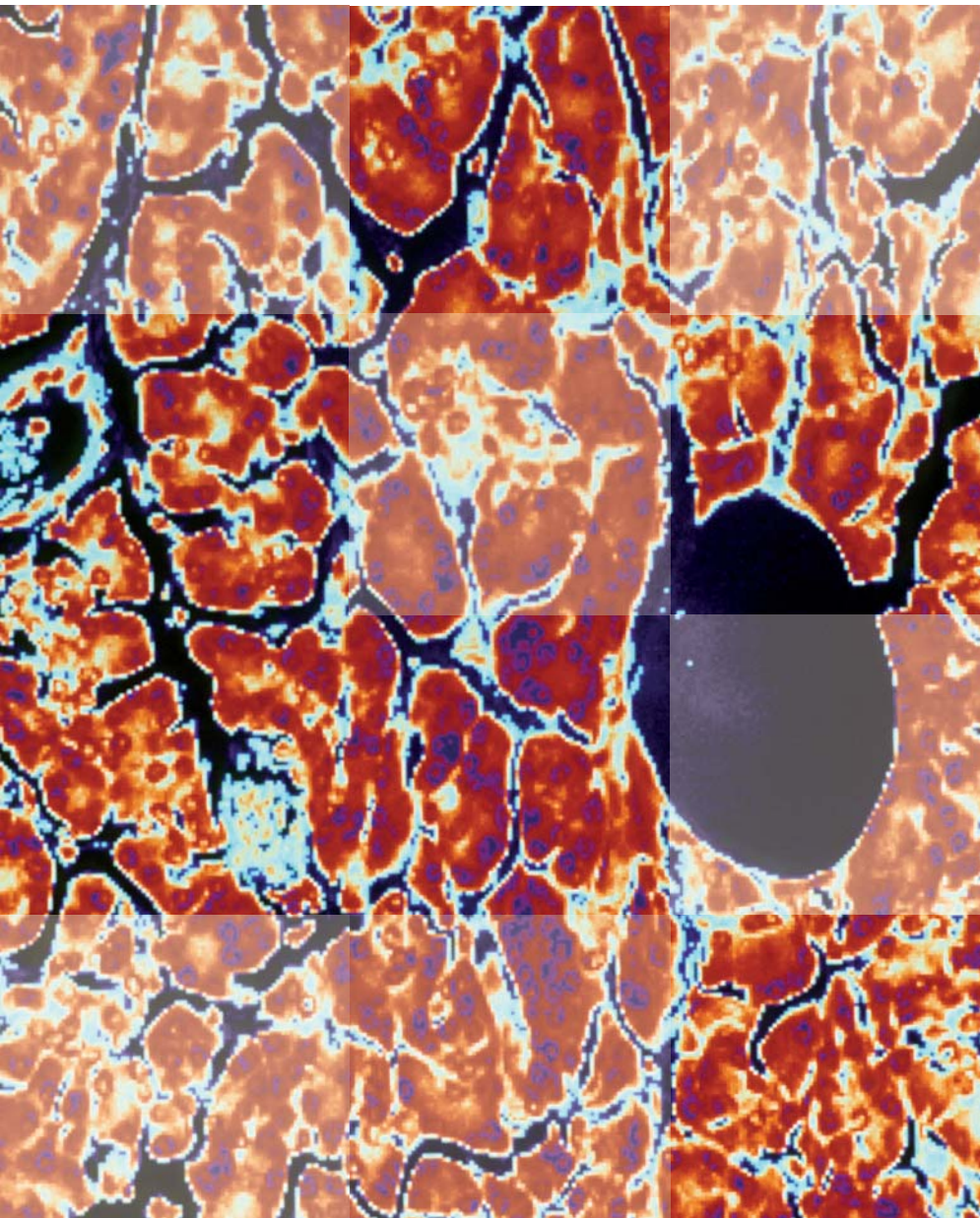


# S U P L E M E N T O E X T R A O R D I N A R I O Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria

Suplemento n.º 3 - 2011



## Congresos de la ADA y de la EASD de 2010: nuevas evidencias

**Coordinador:**

José Manuel Millaruelo Trillo

**Autores:**

Sara Artola Menéndez  
José Javier Mediavilla Bravo  
Jorge Navarro Pérez  
Manel Mata Cases  
Carlos Ortega Millán  
Patxi Ezcurra Loiola  
José Manuel Millaruelo Trillo  
Rosario Serrano Martín  
Belén Benito Badorrey  
Fernando Álvarez Guisasaola  
Francisco Javier García Soidán  
Mateu Seguí Díaz

# SUPLEMENTO EXTRAORDINARIO

## Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria



### Director:

José Manuel Millaruelo Trillo

### Comité editorial:

Sara Artola Menéndez  
Javier Díez Espino  
Josep Franch Nadal  
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](http://www.redgdps.org)



Avda. dels Vents 9-13, Esc. B, 2.º 1.ª  
08917 Badalona  
[euromedice@euromedice.net](mailto:euromedice@euromedice.net)  
[www.euromedice.net](http://www.euromedice.net)

### Depósito legal:

ISSN: 2013-9071

© Copyright 2011: De los autores.

© Copyright de la edición 2011: E.U.R.O.M.E.D.I.C.E., 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, la portada es una imagen de páncreas exocrino.

## SUMARIO:

### ADA

**Getting to the Heart of Diabetes. ¿Modifica la condición de diabetes el abordaje, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad cardiovascular?**

Sara Artola Menéndez

2

**Resumen del Congreso de la Asociación Americana de Diabetes 2010**

José Javier Mediavilla Bravo

6

### EASD

**Simposio satélite Sanofi-Aventis sobre «Inicio de la insulinización en la diabetes tipo 2. ¿Qué hemos aprendido durante la década pasada? Implicaciones para el futuro»**

Jorge Navarro Pérez

11

**Nuevos estudios presentados en el Congreso de la European Association for the Study of Diabetes**

Manel Mata Cases

16

**Diabetes y huesos**

Carlos Ortega Millán

19

**Diabetes, obesidad y cáncer**

Patxi Ezcurra Loiola

22

**Sex matters: el sexo importa (también en diabetes)**

José Manuel Millaruelo Trillo

28

**Estrategias en la reducción del cLDL**

Rosario Serrano Martín y Sara Artola Menéndez

33

**Ethnic and psychosocial disparities in diabetes**

Belén Benito Badorrey

37

**Resumen de la mesa: «The metabolic interface between diabetes and the failing heart»**

Francisco Javier García Soidán

40

**La hemoglobina glucosilada como test diagnóstico**

Mateu Seguí Díaz

43

## Getting to the Heart of Diabetes. ¿Modifica la condición de diabetes el abordaje, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad cardiovascular?\*

Sara Artola Menéndez

Especialista en Medicina Interna. Centro de Salud Hereza. Leganés (Madrid)

Las complicaciones cardiovasculares y sus implicaciones en la diabetes continúan siendo un tema de gran controversia. En el último congreso de la American Diabetes Association (ADA), se celebró un simposio en relación con el manejo de la enfermedad cardiovascular en el paciente diabético. El primer ponente proponía la siguiente cuestión: «¿Se debe realizar cribado de enfermedad cardiovascular en los pacientes con diabetes mellitus (DM) tipo 2 asintomáticos?».

