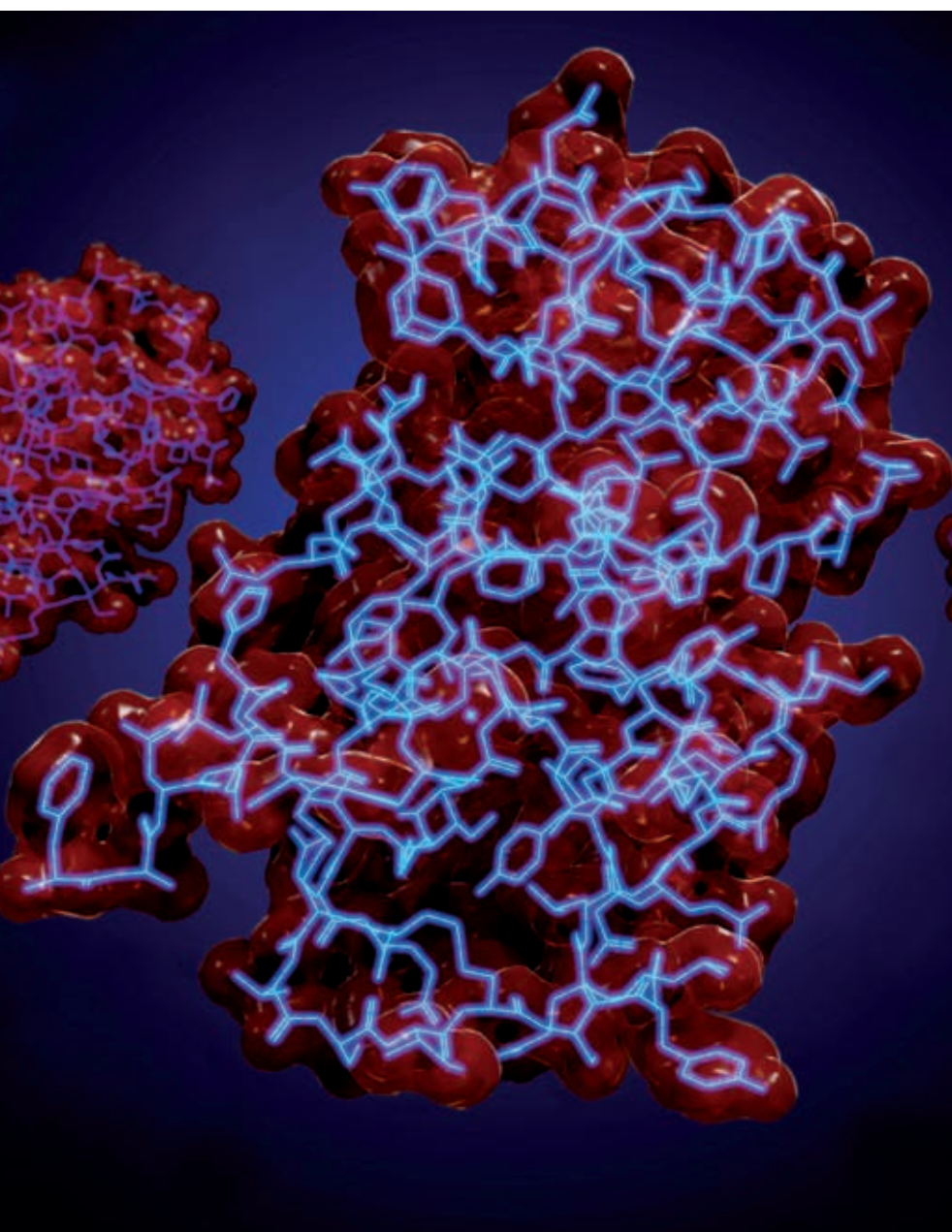


Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria

Volumen 07 - Número 02 - 2016
Periodicidad trimestral



01 Editorial Las diabetes secundarias

Alberto Goday Arnó

Página 58

02 Evolución de pacientes con prediabetes en Atención Primaria de Salud (PREDAPS): resultados del tercer año de seguimiento

**Carolina Giráldez-García,
Francisca Paniagua, Gloria Sanz,
Margarita Alonso, Rafael Colás,
Francisco J. Ortega, J. Carles
González, José F. Rubio, María
del Carmen Boente, Rafael
Llanes, María de los Ángeles
Rollán, Carmen Babace,
Manuel A. Ruiz, Rosario
Serrano, Francisco Javier
García-Soidán y Enrique
Regidor, en nombre del Grupo
de Estudio PREDADS**

Página 61

03 Ajustando la dosis de insulina

Francisco Javier García Soidán

Página 78

04 Diabetes secundaria a neoplasia de páncreas

Juan José Gorgojo Martínez

Página 86



Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria



Director:
Pedro Muñoz Cacho

Secretario de redacción:
Josep Franch Nadal
Juan Martínez Candela

Comité editorial:
Sara Artola Menéndez
Javier Díez Espino
Francisco Javier García Soidán

Asesores:
Patxi Ezcurra Loiola
José Luis Martín Manzano
Manel Mata Cases
Javier Mediavilla Bravo
Jorge Navarro Pérez
Mateu Seguí Díaz
Rosario Serrano Martín

Web redGDPS:
www.redgdps.org



Health Care Agency
Avda. dels Vents, 9-13, esc. B, 2.º 1.ª
08917 Badalona
euromedice@euromedice.net
www.euromedice.net

Depósito legal: B-15336-2010
ISSN: 2013-7923

© Copyright 2016: De los autores.

© Copyright de la edición 2016: EUROMEDICE, Ediciones Médicas, S.L.
Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa del propietario del copyright.

El editor no acepta ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información contenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto.

Como ilustración general de la temática tratada en esta publicación, en la fotografía de la portada se muestra que la insulina es una hormona polipeptídica (51 aminoácidos) sintetizada y almacenada en el organismo en forma de hexámeros (seis moléculas de insulina), mientras que su forma activa es monomérica (una molécula de insulina). La conversión entre ambas formas es una característica fundamental de las fórmulas de inyección de la insulina.

Los objetivos de la redGDPS son desarrollar y potenciar actividades formativas y de investigación que contribuyan a aumentar el conocimiento sobre la enfermedad y a mejorar la calidad de la atención a las personas con diabetes.

La redGDPS no promueve ninguna actividad que pueda inducir a la prescripción de fármacos, uso de sistemas de determinación de glucosa o productos dietéticos. En caso de detectarse esta situación, rogamos nos lo comuniquemos al e-mail redaccion@redgedaps.org.

SUMARIO:

EDITORIAL

Las diabetes secundarias 58
Alberto Goday Arnó

ARTÍCULO ESPECIAL

Evolución de pacientes con prediabetes en Atención Primaria de Salud (PREDAPS): resultados del tercer año de seguimiento 61
Carolina Giráldez-García, Francisca Paniagua, Gloria Sanz, Margarita Alonso, Rafael Colás, Francisco J. Ortega, J. Carles González, José F. Rubio, María del Carmen Boente, Rafael Llanes, María de los Ángeles Rollán, Carmen Babace, Manuel A. Ruiz, Rosario Serrano, Francisco Javier García-Soidán y Enrique Regidor, en nombre del Grupo de Estudio PREDADS

HABILIDADES PRÁCTICAS

Ajustando la dosis de insulina 78
Francisco Javier García Soidán

CASO CLÍNICO

Diabetes secundaria a neoplasia de páncreas 86
Juan José Gorgojo Martínez

Las diabetes secundarias

Alberto Goday Arnó

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital del Mar. Barcelona

INTRODUCCIÓN

En la práctica clínica, la gran mayoría de pacientes adultos o ancianos que consultan por diabetes mellitus (DM) en Atención Primaria de Salud tienen una DM tipo 2 (DM2). Por tanto, ante un paciente diabético, casi automáticamente lo catalogamos como paciente con DM2, olvidando la clásica clasificación de los tipos de DM, que incluye también las DM secundarias. Podríamos pensar que esta clasificación tiene un interés meramente académico, pero esto no es así. Diferenciar en una persona con hiperglucemia una DM secundaria frente a una DM2 puede ser trascendente, ya sea porque nos permita detectar una patología asociada, porque tenga un enfoque terapéutico distinto o incluso por implicaciones pronósticas.

Como indica el propio nombre, DM secundaria se refiere a que existe alguna otra enfermedad o trastorno de base reconocible que provoca que la enfermedad aparezca. La lista de procesos que pueden ocasionar una DM secundaria es muy amplia, como publica anualmente la American Diabetes Association¹.

Si en un texto breve como el presente editorial hubiera que centrarse en el tipo de DM secundaria más trascendente en la práctica clínica, probablemente este sería el de las enfermedades pancreáticas, incluyendo la neoplasia de páncreas.

La causa más obvia de DM secundaria es la pancreatectomía. No existe unanimidad sobre a partir de qué porcentaje de pérdida de tejido pancreático se produce DM. En algunos estudios se concluye que a partir de una pérdida del 50 % la tasa de prediabetes y DM se sitúa en un 25 % de los casos y, a partir de ahí, la tasa se incrementa hasta el 100 % en pancreatectomías totales². Sin embargo, determinadas características de los pacientes, como la presencia de resistencia a la insulina (habitual en la obesidad y cuando existen antecedentes familiares de DM2, entre otros) pueden incrementar esos porcentajes.

El tratamiento y manejo de la DM tras pancreatectomía no es sencillo. Como consecuencia de la disminución del páncreas endocrino, se produce un defecto secretor de insulina y, por tanto, el tratamiento es insulínico, pero tiene unas características que la diferencian de la DM tipo 1 (DM1). Estas son, fundamentalmente, el déficit añadido de glucagón (que no es absoluto, pues existe secreción extrapancreática de este, pero sí muy importante) y la coexistencia frecuente de un déficit en la secreción pancreática exocrina, con diferentes grados de malabsorción y riesgo de déficits nutricionales. La combinación de estas dos peculiaridades explica las características clínicas de este tipo de DM: la asociación con bajo peso del individuo, los menores requerimientos insulínicos en comparación con la DM1, el riesgo más elevado de hipoglucemia y la mayor dificultad en la recuperación de esta y la escasa tendencia a la cetogénesis. Todo ello debe tenerse muy presente a la hora de tratar a estos pacientes, que a menudo necesitan pautas de insulina menos intensificadas que los pacientes con DM1.

Otra causa habitual de DM secundaria es la pancreatitis. Hasta en el 50 % de los casos de pancreatitis se detecta una hiperglucemia transitoria, que se hace definitiva con el paso de los años en menos del 5 % de los casos si no se producen nuevos episodios. En cambio, si los episodios son de repetición y la pancreatitis se cronifica, la tasa de intolerancia a la glucosa y de DM se incrementa con los años hasta superar el 50 %. Aunque la base fisiopatológica no está del todo aclarada, el fenotipo es de un déficit secretor de insulina probablemente secundario a la fibrosis pancreática que puede afectar a los propios islotes de Langerhans o a su vascularización. El glucagón, aunque elevado en la pancreatitis aguda (aspecto que puede contribuir a la hiperglucemia), tiene una respuesta a estímulos deprimida en la pancreatitis crónica, de forma que los pacientes presentan un especial riesgo de hipoglucemia, tal como ocurre en la pancreatectomía. Cabe resaltar también el defecto concomitante en la secreción exocrina con la malabsorción resultante, que merece un tratamiento específico con enzimas pancreáticas. Si a todo ello le añadi-

mos la ingesta excesiva de alcohol en los casos de pancreatitis crónica enólica, la frecuencia y trascendencia de las hipoglucemias en esta situación es importante. Se debe recordar que, en nuestro entorno, la principal causa de pancreatitis crónica es el alcoholismo, aspecto que contribuye aún más a agravar la desnutrición y el riesgo de hipoglucemia grave en estos pacientes. Por todo ello, lograr la abstinencia enólica es esencial en estos casos.

Es necesario tener muy presente que en determinadas circunstancias la DM puede ser un signo de neoplasia pancreática³. La existencia de DM2 es un factor de riesgo que dobla el riesgo de padecer adenocarcinoma pancreático a lo largo de la vida. Sin embargo, la DM también puede ser consecuencia del tumor; está presente en más del 50 % de casos de neoplasia pancreática y es con frecuencia el primer dato analítico de esta. Tanto es así que algunos autores sugieren que ante una DM de inicio en pacientes de edad avanzada se debe sospechar y evaluar si el paciente tiene una neoplasia pancreática. Sin embargo, la elevada prevalencia de DM2 y la relativa escasa incidencia del cáncer pancreático hacen que este enfoque sea poco eficiente⁴. Pero es especial-

mente importante que en situaciones clínicas en las que el diagnóstico de la DM coincide con normopeso, pérdida de peso o síndrome tóxico, se sospeche la posibilidad de una neoplasia pancreática. Por tanto, procede solicitar una prueba de imagen. Raramente una DM2 se presentará con pérdida de peso (junto con polidipsia y poliuria). Aun si es así, resulta pertinente descartar la neoplasia de páncreas. La causa subyacente a la hiperglucemia en el carcinoma pancreático no es del todo conocida y parece que influyen diversos factores. Por un lado, es bien conocido que la cantidad de células β está disminuida en el tejido intra y peritumoral, lo que da lugar a un defecto secretor. Sin embargo, el hecho de que con frecuencia el tumor no es lo suficientemente grande como para afectar a una masa crítica de células β , y la existencia de casos descritos de curación de la DM tras la extirpación quirúrgica del tumor, sugieren que existen mecanismos añadidos tales como la secreción local de citocinas, que pueden modificar la secreción de insulina o bien contribuir a la inducción de resistencia a la insulina periférica, que podrían desempeñar un papel. En todo caso, existen otras muchas causas de DM secundaria, por lo que es aconsejable tener presente esta situación.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl 1):S8-17.
2. Kendall DM, Sutherland DE, Najarian JS, Goetz FC, Robertson RP. Effects of hemipancreatectomy on insulin secretion and glucose tolerance in healthy humans. *N Engl J Med* 1990;322:898-903.
3. Meier JJ, Giese A. Diabetes associated with pancreatic diseases. *Curr Opin Gastroenterol* 2015;31(5):400-6.
4. Hart PA, Chari ST. Diabetes mellitus and pancreatic cancer: why the association matters? *Pancreas* 2013;42:1207-9.

Evolución de pacientes con prediabetes en Atención Primaria de Salud (PREDAPS): resultados del tercer año de seguimiento

Carolina Giráldez-García^{1,2}, Francisca Paniagua³, Gloria Sanz⁴, Margarita Alonso⁵, Rafael Colás⁶, Francisco J. Ortega⁷, J. Carles González⁸, José F. Rubio⁹, María del Carmen Boente¹⁰, Rafael Llanes¹¹, María de los Ángeles Rollán¹², Carmen Babace¹³, Manuel A. Ruiz¹⁴, Rosario Serrano¹⁵, Francisco Javier García-Soidán¹⁰ y Enrique Regidor^{1,16,17}, en nombre del Grupo de Estudio PREDADS*

¹ Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública e Historia de la Ciencia. Universidad Complutense de Madrid, Madrid. ² Hospital Universitario Infanta Elena, Madrid. ³ Centro de Salud Ciudad Jardín, Málaga.

⁴ Centro de Salud San José Centro, Zaragoza. ⁵ Centro de Salud La Ería, Oviedo (Asturias). ⁶ Centro de Salud de Santoña, Cantabria. ⁷ Centro de Salud de Campos-Lampreana, Villarín de Campos (Zamora). ⁸ Equipo de Atención Primaria Girona 3, Girona. ⁹ Centro de Salud de Lasarte, Guipúzcoa. ¹⁰ Centro de Salud de Porriño, Pontevedra. ¹¹ Centro de Salud de Villanueva de la Cañada, Madrid. ¹² Centro de Salud Los Yébenes, Madrid.

¹³ Centro de Salud Rodríguez Paterna, Logroño (La Rioja). ¹⁴ Centro de Salud de Agost, Alicante. ¹⁵ Centro de Salud Martín de Vargas, Madrid. ¹⁶ Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid. ¹⁷ CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid

RESUMEN

Introducción

En 2012, la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud (redGDPS) inició el estudio PREDAPS (Evolución de pacientes con prediabetes en Atención Primaria de Salud) con la finalidad de determinar la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en individuos con prediabetes e identificar los factores asociados al desarrollo de la enfermedad y de sus complicaciones. En la etapa basal se incluyeron 2022 participantes y se formaron dos cohortes: una cohorte de 838 sujetos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa y otra cohorte de 1184 sujetos con prediabetes. Durante el año 2015 se realizó la tercera visita de seguimiento. El objetivo del presente trabajo es mostrar los principales resultados obtenidos al tercer año de seguimiento y evaluar la relación entre diversos factores registrados en la etapa basal y la incidencia de DM2 en la cohorte de sujetos con prediabetes.

Metodología

Durante el año 2015, los médicos de Atención Primaria de Salud citaron a los participantes del estudio PREDAPS

que habían incluido en la etapa basal para realizar la tercera visita de seguimiento. A partir de los datos registrados se evaluó la presencia de cambios estadísticamente significativos entre las estimaciones de los diversos factores de riesgo en la etapa basal y en la visita de seguimiento. La evaluación se realizó utilizando el test de McNemar en las variables cualitativas y la prueba *t* de Student para datos apareados en las variables cuantitativas. Se estimó la tasa de incidencia de DM2 y la tasa de incidencia de algún evento cardiovascular en cada cohorte. También se estimó el porcentaje de pacientes que normalizó las cifras de glucemia en 2015. Finalmente, en la cohorte de sujetos con prediabetes se evaluó la asociación entre diferentes factores medidos en la etapa basal y la incidencia de DM2, calculando *hazard ratios* (HR) mediante modelos de regresión de Cox.

