predice la probabilidad de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca o muerte a los cuatro años. Este modelo de 27 proteínas tiene el potencial de ser un punto final sustituto "universal" para el riesgo cardiovascular⁴.

Bibliografía

1. Holman RR, Turner RC. Diabetes: The quest for basal normoglycaemia. *Lancet* 1977;1:469-474.

2. UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853.
3. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Eng J Med* 2008;359:1577-89
4. Williams SA, et al. A proteomic surrogate for cardiovascular outcomes that is sensitive to multiple mechanisms of change in risk. *Sci Transl Med* 2022. 2. Epub:06-Apr-2022.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2.

Inaugural Conference: UKPDS legacy and precision therapy for type 2 diabetes mellitus

Lecturer: Dr. Rury Holman

FRCP, FMedSci, University of Oxford, UK

Diabetes is an endocrine deficiency disease, a logical treatment of which is hormone replacement therapy¹. The 20-year UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) ran from 1977 to 1997 and enrolled 5,102 people with newly-diagnosed type 2 diabetes (T2D) from 23 UK hospital centres. It was a factorial-design, randomised, controlled, outcome trial that assigned 3,867 participants to conventional glucose control (primarily with diet) or intensive glucose control with sulfonylurea, basal insulin or metformin (if overweight). The 1,148 participants found to be hypertensive were randomised to less-tight or tight blood pressure control. In 1997, all surviving participants were returned to primary care and entered a 10-year observational post-trial monitoring study.

Key within-trial findings showed that T2D is not a “mild” disease as at diagnosis 50% of patients had complications, highlighting the need to find them earlier. Hyperglycaemia was shown to be an independent modifiable risk factor for coronary heart disease and progressive hyperglycaemia was identified as a fundamental underlying pathology that was shown to be secondary to declining beta cell function over time. Participants with hypertension and T2D were found to be at “double jeopardy” with a 45% greater risk of any diabetes related endpoint, compared with normotensive participants, and worsening kidney function was shown to substantially increase the risk of death.

The UKPDS, a landmark study with >100 papers published to date, has revolutionised the management of T2D. It was the first study to show that diabetic complications are not inevitable but can be prevented by improved blood glucose control, changing guidelines worldwide². It also was the first to show improved blood pressure control can prevent diabetic complications, and that the benefits of improved blood glucose control and improved blood pressure control are additive.

UKPDS was the first study to identify the glycaemic “legacy effect” in T2D³, demonstrating the need to achieve good glycaemic control as early as possible to maximise potential benefits. It also identified the dramatic cardiovascular and all-cause mortality benefits of metformin therapy, as well as metformin’s cost effectiveness and “legacy effect”, cementing its place as foundation therapy for T2D.

To aid precision therapy for T2D, machine learning was used to derive a 27-protein model predicting the 4-year likelihood of myocardial infarction, stroke, heart failure or death. This 27-protein model has potential to be a “universal” surrogate end point for cardiovascular risk⁴.

Key words: type 2 diabetes mellitus.