Inzucchi presentó los resultados del estudio Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD)<sup>1</sup>, que planteaba la utilidad de la realización de *screening* para la detección de enfermedad arterial coronaria en pacientes con DM2. El estudio quería analizar si la realización de *screening* de enfermedad arterial coronaria identificaba pacientes con DM2 con riesgo de presentar eventos y si esto afectaba a su pronóstico. El objetivo primario fue analizar la prevalencia de infarto de miocardio y muerte cardíaca durante el seguimiento. Se incluyeron 1.123 individuos con DM2 entre 50 y 75 años y sin síntomas de enfermedad arterial coronaria. Fueron aleatorizados a realizarse técnicas de cribado (*single photon emission computed tomography* [SPECT] con adenosina) o no. Un 22% presentó hallazgos patológicos, mucho menos que en estudios previos (hasta un 50-60%), quizá porque en el estudio DIAD los pacientes fueron cuidadosamente seleccionados para estar asintomáticos de patología cardiovascular y con electrocardiograma (ECG) basal normal. De los SPECT patológicos, casi tres cuartas partes (73%) mostraba defectos de perfusión, 40% de los cuales fueron catalogados como moderados o severos. El resto (27%) de los hallazgos alterados incluyeron baja fracción de eyección, isquemia transitoria, captación pulmonar del contraste o cambios ECG durante la infusión de adenosina. Aparte del género masculino, la duración de la diabetes y la neuropatía cardíaca autonómica, no se identificaron otros predictores clínicos de isquemia miocárdica<sup>2</sup>.

De las lecciones aprendidas en el DIAD-1 destaca que la isquemia silente se presenta en menos pacientes de los que inicialmente se suponía y que había pocos predictores clínicos útiles para identificar a los posibles pacientes que pudieran beneficiarse del cribado.

En el DIAD-2, en los 358 pacientes aún asintomáticos de la cohorte inicial que fueron reevaluados con imágenes de estrés nuclear a los tres años del estudio inicial se encontró que la proporción de isquemia silente había descendido hasta un 12%. Es decir, el 79% de los estudios anormales en el registro inicial se había normalizado. Aunque un 10% de los estudios normales mostró nuevos defectos, la tendencia general era de menos isquemia a lo largo del tiempo. Un análisis *post hoc* sugería que los pacientes con resolución de la isquemia habían sido tratados (más intensamente) con fármacos para mejorar su riesgo cardiovascular: estatinas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. La gran lección del DIAD-2 es que, en contra de lo inicialmente supuesto, los defectos de perfusión miocárdica a menudo mejoran con el tiempo.

El segmento final del DIAD consiste en un análisis de eventos clínicos tras cinco años comparando los sujetos cribados del grupo control (n = 562). En conjunto, la base de eventos cardíacos fue extremadamente baja en todo el estudio (0,6% por año para el objetivo primario de muerte cardiovascular o infarto de miocardio no fatal). Los test de estrés anormales identificaron a los pacientes con mayor riesgo, con una tasa de eventos con defectos moderados-grandes de aproximadamente el 12% en cinco años. A pesar de ello, la tasa general de eventos entre los pacientes sometidos a cribado y los no cribados fue esencialmente idéntica. Por tanto, el aprendizaje fundamental del DIAD-3 es que el cribado rutinario de eventos cardiovasculares (ECV) para la población diabética asintomática no está indicado.

\* Simposio celebrado el sábado 26 de junio en Orlando, durante el 70<sup>th</sup> Annual Scientific Session de la American Diabetes Association (ADA).

El segundo ponente, el Dr. Darien McGuire, habló sobre «**Revascularización frente a tratamiento médico para la enfermedad coronaria del diabético**». En el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), la tasa de ECV fue aproximadamente del 25% durante 12 años, el triple que en la población general. Los diabéticos conocidos o ignorados representan hasta el 50% de los enfermos sometidos a exploraciones cardiovasculares.

En el estudio original Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI), hace 20 años, la supervivencia de los diabéticos tras cirugía de revascularización era muy superior que la de angioplastia percutánea (que en aquella época no incorporaba el uso de *stent*). El BARI 2D<sup>3</sup> incluyó pacientes con DM y ECV estable, excluyendo los que presentaban síndrome coronario agudo, disfunción sistólica o insuficiencia renal. Los pacientes fueron aleatorizados en un diseño factorial 2\*2:

1. A revascularización urgente frente a terapia médica inicial sola, seguida de revascularización futura según los síntomas clínicos.
2. A dos estrategias hipoglucemiantes: una con sensibilizadores de insulina (metformina, rosiglitazona) y otra con secretagogos o insulina. No se observaron diferencias significativas entre las dos opciones terapéuticas (revascularización frente a tratamiento médico) ni tampoco en las dos ramas de tratamiento antidiabético (sensibilizadores frente a secretagogos o insulina). También se destacó que en la rama de tratamiento farmacológico los objetivos de hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>), presión arterial y control

lipídico se mantenían en un porcentaje sustancial muy alejados del control.

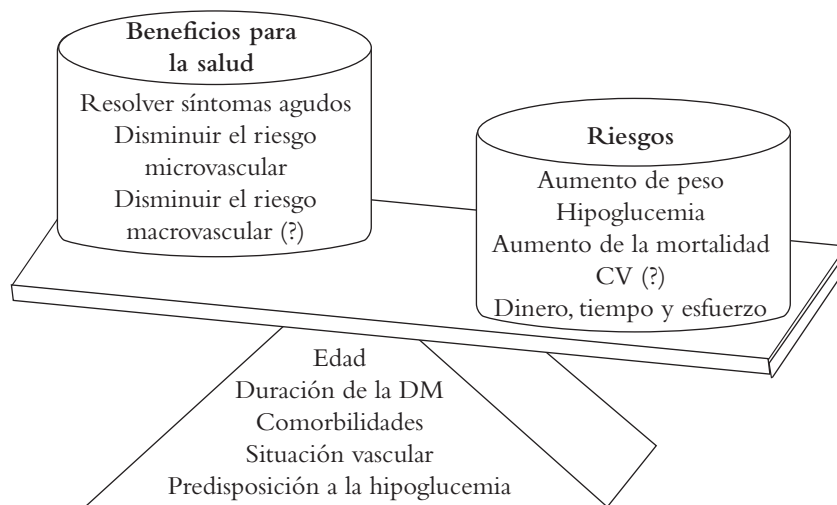
Destacó también que en la clínica la tasa de reestenosis en diabetes se mantiene muy alta (20-25%), así como la aparición de trombosis aguda, que es tres veces más frecuente que en no diabéticos. Se ha sugerido el posible fenómeno de resistencia de las plaquetas a clopidogrel en la DM2. También se comentó la importancia de separar la DM1 y la DM2, ya que es posible que no todos los diabéticos se comporten de la misma manera en relación con la enfermedad cardiovascular.

La última presentación del simposio fue la del Dr. P. Reaven, quien propuso una pregunta muy candente: «**¿La presencia de enfermedad cardiovascular debe modificar los objetivos glucémicos?**».

El abordaje del descenso de la glucemia ha cambiado en los últimos dos años, tras los resultados de grandes ensayos que han sugerido la falta de beneficio e incluso cierto riesgo con un estricto control de la glucemia en pacientes de alto riesgo. Estas publicaciones advierten que debe vigilarse con mayor atención el riesgo de hipoglucemia y su posible relación con las complicaciones cardiovasculares (figura 1).