Resultados

Un total de 1665 participantes realizaron la visita del tercer año de seguimiento (el 82,3 % de los incluidos en la etapa basal): 711 de la cohorte sin alteraciones del metabolismo de la glucosa y 954 de la cohorte con prediabetes. En relación con la etapa basal, el hábito de tabaquismo y el porcentaje de sujetos que no desayuna o desayuna de manera incompleta han disminuido en la cohorte de sujetos con

prediabetes. El valor medio de glucemia en ayunas y de hemoglobina glucosilada A_{1c} (HbA_{1c}) aumentó en la cohorte de sujetos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa y no cambió en la cohorte de sujetos con prediabetes. Los valores medios de colesterol total y colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) disminuyeron en ambas cohortes. La incidencia de DM2 al tercer año de seguimiento fue de 0,3 casos por cada 100 personas-año en la cohorte de sujetos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa y de 4,2 casos por cada 100 personas-año en la cohorte de sujetos con prediabetes. La incidencia de eventos cardiovasculares fue de 0,6 casos por cada 100 personas-año en sujetos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa y de 0,8 casos por cada 100 personas-año en los sujetos con prediabetes. Un 17,4 % de los sujetos con prediabetes en la etapa basal han evolucionado a normoglicemia al tercer año de seguimiento. En la cohorte de sujetos con prediabetes, tener antecedentes familiares de diabetes, la presencia de dos criterios de prediabetes (glucemia entre 100 y 125 mg/dl y HbA_{1c} entre 5,7 y 6,4 %), tener hipertensión arterial, los niveles bajos de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL), la obesidad abdominal y la ausencia del consumo diario de frutas se asociaron de manera independiente con un mayor riesgo de desarrollo de DM2, con HR (intervalo de confianza del 95 %) de 1,47 (1,04-2,08), 4,47 (2,39-8,37), 1,58 (1,02-2,44), 1,54 (1,03-2,29), 1,98 (1,22-3,22) y 1,75 (1,19-2,57), respectivamente.

Conclusiones

Los resultados obtenidos al tercer año de seguimiento de los participantes del estudio PREDAPS confirman que la prediabetes es un estado de riesgo aumentado para el desarrollo de DM2 y eventos cardiovasculares. En la cohorte de sujetos con prediabetes, los factores asociados a mayor riesgo de aparición de DM2 al tercer año de seguimiento han sido: antecedentes familiares de diabetes, presencia de dos criterios de prediabetes, hipertensión arterial, niveles bajos de c-HDL, obesidad abdominal y ausencia del consumo diario de frutas. El seguimiento de ambas cohortes de pacientes en los próximos años permitirá conocer mejor algunos aspectos de la historia natural de la DM2.

INTRODUCCIÓN

La prediabetes podría ser un estado clínico detectable en la historia natural de la DM2. El término prediabetes es comúnmente utilizado para referirse a personas que tienen niveles de glucosa en sangre superiores a lo normal, pero inferiores a los niveles de diagnóstico de DM2. Los crite-

rios actuales que establece la American Diabetes Association (ADA) para definir esta categoría de riesgo aumentado para el desarrollo de DM2 son:

- Glucemia en ayunas entre 100 y 125 mg/dl (glucemia basal alterada).
- Concentración de glucemia entre 140 y 199 mg/dl dos horas después de una sobrecarga oral con 75 g de glucosa (intolerancia a la glucosa).
- HbA_{1c} entre 5,7 y 6,4 %.

Diversos estudios han señalado al estado de prediabetes como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de DM2^{2,3}. Se ha estimado que entre un 5 y un 10 % de los individuos considerados prediabéticos desarrollan DM2 cada año⁴ y que el 70 % desarrollará DM2 a lo largo de su vida⁵. Estudios longitudinales realizados en España con la finalidad de determinar factores de riesgo asociados a la incidencia de DM2 también coinciden en señalar a las diferentes categorías de prediabetes como factores fuertemente predictores de su aparición⁶⁻⁸.

Por otro lado, no todos los sujetos con prediabetes evolucionan a DM2, un porcentaje importante puede permanecer en ese estado durante largo tiempo, mientras que otros pueden revertir al estado de normoglicemia^{4,9}. Algunos estudios han demostrado que intervenciones basadas en cambios en el estilo de vida llevadas a cabo en personas con alto riesgo de desarrollo de DM2 pueden reducir su incidencia o retrasar su aparición¹⁰⁻¹².

Dada la importancia que tiene la identificación de sujetos con prediabetes como grupo de riesgo de desarrollo de DM2, la redGDPS inició en 2012 el estudio PREDAPS. La finalidad de este estudio es determinar la incidencia de DM2 en individuos con prediabetes e identificar en este grupo de riesgo los factores asociados al desarrollo de la enfermedad y de sus complicaciones¹³.

El estudio PREDAPS se ha diseñado como un estudio observacional y prospectivo que pretende evaluar anualmente, durante al menos cinco años, a un total de 2022 participantes. Estos sujetos fueron seleccionados durante el año 2012 por 125 médicos de Atención Primaria en los centros de Atención Primaria de Salud de 17 comunidades autónomas, donde estos médicos llevan a cabo su práctica clínica habitual. En la etapa basal se formaron dos cohortes: una cohorte de 838 sujetos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa y otra cohorte de 1184 sujetos con prediabetes. La cohorte de sujetos con prediabetes está formada por sujetos que en el momento de su inclusión en el estudio presentaban niveles de glucemia en ayunas entre 100 y 125 mg/dl y/o HbA_{1c} entre 5,7 y 6,4 %, y la cohorte de sujetos sin altera-

ciones del metabolismo de la glucosa está formada por sujetos con niveles de glucemia en ayunas < 100 mg/dl y $HbA_{1c} < 5,7$ %¹⁴. Durante la entrevista en la etapa basal se recogió información de cada participante sobre antecedentes médicos familiares y personales, tratamiento farmacológico, hábitos de alimentación y actividad física, consumo de alcohol y de tabaco. Asimismo, se obtuvieron diversos parámetros analíticos y se realizó un examen físico en el que se registraron cifras de presión arterial y medidas antropométricas.

De los sujetos que fueron incluidos en el estudio en la etapa basal realizada en 2012, el 48,6 % son hombres. La edad media de los sujetos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa fue de 56,8 años y la de los sujetos con prediabetes de 59,4 años. En relación con el tipo de prediabetes en la cohorte de sujetos con prediabetes, el 21,5 % tenía solo glucemia basal alterada, el 26,7 % tenía solo la HbA_{1c} alterada y el resto (51,9 %) presentaba ambos parámetros alterados. Con respecto a los sujetos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa, los sujetos con prediabetes presentaron mayor prevalencia de antecedentes de diabetes en familiares de primer grado, sobrepeso, obesidad, hipertensión arterial y dislipemia. Los resultados detallados obtenidos en la etapa basal están publicados por García-Soidán et al.¹⁵.

El presente trabajo presenta los resultados obtenidos en el tercer año de seguimiento de ambas cohortes. Concretamente, los objetivos son mostrar la distribución de las visitas realizadas y no realizadas según diversas características de los pacientes, comparar las características de los participantes que han completado la tercera visita con las características que mostraban esos pacientes en la etapa basal y estimar la incidencia de DM2 y de eventos cardiovasculares. Asimismo, se pretende evaluar la relación entre diversos factores registrados en la etapa basal y la incidencia de DM2 en la cohorte de sujetos con prediabetes.

METODOLOGÍA

Durante el año 2015, los médicos de Atención Primaria de Salud citaron a los pacientes que cada uno de ellos había incluido en la etapa basal, con el fin de evaluar el estado de conversión a DM2 y registrar los cambios que se hubiesen podido producir en algunas variables. Con la información obtenida de la historia clínica de cada participante y de la entrevista y examen físico realizado en esta visita de seguimiento, los investigadores cumplimentaron el cuestionario de recogida de datos en la plataforma telemática alojada en la página electrónica de la redGDPS (www.redgdps.org).

Variables

Las variables recogidas en el cuestionario de la tercera visita de seguimiento se organizaron en siete secciones:

- **Estado vital.** En caso de fallecimiento se registró la fecha y el código de la causa de defunción. Además, en los casos en que no se pudo completar la visita, se registró el motivo.
- **Nuevos diagnósticos.** Se registró la aparición o no de los siguientes eventos: DM2, eventos coronarios (infarto de miocardio, angina o revascularización coronaria), revascularización periférica, revascularización del tronco supraaórtico, hospitalización por insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular (ictus isquémico, hemorragia intracraneal o isquemia cerebral transitoria), arteriopatía periférica sintomática, amputación, nefropatía, neuropatía, retinopatía y diabetes gestacional.
- **Tratamiento farmacológico actual.** Se registró información de 37 grupos de medicamentos.
- **Examen físico y medidas antropométricas.** Se midieron la presión arterial sistólica, la presión arterial diastólica, la frecuencia cardíaca, el peso corporal y la circunferencia de la cintura.
- **Parámetros analíticos.** Se determinaron los niveles de glucemia en ayunas, HbA_{1c} , perfil lipídico (colesterol total, c-HDL, c-LDL y triglicéridos), perfil hepático (transaminasa glutámico-oxalacética, transaminasa glutámico-pirúvica, gamma-glutamiltanspeptidasa), hemoglobina, creatinina en plasma y cociente albúmina/creatinina en una muestra de orina matutina. Se estimó el filtrado glomerular mediante las fórmulas *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) y *Cockcroft-Gault*¹⁶.
- **Hábitos.** Se recogió información sobre el número de comidas (desayuno, comida y cena) que el paciente realiza en un día normal, tipo de desayuno, frecuencia con que realiza la comida principal fuera de casa, frecuencia del consumo de verduras y/o ensaladas, frecuencia del consumo de frutas, consumo de tabaco, consumo de alcohol y actividad física en el tiempo libre.
- **Apoyo psicosocial.** Se completó la escala de soledad de seis ítems de De Jong Gierveld¹⁷.

En función de que se haya realizado o no la visita de seguimiento y de la existencia de fallecimientos, cada sujeto incluido en la etapa basal se asignó a alguna de las siguientes tres categorías al tercer año de seguimiento: visita realizada, fallecido y visita no realizada.

En cada paciente se estimó la presencia de alguno de los siguientes factores de riesgo, tanto en la visita de la etapa basal como en la tercera visita de seguimiento. Concretamente, se

consideró que un paciente era hipertenso si la presión arterial sistólica era mayor o igual a 140 mmHg, o la presión arterial diastólica era mayor o igual a 90 mmHg, o estaba en tratamiento farmacológico con antihipertensivos o tenía antecedentes personales de hipertensión arterial. En relación con el perfil lipídico, se definió hipercolesterolemia como colesterol sérico total mayor de 200 mg/dl, niveles bajos de c-HDL como c-HDL menor de 40 mg/dl en hombres y menor de 50 mg/dl en mujeres, e hipertrigliceridemia como nivel sérico de triglicéridos mayor de 200 mg/dl. Se clasificó a un paciente con obesidad general si el índice de masa corporal era igual o mayor de 30 kg/m², y con obesidad abdominal si la circunferencia de la cintura era mayor de 102 cm en hombres o mayor de 88 cm en mujeres. En relación con el hábito tabáquico, cada paciente se asignó a una de las dos siguientes categorías: fumador, si fumaba (diaria o no diariamente), y no fumador, si era exfumador o nunca había fumado. Con respecto al consumo de alcohol, cada paciente se clasificó en dos categorías: consumidor de alguna cantidad de alcohol, si bebía alcohol diaria o no diariamente, y no consumidor de alcohol, si nunca había bebido alcohol o si bebía pero dejó de hacerlo. Por lo que se refiere a los hábitos alimentarios, se consideró ausencia de desayuno o desayuno incompleto cuando el paciente decía que no desayunaba o que desayunaba diariamente solo café, leche, té, chocolate, cacao o yogur. Se clasificó la frecuencia de consumo de frutas y la frecuencia de consumo de verduras en dos categorías: ausencia y presencia de consumo diario. Finalmente, se consideró que un sujeto no realizaba actividad física si no hacía ejercicio debido a que ocupaba el tiempo libre en actividades completamente sedentarias.

Durante la visita de seguimiento se consideró que un paciente había desarrollado DM2 si aparecía registrada la DM2 como nuevo diagnóstico por parte del médico. Asimismo, se consideró que un paciente había desarrollado un evento cardiovascular si aparecía registrado como nuevo diagnóstico alguno de los siguientes: eventos coronarios (infarto de miocardio, angina o revascularización coronaria); revascularización periférica; revascularización del tronco supraaórtico; hospitalización por insuficiencia cardíaca; accidente vascular cerebral (ictus isquémico, hemorragia intracraneal o isquemia cerebral transitoria) y arteriopatía periférica sintomática.

Análisis estadístico

En primer lugar, se estimó el número y el porcentaje de participantes que realizaron la tercera visita de seguimiento. Esta estimación se efectuó tanto para el conjunto de participantes como desagregada por sexo, edad, comunidad autónoma donde se realizó la visita, cohorte de pacientes y tipo de prediabetes.

Luego, en cada una de las dos cohortes de pacientes, y tanto para la visita de la etapa basal como para la visita de seguimiento de 2015, se estimó el porcentaje de pacientes que presentaban los siguientes factores de riesgo que se han asociado al desarrollo de DM2: hipertensión arterial, obesidad general, obesidad abdominal, tabaquismo, consumo de alguna cantidad de alcohol, ausencia de desayuno o desayuno incompleto, ausencia de consumo diario de frutas, ausencia de consumo diario de verduras e inactividad física. La significación estadística de la diferencia entre los porcentajes estimados para la visita basal y los porcentajes estimados para la tercera visita de seguimiento se calculó mediante el test de McNemar. También se comparó en cada cohorte de pacientes los parámetros analíticos determinados en la visita basal y en la visita de seguimiento de 2015. Para ello se determinó el valor medio de cada parámetro en la visita de la etapa basal y en la tercera visita de seguimiento y se evaluó, mediante la prueba de *t* de Student para datos apareados, la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre una y otra visita. Además, en cada uno de los tres grupos de pacientes con prediabetes se estimó el porcentaje que a los tres años de seguimiento había normalizado sus cifras de glucemia en ayunas y de HbA_{1c} y, por tanto, no cumplía los criterios de prediabetes.

Posteriormente, se estimó la tasa de incidencia de DM2 y de eventos cardiovasculares al tercer año de seguimiento y se expresó el resultado en casos por cada 100 personas-año.

Finalmente, en la cohorte de sujetos prediabéticos se evaluó la asociación entre diferentes factores medidos en la etapa basal y la incidencia de DM2. La medida de la asociación utilizada fue la HR calculada a través de modelos de regresión de Cox. En primer lugar, mediante análisis bivariable se estimó la asociación con el desarrollo de DM2 de cada uno de los siguientes factores: sexo, edad, nivel educativo, antecedentes familiares de diabetes, tipo de prediabetes, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, niveles bajos de c-HDL, hipertrigliceridemia, obesidad general, obesidad abdominal, tabaquismo, consumo de alguna cantidad de alcohol, ausencia de desayuno o desayuno incompleto, ausencia de consumo diario de frutas, ausencia de consumo diario de verduras e inactividad física. En segundo lugar, se llevó a cabo un análisis multivariable en el que se incluyeron todos esos factores con el objeto de comprobar cuál de ellos mostraba una asociación independiente con la aparición de DM2.

RESULTADOS

De los 2022 participantes que se incluyeron en la etapa basal, 1603 (79,3 %) han realizado las tres visitas de seguimiento y 1921 (95,0 %) han realizado al menos una de las visitas de seguimiento.

Tercera visita de seguimiento

Durante el año 2015, el porcentaje global de participantes que efectuó la visita de seguimiento fue del 82,3 % ($n = 1665$); el 16,3 % ($n = 329$) no hizo la tercera visita y el 1,4 % ($n = 28$) corresponde a participantes que han fallecido durante el período de seguimiento (tabla 1). El porcentaje global de participantes es mayor en mujeres que en hombres ($p = 0,017$). Entre los grupos de edad existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$). El grupo de 30 a

49 años de edad presenta el porcentaje más bajo de participación (75,3 %). De los 28 participantes que han fallecido durante los tres años de seguimiento, 20 pertenecen al grupo de 65 a 74 años de edad.