Los estudios iniciales sobre el control glucémico (Diabetes Control and Complications Trial [DCCT], Kumamoto, UKPDS) mostraron beneficios en la aparición de complicaciones microvasculares, no así en los macrovasculares. Más

**Figura 1:** Valorando los riesgos y beneficios del control estricto de la glucemia



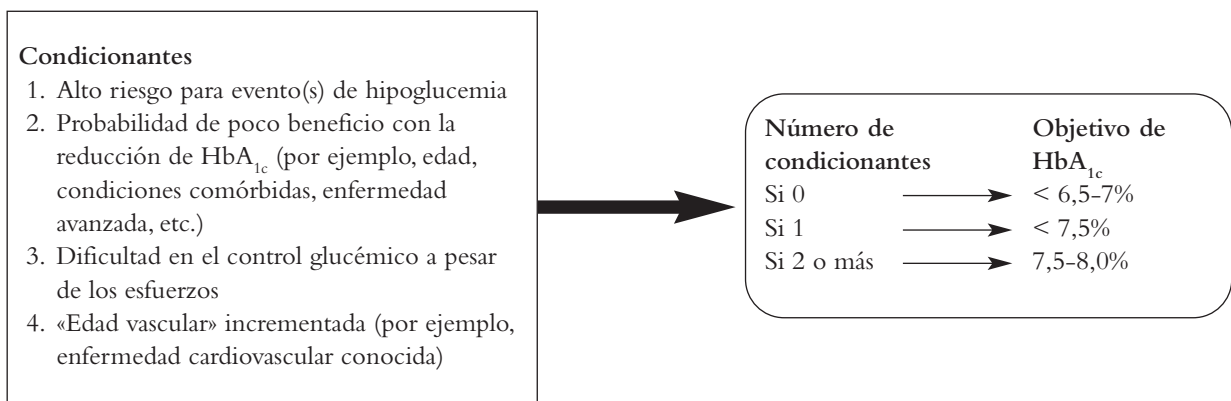
DM: diabetes mellitus; CV: cardiovascular.

recientes, los seguimientos de los estudios DCCT-EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) y post-UKPDS sugieren que con el tiempo los beneficios cardiovasculares finalmente emergen, aunque pueden ser necesarios 15-20 años para alcanzar un resultado significativo. En el EDIC, a pesar de que durante el período de seguimiento los niveles de HbA<sub>1c</sub> se igualaron en ambos grupos, hubo casi un 50% de reducción en el objetivo cardiovascular de la rama que recibió tratamiento intensivo en el período inicial de intervención. De forma similar, en el post-UKPDS el estricto control con sulfonilureas e insulina se asoció a un 15% de reducción del riesgo relativo de infarto de miocardio, a pesar de que los niveles de HbA<sub>1c</sub> se igualaron en el seguimiento. Estos datos han sugerido el concepto de «memoria metabólica» o «efecto legado» del control glucémico, es decir, cualquier período de mejor control tiene un beneficio a largo plazo. Conviene destacar también el concepto opuesto; más recientemente acuñado, debe existir un «efecto de mal legado» en el árbol arterial, debido a períodos previos de mal control glucémico. Es decir, que se «paga un precio vascular» por prolongados períodos de hiperglucemia. Los ensayos más recientes se enfocaron a determinar si la casi normalización de la glucemia (HbA<sub>1c</sub> < 6-6,5%) puede reducir las complicaciones cardiovasculares frente a los objetivos estándar (HbA<sub>1c</sub> alrededor del 7,5%). Cada uno de los tres grandes ensayos, Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) y Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT), llegó a las mismas conclusiones y de forma casi si-

multánea. La casi normalización de la HbA<sub>1c</sub> no reduce las complicaciones cardiovasculares. Aunque varios análisis de subgrupos se permiten determinar que aquéllos con menos años de evolución de la diabetes sí presentaban beneficio. Los eventos aumentan exponencialmente a partir de los 15 años de seguimiento. Se presentaron los resultados de varios metaanálisis<sup>4-6</sup> posteriores, que incluyen más de 27.000 pacientes y que sugieren una muy modesta (10%) reducción del riesgo relativo en ECV con un control intensivo de la glucemia. Un análisis retrospectivo de Grenfield<sup>7</sup> indicó que no existe beneficio del estricto control glucémico cuando se presentan muchas comorbilidades y, por otra parte, disminuyen mucho los eventos (*hazard ratio* = 0,58) en diabéticos sin comorbilidades. En el subestudio Risk Factors, Atherosclerosis, and Clinical Events in Diabetes (RACED) del VADT, que seleccionó aquellos pacientes sometidos a medición del calcio intracoronario (CAC: *coronary artery calcium*), se observó que los que tenían CAC > 400 unidades al inicio presentaron más eventos con estricto control glucémico. Pero también fue cierto lo contrario en aquéllos con CAC < 100 unidades. Finalmente, se proponen unos objetivos metabólicos incorporando a los conocidos beneficios del control glucémico estos riesgos emergentes debidos a un control excesivamente estricto (figura 2).

El abordaje del tratamiento de ECV en pacientes con DM y el tratamiento de la DM en pacientes con ECV están actualmente en evolución y los futuros conocimientos permitirán una aproximación más precisa y siempre individualizada.

**Figura 2:** Objetivos individualizados propuestos de niveles de glucemia basados en las comorbilidades del paciente



HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada.

**B**IBLIOGRAFÍA

1. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, et al.; DIAD Investigators. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301(15):1547-55.
2. Bansal S, Wackers FJ, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Staib LH, et al.; for the DIAD Investigators. Five-Year Outcomes in «High-Risk» Participants in the Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD) Study. A Post-Hoc Analysis. *Diabetes Care* 2010 Oct 7. [Epub ahead of print]
3. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, et al.; BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:2503-15.
4. Control Group, Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52(11):2288-98.
5. Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, Thethi TK, Reynolds K, He J. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2009;151(6):394-403.
6. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009;373:1765-72.
7. Greenfield S, Billimek J, Pellegrini F, Franciosi M, De Berardis G, Nicolucci A, Kaplan SH. Comorbidity affects the relationship between glycemic control and cardiovascular outcomes in diabetes: a cohort study. *Ann Intern Med* 2009;151(12):854-60.

# Resumen del Congreso de la Asociación Americana de Diabetes 2010

José Javier Mediavilla Bravo

Médico de familia. Centro de Salud Burgos Rural. Burgos

Se me ha encargado realizar un resumen de aquellas sesiones del Congreso de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) 2010 celebrado en Orlando (Estados Unidos) que me llamaron más la atención o me parecieron más útiles para el médico de Atención Primaria. En primer lugar, he querido recoger el impacto del tratamiento con metformina en pacientes diabéticos tipo 2 y enfermedad cardiovascular que fue presentado en la sesión «Late breaking clinical trials»; en segundo lugar, comentar la mesa titulada «Will the DPP-4 inhibitors replace the sulfonylureas?»; y por último, he querido incluir el simposio titulado «Controversies relating cancer with diabetes, obesity, and insulin», en el que se analizó la relación entre diabetes y cáncer y se hizo balance de la polémica suscitada el año anterior sobre la posible relación entre insulina glargina y cáncer.

## EL USO DE METFORMINA EN PREVENCIÓN SECUNDARIA PRESENTA CLARAS VENTAJAS EN PERSONAS CON DIABETES

El Dr. Ronan Roussel presentó durante la sesión «Late breaking clinical trials» del Congreso de la ADA 2010 los resultados del impacto de la utilización de metformina en la mortalidad de una cohorte de personas con diabetes tipo 2 que presentaban enfermedad cardiovascular. El análisis fue llevado a cabo con los datos del Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH), un registro observacional que incluye a más de 67.000 pacientes con clínica de arteriosclerosis.

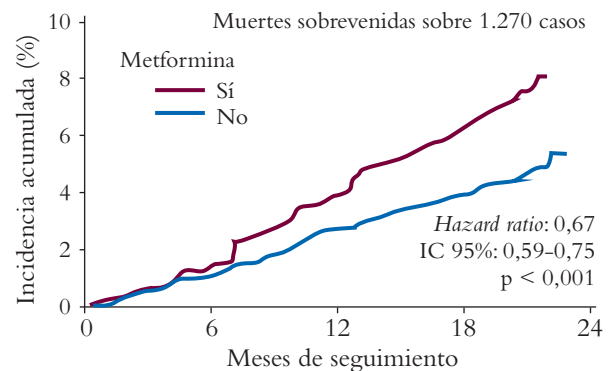
Los investigadores del REACH analizaron a 19.699 personas de este registro que presentaban diabetes tipo 2 y compararon el efecto de la toma de metformina sobre los eventos clínicos mayores. De este grupo, 7.457 pacientes tomaban metformina. Éstos eran de media unos años más jóvenes (-2 años), un poco más obesos (+1 kg), tenían unas cifras de glucemia más elevadas (+0,07 mg/dl), presentaban cifras de presión arterial más elevadas (+2 mmHg)

y llevaban asociados más tratamientos con antiagregantes y estatinas que aquellos que no recibían el tratamiento con metformina.

### Impacto sobre la mortalidad

Durante los dos años de seguimiento sobrevinieron 1.270 eventos en el grupo de diabéticos del REACH, con una diferencia significativa entre los que recibían metformina frente a los que no la recibían (*hazard ratio* [HR]: 0,67,  $p < 0,001$ ). Después de ajustar los datos por edad, sexo y otros factores, se encontró una reducción del 24% del riesgo de muerte en el grupo tratado con metformina (figura 1). La tasa de mortalidad a dos años fue del 6,33% en el grupo de metformina frente al 9,83% del grupo de diabéticos que no tomaba metformina (HR ajustado: 0,76,  $p < 0,001$ ).

**Figura 1:** Supervivencia en función de la toma de metformina en personas con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular. Datos del registro REACH



Metformina					
Sí	7.397	7.234	6.848	6.719	3.340
No	12.156	11.805	10.979	9.769	5.808

Datos presentados por el Dr. Roussel. ADA 2010.  
IC: intervalo de confianza.

### **El beneficio se mantiene en pacientes con insuficiencia cardíaca o renal**

Para completar el análisis, los investigadores analizaron los resultados en algunos subgrupos en los que tradicionalmente la metformina está contraindicada, como la insuficiencia renal o cardíaca. En estos grupos los investigadores encontraron el mantenimiento de los efectos beneficiosos entre los pacientes que tomaban metformina frente a los que no la tomaban.

### **Comentario**

A la vista de este estudio observacional podemos concluir que el uso de metformina en diabéticos tipo 2 con enfermedad cardiovascular se asocia con una reducción de la mortalidad por todas las causas del 24% después de un seguimiento de dos años. Esta conclusión es coherente con los datos encontrados en el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)<sup>1</sup> y otros estudios observacionales realizados en diabéticos tipo 2 con insuficiencia cardíaca<sup>2</sup>, y justificaría el uso de metformina en este contexto, e incluso en aquellos diabéticos en los que hasta ahora la metformina está contraindicada, como personas con diabetes e insuficiencia cardíaca o renal<sup>3</sup>.

### **¿PUEDEN SUSTITUIR LOS INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDIL PEPTIDASA 4 A LAS SULFONILUREAS?**

El domingo 27 de junio tuvo lugar dentro del Congreso de la ADA 2010 un debate sobre si los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) podrían desbancar a las sulfonilureas como tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

Tanto las sulfonilureas como los inhibidores de la DPP-4 estimulan la liberación de insulina por las células beta-pancreáticas, aunque lo realizan a través de mecanismos diferentes.

Aunque las sulfonilureas pueden ser más potentes en cuanto al descenso de hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) que los inhibidores de la DPP-4, cuando éstos se usan en personas con diabetes tipo 2 con hiperglucemias leves o en combinación con metformina, se producen descensos de HbA<sub>1c</sub> similares.

En esta mesa, el Dr. Michael Nauck resaltó las virtudes de los inhibidores de la DPP-4 como la clase preferida de agentes orales antihyperglucemiantes, ya que prolongan la vida media del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), lo que conlleva un aumento de la actividad insulínica

dependiente de glucosa, presentan bajas tasas de hipoglucemia y son neutros en cuanto al peso, en contraste con las sulfonilureas, que producen aumento de peso y más altas tasas de hipoglucemia. El Dr. Nauck añadió en defensa de estos fármacos que además pueden proteger las células beta disminuyendo su apoptosis e incluso proteger a los miocitos cardíacos de la isquemia durante la oclusión vascular. Por todo ello, concluyó que los inhibidores de la DPP-4 eran más seguros y atractivos que las sulfonilureas, que producen hipoglucemia, ganancia de peso y potencialmente un efecto negativo sobre el preconditionamiento isquémico.

A continuación, intervino el Dr. David Mathews, que hizo una encendida defensa de las sulfonilureas, al afirmar que éstas poseen una experiencia de uso de más de 40 años en los que han demostrado su seguridad y eficacia disminuyendo los niveles de glucosa. El Dr. Mathews pasó revista a diversos estudios realizados con sulfonilureas, que incluyeron el University Group Diabetes Program (UGDP), el UKPDS y el Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE), en los que las sulfonilureas han demostrado ampliamente su papel frente a otros fármacos en el descenso de la glucemia y sus efectos beneficiosos en la prevención de la enfermedad microvascular. El Dr. Mathews señaló que las sulfonilureas efectivamente tienen tasas más altas de hipoglucemia que los inhibidores de la DPP-4, pero consideró que este riesgo puede ser aceptable y que puede evitarse con el uso de sulfonilureas modernas y el ajuste de dosis. Concluyó su exposición diciendo que en la actual pandemia de diabetes una estrategia de tratamiento efectivo, seguro y barato, como el realizado con sulfonilureas, se debe seguir utilizando prioritariamente en el tratamiento de la enfermedad.

### **Comentario**

Esta mesa suscitó gran interés, al contraponer dos fármacos insulinosecretores, uno de los cuales, las sulfonilureas, presenta grandes evidencias tras 40 años de uso, mientras que los inhibidores de la DPP-4 presentan ventajas, como su baja tasa de hipoglucemias y que no producen aumento de peso.

Las principales guías de práctica clínica recomiendan las sulfonilureas como el fármaco que se debe utilizar en caso de contraindicación o intolerancia a la metformina y como primer fármaco que se ha de utilizar en combinación con la metformina<sup>4,5</sup>. Diversas evidencias confirman que la combinación metformina-sulfonilurea es la asociación de antidiabéticos orales con mayor experiencia de uso y más coste-efectiva, por lo que se ha convertido en la asociación más lógica tras el fracaso de cualquiera de ellos en monoterapia<sup>5-8</sup>.



La guía Nice, y otras como la guía de los endocrinólogos americanos, reconoce el uso de inhibidores de la DPP-4 como prioritario o en lugar de las sulfonilureas en la mayor parte de las ocasiones o en aquellas en las que el paciente presente diabetes tipo 2 no muy evolucionada, sobrepeso u obesidad, o un alto riesgo de hipoglucemias<sup>9-10</sup>.