La distribución de los participantes, según hayan realizado o no a la visita de seguimiento en 2015, por cada comunidad autónoma donde se lleva a cabo la visita se presenta en la tabla 2. Cantabria y La Rioja son las comunidades donde se realizó el seguimiento del 100 % de los participantes

Tabla 1. Distribución de los participantes del estudio PREDAPS según hayan realizado o no la visita en el tercer año de seguimiento, por sexo y por edad

Sexo y edad	Etapa basal (2012)		Tercer año de seguimiento (2015)					
	n	Porcentaje (%)	Visita realizada		Fallecidos		Visita no realizada	
			n	Porcentaje (%)	n	Porcentaje (%)	n	Porcentaje (%)
SEXO								
Ambos sexos	2022	100,0	1665	82,3	28	1,4	329	16,3
Mujeres	1039	100,0	866	83,3	7	0,7	166	16,0
Hombres	983	100,0	799	81,3	21	2,1	163	16,6
EDAD								
30 a 49 años	388	100,0	292	75,3	2	0,5	94	24,2
50 a 64 años	999	100,0	852	85,3	6	0,6	141	14,1
65 a 74 años	635	100,0	521	82,0	20	3,1	94	14,8

Tabla 2. Distribución de los participantes del estudio PREDAPS según hayan realizado o no la visita en el tercer año de seguimiento, por comunidad autónoma donde se realiza la visita

Comunidad autónoma	Etapa basal (2012)		Tercer año de seguimiento (2015)					
	n	Porcentaje (%)	Visita realizada		Fallecidos		Visita no realizada	
			n	Porcentaje (%)	n	Porcentaje (%)	n	Porcentaje (%)
Andalucía	145	100,0	130	89,7	1	0,7	14	9,7
Aragón	105	100,0	85	81,0	3	2,9	17	16,2
Canarias	148	100,0	135	91,2	3	2,0	10	6,8
Cantabria	19	100,0	19	100,0	0	0,0	0	0,0
Castilla y León	87	100,0	77	88,5	0	0,0	10	11,5
Castilla-La Mancha	8	100,0	1	12,5	0	0,0	7	87,5
Cataluña	326	100,0	286	87,7	5	1,5	35	10,7
Comunidad de Madrid	487	100,0	417	85,6	8	1,6	62	12,7
Comunidad Foral de Navarra	59	100,0	39	66,1	1	1,7	19	32,2
Comunidad Valenciana	146	100,0	72	49,3	3	2,1	71	48,6
Extremadura	93	100,0	62	66,7	3	3,2	28	30,1
Galicia	76	100,0	66	86,8	0	0,0	10	13,2
Islas Baleares	34	100,0	32	94,1	1	2,9	1	2,9
La Rioja	40	100,0	40	100,0	0	0,0	0	0,0
País Vasco	105	100,0	78	74,3	0	0,0	27	25,7
Principado de Asturias	45	100,0	42	93,3	0	0,0	3	6,7
Región de Murcia	99	100,0	84	84,8	0	0,0	15	15,2

Evolución de pacientes con prediabetes en Atención Primaria de Salud (PREDAPS): resultados del tercer año de seguimiento

incluidos en la etapa basal. En Castilla-La Mancha, la Comunidad Valenciana, la Comunidad Foral de Navarra y Extremadura el porcentaje de visitas no realizadas supera el 30 %.

El 84,8 % de sujetos en la cohorte de pacientes sin alteraciones del metabolismo de la glucosa y el 80,6 % de sujetos en la cohorte de pacientes con prediabetes efectuaron la tercera visita de seguimiento (tabla 3). La distribución de visitas realizadas en la cohorte de pacientes con prediabetes según el tipo de prediabetes se muestra en la tabla 4. En ella se puede observar que los pacientes con HbA_{1c} entre 5,7 y 6,4 % y glucemia normal tienen un porcentaje mayor de visitas realizadas (83,9 %).

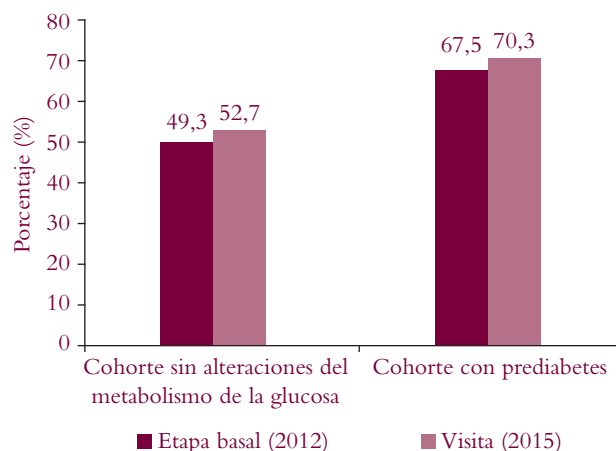
Cambios en las características de los participantes

En la figura 1 se observa que el porcentaje de pacientes con hipertensión arterial ha aumentado en relación con el año 2012, y la diferencia entre la etapa basal y la tercera visita de seguimiento es estadísticamente significativa en ambas cohortes. El porcentaje de pacientes con obesidad general (figura 2) ha aumentado durante el tercer año de seguimiento en la cohorte de pacientes sin alteraciones del metabolismo de la glucosa y ha disminuido en la cohorte de pacientes con prediabetes, pero estas diferencias no llegan a ser estadísticamente significativas. Por otro lado, el porcentaje de pacientes con obesidad abdominal (figura 3) ha aumentado en ambas cohortes, y las diferencias son estadísticamente

significativas en la cohorte de pacientes sin alteraciones del metabolismo de la glucosa.

En cuanto a los hábitos (tabla 5), se observa que, entre la visita realizada en la etapa basal y la tercera visita de seguimiento,

Figura 1. Porcentaje^a de participantes del estudio PREDAPS con hipertensión arterial^b según cohorte



^a Las diferencias entre la estimación de la etapa basal y la estimación de la visita de seguimiento son estadísticamente significativas en ambas cohortes ($p = 0,015$ en la cohorte sin alteraciones del metabolismo de la glucosa y $p = 0,021$ en la cohorte con prediabetes).

^b Hipertensión arterial definida como: presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg, o presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg, o en tratamiento farmacológico con antihipertensivos o con antecedentes personales de hipertensión arterial.

Tabla 3. Distribución de los participantes del estudio PREDAPS según hayan realizado o no la visita en el tercer año de seguimiento, en las dos cohortes de pacientes

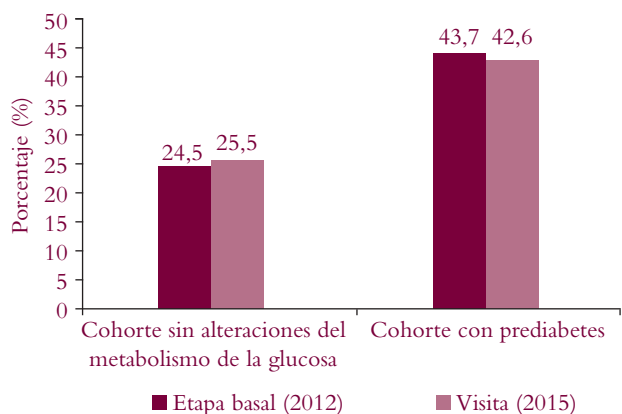
Cohorte de pacientes	Etapa basal (2012)		Tercer año de seguimiento (2015)					
			Visita realizada		Fallecidos		Visita no realizada	
	n	Porcentaje (%)	n	Porcentaje (%)	n	Porcentaje (%)	n	Porcentaje (%)
Pacientes sin alteraciones del metabolismo de la glucosa	838	100,0	711	84,8	11	1,3	116	13,8
Pacientes con prediabetes	1184	100,0	954	80,6	17	1,4	213	18,0

Tabla 4. Distribución de los participantes del estudio PREDAPS según hayan realizado o no la visita en el tercer año de seguimiento, en los tres grupos de pacientes con prediabetes

Tipo de prediabetes	Etapa basal (2012)		Tercer año de seguimiento (2015)					
			Visita realizada		Fallecidos		Visita no realizada	
	n	Porcentaje (%)	n	Porcentaje (%)	n	Porcentaje (%)	n	Porcentaje (%)
HbA _{1c} 5,7-6,4 %	316	100,0	265	83,9	5	1,6	46	14,6
Glucemia 100-125 mg/dl	254	100,0	205	80,7	4	1,6	45	17,7
HbA _{1c} 5,7- 6,4 % y glucemia de 100-125 mg/dl	614	100,0	484	78,8	8	1,3	122	19,9

HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada A_{1c}.

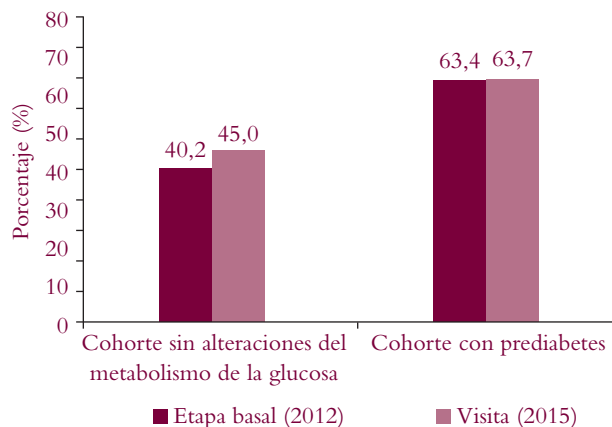
Figura 2. Porcentaje^a de participantes del estudio PREDAPS con obesidad general^b según cohorte



^a No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la estimación de la etapa basal y la estimación de la visita de seguimiento.

^b Obesidad general definida como índice de masa corporal $\geq 30 \text{ kg/m}^2$.

Figura 3. Porcentaje^a de participantes del estudio PREDAPS con obesidad abdominal^b según cohorte



^a Las diferencias entre la estimación de la etapa basal y la estimación de la visita de seguimiento son estadísticamente significativas en la cohorte sin alteraciones del metabolismo de la glucosa ($p = 0,003$).

^b Obesidad abdominal definida como circunferencia de la cintura $> 102 \text{ cm}$ en hombres y $> 88 \text{ cm}$ en mujeres.

Tabla 5. Hábitos de los participantes en el estudio PREDAPS que han realizado la visita en el tercer año de seguimiento. Porcentajes en la etapa basal y en la visita de seguimiento y valor de la p que compara la diferencia de porcentajes en cada cohorte

Hábitos	Cohorte sin alteraciones del metabolismo de la glucosa				Cohorte con prediabetes			
		Etapa basal (2012)	Visita (2015)			Etapa basal (2012)	Visita (2015)	
	n	Porcentaje (%)	Porcentaje (%)	p	n	Porcentaje (%)	Porcentaje (%)	p
Consumo de tabaco	707	20,4	18,7	NS	944	16,6	14,6	0,027
Consumo de alguna cantidad de alcohol	706	64,7	62,9	NS	940	68,1	66,3	NS
Ausencia de desayuno o desayuno incompleto ^a	707	9,8	9,1	NS	944	13,8	9,5	$< 0,001$
Ausencia de consumo diario de frutas	707	21,4	21,2	NS	943	22,8	21,3	NS
Ausencia de consumo diario de verduras	707	43,0	42,9	NS	944	43,9	45,0	NS
Inactividad física en el tiempo libre	707	24,0	22,8	NS	942	26,3	29,3	NS

^a Desayuno incompleto: desayunar diariamente solo café, leche, té, chocolate, cacao o yogur.

NS: diferencia no significativa.

el hábito tabáquico ha disminuido en ambas cohortes, y el cambio es estadísticamente significativo en la cohorte de sujetos con prediabetes. Además, el porcentaje de sujetos que no desayuna o desayuna de manera incompleta (desayunar solo café, leche, té, chocolate, cacao o yogur) ha disminuido de manera significativa en la cohorte de sujetos con prediabetes. En los hábitos de actividad física no se han producido cambios estadísticamente significativos entre las visitas de 2012 y 2015 en ninguna de las dos cohortes.

Al comparar los parámetros analíticos (tabla 6), se puede observar que existen algunas diferencias estadísticamente significativas entre las determinaciones realizadas en la etapa basal

y las realizadas en la tercera visita de seguimiento. Tanto el valor medio de la glucemia en ayunas como el valor medio de la HbA_{1c} determinados en 2015 han aumentado en la cohorte de pacientes sin alteraciones del metabolismo de la glucosa y no han cambiado en la cohorte de pacientes con prediabetes. En el perfil lipídico, se observa una disminución estadísticamente significativa, entre las visitas de 2012 y 2015, en los valores medios de colesterol total y c-LDL en ambas cohortes. Asimismo, las cifras de creatinina en plasma se han visto reducidas de manera estadísticamente significativa en ambas cohortes.

Del total de pacientes con prediabetes en la etapa basal, un 17,4 % ha normalizado las cifras de glucemia y HbA_{1c} en

Evolución de pacientes con prediabetes en Atención Primaria de Salud (PREDAPS): resultados del tercer año de seguimiento

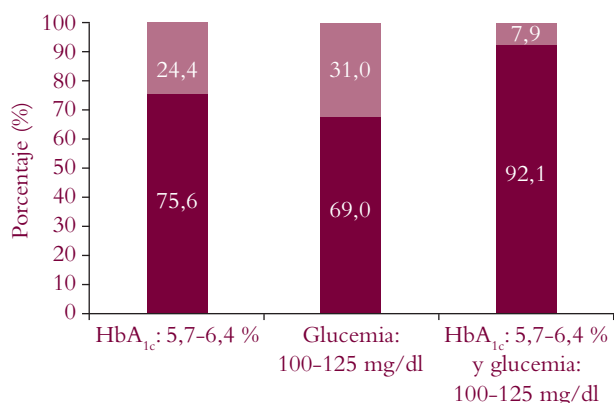
Tabla 6. Parámetros analíticos de los participantes en el estudio PREDAPS que han realizado la visita en el tercer año de seguimiento. Medias en la etapa basal y en la visita de seguimiento y valor de la *p* que compara la diferencia de medias en cada cohorte

Parámetros analíticos	Cohorte sin alteraciones del metabolismo de la glucosa				Cohorte con prediabetes			
		Etapa basal (2012)	Visita (2015)			Etapa basal (2012)	Visita (2015)	
	<i>n</i>	Media	Media	<i>p</i>	<i>n</i>	Media	Media	<i>p</i>
Glucemia en ayunas (mg/dl)	706	87,1	88,8	< 0,001	952	105,0	104,5	NS
HbA _{1c} (%)	704	5,3	5,4	< 0,001	946	5,8	5,9	NS
PERFIL LIPÍDICO								
Colesterol (mg/dl)	706	211,1	201,8	< 0,001	951	210,2	198,9	< 0,001
c-HDL (mg/dl)	701	58,7	57,9	0,039	934	54,5	54,0	NS
c-LDL (mg/dl)	693	129,9	121,6	< 0,001	919	129,5	119,3	< 0,001
Triglicéridos (mg/dl)	704	112,6	113,0	NS	949	131,8	133,0	NS
PERFIL HEPÁTICO								
GPT (U/L)	698	23,3	22,6	NS	938	27,1	26,3	NS
GGT (U/L)	676	28,7	29,7	NS	906	34,4	35,5	NS
Hemoglobina (g/dl)	702	14,4	14,5	NS	943	14,5	14,5	NS
Creatinina en plasma (mg/dl)	704	0,83	0,82	0,041	947	0,84	0,82	< 0,001
FILTRADO GLOMERULAR								
Estimación MDRD (ml/min/1,73 m ²)	704	90,4	91,5	NS	947	91,2	92,0	NS
Estimación Cockcroft-Gault (ml/min)	689	95,5	95,7	NS	928	103,4	101,6	0,040

c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; GGT: gamma-glutamyltranspeptidasa; GPT: transaminasa glutámico-pirúvica; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; NS: diferencia no significativa.

las determinaciones realizadas en 2015; es decir, no presentan ningún criterio de prediabetes. En la figura 4 se puede obser-

Figura 4. Porcentaje de sujetos que han normalizado las cifras de glucemia y hemoglobina glucosilada A_{1c} (HbA_{1c}) al tercer año de seguimiento y porcentaje de sujetos que cumplen criterios de prediabetes o diabetes al tercer año de seguimiento, en cada grupo de sujetos con prediabetes en la etapa basal



- Sujetos que han normalizado las cifras de glucemia y HbA_{1c} al tercer año de seguimiento.
- Sujetos que presentan criterios de prediabetes o diabetes al tercer año de seguimiento.

var que dicho porcentaje es menor (7,9 %) en los pacientes que presentaban ambas alteraciones en 2012. En los pacientes con una sola alteración en la etapa basal, el porcentaje oscila entre el 24,4 %, en el grupo que mostraba solo alteración de la HbA_{1c}, y el 31,0 %, en el grupo que presentaba solo alteración de la glucemia.

Incidencia de diabetes mellitus tipo 2 y eventos cardiovasculares

Durante los tres primeros años de seguimiento ha aparecido un total de 147 casos de DM2, 7 en sujetos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa y 140 en sujetos con prediabetes (tabla 7). La tasa de incidencia de DM2 es de 0,3 casos por cada 100 personas-año en la cohorte de sujetos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa, y de 4,2 casos por cada 100 personas-año en la cohorte de sujetos con prediabetes. Seis de los siete casos de DM2 de la cohorte de sujetos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa aparecieron en hombres.