### DIABETES Y CÁNCER

La existencia de una asociación entre diabetes y cáncer ha sido demostrada tanto por la ciencia básica como por los estudios observacionales realizados. El Congreso de la ADA dedicó una de sus principales sesiones a tratar este tema en la mesa titulada «Controversies relating cancer with diabetes, obesity, and insulin». En esta mesa cuatro expertos presentaron datos que trataron de clarificar un tema lleno de controversia en los últimos años.

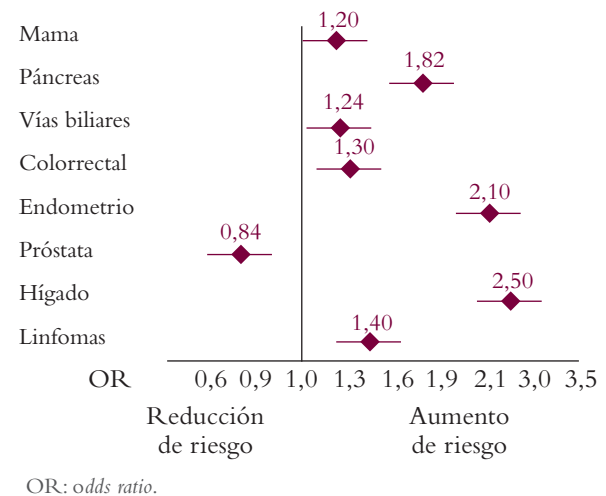
En primer lugar intervino el Dr. Jeffrey Johnson, epidemiólogo de la Universidad de Alberta, en Edmonton (Canadá), que revisó diversos datos epidemiológicos que demuestran que a día de hoy el cáncer constituye la segunda causa de muerte entre los diabéticos tipo 2, muy cerca de la mortalidad debida a las enfermedades cardiovasculares. En este sentido, mostró los datos más recientes de un registro realizado en Canadá, en el que el 30% de las muertes entre los diabéticos tipo 2 se debía a las enfermedades cardiovasculares, mientras que un 29% se debía a la presencia de cáncer.

El Dr. Johnson repasó varios estudios observacionales y destacó dos hallazgos consistentes en los estudios publicados, como son que las personas con diabetes tienen un mayor riesgo de padecer ciertos tipos de cáncer: endometrio (*odds ratio* [OR]: 2,10), hígado (OR: 2,50), mama (OR: 1,20), páncreas (OR: 1,82), con la única excepción del cáncer de próstata, cuyo riesgo se reduce en los diabéticos (figura 2), y que las personas con diabetes tipo 2 tienen una probabilidad más alta de fallecer por cáncer que la población general. Así, un metaanálisis publicado en *JAMA* en el año 2008 por Barone et al. (*JAMA* 2008;300:2754-64) mostró un aumento del riesgo relativo de muerte por cáncer asociado con la diabetes de 1,40.

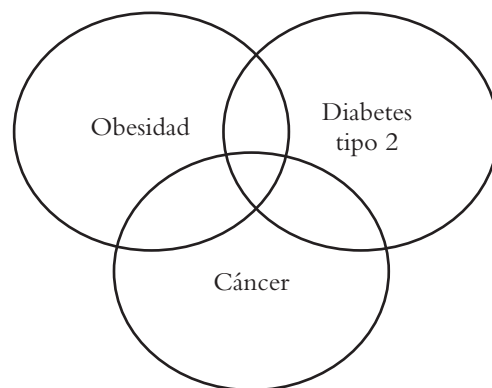
El Dr. Johnson expuso que, aunque es difícil de delimitar, en este mayor riesgo pueden influir diversos factores, como la obesidad, la hiperglucemia (figura 3) o la detección tardía.

Señaló que el índice de masa corporal tiene una relación probada y lineal con la presencia de cáncer y que diversos estudios demuestran que en las mujeres con diabetes se re-

**Figura 2:** Diabetes y riesgo de cáncer. Metaanálisis de diversos estudios. Años 2005-2008



**Figura 3:** Una relación entrelazada



lizan menos pruebas de despistaje de cánceres que en las no diabéticas; así, citó el ejemplo del trabajo de Maruthur et al., publicado en *Obesity* 2009;17:375-81, en el que a las mujeres con obesidad se les realizan menos pruebas de detección para cáncer de cuello de útero que a sus homólogas delgadas.

También se refirió a la utilización de insulina exógena y su relación con el cáncer. Comentó la próxima publicación de un estudio retrospectivo de una cohorte de más de diez mil pacientes con diabetes tipo 2 seguidos durante una media de 5,4 años. En este estudio se encontró un mayor riesgo de cáncer para las personas en tratamiento con insulina frente a las que nunca habían recibido insulina. Así, aquellas que recibían menos de 3 recetas/año de insulina presentaban un HR para cualquier tipo de cáncer de 2,22;

las que recibían 11,3 recetas, un HR de 3,33; y las que recibían 12 recetas o más, un HR de 6,40. Respecto a esta asociación, el Dr. Johnson señaló que no ha de existir una relación de causalidad necesariamente, sino más bien que la insulina actúa simplemente como marcador de un determinado grupo de pacientes que por su edad o mayor duración de la diabetes pueden estar más predispuestos al desarrollo de cánceres.

El segundo ponente que intervino fue el Dr. Derek LeRoith, que apoyó la teoría de que más que con la insulina exógena, la relación entre cáncer y diabetes parece ser debida al hiperinsulinismo endógeno. El Dr. LeRoith presentó los resultados de una serie de estudios realizados con diferentes cepas de ratones no obesos e hiperinsulinémicos para medir el impacto específico de la hiperinsulinemia en el desarrollo del tumor. Los datos aportados indican que el hiperinsulinismo endógeno juega un papel importante en el aumento del riesgo de cáncer y en el desarrollo acelerado de tumores y que, mediante el bloqueo del receptor de insulina de estos ratones, se impidió el crecimiento del tumor.

A continuación intervino el Dr. Lachin, profesor del centro de bioestadística de la Universidad George Washington, que presentó la ponencia titulada «Insulin glargine and cancer: Fact and falacies», en la que realizó una revisión tanto de los ensayos clínicos como de los estudios observacionales relacionados con este tema. El Dr. Lachin criticó los métodos estadísticos utilizados en el estudio alemán publicado en *Diabetologia* y firmado por Hemkens et al. (*Diabetologia* 2009;52:1732-44), en el que se informó de una posible asociación entre insulina y cáncer, recordando que sólo ensayos clínicos aleatorizados pueden determinar una relación causal. Se refirió al estudio de Hemkens como un estudio inconsistente, en el que no se dispone de importantes variables que pueden influir en la presencia de cáncer, como son el tipo de diabetes, la duración de la diabetes o el grado de índice de masa corporal de los pacientes. De hecho, los diabéticos que requerían insulina glargina eran diferentes en sus características basales de aquellos que recibieron NPH (insulina *neutral protamine Hagedorn*) y es estadísticamente difícil, si no imposible, ajustar dichas diferencias. El Dr. Lachin añadió que en este estudio los investigadores calcularon la dosis de insulina promedio en todo el período de seguimiento, lo que introduce sesgos en la interpretación de los resultados. Cuando se produce un ajuste por las diferentes dosis, el estudio no demuestra ningún aumento de riesgo de cáncer.

Para concluir esta mesa, intervino el Dr. Jay S. Skyler, de la Universidad de Miami, que realizó la presentación titulada «Diabetes, insulin therapy and cancer: lessons from the *Diabetologia* story», en la que reiteró las debilidades del es-

tudio de Hemkens et al. y comentó la disparidad entre la cautela con que se redactaron los artículos y editoriales publicados en la revista *Diabetologia* y los subsiguientes comunicados de prensa en los que se dio a entender una clara relación entre insulina glargina y cáncer, por lo que solicitó que en adelante se diera a estas cuestiones un enfoque más medido y científico.

El Dr. Skyler argumentó que hoy conocemos que existe una fuerte asociación entre la diabetes tipo 2 y el aumento de riesgo de padecer ciertos cánceres, así como una mayor mortalidad relacionada con el cáncer en diabéticos, que parece ser debida a la exposición a largos períodos de elevados niveles de insulina endógena, y que nos queda por conocer si altas dosis de insulina exógena, que son actualmente necesarias en diabéticos obesos, afectan a las tasas de tumores malignos o a su crecimiento.

El Dr. Skyler concluyó su exposición diciendo que hasta la fecha no hay evidencias claras de que insulina glargina se asocie con un mayor riesgo de cáncer y que las noticias que afirman este hecho son infundadas e injustificadas.

### Comentario

Diabetes, obesidad e hiperinsulinemia parecen asociarse con tasas más altas de cáncer y con una mayor mortalidad por esta causa<sup>11</sup>.

Más allá de la polémica causada por la posible relación entre la insulina glargina y el cáncer que ha derramado mucha tinta, y que ha quedado zanjada por las agencias de seguridad y por las principales sociedades científicas, que no han propuesto cambios en los protocolos de insulinización con glargina, debido a que los estudios observacionales son inconsistentes y a la no existencia de relación en ensayos clínicos controlados, la cuestión que se plantea es evaluar los posibles efectos de las terapias utilizadas para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 respecto al cáncer. Los datos actualmente disponibles permiten conocer un impacto positivo de metformina y glitazonas, las cuales parecerían reducir el riesgo relativo de cáncer<sup>12</sup>.

En lo referente al control intensivo de la glucemia y su relación con el cáncer, en ninguno de los estudios de intervención que comparan un control intensivo de la glucemia con un control estándar (ADVANCE<sup>13</sup>, Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes [ACCORD]<sup>14</sup>, Veterans Affairs Diabetes Trial [VADT]<sup>15</sup>, UKPDS<sup>1</sup>, etc.) se ha encontrado un aumento de la incidencia en ninguno de los grupos.

**B**IBLIOGRAFÍA

1. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
2. Evans JM, Doney AS, AlZadjali MA, Ogston SA, Petrie JR, Morris AD, et al. Effect of Metformin on mortality in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2010;106:1006-10.
3. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;14(4):CD002967.
4. Nathan DM, Bose JB, Davison MB, Ferranini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1-11.
5. Guía de práctica clínica sobre diabetes tipo 2. Madrid: Plan Nacional para el SNA del MSC. Agencia de evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: Osteba N° 2006/08 2008.
6. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians; 2008.
7. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Second-Line Therapy for Patients With Diabetes Inadequately Controlled on Metformin: A Systematic Review and Cost-Effectiveness Analysis. *CADTH* 2010;4(2):1-224.
8. Waugh N, Cummins E, Royle P, Clar C, Marien M, Richter B, et al. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010;14(36):1-248.
9. National Institute for Clinical Excellence. NICE. Type 2 diabetes: newer agents. NICE; 2009. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12165/44320/44320.pdf>.
10. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G, et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract* 2009;15:540-59.
11. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care* 2010;33:1674-85.
12. Smith U, Gale EA. Does diabetes therapy influence the risk of cancer? *Diabetologia* 2009;52:1699-708.
13. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
14. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
15. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J* 2009;360:129-39.

# Simposio satélite Sanofi-Aventis sobre «Inicio de la insulinización en la diabetes tipo 2. ¿Qué hemos aprendido durante la década pasada? Implicaciones para el futuro»

Jorge Navarro Pérez

Médico de familia. redGDPS Comunidad Valenciana

## INTRODUCCIÓN

El simposio abordó la insulinización a partir de todo un conjunto de revisiones que muestran el actual control subóptimo de los pacientes con diabetes tipo 2 (DM2) y la eficacia y seguridad que ofrecen los análogos de insulina basal o de acción prolongada.

En una primera parte se analizó la importancia de una temprana y cómoda insulinización basal, así como su papel en el algoritmo terapéutico de la enfermedad, como estrategia sencilla que permite una mayor optimización del control glucémico, incluida la adición de fármacos dirigidos al control posprandial de la glucemia.

En una segunda parte se revisaron las principales características de las distintas insulinas basales, y sus diferencias farmacocinéticas, de eficacia y de seguridad. La insulina glargina muestra una eficacia sostenida, una mejor persistencia y menor tasa de hipoglucemia nocturna.

## INICIO DE LA INSULINIZACIÓN EN LA DIABETES TIPO 2

El Dr. Matthew C. Riddle (Oregon Health & Science University, Oregón, Estados Unidos) analizó los patrones de hiperglucemia en la DM2, distinguiendo las contribuciones basal y posprandial antes y después de la introducción del tratamiento con insulina basal. A partir de una revisión de estudios clínicos sobre el inicio de la insulina basal y la consecución de una hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ ) inferior a 7%, expuso el concepto de *treat to target* (tratar hasta el objetivo): optimización de la dosis de insulina mediante el simple autoajuste de 2 UI de insulina glargina cada tres días si el promedio de glucemia basal antes del desayuno es  $> 100$  mg/dl. Esta estrategia de titulación tan simple apoya el uso temprano de la insulina basal en la DM2 y, por tanto, puede contribuir en la potencial reducción del riesgo cardiovascular.

Tanto estudios epidemiológicos como clínicos (United Kingdom Prospective Diabetes Study) muestran una correlación entre las glucemias basales en ayunas (GBA) y posprandiales con el riesgo cardiovascular, y que el tratamiento de la hiperglucemia basal reduce dicho riesgo en pacientes con riesgo cardiovascular bajo. El estudio ORIGIN, aún en curso, aborda el impacto de una introducción temprana de insulina glargina en los resultados cardiovasculares en pacientes de alto riesgo cardiovascular mediante la normalización de la GBA.

El Dr. Richard M. Bergenstal (International Diabetes Center, Mineápolis, Estados Unidos) centró su exposición en la importancia de la monitorización de la glucemia, bien mediante automonitorización bien mediante monitorización continua, y la potencial ayuda que supone para la obtención de mejores resultados clínicos.

La insulina basal se observa como una forma sencilla de iniciar el tratamiento con insulina. Un algoritmo de tratamiento ampliamente utilizado es instaurar el tratamiento con una única inyección diaria de insulina glargina con una dosis inicial en función del peso y posteriormente:

- Incrementar la dosis 2 U cada tres días hasta lograr glucemias en ayunas en un rango de 70-130 mg/dl.
- Aumentar 4 U cada tres días, si GBA  $> 180$  mg/dl.
- Reducir 4 U, si GBA  $> 60$  mg/dl.

Estudios como el AT.LANTUS subrayan la eficacia del autocontrol y, más recientemente, el INITIATE el papel de la educación grupal e individual.