En la tabla 8 se puede observar que la tasa de incidencia de DM2 en la cohorte de sujetos con prediabetes es similar en hombres y mujeres. En relación con el tipo de prediabetes, la

Tabla 7. Tasa de incidencia de diabetes mellitus tipo 2 al tercer año de seguimiento en cada cohorte de pacientes

COHORTE	Número de casos de diabetes	Personas-año	Tasa de incidencia (100 personas-año)
Pacientes sin alteraciones del metabolismo de la glucosa	7	2488	0,3
Pacientes con prediabetes	140	3365	4,2

Tabla 8. Tasa de incidencia de diabetes mellitus tipo 2 al tercer año de seguimiento en la cohorte de sujetos con prediabetes, según sexo, edad y tipo de prediabetes

	Número de casos de diabetes	Personas-año	Tasa de incidencia (100 personas-año)
SEXO			
Mujeres	69	1677	4,1
Hombres	71	1687	4,2
EDAD			
30 a 49 años	25	541	4,6
50 a 64 años	67	1677	4,0
65 a 74 años	48	1146	4,2
TIPO DE PREDIABETES			
HbA _{1c} : 5,7-6,4 %	11	934	1,2
Glucemia: 100-125 mg/dl	17	750	2,3
HbA _{1c} : 5,7-6,4 % y glucemia: 100-125 mg/dl	112	1680	6,7

HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada A_{1c}.

tasa de incidencia es mayor (6,7 casos por cada 100 personas-año) en el grupo de pacientes con ambas alteraciones (glucemia entre 100 y 125 mg/dl y HbA_{1c} entre 5,7 y 6,4 %), al compararla con los grupos que presentaban una sola alteración. La tasa de incidencia de los sujetos que tenían solo la glucemia basal alterada al inicio del estudio es casi el doble de la tasa observada en el grupo de sujetos con alteración aislada de la HbA_{1c} (2,3 frente a 1,2 casos por cada 100 personas-año).

Un total de 44 pacientes han presentado algún evento cardiovascular durante los tres años de seguimiento del estudio PREDAPS: 16 de ellos pertenecen a la cohorte de sujetos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa y 28 a la cohorte de sujetos con prediabetes. La tasa de incidencia es

de 0,6 y 0,8 casos por cada 100 personas-año, respectivamente. En la tabla 9 se puede observar que en ambas cohortes la tasa de incidencia es mayor en hombres y en el grupo de edad de 65 a 74 años.

Tabla 9. Tasa de incidencia (casos por cada 100 personas-año) de eventos cardiovasculares^a al tercer año de seguimiento en cada cohorte de pacientes por sexo y edad

	Cohorte sin alteraciones del metabolismo de la glucosa	Cohorte con prediabetes
SEXO		
Ambos sexos	0,6	0,8
Mujeres	0,3	0,4
Hombres	1,1	1,2
EDAD		
30 a 49 años	0,0	0,2
50 a 64 años	0,4	0,5
65 a 74 años	1,6	1,5

^aEvento cardiovascular definido como nuevo diagnóstico de: eventos coronarios (infarto de miocardio, angina o revascularización coronaria); revascularización periférica; revascularización del tronco supraaórtico; hospitalización por insuficiencia cardíaca; accidente vascular cerebral (ictus isquémico, hemorragia intracraneal o isquemia cerebral transitoria) y arteriopatía periférica sintomática.

Factores asociados al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 en la cohorte de sujetos con prediabetes

Los resultados de los análisis bivariantes de los factores sociodemográficos sexo, edad y nivel educativo no sugieren la existencia de asociación estadísticamente significativa entre estos factores y la incidencia de DM2 al tercer año de seguimiento (tabla 10).

Tabla 10. Factores sociodemográficos en la etapa basal e incidencia de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes prediabéticos al tercer año de seguimiento. Análisis bivariable

	HR	IC del 95 %
SEXO		
Mujer	1,00	-
Hombre	1,00	0,72-1,40
EDAD		
30 a 49 años	1,00	-
50 a 64 años	0,86	0,54-1,37
65 a 74 años	0,91	0,56-1,48
NIVEL EDUCATIVO		
Educación inferior a secundaria	1,00	-
Educación secundaria y superior	0,91	0,64-1,30

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza.

Evolución de pacientes con prediabetes en Atención Primaria de Salud (PREDAPS): resultados del tercer año de seguimiento

En la tabla 11 se puede ver que los antecedentes familiares de diabetes se asocian con un mayor riesgo de desarrollar DM2 (HR: 1,56; IC del 95 %: 1,11-2,18). También se asocia a un mayor riesgo el hecho de pertenecer a la categoría de prediabetes que presenta ambas alteraciones (glucemia entre 100 y 125 mg/dl y HbA_{1c} entre 5,7 y 6,4 %), cuya HR con respecto a los sujetos con prediabetes que solo tenían la HbA_{1c} alterada es 5,50 (IC del 95 %: 2,96-10,22).

Tabla 11. Antecedentes familiares de diabetes y tipo de prediabetes en la etapa basal e incidencia de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes prediabéticos al tercer año de seguimiento. Análisis bivariable

	HR	IC del 95 %
ANTECEDENTES FAMILIARES DE DIABETES		
No	1,00	-
Sí	1,56	1,11-2,18
TIPO DE PREDIABETES		
HbA _{1c} : 5,7-6,4 %	1,00	-
Glucemia: 100-125 mg/dl	1,82	0,85-3,89
Glucemia: 100-125 mg/dl y HbA _{1c} : 5,7-6,4 %	5,50	2,96-10,22

HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada A_{1c}; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza.

En los análisis bivariable de comorbilidad y obesidad (tabla 12), la hipertensión arterial y los niveles bajos de c-HDL muestran asociación con el desarrollo DM2, con HR (IC del 95 %) de 1,97 (1,30-2,98) y 1,75 (1,23-2,49), respectivamente. También se asocia a un mayor riesgo de DM2 la obesidad general (HR: 1,71; IC del 95 %: 1,23-2,39) y la obesidad abdominal (HR: 2,30; IC del 95 %: 1,53-3,46).

Finalmente, en la tabla 13 puede observarse que la ausencia del consumo diario de frutas se asocia con un mayor riesgo de aparición de esta enfermedad (HR: 1,68; IC del 95 %: 1,17-2,40).

Los resultados del análisis multivariable se muestran en la tabla 14. Después de ajustar por todas las variables incluidas en dicha tabla, los factores que se asocian de manera independiente con mayor riesgo de aparición de DM2 a los tres años de seguimiento son tener antecedentes familiares de diabetes, la presencia de dos criterios de prediabetes (glucemia entre 100 y 125 mg/dl y HbA_{1c} entre 5,7 y 6,4 %), hipertensión arterial, niveles bajos de c-HDL, obesidad abdominal y ausencia del consumo diario de frutas.

Tabla 12. Comorbilidad y obesidad en la etapa basal e incidencia de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes prediabéticos al tercer año de seguimiento. Análisis bivariable

	HR	IC del 95 %
COMORBILIDAD		
Hipertensión arterial^a		
No	1,00	-
Sí	1,97	1,30-2,98
Hipercolesterolemia^b		
No	1,00	-
Sí	0,88	0,63-1,23
Niveles bajos de c-HDL^c		
No	1,00	-
Sí	1,75	1,23-2,49
Hipetrigliceridemia^d		
No	1,00	-
Sí	1,26	0,79-2,00
OBESIDAD		
General^e		
No	1,00	-
Sí	1,71	1,23-2,39
Abdominal^f		
No	1,00	-
Sí	2,30	1,53-3,46

^a Hipertensión arterial: presión arterial sistólica \geq 140 mmHg, o presión arterial diastólica \geq 90 mmHg, o en tratamiento farmacológico con antihipertensivos o con antecedentes personales de hipertensión arterial.

^b Hipercolesterolemia: colesterol total > 200 mg/dl.

^c Niveles bajos de c-HDL: c-HDL < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres.

^d Hipetrigliceridemia: triglicéridos séricos > 200 mg/dl.

^e Obesidad general: índice de masa corporal \geq 30 kg/m².

^f Obesidad abdominal: circunferencia de la cintura > 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres.

c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza.

DISCUSIÓN

En la tercera visita de seguimiento del estudio PREDAPS, se ha alcanzado un alto porcentaje de participación. Sin embargo, este porcentaje ha disminuido en 7 puntos porcentuales con respecto a la visita del año 2014¹⁸. Entre las principales razones que han impedido la realización de la visita al total de pacientes incluidos en la etapa basal se encuentran: el traslado de los médicos de Atención Primaria a otro centro de salud, la dificultad para localizar a algunos pacientes que han cambiado de domicilio, la presencia de alguna condición clínica señalada en los criterios de exclusión, el rechazo de algunos pacientes a realizar la visita y el abandono del

Tabla 13. Hábitos en la etapa basal e incidencia de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes prediabéticos al tercer año de seguimiento. Análisis bivariante

	HR	IC del 95 %
HÁBITOS		
Tabaquismo		
No	1,00	-
Sí	0,79	0,49-1,28
Consumo de alguna cantidad de alcohol		
No	1,00	-
Sí	0,76	0,54-1,07
Ausencia de desayuno o desayuno incompleto ^a		
No	1,00	-
Sí	1,33	0,86-2,05
Ausencia de consumo diario de frutas		
No	1,00	-
Sí	1,68	1,17-2,40
Ausencia de consumo diario de verduras		
No	1,00	-
Sí	0,97	0,69-1,35
Inactividad física		
No	1,00	-
Sí	1,28	0,89-1,84

^a Desayunar incompleto: desayunar diariamente solo café, leche, té, chocolate, cacao o yogur.
HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza.

estudio de algún investigador. El grupo de 30 a 49 años de edad tiene el porcentaje más alto de visitas no realizadas. Esto puede deberse a que los cambios de residencia y la maternidad son más habituales en edades más jóvenes.

Cambios en las características de los participantes

La prevalencia de hipertensión arterial ha ido en aumento durante los tres años de seguimiento. En la tercera visita, la diferencia con respecto a la prevalencia de la visita de la etapa basal ha alcanzado la significación estadística. También, al igual que en años anteriores, la prevalencia de obesidad abdominal ha aumentado, y el cambio es significativo en la cohorte de sujetos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa.

En relación con los hábitos de consumo de los pacientes, el consumo de tabaco ha disminuido en ambas cohortes de pacientes, y esta reducción es estadísticamente significativa en la cohorte de pacientes con prediabetes. En los hábitos relacionados con la alimentación, se observó una disminución estadísticamente significativa del porcentaje de sujetos

Tabla 14. Análisis multivariable de la relación entre diversos factores en la etapa basal e incidencia de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes prediabéticos al tercer año de seguimiento

	HR	IC del 95 %
SEXO (hombre vs. mujer)	1,30	0,88-1,92
EDAD		
30 a 49 años	1,00	
50 a 64 años	0,81	0,50-1,31
65 a 74 años	0,81	0,47-1,38
NIVEL EDUCATIVO		
Educación (secundaria y superior vs. inferior a secundaria)	0,99	0,68-1,44
ANTECEDENTES FAMILIARES		
Diabetes (sí vs. no)	1,47	1,04-2,08
TIPO DE PREDIABETES		
HbA _{1c} : 5,7-6,4 %	1,00	
Glucemia: 100-125 mg/dl	1,60	0,74-3,46
Glucemia 100-125 mg/dl y HbA _{1c} 5,7-6,4 %	4,47	2,39-8,37
COMORBILIDAD		
Hipertensión arterial ^a (sí vs. no)	1,58	1,02-2,44
Hipercolesterolemia ^b (sí vs. no)	1,04	0,73-1,48
Niveles bajos de c-HDL ^c (sí vs. no)	1,54	1,03-2,29
Hipetrigliceridemia ^d (sí vs. no)	0,95	0,57-1,59
OBESIDAD		
General ^e (sí vs. no)	0,92	0,62-1,37
Abdominal ^f (sí vs. no)	1,98	1,22-3,22
HÁBITOS		
Tabaquismo (sí vs. no)	0,70	0,42-1,15
Consumo de alguna cantidad de alcohol (sí vs. no)	0,75	0,51-1,11
Ausencia de desayuno o desayuno incompleto ^g (sí vs. no)	1,20	0,77-1,89
Ausencia de consumo diario de frutas (sí vs. no)	1,75	1,19-2,57
Ausencia de consumo diario de verduras (sí vs. no)	0,86	0,60-1,22
Inactividad física (sí vs. no)	1,06	0,72-1,55

^a Hipertensión arterial: presión arterial sistólica \geq 140 mmHg, o presión arterial diastólica \geq 90 mmHg, o en tratamiento farmacológico con antihipertensivos o con antecedentes personales de hipertensión arterial.
^b Hipercolesterolemia: colesterol total > 200 mg/dl.
^c Niveles bajos de c-HDL: c-HDL < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres.
^d Hipetrigliceridemia: triglicéridos séricos > 200 mg/dl.
^e Obesidad general: índice de masa corporal \geq 30 kg/m².
^f Obesidad abdominal: circunferencia de la cintura > 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres.
^g Desayunar incompleto: desayunar diariamente solo café, leche, té, chocolate, cacao, yogur.
c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada A_{1c}; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza.

con prediabetes que no desayunan o desayunan de forma incompleta.

En cuanto a los parámetros analíticos, tanto el valor medio de la glucemia en ayunas como el valor medio de la HbA_{1c} han aumentado, con respecto a los valores registrados en la visita basal, en la cohorte de pacientes sin alteraciones del metabolismo de la glucosa, mientras que no han cambiado en la cohorte de pacientes con prediabetes. Esta ausencia de cambios en la cohorte de pacientes con prediabetes puede deberse al uso de fármacos hipoglucemiantes que recibe el 9,0 % de estos pacientes, o bien a otras intervenciones realizadas en el ámbito de la práctica clínica diaria dirigidas a normalizar esos parámetros. En cambio, en la cohorte de pacientes sin alteraciones del metabolismo de la glucosa, ese tipo de intervenciones no se habrían producido. Por otro lado, en ambas cohortes han disminuido, con respecto a la visita de la etapa basal, los valores medios de colesterol total y c-LDL. Es posible que esta disminución se haya producido como consecuencia de la prescripción terapéutica para la reducción de las cifras de colesterol que reciben el 37,1 % de los pacientes con prediabetes y el 23,5 % de los pacientes sin alteraciones del metabolismo de la glucosa¹⁵.

A los tres años de seguimiento, una parte de los pacientes con glucemia basal o con HbA_{1c} alteradas en la etapa basal han normalizado las cifras de glucemia y HbA_{1c} y ya no cumplen los criterios de prediabetes. La reversión al estado de normoglicemia de los pacientes con prediabetes se ha descrito⁵. En un estudio llevado a cabo en sujetos con prediabetes, con la finalidad de valorar el posible efecto de intervenciones basadas en cambios en el estilo de vida y el uso de medicamentos en el desarrollo de la enfermedad (*The Diabetes Prevention Program*), uno de los resultados encontrados fue la normalización de las cifras de glucemia¹⁰. Dicha normalización se observó tanto en los grupos de intervención con medicación o cambios en el estilo de vida como en los individuos del grupo placebo, quienes no habían modificado su estilo de vida. En el estudio de Baena-Díez et al. realizado en España, en una cohorte de sujetos con glucemia basal alterada, la mitad de los participantes normalizó su glucemia a los 10 años de seguimiento⁹. En un futuro, el estudio de los factores asociados a la reversión a normoglicemia podría ofrecer información útil en el ámbito de la prevención en Atención Primaria.

Incidencia de diabetes mellitus tipo 2 y eventos cardiovasculares

Los resultados de incidencia de DM2 obtenidos al tercer año de seguimiento del estudio PREDAPS corroboran que la prediabetes es un estado de riesgo aumentado para el de-

sarrollo de DM2. A los tres años de seguimiento, la tasa de incidencia de DM2 en la cohorte de sujetos con prediabetes fue 4,2 casos por cada 100 personas-año, 14 veces mayor a la encontrada en la cohorte de sujetos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa. Esta tasa es inferior a la incidencia anual estimada por Gerstein et al. en un metaanálisis de estudios prospectivos realizados en sujetos con prediabetes⁴. En dicho metaanálisis se incluyeron estudios que utilizaron la glucemia basal alterada y/o la intolerancia a la glucosa como criterio de prediabetes. La HbA_{1c} no era criterio de prediabetes para la fecha de realización del metaanálisis. La mayor parte de los estudios incluidos empleó los límites establecidos por la Organización Mundial de la Salud, en lugar de los establecidos por la ADA, por lo que, al menos para el criterio de glucemia basal alterada, los participantes partían de un riesgo basal más alto. Estudios realizados en España en pacientes con glucemia basal alterada muestran una incidencia anual ligeramente superior a la observada en el grupo de pacientes con glucemia entre 100 y 125 mg/dl del estudio PREDAPS^{7,9}.

El estudio de Heianza et al., que se llevó a cabo en población japonesa y que utilizó los mismos criterios de prediabetes que este estudio, encontró una tasa de incidencia menor que la de la cohorte de sujetos con prediabetes de PREDAPS; concretamente, 3,1 casos/100 personas-año en el total de pacientes con prediabetes². Esta diferencia, en principio, podría explicarse por las diferencias porcentuales existentes en la distribución de los sujetos en cada categoría de prediabetes, ya que la presencia de ambas alteraciones se ha asociado con un riesgo mayor de aparición de DM2. En el presente estudio la mitad de los pacientes pertenecía a la categoría de tipo de prediabetes con ambas alteraciones, mientras que en el estudio mencionado con población japonesa solo el 19,6 % de los sujetos incluidos presentaba ambas alteraciones. Sin embargo, cuando comparamos las tasas de incidencia de ambos estudios para cada tipo de prediabetes, las tasas encontradas en la población japonesa son similares a las encontradas en la población de PREDAPS, tanto en los pacientes con glucemia basal alterada como en los pacientes con HbA_{1c} alterada, pero superiores a la encontrada en la población de PREDAPS si se comparan los sujetos que cumplen ambos criterios de prediabetes. Otro estudio realizado en población japonesa también informó de tasas de incidencia inferiores a las encontradas en los grupos de PREDAPS³. Dicha diferencia podría estar explicada por el uso de un punto de corte inferior para la HbA_{1c} (5,5 %), lo que significa que se estarían comparando con grupos de riesgo más bajo.