El Dr. Stefano Del Prato (Universidad de Pisa, Italia) abordó cómo cambiar de un manejo conservador de la glucemia a otro proactivo, la importancia de un tratamiento intensivo sostenido. En este aspecto es donde el momento de introducir la insulina ha experimentado una evolución hacia su introducción cada vez más temprana, como se puede ver

en el desarrollo de diferentes guías internacionales terapéuticas. La inercia clínica y terapéutica se traduce en muchos pacientes en resultados subóptimos. Los principales componentes de dicha inercia serían:

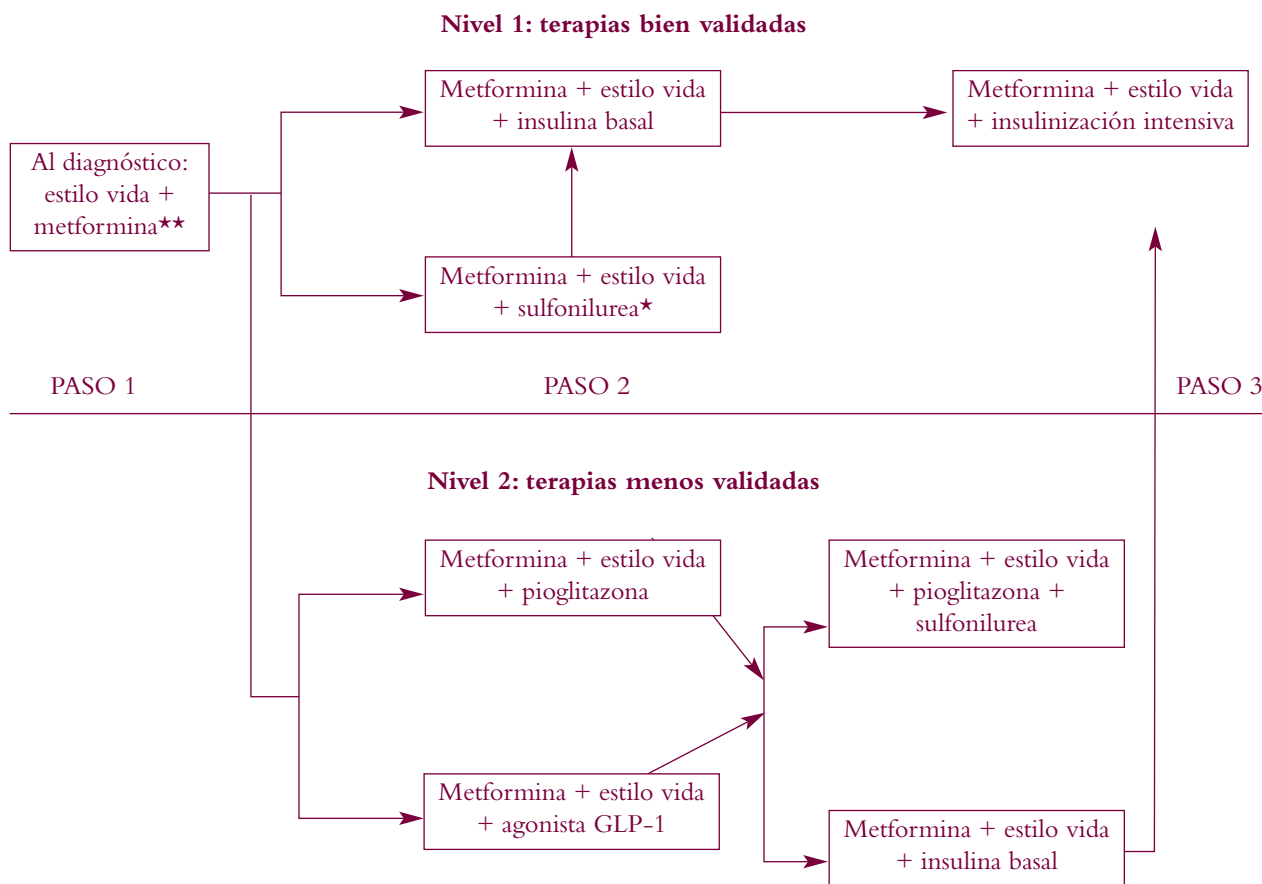
- El riesgo de hipoglucemia severa. En el análisis *post hoc* del estudio ACCORD se vio que efectivamente había una correlación entre la incidencia de hipoglucemia y un aumento de la mortalidad.
- La ganancia de peso.
- El incremento de riesgo de mortalidad.

¿Cuándo iniciar el tratamiento con insulina? Ni demasiado pronto ni demasiado tarde. El algoritmo terapéutico de la American Diabetes Association-European Association

for the Study of Diabetes (figura 1) reconoce una primera línea de tratamiento, con fármacos más contrastados, en la que tras metformina (primer paso) hay que plantearse la asociación de insulina basal o sulfonilureas (segundo paso), sin olvidar que finalmente, si persiste un mal control glucémico, la estrategia terapéutica debe consolidarse en torno a la asociación de metformina e insulina intensiva (tercer paso).

La Dra. Vivian A. Fonseca (Tulane University Medical Center, Nueva Orleans, Estados Unidos) abordó los agonistas de los receptores del GLP-1 (péptido similar al glucagón) como alternativa terapéutica previa o conjunta al tratamiento con insulina. Tras analizar datos sobre exena-

**Figura 1:** Algoritmo terapéutico de la American Diabetes Association-European Association for the Study of Diabetes 2009



\* Otra sulfonilurea diferente a glibenclamida o clorpropamida.

\*\* Los pacientes sintomáticos, con pérdida de peso o cetonuria deben insulinizarse inicialmente. Determinar la HbA<sub>1c</sub> cada tres meses hasta que sea < 7%; posteriormente, cada seis meses.

GLP-1: péptido similar al glucagón; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada.

tida y lixisenatida (primer ensayo clínico en fase III), se muestra a los agonistas de los receptores del GLP-1 como una opción terapéutica sinérgica y complementaria a la insulinización basal. Ambas opciones terapéuticas (análogos de GLP-1 y de insulina) son de inicio sencillo.

Los análogos de insulina basal se caracterizarían por ofrecer un buen control glucémico basal, menor incidencia de hipoglucemias, modestos incrementos de peso y un logro de objetivos de HbA<sub>1c</sub> en torno al 50-60% de los pacientes. Los análogos de los receptores del GLP-1 se caracterizan por un control glucémico principalmente posprandial, bajo riesgo de hipoglucemias, reducción de peso (o al menos efecto neutro) y un logro de objetivos de control en torno al 40-60%. Los primeros resultados sobre lixisenatida (un pinchazo diario y buena seguridad y tolerancia) fueron mostrados por Fonseca para fundamentar (a partir de datos publicados en 2010 en *Diabetes Care* que comparaban la combinación de insulina glargina y metformina con la adición de sitagliptina o exenatida) una futura asociación terapéutica (glargina y lixisenatida) que supere la barrera del tradicional control subóptimo de los pacientes con DM2.

### ¿SON IGUALES TODAS LAS INSULINAS BASALES?

El Dr. Julio Rosenstock (Dallas Diabetes and Endocrine Center and University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, Estados Unidos) justificó el perfil más fisiológico de los análogos de insulina de acción prolongada o basal y menor riesgo de hipoglucemia comparado con la insulina NPH (*neutral protamin hagedorn*). Se compararon estudios farmacocinéticos, ensayos clínicos y de práctica clínica de las insulinas glargina y detemir entre ambos análogos y frente a la insulina NPH (cuyas limitaciones son una duración que conlleva hiperglucemias en ayunas y un pico de acción que provoca hipoglucemias nocturnas).