La tasa de incidencia varía según el tipo de prediabetes. Los sujetos que en la etapa basal presentaban una de las dos alteraciones aisladas (glucemia entre 100 y 125 mg/dl o

HbA_{1c} entre 5,7 y 6,4 %) tienen una tasa de incidencia menor que aquellos que presentaban ambas alteraciones analíticas. Resultados similares se han observado en estudios longitudinales que han usado la glucemia en ayunas y la HbA_{1c} como criterio de prediabetes^{2,3}. Además, en el PREDAPS la incidencia de DM2 en el grupo con alteración aislada de la HbA_{1c} es menor que la encontrada en el grupo con alteración aislada de la glucemia en ayunas. Este hallazgo se puede observar también en el estudio de Inoue et al.³ y en el estudio de Heianza et al.².

La incidencia de eventos cardiovasculares fue mayor en la cohorte de sujetos con prediabetes, lo que coincide con lo establecido hasta ahora, es decir, que la prediabetes es un factor de riesgo cardiovascular^{19,20}. El seguimiento de estas cohortes durante los próximos años permitirá evaluar el papel de los diferentes criterios de prediabetes en la predicción de complicaciones macro y microvasculares.

Factores asociados al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 en la cohorte de sujetos con prediabetes

Los factores que se asociaron de manera independiente a la incidencia de DM2 en la cohorte de sujetos prediabéticos son: tener antecedentes familiares de diabetes, la presencia de los dos criterios de prediabetes (glucemia entre 100 y 125 mg/dl y HbA_{1c} entre 5,7 y 6,4 %) al inicio del seguimiento, hipertensión arterial, niveles bajos de c-HDL, obesidad abdominal y ausencia del consumo diario de frutas como factores que aumentan el riesgo de desarrollo de DM2.

En relación con el sexo, aunque la incidencia de DM2 fue mayor en hombres que en mujeres, no se observó una asociación estadísticamente significativa entre sexo y aparición de DM2 en el análisis bivariable ni tras ajustar por todas las variables. Este hallazgo difiere de los resultados obtenidos al primer año de seguimiento, donde el hecho de ser hombre duplicaba el riesgo de DM2²¹. En este aspecto existe cierta controversia: algunos estudios han encontrado una asociación positiva con alguno de los dos sexos y en otros no se han encontrado diferencias en la incidencia entre ambos sexos²². Por otro lado, Meisinger et al. han señalado que algunos factores asociados al desarrollo de DM2 son diferentes para hombres y mujeres²³. Se trata de un asunto que habrá que evaluar mediante un análisis desagregado por sexo.

Aunque estudios realizados en España señalan un incremento en la incidencia de DM2 asociado a la edad⁶⁻⁸ en la cohorte de prediabetes de PREDAPS no se observa asociación entre edad e incidencia de DM2 al tercer año de segui-

miento. Otros estudios realizados en sujetos con prediabetes tampoco muestran asociación con la edad^{9,22}.

La presencia de antecedentes familiares de diabetes se ha asociado a un riesgo mayor de desarrollo de DM2^{24,25}. En la cohorte de sujetos con prediabetes, los resultados obtenidos al tercer año de seguimiento refuerzan este hecho. Esto pone de relieve, una vez más, la importancia del componente hereditario en la patogenia de la DM2.

Respecto al tipo de prediabetes, los sujetos que presentan los dos criterios de prediabetes (glucemia entre 100 y 125 mg/dl y HbA_{1c} entre 5,7 y 6,4 %) al inicio del estudio evidencian un riesgo 4,5 veces mayor de desarrollar DM2 a los tres años de seguimiento en comparación con aquellos que solo tenían alteración de la HbA_{1c}. Resultados similares se han encontrado en los estudios que han utilizado estos criterios de prediabetes^{2,3}: los grupos de sujetos con ambos criterios al inicio del seguimiento presentaron tasas de incidencia de DM2 tres a cinco veces más altas que los grupos de individuos con solo uno de los dos criterios de prediabetes. Por otro lado, el uso combinado de ambos parámetros (glucemia entre 100 y 125 mg/dl y HbA_{1c} entre 5,7 y 6,4 %) ha demostrado ser útil para predecir la DM2²⁶. Además, Valdés et al. han comparado la exactitud en la predicción de DM2 de los diferentes criterios de prediabetes establecidos actualmente por la ADA y concluyen que la combinación de glucemia basal y HbA_{1c} tiene la mejor capacidad predictiva de DM2²⁷.

Algunos factores como hipertensión arterial, dislipemia y obesidad se han asociado con un mayor riesgo de DM2²⁸⁻³⁰; de hecho, son factores que deben tomarse en cuenta en la práctica clínica en el momento del cribado de pacientes de alto riesgo de desarrollo de DM2¹. En los pacientes con prediabetes de PREDAPS, tanto ser hipertenso como tener cifras bajas de c-HDL se asoció de manera independiente a una mayor incidencia de DM2 al tercer año de seguimiento. Sin embargo, no se objetivó asociación con hipertrigliceridemia, factor de dislipemia más frecuentemente asociado a incidencia de DM2^{28,29}. En relación con la obesidad, aunque ambas medidas (obesidad general y obesidad abdominal) se asociaron al desarrollo de DM2 en los análisis bivariable, al ajustar por el resto de variables solo la presencia de obesidad abdominal permaneció como factor de riesgo de DM2.

Entre los hábitos estudiados como posibles factores de riesgo de desarrollo de DM2 destacan el hallazgo por segundo año consecutivo de que la ausencia de consumo diario de frutas se asocia a una mayor tasa de incidencia de DM2. Un metaanálisis realizado en 2014 sobre este aspecto señala la existencia de una asociación inversamente proporcional

entre consumo de frutas y DM2; es decir, el consumo de frutas es un factor protector para el desarrollo de DM2³¹. En dicho estudio, los autores realizan un análisis dosis-respuesta de esta asociación y encuentran que el incremento de una ración al día en el consumo de frutas disminuye un 6 % el riesgo de DM2.

En relación con los hábitos, también es importante señalar que, a diferencia de los resultados obtenidos en los dos primeros años de seguimiento, el consumo de alcohol no se asoció de manera significativa con el riesgo de desarrollo de DM2. Estudios que han evaluado esta asociación sugieren que el consumo moderado de alcohol se asocia a una reducción del riesgo de DM2³². Concretamente, se describe una relación en forma de U entre los gramos de etanol consumidos diariamente y la incidencia de DM2, y se señala un riesgo similar para el no consumo y el consumo excesivo. En los análisis realizados para evaluar la asociación entre diferentes patrones de consumo e incidencia de DM2 al tercer año de seguimiento, no se han obtenido resultados estadísticamente significativos que asocien algún patrón de consumo a un mayor o menor riesgo de desarrollo de DM2 (datos no mostrados).

En resumen, la participación de los pacientes en la tercera visita de seguimiento ha sido alta. Los resultados obtenidos confirman que la prediabetes es un estado de riesgo aumentado para el desarrollo de DM2. En los sujetos con prediabetes, tener antecedentes familiares de diabetes, la presencia de los dos criterios de prediabetes al inicio del seguimiento, la hipertensión arterial, los niveles bajos de c-HDL, la obesidad abdominal y la ausencia del consumo diario de frutas son los factores que se asociaron con un aumento del riesgo de desarrollo de DM2. El seguimiento de ambas cohortes de pacientes en los próximos años permitirá conocer mejor algunos aspectos de la historia natural de la DM2.

AGRADECIMIENTOS

A Novartis y Sanofi por su ayuda para la elaboración de la plataforma telemática de recogida de datos, para la celebración de las reuniones de los investigadores y para la monitorización y análisis de la información recogida en la etapa basal.

* LOS OTROS MIEMBROS DEL GRUPO DE ESTUDIO PREDAPS SON:

Beatriz Álvarez (CS Andrés Mellado, Madrid), Fernando Álvarez (CS La Calzada 2, Asturias), J. Carlos Álvarez (CS

Eras de Renuueva, León), J. Joaquín Antón (CS Murcia-Centro, Murcia), Oriol Armengol (EAP Poblenou, Barcelona), Sara Artola (CS Hereza, Madrid), Luis Ávila (Consultorio Almachar, Málaga), Lourdes Barutell (CS Andrés Mellado, Madrid), M.ª Jesús Bedoya (CS Hereza, Madrid), Belén Benito (EAP Raval Sud, Barcelona), Beatriz Bilbeny (EAP Raval Sud, Barcelona), Martí Birulés (EAP Poblenou, Barcelona), Concepción Blanco (CS Sada, A Coruña), M.ª Isabel Bobé (EAP La Mina, Barcelona), Antonia Borrás (CS Canal Salat, Baleares), Remei Bosch (EAP Girona 2, Girona), M.ª Jesús Brito (CS La Matanza, Baleares), Pilar Buil (EAP Azpilagaña, Navarra), J. José Cabré (EAP Reus-1, Tarragona), Francisco Carbonell (CS Mislata, Valencia), Francisco Carramiñana (CS San Roque de Badajoz, Badajoz), Lourdes Carrillo (CS La Victoria de Acentejo, Santa Cruz de Tenerife), Ana Casorrán (CS Fuente de San Luis, Valencia), Blanca Cordero (CS Sta. María de Benquerencia, Toledo), Xavier Cos (EAP Sant Martí de Provençals, Barcelona), Gabriel Cuatrecasas (CAP de Sarrià, Barcelona), Cristina de Castro (CS Sta. María de Benquerencia, Toledo), Manuel de la Flor (CS Ntra. Sra. de Gracia, Sevilla), Carlos de la Sen (Consultorio San Gabriel, Alicante), Rosa Mar de Miguel (EAP Pubillas Casas, Barcelona), A. María de Santiago (Unidad Docente de Atención Familiar y Comunitaria, Guadalajara), Mercedes del Castillo (CS Andrés Mellado, Madrid), Javier Díez (CS Tafalla, Navarra), David Domínguez (CS General Fanjul, Madrid), M.ª Carmen Durán (CS Lavadores Vigo, Pontevedra), Patxi Ezkurra (CS Zumaia, Guipúzcoa), Josep Franch (EAP Raval Sud, Barcelona), Javier Gamarra (CS Medina del Campo Rural, Valladolid), Francisco García (CS Don Benito Este, Badajoz), Luis García-Giralda (CS Murcia Centro, Murcia), M.ª Teresa Gijón (CS Los Yébenes, Madrid), Albert Goday (Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital del Mar, Barcelona), Ángel Gómez (CS Lasarte, Guipúzcoa), María del Carmen Gómez (CS Vélez-Málaga Norte, Málaga), María González (CS Alcantarilla Sangonera, Murcia), Esteban Granero (CS Vista Alegre, Murcia), Ángela Trinidad Gutiérrez (CS El Calero, Las Palmas), Félix Gutiérrez (CS Bombarda-Monsalud, Zaragoza), Luisa Gutiérrez (CS Beraun, Guipúzcoa), M. Ángel Gutiérrez (CS Ávila Sur Oeste, Ávila), Ana M.ª Hernández (CS El Calero, Las Palmas), Mercedes Ibáñez (CS Vandel, Madrid), Rosario Iglesias (CS Laín Entralgo, Madrid), Dimas Igual (CAP Manuel Encinas, Cáceres), Ángeles Jurado (CS Salvador Caballero, Granada), Flora López (EAP Martorell, Barcelona), Regina López (EAP El Carmel, Barcelona), Riánsares López (CS Artilleros, Madrid), Ángela Lorenzo (CS Alcalá de Guadaíra, Madrid), Carmen Losada (UGC Adoratrices, Huelva), Ramón Macía (CS Roces Montevil, Asturias), Fernando Malo (CS Ares, A Coruña), José Mancera (CS Ciudad Jardín, Málaga), M.ª José Mansilla (CS Martín de Vargas, Madrid), M.ª Teresa Marín (CS General Ricardos, Madrid), José Luis Martín (CS Salva-

dor Caballero, Granada), F. Javier Martínez (CS Federica Monseny, Madrid), Juan Martínez (CS Yecla, Murcia), M.^a del Carmen Martínez (EAP Raval Sud, Barcelona), R. Martínez (CS Oñati, Guipúzcoa), Anna Massana (EAP Raval Sud, Barcelona), Manel Mata (EAP La Mina, Barcelona), M.^a Soledad Mayayo (CS Martín de Vargas, Madrid), J. Javier Mediavilla (CS Burgos Rural, Burgos), Luis Mendo (CS Cadreita, Navarra), J. Manuel Millaruelo (CS Torrero La Paz, Zaragoza), Alicia Monzón (CS Vecindario, Las Palmas), Ana Moreno (CAP San Roque, Badajoz), Xavier Mundet (EAP El Carmel, Barcelona), Pedro Muñoz (Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria, Cantabria), Teresa Mur (CAP Terrassa Sud, Barcelona), Emma Navarro (CS Añaza, Santa Cruz de Tenerife), Jorge Navarro (CS Salvador Pau, Valencia), Pedro Nogales (CS Las Águilas, Madrid), J. Carlos Obaya (CS Chopera, Madrid), Cristina Oria (CS Aizarnabal-Getaria, Guipúzcoa), José Luis Pardo (CS Orihuela I, Alicante), Francisco Carlos Pérez (CS Martín de Vargas, Madrid), Pedro P. Pérez (CS Mallen, Sevilla), Neus Piulats (EAP Raval Sud, Barcelona), Raquel Plana (CS Pontearreas, Pontevedra),

Nuria Porta (CAP Terrassa Sud, Barcelona), Santiago Poveda (CS Jumilla, Murcia), Luis Prieto (CS Cáceres-La Mejostilla, Cáceres), Ramón Pujol (EAP Tremp, Lleida), Sol Reixa (CS Arrabal, Zaragoza), Jazmín Ripoll (CS Fuente de San Luis, Valencia), Antonio Rodríguez (EAP Anglès, Girona), J. José Rodríguez (CS Villaviciosa de Odón, Madrid), M.^a Teresa Rollán (CS Hereza, Madrid), Laura Romera (EAP Raval Nord, Barcelona), Pilar Roura (EAP Badia del Vallès, Barcelona), Antonio Ruiz (CS Pinto, Madrid), Irene Ruiz (EAP La Torrassa, Barcelona), Isabel Sáenz (CS Espronceda, Madrid), Julio Sagredo (CS Los Rosales, Madrid), Alejandro Salanova (CS Fuente de San Luis, Valencia), L. Gabriel Sánchez (CS Carballeda, Zamora), Manuel Sánchez (CS Vista Alegre Murcia, Murcia), F. Javier Sangrós (CS Torrero La Paz, Zaragoza), Mateu Seguí (UBS Es Castell, Baleares), Josefina Servent Turo (EAP El Carmel, Barcelona), Dulce Suárez (CS El Calero, Las Palmas), Eduard Tarragó (EAP Bellvitge, Barcelona), Jesús Torrecilla (CS Bombarda-Monsalud, Zaragoza), José Luis Torres (CS Rodríguez Paterna, La Rioja), Mercè Villaró (EAP Terrassa Sud, Barcelona).

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. Sec. 2. In Standards of Medical Care in Diabetes-2015. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl 1):S8-S16.
2. Heianza Y, Hara S, Arase Y, Saito K, Fujiwara K, Tsuji H, et al. HbA1c 5.7-6.4 % and impaired fasting plasma glucose for diagnosis of prediabetes and risk of progression to diabetes in Japan (TOPICS 3): a longitudinal cohort study. *Lancet* 2011;378:147-55.
3. Inoue K, Matsumoto M, Akimoto K. Fasting plasma glucose and HbA1c as risk factors for type 2 diabetes. *Diabet Med* 2008;25:1157-63.
4. Gerstein HC, Santaguida P, Raina P, Morrison KM, Balion C, Hunt D, et al. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;78:305-12.
5. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet* 2012;379:2279-90.
6. Soriguer F, Rojo-Martínez G, Almaraz MC, Esteva I, Ruiz de Adana MS, Morcillo S, et al. Incidence of type 2 diabetes in southern Spain (Pizarra Study). *Eur J Clin Invest* 2008;38:126-33.
7. Valdés S, Botas P, Delgado E, Álvarez F, Cadórniga FD. Population-based incidence of type 2 diabetes in northern Spain: the Asturias Study. *Diabetes Care* 2007;30:2258-63.
8. Vázquez JA, Gaztambide S, Soto-Pedre E. Estudio prospectivo a 10 años sobre la incidencia y factores de riesgo de diabetes mellitus tipo 2. *Med Clin Barc* 2000;115:534-9.
9. Baena-Díez JM, Bermúdez-Chillida N, Mundet X, Del Val-García JL, Muñoz MA, Schröder H. Glicemia basal alterada y riesgo de diabetes mellitus a los 10 años: estudio de cohorte. *Med Clin Barc* 2011;136:382-5.
10. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
11. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
12. Costa B, Barrio F, Cabré J-J, Piñol J-L, Cos X, Solé C, et al. Delaying progression to type 2 diabetes among high-risk Spanish individuals is feasible in real-life primary healthcare settings using intensive lifestyle intervention. *Diabetologia* 2012;55:1319-28.
13. Serrano R, García-Soidán FJ, Díaz-Redondo A, Artola S, Franch J, Díez J, et al. Estudio de cohortes en atención primaria sobre la evolución de sujetos con prediabetes (PREDAPS): fundamentos y metodología. *Rev Esp Salud Publica* 2013;87:121-35.
14. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2011. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl):S11-61.
15. García-Soidán FJ, Serrano Martín R, Díaz-Redondo A, Artola Menéndez S, Franch Nadal J, Díez J, et al. Evolución de pacientes con prediabetes en Atención Primaria de Salud (PREDAPS): resultados de la etapa basal. *Diabetes Práctica* 2013;(Supl 4):S1-32.

16. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(Suppl 1):S1-S266.
17. Buz J, Prieto G. Análisis de la escala de soledad de De Jong Gierveld mediante el modelo de Rasch. *Univ Psychol* 2013;12:971-81.
18. Giráldez-García C, Ávila L, Carramiñana F, Torres JL, Bedoya MJ, Mancera J, et al. Evolución de pacientes con prediabetes en Atención Primaria de Salud (PREDAPS): resultados del segundo año de seguimiento. *Diabetes Práctica* 2015;5:49-96.
19. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010;362:800-11.
20. Rydén L, Mellbin L. Glucose perturbations and cardiovascular risk: challenges and opportunities. *Diab Vasc Dis Res* 2012;9:170-6.
21. Giráldez-García C, García-Soidán FJ, Serrano Martín R, Carrillo L, Sangrós González FJ, Franch Nadal J, et al. Evolución de pacientes con prediabetes en Atención Primaria de Salud (PREDAPS): resultados del primer año de seguimiento. *Diabetes Práctica* 2014;5:3-17.
22. Edelstein SL, Knowler WC, Bain RP, Andres R, Barrett-Connor EL, Dowse GK, et al. Predictors of progression from impaired glucose tolerance to NIDDM: an analysis of six prospective studies. *Diabetes* 1997;46:701-10.
23. Meisinger C, Thorand B, Schneider A, Stieber J, Döring A, Löwel H. Sex differences in risk factors for incident type 2 diabetes mellitus: the MONICA Augsburg cohort study. *Arch Intern Med* 2002;162:82-9.
24. Klein BE, Klein R, Moss SE, Cruickshanks KJ. Parental history of diabetes in a population-based study. *Diabetes Care* 1996;19:827-30.
25. Meigs JB, Cupples LA, Wilson PW. Parental transmission of type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study. *Diabetes* 2000;49:2201-7.
26. Sato KK, Hayashi T, Harita N, Yoneda T, Nakamura Y, Endo G, et al. Combined measurement of fasting plasma glucose and A1C is effective for the prediction of type 2 diabetes: the Kansai Healthcare Study. *Diabetes Care* 2009;32:644-6.
27. Valdés S, Botas P, Delgado E, Álvarez F, Díaz-Cadorniga F. HbA(1c) in the prediction of type 2 diabetes compared with fasting and 2-h post-challenge plasma glucose: The Asturias study (1998-2005). *Diabetes Metab* 2011;37:27-32.
28. Magliano DJ, Barr ELM, Zimmet PZ, Cameron AJ, Dunstan DW, Colagiuri S, et al. Glucose indices, health behaviors, and incidence of diabetes in Australia: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. *Diabetes Care* 2008;31:267-72.
29. Rasmussen SS, Glümer C, Sandbaek A, Lauritzen T, Borch-Johnsen K. Determinants of progression from impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance to diabetes in a high-risk screened population: 3 year follow-up in the ADDITION study, Denmark. *Diabetologia* 2008;51:249-57.
30. D'Agostino RB, Hamman RF, Karter AJ, Mykkanen L, Wagenknecht LE, Haffner SM, et al. Cardiovascular disease risk factors predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes Care* 2004;27:2234-40.
31. Li M, Fan Y, Zhang X, Hou W, Tang Z. Fruit and vegetable intake and risk of type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ Open* 2014;4:e005497.
32. Koppes LLJ, Dekker JM, Hendriks HFJ, Bouter LM, Heine RJ. Moderate alcohol consumption lowers the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective observational studies. *Diabetes Care* 2005;28:719-25.

Ajustando la dosis de insulina

Francisco Javier García Soidán

Médico de familia. Centro de Salud de Porriño (Pontevedra)

INTRODUCCIÓN

Debido a que la diabetes mellitus (DM) tipo 2 es una enfermedad crónica y progresiva, será preciso modificar el tratamiento de los pacientes a lo largo de su evolución de una manera escalonada. Si los objetivos glucémicos individualizados no se alcanzan, se debe intensificar la intervención. En este sentido, todas las guías clínicas reservan el uso de insulina en aquellos pacientes en los que no se consigue el buen control con el resto de las medidas terapéuticas o en aquellos casos en los que, por la existencia de circunstancias clínicas de gravedad o intolerancia, lo hacen necesario.

En cuanto a las evidencias de los beneficios a largo plazo del tratamiento con insulina en pacientes con DM tipo 2, estas se han obtenido a partir de una serie de estudios entre los que queremos destacar el United Kingdom Prospective Diabetes Study¹ y su prolongación durante otros 10 años², en los que se ha visto que en el grupo de tratamiento intensivo con insulina se producía una reducción de las complicaciones microvasculares en un 25 % ya en los primeros 10 años, mientras que la reducción de la mortalidad y de las complicaciones macrovasculares no fue significativa hasta pasados 20 años del inicio del estudio. Recientemente, se ha publicado el estudio ORIGIN, en el que se ha podido ver que en el grupo de tratamiento intensivo de pacientes con DM tipo 2 de reciente diagnóstico con una dosis de insulina glargina durante seis años no había diferencias significativas en reducción de complicaciones, mortalidad o desarrollo de cáncer con respecto al tratamiento convencional³, lo cual refrenda la seguridad del uso de insulina a largo plazo.

INDICACIONES DEL TRATAMIENTO CON INSULINA

- DM tipo 1.

- DM gestacional.
- DM tipo 2:
 - Fracaso del tratamiento con otros antidiabéticos a pesar de combinación en dosis plenas.
 - Descompensaciones hiperglucémicas agudas.
 - Enfermedades intercurrentes: sepsis, infarto agudo de miocardio, cirugía mayor, traumatismo grave, intolerancia oral o insuficiencia cardíaca, hepática o renal aguda.
 - Embarazo.
 - Cetonuria intensa o pérdida de peso no explicable por dieta hipocalórica.

CONDICIONES PREVIAS A LA INSULINIZACIÓN (EDUCACIÓN TERAPÉUTICA)

Antes de instaurar el tratamiento con insulina es preciso que el paciente o su cuidador aprendan una serie de contenidos sin los cuales no será posible un tratamiento adecuado; por ello, la educación terapéutica en DM y la colaboración entre médico, enfermera y paciente son cruciales para conseguir los objetivos propuestos con el tratamiento con insulina. Los contenidos educativos deben centrarse sobre todo en:

- **Técnica y utilidad de los autocontroles de glucemia capilar.** Para realizar el ajuste de la dosis de insulina es preciso conocer los valores de glucemia a lo largo del día, por lo que es recomendable que los pacientes aprendan la técnica para determinar la glucemia mediante el uso de glucómetros. Además, debemos enseñar al paciente en qué horario ha de realizar las determinaciones, lo cual dependerá, sobre todo, de la pauta de insulina que reciba. También podremos enseñarle a llevar a cabo los ajustes en el tratamiento dependiendo del resultado obtenido.
- **Técnica de manejo de la insulina.** Antes de que el paciente inicie la administración de insulina

es imprescindible que aprenda a manejar el dispositivo (colocar la aguja, purgarla y seleccionar las unidades de insulina) y que conozca cómo se debe efectuar la punción, en qué zonas del cuerpo y la necesidad de ir rotando el lugar en que se realizará cada punción.

- **Dieta por raciones.** La cantidad de insulina que se administrará dependerá, al menos en parte, de la cantidad de raciones de hidratos de carbono que ingiera el paciente a lo largo del día. Esto es de especial importancia en aquellos casos en que se utiliza insulina rápida en la terapia, ya que la dosis necesaria dependerá de la cantidad de hidratos de carbono de la ingesta en que se administra. Por tanto, los pacientes deben saber qué alimentos contienen hidratos de carbono en su composición y cómo cuantificarlos.
- **Reconocer y tratar las hipoglucemias.** Debido a que la insulina es una terapia que en algún momento puede producir hipoglucemias, los pacientes y sus convivientes deben aprender a prevenirlas, reconocerlas y tratarlas.

PAUTAS DE INSULINIZACIÓN

En la actualidad se recomiendan varias pautas de administración de la terapia insulínica, por lo que se utilizará aquella que sea la más adecuada dependiendo de las características de cada paciente. Emplearemos como referencia las recomendaciones del consenso de la American Diabetes Association (ADA) y la European Association for the Study of Diabetes (EASD) acerca del manejo de la hiperglucemia en pacientes con DM tipo 2 (figura 1)⁴. Es conveniente recordar que el valor de la glucemia antes de las comidas debe estar entre 80 y 130 mg/dl y por debajo de 180 mg/dl dos horas después de las comidas.

Administración de una dosis de insulina basal

Es la pauta inicial de elección en pacientes con DM tipo 2 cuando ya no se consigue controlar con otros anti-diabéticos. En esta pauta se añade al tratamiento con metformina una dosis de insulina intermedia (*neutral protamine Hagedorn* [NPH]) antes de acostarse o una dosis de insulina prolongada (glargina, detemir o degludec) a cualquier hora. Se puede comenzar con una dosis de insulina de 10 UI o también 0,1-0,2 UI/kg/día.

A continuación, habrá que ajustar progresivamente la dosis de insulina hasta lograr un buen control. El parámetro

que nos va a dirigir en este proceso es el valor de la glucemia capilar en ayunas, que será medido por el paciente mediante la realización de autocontroles.

Las modificaciones en el tratamiento insulínico se recomienda hacerlas lenta y progresivamente, por lo que el paciente aumentará la dosis inicial de insulina en 2 UI cada tres días hasta conseguir que la glucemia en ayunas sea menor de 130 mg/dl. Si los valores de partida están muy alterados (glucemia en ayunas > 180 mg/dl), se incrementará la dosis en 4 UI cada tres días.

Al cabo de 2-3 meses de haber ajustado la dosis de insulina, se determinará la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}). Si su valor está dentro del objetivo individualizado de HbA_{1c} para ese paciente, se mantendrá el tratamiento; si su valor es mayor del objetivo, se efectuará un perfil glucémico con seis mediciones (antes y 2 horas después del desayuno, comida y cena), en dos días diferentes (un día de semana y otro de fin de semana) con el fin de buscar, sobre todo, la existencia de episodios de hiperglucemia posprandial, lo cual requeriría la administración de múltiples dosis de insulina para su buen control.

En cuanto al tratamiento antidiabético que recibía el paciente antes de iniciar el tratamiento con insulina, se recomienda continuar siempre que sea posible con la metformina, y se puede retirar el resto de tratamientos.

Adjuntamos una tabla con los diferentes tipos de insulina comercializados en España y sus principales características (tabla 1).

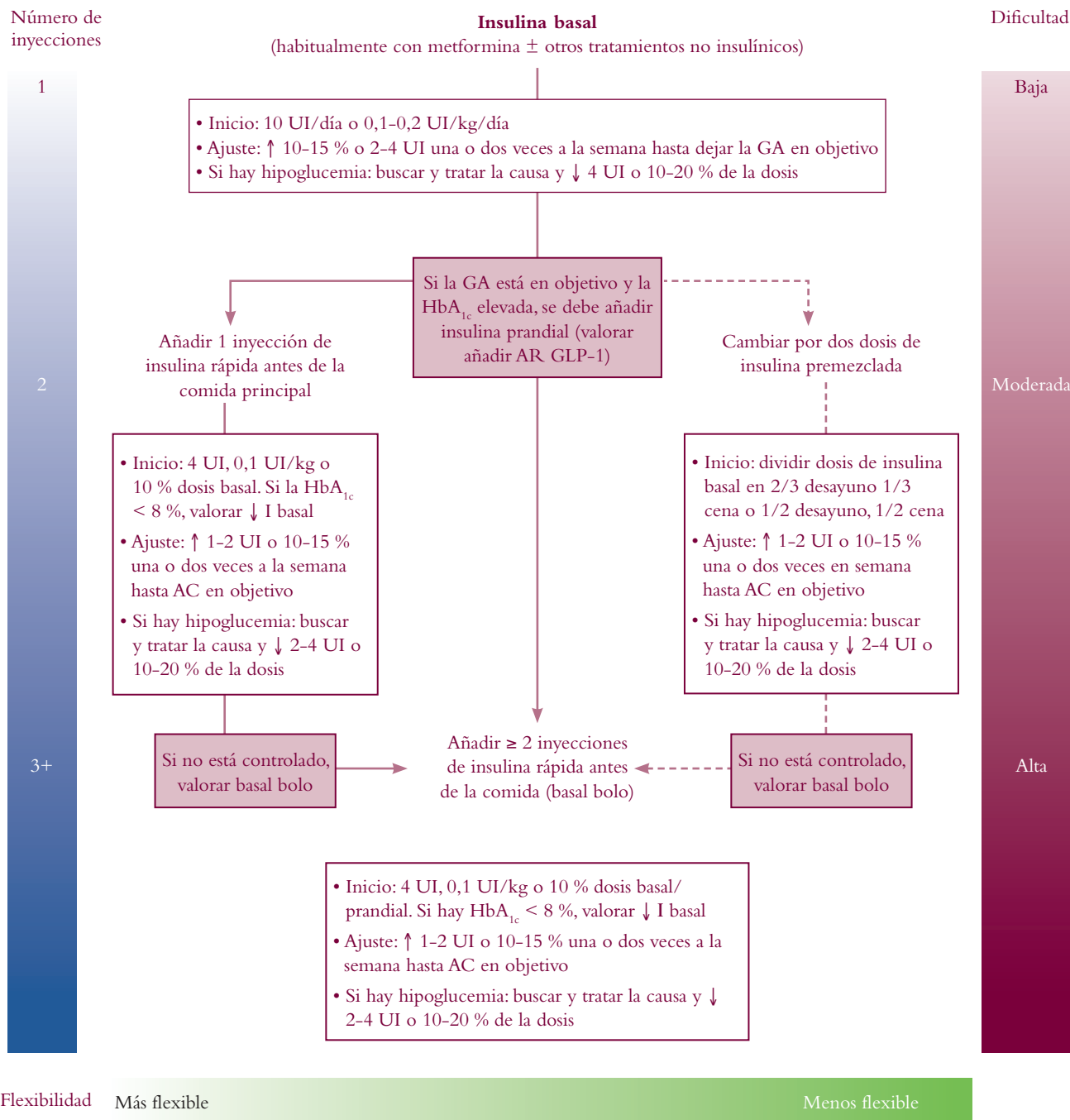
Administración de múltiples dosis de insulina

En aquellos pacientes en los que no se consiga un adecuado control con la administración de una dosis de insulina basal, será preciso emplear múltiples dosis de insulina (para lo que existen diversas pautas); sin embargo, hay algunos pacientes en los que, debido a sus características, no se recomienda la intensificación del tratamiento insulínico (tabla 2). A continuación revisaremos brevemente las diferentes pautas de intensificación del tratamiento con insulina.

Terapia basal plus

Es la pauta de intensificación del tratamiento con insulina recomendada de manera preferente por el consenso de la ADA y la EASD⁴. Consiste en la adición de una dosis de insulina rápida o ultrarrápida en aquella comida del día en

Figura 1. Inicio y ajuste de la dosis de insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2⁴



AC: autocontrol; AR GLP-1: agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1; GA: glucemia en ayunas; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; I: insulina.

que la glucemia posprandial sea más elevada, según los valores de los autocontroles de glucemia. Esta pauta se utilizará en pacientes previamente tratados con una dosis de insulina basal y mal control glucémico a pesar de haber ajustado la dosis de insulina basal.

Para saber cuál es la glucemia posprandial más elevada, el paciente llevará a cabo la determinación de dos perfiles glucémicos de seis puntos (antes y 2 horas después de desayuno, comida y cena) en dos días diferentes (uno de semana y otro de fin de semana).

Tabla 1. Insulinas comercializadas en España y sus características

Insulinas comercializadas (2016)							
Insulina				Nombre comercial	Inicio	Pico	Duración
Prandiales	Ultrarrápidas	Aspart*		NovoRapid FlexPen®	10-15 min	1-2 h	3-5 h
		Lispro*	100 UI	Humalog 100 KwikPen®			
			200 UI	Humalog 200 KwikPen®			
	Glulisina*		Apidra SoloStar®				
	Rápida			Actrapid InnoLet®	30 min	2-4 h	6 h
Basales	Intermedias	NPH		Insulatard FlexPen®	1-2 h	4-8 h	12 h
				Humulina NPH KwikPen®			
	Prolongadas	Detemir*		Levemir FlexPen®	1-2 h	Sin pico	16-20 h
				Levemir InnoLet®			
			Glargina*	100 UI	Lantus SoloStar®	1-2 h	Sin pico
300 UI	Toujeo SoloStar®	1-2 h		Sin pico	36 h		
	Degludec*		Tresiba FlexTouch®	30-90 min	Sin pico	42 h	
Mezclas	Rápida + NPH			Mixtard 30 InnoLet®	30 min	Doble	12 h
				Humulina 30/70 KwikPen®			
	Aspart* + NPA*			NovoMix 30 FlexPen®	10-15 min	Doble	12 h
				NovoMix 50 FlexPen®			
			NovoMix 70 FlexPen®				
Lispro* + NPL*			Humalog Mix 25 KwikPen®	10-15 min	Doble	12 h	
			Humalog Mix 50 KwikPen®				

NPA: *neutral protamine aspart*; NPH: *neutral protamine Hagedorn*; NPL: *neutral protamine lispro*.
 * Análogo de insulina.

Tabla 2. Situaciones en las que no es aconsejable intensificar el tratamiento con insulina

¿Cuándo no intensificar?
Cuando la relación riesgo-beneficio es menos favorable:
• Complicaciones micro y macroangiopáticas avanzadas
• Hipoglucemias graves o inadvertidas por neuropatía autonómica
• Pacientes ancianos con esperanza de vida reducida
• Enfermedad coronaria o cerebrovascular avanzadas
• Paciente poco motivado
• Escasez de recursos o de experiencia por el profesional

Una vez detectada la glucemia posprandial más elevada (que suele coincidir con la comida principal), se le indicará al paciente que se administre una dosis de insulina rápida o ultrarrápida en la comida correspondiente. Se comenzará con 4 UI y se aumentará la dosis en 2 UI cada tres días hasta que la glucemia posprandial de esa comida sea menor de 180 mg/dl.

A continuación se esperarán 2-3 meses para realizar una determinación de HbA_{1c} con el fin de valorar el control glucémico. Si su valor está dentro del objetivo, se mantendrá la pauta actual; en caso contrario, será preciso añadir una segunda dosis de insulina rápida o ultrarrápida en aquella comida que tenga la glucemia posprandial más elevada, por lo que de nuevo será necesario realizar dos perfiles glucémicos de seis puntos. Se comenzará nuevamente con 4 UI y se aumentará su dosis en 2 UI cada tres días hasta que la glucemia posprandial correspondiente sea menor de 180 mg/dl. De nuevo se esperarán 2-3 meses para determinar la HbA_{1c} y, si su valor persiste por encima del objetivo, se añadirá una tercera dosis de insulina rápida o ultrarrápida en aquella comida que aún no la tenía, procediendo de igual manera que en los casos anteriores (figura 1).

Tratamiento con insulina premezclada

En aquellos casos en que no se consiga un control glucémico adecuado con una dosis de insulina basal, sobre todo

a expensas de una elevación de las glucemias posprandiales, la administración de insulinas premezcladas puede ser una opción adecuada.

Las insulinas premezcladas suelen utilizarse habitualmente en dos dosis, una en el desayuno y otra en la cena. Para hacer el cambio, inicialmente se dividirá la dosis de insulina basal que recibía el paciente en dos dosis, de manera que se administrará la mitad de la cantidad de insulina al desayuno y la otra mitad a la cena en forma de insulina premezclada. Es mejor comenzar por una mezcla con un porcentaje de insulina rápida bajo (el 25 o el 30 %) (tabla 1). La dosis de insulina matutina se ajustará en función de la glucemia antes de la cena y la dosis de insulina de la cena por la glucemia antes del desayuno, de manera que se aumentarán sus dosis en 2 UI cada tres días hasta que los valores de glucemia antes de desayuno y cena sean menores de 130 mg/dl. Posteriormente, monitorizaremos las glucemias posprandiales del desayuno y de la cena. Si sus valores son mayores de 180 mg/dl, cambiaremos la insulina premezclada por otra con un mayor porcentaje de insulina rápida (habitualmente al 50 %) y, nuevamente, ajustaremos la dosis de insulina según los valores de glucemia antes y después del desayuno y de la cena.

En algunos casos los pacientes presentan glucemias posprandiales elevadas tras la comida del mediodía, por lo que podrán precisar una tercera dosis de insulina al mediodía, que podrá ser de insulina premezclada o de insulina rápida.

La ventaja del uso de las insulinas premezcladas es la necesidad de un menor número de pinchazos, pero tiene como

inconveniente una mayor dificultad para conseguir un ajuste glucémico estricto. En pacientes que tienen el hábito de realizar un desayuno y una cena abundantes con una comida ligera al mediodía, suele ser una buena opción; sin embargo, en aquellos para los que las comidas principales son la del mediodía y la cena, es preferible el uso de una dosis de insulina basal con suplementos de insulina rápida al mediodía y a la cena (terapia basal plus). Por lo tanto, el candidato ideal para la utilización de insulinas premezcladas es aquel en el que no precisamos un ajuste glucémico estricto, queremos utilizar un menor número de pinchazos y sus comidas principales son el desayuno y la cena.

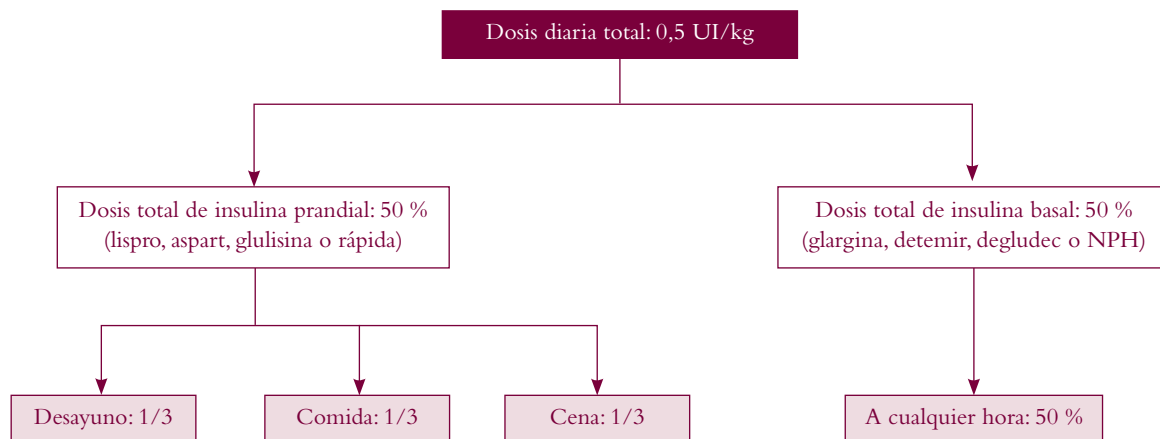
Terapia basal bolo

Es aquella pauta en la que se administra una dosis al día de insulina basal y, además, una de insulina prandial en cada comida. Se puede haber llegado a esta pauta de manera progresiva a través de la adición de una en una de las dosis de insulina prandial mediante la utilización de la terapia basal plus, pero también puede instaurarse esta pauta desde el inicio, tal y como ocurre en pacientes con DM tipo 1.

Cuando se decide iniciar el uso de insulina con esta pauta, se suele comenzar con una dosis total diaria de 0,5 UI/kg/día, de manera que se distribuye un 50 % del total de la dosis en forma de un análogo de insulina basal (glargina, detemir, degludec o NPH) y el 50 % restante en forma de insulina prandial, por lo que se administrará 1/6 de la dosis total en forma de insulina rápida en cada comida (figura 2).

Posteriormente, se ajustarán las dosis: la insulina basal, en función de la glucemia en ayunas, y las dosis de insulina rápi-

Figura 2. Dosis inicial de insulina en terapia basal bolo



NPH: *neutral protamine Hagedorn*.

da, en función de la glucemia preprandial y de las raciones de hidratos de carbono que se ingieran en la comida correspondiente. Por lo tanto, esta pauta es de elección en aquellos pacientes en los que queremos mantener un control intensivo y con capacidad de aprendizaje para realizar el ajuste de la dosis.

Para el ajuste de dosis de insulina rápida debemos calcular el factor de sensibilidad a la insulina del paciente a través de la fórmula $1800/\text{dosis total diaria de insulina}$ o mediante el uso de una calculadora (accesible en: <http://www.sediabetes.org/calculadoras/calculadoras/tasaEGDR.aspx>), que nos indicará en cuántos miligramos por decilitro se reducirá la glucemia por cada unidad de insulina rápida que administremos. Y también deberemos calcular el índice insulina/hidratos de carbono mediante la fórmula $500/\text{dosis total diaria de insulina}$ o mediante el uso de una calculadora (accesible en: <http://www.sediabetes.org/calculadoras/calculadoras/insulina.aspx>), que nos indicará los gramos de hidratos de carbono que es capaz de metabolizar cada unidad de insulina rápida.

Otra alternativa es adiestrar al paciente para que tome una cantidad constante de hidratos de carbono en cada comida, lo cual facilitará el uso de la terapia basal bolo, ya que se administrará siempre la misma dosis de insulina rápida en cada comida.

Por lo tanto, dependiendo de las características de cada paciente, podremos elegir entre una u otra pauta de intensificación de la insulino terapia (tabla 3)⁵.

RESUMEN

- La terapia insulínica se utilizará en aquellos pacientes con DM tipo 2 muy sintomáticos al comienzo o en aquellos en los que no se consigue un control adecuado con la terapia no insulínica.
- Antes de iniciar el tratamiento con insulina, es necesario realizar una intervención educativa en la que los pacientes sean adiestrados en la realización de autocontroles, técnica de manejo de la insulina, aprendizaje de la dieta por raciones y en el manejo de las hipoglucemias.
- Se comenzará administrando una dosis de insulina basal al día, empezando por 10 UI/día y ajustando su dosis cada tres días hasta conseguir una glucemia en ayunas por debajo de 130 mg/dl.
- En aquellos pacientes en que no se consiga un control con una dosis de insulina basal, será necesario intensificar la pauta de insulina mediante la adición de insulina rápida o cambiando la insulina basal por insulina premezclada.
- Las principales pautas de intensificación del tratamiento con insulina son la basal plus, la basal bolo y el uso de insulina premezclada. Dependiendo de las características de cada paciente, será preferible administrar una u otra, aunque en las recomendaciones de la ADA/EASD se prioriza el uso de la pauta basal plus.

Tabla 3. Factores condicionantes a la hora de elegir la pauta de insulinización intensiva⁵

Elección de la pauta de insulina. Factores condicionantes			
	Basal bolo	Premezclada	Basal plus
Preferencia por un menor número de inyecciones		+	+
Patrón variable de comidas	+		+
Rutina diaria variable	+		
Capacidad limitada (deterioro cognitivo, destreza)		+	
Mejora del control posprandial	+		+
No deseo de automonitorización intensiva		+	
SopORTE familiar y médico escaso		+	+

BIBLIOGRAFÍA

1. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
2. Holman R, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
3. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, et al.; ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319-28.
4. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:140-9.
5. Barnett A, Begg A, Dyson P, Feher M, Hamilton S, Munro N. Insulin for type 2 diabetes: choosing a second-line insulin regimen. *Int J ClinPract* 2008;62:1647-53.

Diabetes secundaria a neoplasia de páncreas

Juan José Gorgojo Martínez

Unidad de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón (Madrid)

INTRODUCCIÓN

El cáncer del páncreas exocrino (CPE) es la octava causa de muerte en el mundo por cáncer en los hombres y la novena en las mujeres, y es más prevalente en países desarrollados¹. De hecho, en EE. UU. representa la cuarta causa de muerte por cáncer. Un 85 % de estos tumores son adenocarcinomas que derivan del epitelio ductal. La resección quirúrgica es el único tratamiento potencialmente curativo, pero debido a la presentación tardía de la enfermedad, solo el 15-20 % de los pacientes son candidatos a una pancreatoclectomía. Además, el pronóstico de CPE es malo incluso en aquellos pacientes con enfermedad potencialmente resecable. La supervivencia a los cinco años tras una pancreatocoduodenectomía es del 25-30 % en pacientes sin metástasis ganglionares y del 10 % cuando hay metástasis ganglionares².

Existen factores de riesgo para el desarrollo de un CPE, como enfermedades hereditarias, pancreatitis crónica, obesidad, dieta rica en grasas animales, tabaco, alcohol, inactividad física o exposiciones ambientales profesionales (tabla 1)^{3,4}. Numerosos estudios epidemiológicos describen una asociación entre la diabetes mellitus (DM) y el CPE, tanto en pacientes con DM tipo 1 como en pacientes con DM tipo 2 (DM2). En un metaanálisis de 88 estudios (50 de cohortes y 30 de casos y controles, en su mayor parte pacientes con DM2) el riesgo relativo para CPE en los diabéticos en comparación con los pacientes sin DM fue de 2,1⁵.

En este artículo se presenta el caso de un paciente con CPE sin antecedentes previos de DM cuya clínica al diagnóstico fue hiperglucemia y síndrome constitucional.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Un varón de 58 años de edad y raza blanca acudió al servicio de Urgencias del hospital por dolor en la región costal izquierda de tres días de evolución. Presentaba, además, aste-

Tabla 1. Factores de riesgo para el cáncer de páncreas exocrino^{3,4}

- Factores hereditarios:
 - Pancreatitis hereditaria (mutación autosómica dominante en el gen *PRSS1*)
 - Cáncer pancreático familiar (gen no identificado)
 - Síndromes de susceptibilidad al cáncer hereditario:
 - Cáncer de mama/ovario hereditario (mutación autosómica dominante en los genes *BRCA* y *PALB2*)
 - Síndrome de Peutz-Jeghers (mutación autosómica dominante en los genes *STK11/LKB1*)
 - Síndrome del melanoma múltiple atípico familiar (mutación autosómica dominante en el gen *CDKN2A*)
 - Poliposis adenomatosa familiar (mutación autosómica dominante en el gen *APC*)
 - Ataxia-telangiectasia (mutación autosómica recesiva en el gen *ATM*)
 - Síndrome de Li-Fraumeni (mutación autosómica dominante en el gen *P53*)
 - Síndrome de Lynch (mutación autosómica dominante en los genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* y *EPCAM*)
 - Otros factores de riesgo heredados: grupo sanguíneo no 0
- Pancreatitis crónica no hereditaria
- Diabetes mellitus y resistencia a la insulina
- Quistes pancreáticos
- Factores ambientales:
 - Tabaquismo
 - Alcohol (> 4 bebidas al día)
 - Obesidad e inactividad física
 - Dieta rica en grasas saturadas y compuestos N-nitroso
 - *Helicobacter pylori*
 - Factores ocupacionales: hidrocarburos clorados, hidrocarburos aromáticos policíclicos, etc.

nia y pérdida ponderal involuntaria de 7 kg en los últimos tres meses. Su peso habitual era 70 kg, y su talla, 168 cm. No refería tos, disnea, poliuria, nicturia ni polidipsia. El paciente era fumador de 30-40 cigarrillos al día desde la adolescencia y bebía 1200 ml de cerveza al día. No refería antecedentes de DM, enfermedades o cirugías previas ni tomaba fármacos. No

tenía antecedentes oncológicos ni DM en familiares de primer grado. En la exploración física la presión arterial era 120/76 mmHg, la frecuencia cardíaca era de 101 latidos por minuto y la temperatura de 36,2 °C. El paciente estaba consciente y orientado, eupneico y sin signos de deshidratación. No se palpaban adenopatías cervicales, supraclaviculares ni axilares. La auscultación cardíaca era rítmica sin soplos y en la auscultación pulmonar había hipoventilación en ambas bases pulmonares. El abdomen era blando, no doloroso a la palpación y no se apreciaban masas ni visceromegalias. No había edemas en miembros inferiores y la exploración neurológica era normal.

El análisis de sangre en Urgencias mostró leucocitosis de 19 570/ μ l (segmentados, 79 %; linfocitos, 14 %; cayados, 2 %), proteína C reactiva de 155,7 mg/l y glucosa de 341 mg/dl, con gases venosos, función renal, iones, parámetros de función hepática y enzimas pancreáticas normales. En el análisis de orina la glucosa era de 1000 mg/dl y los cuerpos cetónicos de 5 mg/dl. Una radiografía de tórax mostró pinzamiento del seno costofrénico izquierdo con imagen parcheada en la base izquierda, en relación con un probable foco infeccioso. El paciente fue ingresado en planta con tratamiento antibiótico e insulino terapia bolo basal.

En los estudios adicionales realizados durante el ingreso, destacaban: hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), 11,8 %; antígeno carcinoembrionario, 78,5 ng/ml; y antígeno CA 19-9, 68 864 UI/ml. En una tomografía axial computarizada (TAC) toracoabdominal, se apreciaba una masa de 10 \times 8 \times 9 cm de ejes máximos compatible con carcinoma de cola de páncreas que infiltraba localmente el bazo, suprarrenal izquierda, riñón izquierdo y ángulo esplénico del colon, con metástasis ganglionares y hepáticas, además de un derrame pleural izquierdo. Se realizó una punción-aspiración con aguja fina de la masa tumoral con el resultado de adenocarcinoma de páncreas de células en anillo de sello. Se dio de alta al paciente con metformina e insulina glargina (se suspendió la insulino terapia varios días después por buen control glucémico). Dos semanas después del diagnóstico se inició el tratamiento oncológico paliativo con el esquema FOLFIRINOX (ácido folínico, 5-fluorouracilo, irinotecán y oxaliplatino) sin apreciarse respuesta. El paciente desarrolló un tromboembolismo pulmonar en arteria pulmonar segmentaria del lóbulo inferior izquierdo, progresión de las metástasis hepáticas y una fistula de páncreas-colon. Tres meses más tarde se modificó el tratamiento oncológico a gemcitabina semanal, pero el paciente ingresó en el hospital por deterioro grave de su estado general, caquexia y dolor abdominal, por lo que se suspendió dicho tratamiento. Se instauró un tratamiento sintomático y el paciente fue dado de alta al domicilio bajo control de la Unidad de Cuidados Paliativos. Falleció a los pocos días.

DISCUSIÓN

La relación entre DM y enfermedades del páncreas es compleja. La DM aumenta el riesgo de pancreatitis aguda y crónica y el CPE, y pancreatitis y CPE pueden causar DM. DM, pancreatitis y CPE comparten muchos factores de riesgo, como la obesidad y el síndrome metabólico. Es difícil determinar qué es causa, efecto o solo asociación por factores de confusión.

A un 25-50 % de pacientes con CPE se le ha diagnosticado DM 1-3 años antes del diagnóstico del cáncer³. Se ha sugerido, por tanto, que la DM puede ser una consecuencia, más que una causa, de CPE. Como ejemplo, un estudio comparó a 512 pacientes con CPE recién diagnosticado con 933 controles de la misma edad⁶. En comparación con los controles, la DM fue más prevalente en los casos de CPE (el 47 % frente al 7 %) y estos tenían una mayor probabilidad de haber recibido el diagnóstico de DM en los dos años anteriores (el 74 % frente al 53 %). Después de la pancreaticoduodenectomía, la DM se resolvió en el 57 % de los pacientes con DM de nueva aparición, mientras que su prevalencia se mantuvo sin cambios en los pacientes que tenían DM de larga duración. En el caso presentado, el CPE parece haber sido la causa de la DM del paciente, dada la ausencia de hiperglucemia en análisis previos y la relación temporal estrecha entre ambas patologías. La HbA_{1c} elevada en el momento del diagnóstico nos indica que el paciente sufría hiperglucemia franca al menos tres meses antes de su ingreso. El paciente tenía factores de riesgo para CPE, como el consumo crónico de tabaco y alcohol.

Al igual que en la DM2, en la DM inducida por CPE encontramos disfunción de las células β y resistencia periférica a la insulina. Sin embargo, a diferencia de la DM2, el inicio y la progresión de la intolerancia a la glucosa en la DM inducida por el CPE se acompañan de una marcada pérdida ponderal, como en el caso presentado. Hay varias hipótesis sobre cómo el CPE podría causar DM, incluyendo la destrucción progresiva del tejido pancreático debido al crecimiento del tumor y las consecuencias metabólicas de la desnutrición relacionada con el cáncer. La explicación más probable, sin embargo, es un fenómeno paraneoplásico causado por sustancias secretadas por el tumor. Uno de los posibles mediadores de la disfunción de las células β en la DM inducida por el CPE es la adrenomedulina, una hormona con cierta homología con la amilina, que se sobreexpresa en este tipo de tumores e inhibe la secreción de insulina. La etiología de la resistencia insulínica y la pérdida de peso asociada al CPE aún no están claras, aunque también parecen secundarias a procesos paraneoplásicos⁴.

Por otra parte, otros datos apoyan la hipótesis de que el metabolismo anormal de la glucosa y la resistencia a la insulina son factores etiológicos más que el resultado de un CPE subclínico. A menos del 1 % de pacientes mayores de 50 años de edad con DM de reciente comienzo se le diagnosticará CPE durante los siguientes 3-5 años. En el estudio Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention (un estudio de prevención primaria en 29 133 varones fumadores finlandeses de 50 a 69 años), se compararon 169 casos incidentes de CPE diagnosticados después del quinto año de seguimiento (para evitar el sesgo de selección de CPE subclínico en la fase inicial del estudio) y 400 controles seleccionados aleatoriamente⁷. Después de ajustar por edad, hábito tabáquico e índice de masa corporal, las concentraciones séricas elevadas basales de glucosa e insulina y una mayor resistencia a la insulina se correlacionaron significativamente con el riesgo de CPE. En un estudio de cohorte prospectivo, los empleados de 84 empresas del área de Chicago se sometieron a una sobrecarga oral de glucosa y se les siguió durante una media de 25 años⁸. En comparación con los controles con una glucemia tras sobrecarga < 120 mg/dl, el riesgo relativo de mortalidad por CPE fue 1,65, 1,6 y 2,15 para las personas con niveles de 120-159, 160-199 y \geq 200 mg/dl, respectivamente, incluso después de ajustar por edad, raza, tabaquismo e índice de masa corporal. En el caso clínico presentado, no parecía existir un fenotipo obeso ni hiperglucemia de larga evolución, aunque no disponemos de datos de resistencia a la insulina en los años previos al diagnóstico de CPE.

El mecanismo que subyace a la relación causal entre resistencia insulínica/DM y CPE no está claro. La insulina es una hormona promotora del crecimiento celular, por lo que la hiperinsulinemia crónica puede provocar aumento de la proliferación celular y disminución de la apoptosis vía receptor de insulina o de factor de crecimiento insulínico tipo 1, un mecanismo por el cual se puede llegar a desarrollar CPE. Existen datos de laboratorio que muestran que en las células tumorales del CPE existe una sobreexpresión de receptores de insulina y de factor de crecimiento insulínico tipo 1⁴. Los efectos tróficos de estos sistemas de señalización son también una potencial diana terapéutica para la metformina en el CPE, lo que es objeto de una activa investigación en el momento actual. Al menos algunos datos sugieren que el aumento de riesgo de CPE en pacientes con enfermedades metabólicas como la DM y otros estados de resistencia a la insulina, así como la obesidad, puede estar mediado por niveles reducidos de adiponectina en plasma, una adipocina que tiene propiedades sensibilizantes a la insulina y antiinflamatorias. Resulta llamativo en el caso presentado el rápido control glucémico con metformina a pesar de los elevados niveles iniciales de glucemia venosa y HbA_{1c}.

Un subtipo particular de DM secundaria, denominado DM3c (DM pancreatogénica o DM asociada con enfermedad pancreática aguda o crónica) puede conferir un riesgo aún mayor de CPE⁴. Las enfermedades del páncreas exocrino que pueden inducir DM3c incluyen pancreatitis aguda y crónica de cualquier etiología, hemocromatosis, fibrosis quística, pancreatitis fibrocalculosa, traumatismo pancreático con pérdida de tejido pancreático, pancreatectomía, agenesia de páncreas y el propio CPE. La causa más frecuente es la pancreatitis crónica, que representa aproximadamente el 75-80 % de los casos de DM3c. Hay pocos datos precisos sobre la prevalencia de DM3c, debido a la falta de investigación sobre el tema y la heterogeneidad en las clasificaciones de la DM. La mayoría de estos casos se clasifican erróneamente como DM2. Algunos estudios recientes han estimado que este subtipo de DM puede representar el 9 % del total de casos de DM⁴. Se han sugerido unos criterios diagnósticos para diferenciar la DM3c de la DM2 (tabla 2)⁹. La DM3c se produce en hasta el 30 % de los pacientes con CPE y está asociada con deficiencia de hormonas pancreáticas como la insulina, el glucagón y el polipéptido pancreático (PP). La deficiencia hormonal múltiple puede causar un riesgo elevado de hipoglucemia en pacientes tratados con sulfonilureas o insulina. En estos pacientes predomina la resistencia insulínica hepática sobre la periférica, probablemente como consecuencia de una deficiencia de secreción de PP, en contraste con el incremento de esta hormona observado en la DM2. La deficiencia de PP reduce la disponibilidad de receptores hepáticos de insulina. Se ha propuesto una prueba de estimulación de PP tras comida estandarizada para detectar esta deficiencia. En contraste con otros tipos de DM, el manejo de la DM3c se complica por comorbilidades adicionales, tales como la maldigestión de grasas y proteínas y la desnutrición. Se requiere tratamiento sustitutivo con enzimas pancreáticas en prácticamente todos los pacientes con DM3c. En el caso clínico presentado no había antecedentes de pancreatitis aguda y la TAC no mostró alteraciones compatibles con pancreatitis crónica en el páncreas no afectado por el tumor, por lo que es poco probable que el CPE fuese consecuencia de una DM3c en el contexto de una pancreatitis crónica preexistente. Por el contrario, el paciente desarrolló una DM3c inducida por el CPE.

Los datos que vinculan los niveles altos de glucosa con un riesgo elevado de CPE han llevado a algunos expertos a sugerir que la DM de nueva aparición en un paciente adulto no obeso de edad avanzada debería llevar a un cribado diagnóstico precoz de un CPE potencialmente reseccable. Los marcadores tumorales no tienen suficiente sensibilidad en tumores de tamaño pequeño. Al menos tres estudios han abordado la utilidad de la TAC para la detección temprana de CPE en adultos con DM de nueva aparición. Dos de ellos

Tabla 2. Criterios diagnósticos de diabetes mellitus tipo 3c⁹

- Criterios mayores (todos deben cumplirse):
 - Presencia de insuficiencia pancreática exocrina (prueba de elastasa-1 fecal monoclonal o pruebas funcionales directas)
 - Imagen pancreática patológica (ecografía endoscópica, tomografía axial computarizada o resonancia magnética)
 - Ausencia de autoanticuerpos asociados a la diabetes mellitus tipo 1
- Criterios menores:
 - Disminución de la función de la célula β (HOMA-B, cociente péptido C/glucosa)
 - Ausencia de resistencia insulínica marcada (HOMA-R)
 - Secreción reducida de incretinas (péptido similar al glucagón tipo 1)
 - Niveles séricos de vitaminas liposolubles bajos (A, D, E y K)

HOMA: *homeostasis model assessment*.

detectaron tumores generalmente no resecables, aunque estos estudios seleccionaron a pacientes para el cribado basándose en la presencia de síntomas relacionados con el cáncer². Un tercer estudio en la Clínica Mayo sugiere que la TAC realizada en el momento del diagnóstico de DM en pacientes asintomáticos tenía mayor probabilidad de detectar tumores potencialmente resecables que la TAC efectuada seis meses más tarde¹⁰. No se estudió si esa mayor detección se tradujo en mayores tasas de curación. La realización de una TAC a todos los sujetos de edad avanzada con DM de nueva aparición con el fin de descubrir un pequeño número de CPE no es factible. La identificación de las características que diferencian la DM asociada al CPE de otros casos con DM de nueva aparición ayudaría a detectar al subgrupo de pacientes que más se beneficiaría del cribado con TAC, pero aún no se han establecido estos factores. Por lo tanto, el cribado radiológico no está justificado en los adultos asintomáticos con DM atípica de nueva aparición, salvo que tengan factores de riesgo elevado de CPE, especialmente síndromes hereditarios (tabla 1)^{3,4}. Se prefiere en el momento actual el cribado con ecografía endoscópica o resonancia magnética para evitar la exposición repetida a la radiación de la TAC⁴. Son necesarios estudios epidemiológicos para determinar si a los pacientes que se presentan con pancreatitis crónica y DM3c se les debe evaluar y seguir para descartar CPE.

El tratamiento farmacológico utilizado para la hiperglucemia en la DM podría, potencialmente, influir en el riesgo de CPE. Varios estudios han mostrado una disminución del riesgo de CPE entre los diabéticos tratados con metformina y un incremento de riesgo con insulina. Específicamente, un estudio demostró que el tratamiento con metformina confiere un riesgo relativo de CPE de 0,30 frente a 2,78 con terapia insulínica¹¹. No obstante, todos estos datos provienen de estu-

dios observacionales y están sujetos a importantes sesgos de selección o indicación, puesto que la insulina suele prescribirse en pacientes con DM de larga evolución o mayor gravedad. Se precisan ensayos clínicos específicamente diseñados para determinar el efecto de diferentes fármacos antidiabéticos sobre el riesgo de CPE. De hecho, el estudio ORIGIN, un ensayo clínico que comparó insulina glargina con otros tratamientos no insulínicos en pacientes con DM2 o prediabetes y alto riesgo cardiovascular, no evidenció ningún incremento de neoplasias en el grupo aleatorizado a insulina glargina¹². En una reciente revisión sistemática, el metaanálisis de estudios observacionales con metformina reflejó una reducción en la incidencia de CPE, pero este efecto protector no se confirmó en el metaanálisis de los ensayos clínicos¹³. También ha habido cierta preocupación por comunicaciones preliminares procedentes de registros o necropsias en los que se planteaba la posibilidad de un incremento de riesgo de CPE con las terapias basadas en incretinas⁴. Sin embargo, varios ensayos clínicos de seguridad cardiovascular con inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 y agonistas del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1 y metaanálisis de estudios observacionales no han identificado un aumento de riesgo de pancreatitis o CPE con estos fármacos^{14,15}.

El tratamiento de elección de la DM inducida por el CPE es la metformina si no hay contraindicación⁴, aunque en los casos con HbA_{1c} muy elevada será necesaria la administración transitoria o a largo plazo de insulina. Se debe tener precaución con la mayor susceptibilidad a la hipoglucemia en los pacientes con DM3c. Los pacientes con CPE sometidos a pancreatometomía parcial o total requerirán terapia insulínica bolo basal y administración de enzimas pancreáticas orales.

CONCLUSIONES

En resumen, los datos publicados muestran que existen tres subgrupos de pacientes con CPE y DM. Un primer grupo estaría constituido por pacientes que desarrollan un CPE y la DM sería una manifestación paraneoplásica del tumor. Un segundo grupo estaría formado por pacientes con DM2 de larga evolución, con resistencia insulínica asociada, en donde la hiperinsulinemia sería un factor etiopatogénico del CPE. Finalmente, un tercer grupo estaría representado por pacientes con DM3c secundaria a enfermedad pancreática crónica que evoluciona a un CPE, lo que agrava la hiperglucemia preexistente. El paciente presentado en este artículo pertenece al primer grupo. Desgraciadamente, el pronóstico de estos pacientes a corto plazo es muy malo, por lo que el diagnóstico precoz de CPE potencialmente resecables es un reto en el contexto de la DM inducida por estos tumores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69-90.
2. Fernández-del Castillo C, Jiménez RE. Epidemiology and risk factors for exocrine pancreatic cancer. UpToDate. 2016. Disponible en: URL: www.uptodate.com [último acceso: 1 de mayo de 2016].
3. Becker AE, Hernández YG, Frucht H, Lucas AL. Pancreatic ductal adenocarcinoma: risk factors, screening, and early detection. *World J Gastroenterol* 2014;20:11182-98.
4. Andersen DK, Andren-Sandberg Å, Duell EJ, Goggins M, Korc M, Petersen GM, et al. Pancreatitis-diabetes-pancreatic cancer: summary of an NIDDK-NCI workshop. *Pancreas* 2013;42:1227-37.
5. Batabyal P, Vander Hoorn S, Christophi C, Nikfarjam M. Association of diabetes mellitus and pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of 88 studies. *Ann Surg Oncol* 2014;21:2453-62.
6. Pannala R, Leirness JB, Bamlet WR, Basu A, Petersen GM, Chari ST. Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. *Gastroenterology* 2008;134:981-7.
7. Stolzenberg-Solomon RZ, Graubard BI, Chari S, Limburg P, Taylor PR, Virtamo J, et al. Insulin, glucose, insulin resistance, and pancreatic cancer in male smokers. *JAMA* 2005;294:2872-8.
8. Gapstur SM, Gann PH, Lowe W, Liu K, Colangelo L, Dyer A. Abnormal glucose metabolism and pancreatic cancer mortality. *JAMA* 2000;283:2552-8.
9. Ewald N, Bretzel RG. Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c) –are we neglecting an important disease? *Eur J Intern Med* 2013;24:203-6.
10. Peláez-Luna M, Takahashi N, Fletcher JG, Chari ST. Resectability of presymptomatic pancreatic cancer and its relationship to onset of diabetes: a retrospective review of CT scans and fasting glucose values prior to diagnosis. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2157-63.
11. Libby G, Donnelly LA, Donnan PT, Alessi DR, Morris AD, Evans JM. New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1620-5.
12. Bordeleau L, Yakubovich N, Dagenais GR, Rosenstock J, Probstfield J, Chang Yu P, et al.; ORIGIN Trial Investigators. The association of basal insulin glargine and/or n-3 fatty acids with incident cancers in patients with dysglycemia. *Diabetes Care* 2014;37:1360-6.
13. Franciosi M, Lucisano G, Lapice E, Strippoli GF, Pellegrini F, Nicolucci A. Metformin therapy and risk of cancer in patients with type 2 diabetes: systematic review. *PLoS One* 2013;8(8):e71583.
14. Azoulay L, Filion KB, Platt RW, Dahl M, Dormuth CR, Clemens KK, et al.; Canadian Network for Observational Drug Effect Studies (CNODES) Investigators. Incretin based drugs and the risk of pancreatic cancer: international multicentre cohort study. *BMJ* 2016;352:i581.
15. Forsmark CE. Incretins, diabetes, pancreatitis and pancreatic cancer: what the GI specialist needs to know. *Pancreatol* 2016;16:10-3.