En la comparación de insulinas basales, Rosenstock (autor del principal estudio comparativo entre glargina y detemir) repasó las principales diferencias:

- En más del 50% de los pacientes con detemir se necesitaron dos inyecciones (frente al 100% de los pacientes con glargina con una sola inyección) para llegar al objetivo de control.
- Fue necesaria una mayor dosis en detemir que en glargina.
- El incremento de peso fue menor con detemir en general, pero muy discreto, y se comparan los pacientes que necesitaron dos inyecciones.

Además de los resultados de los estudios APOLLO y 4T, un reciente metaanálisis observa que detemir necesita mayores dosis para obtener un control de la HbA<sub>1c</sub> similar al obtenido por glargina.

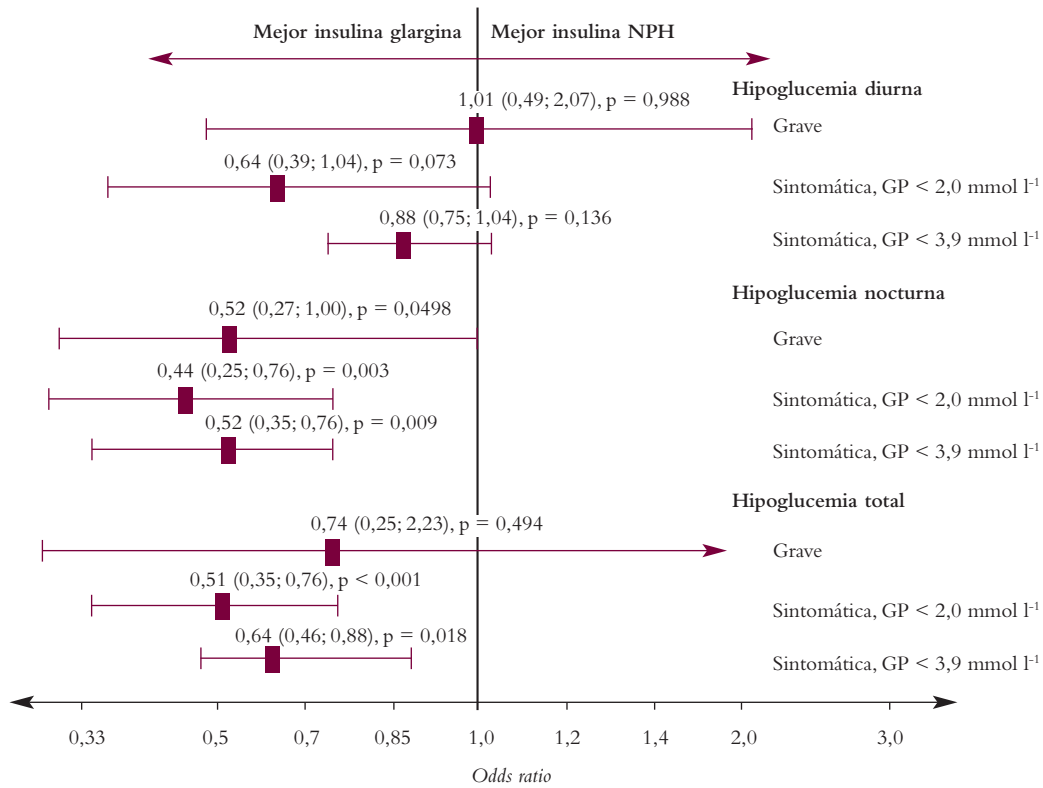
El autor se pregunta si son necesarios nuevos análogos de insulina de acción prolongada, que aporten mayor duración de acción, que posibiliten un mayor cumplimiento, unas respuestas de control glucémico más predecibles, menos hipoglucemias, menor ganancia de peso y menor variabilidad. Se anuncian nuevos análogos de insulina de acción prolongada (desarrollados por Novo-Nordisk y Lilly) y un análogo de insulina de acción muy prolongada (desarrollado por Sanofi-Aventis).

El Dr. Philip Home (Newcastle University, Newcastle upon Tyne, Reino Unido) abordó el problema de la hipoglucemia y sus consecuencias fisiológicas y conductuales. El autor analizó a fondo la repercusión del estudio ACCORD, que asociaba insulinización intensiva, hipoglucemias severas e incremento de muertes, y criticó tales conclusiones. Asimismo, aportó datos epidemiológicos sobre hipoglucemia obtenidos en el Reino Unido (United Kingdom Hypoglycaemia Study) y un reciente metaanálisis propio (publicado en 2010 en *Diabetes Obes Metab*) que analizaba las tasas de hipoglucemia al comparar insulina glargina con insulina NPH y que observó diferencias importantes en las hipoglucemias nocturnas con GBA > 3,9 mmol/l: reducciones de en torno al 50% del riesgo de hipoglucemias nocturnas usando glargina frente a NPH (*odds ratio*: 0,51 [0,16-0,64]) (figura 2).

Finalmente, el Dr. Martin Pfohl (Universidad de Ruhr, Bochum, Alemania) se centró en la pertinente intensificación terapéutica que requiere la DM2. A través de un caso y datos clínicos publicados, analizó un algoritmo de intensificación (adaptado de D. Raccach) (figura 3) que ubicaría adecuadamente primero la insulinización basal óptimamente titulada, pasando posteriormente a la estrategia basal-plus y finalmente a la estrategia basal-bolo.

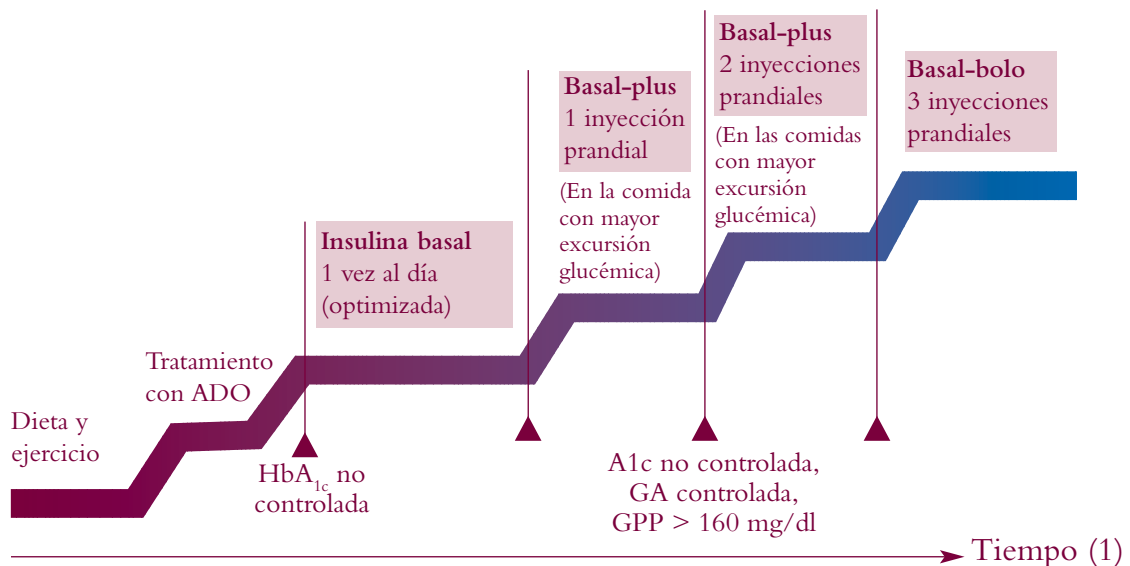
La adición de una o más dosis de insulina prandial se hace necesaria cuando el tratamiento previo con insulina basal no basta para conseguir o mantener los objetivos de control glucémico. La estrategia basal-plus supone una alternativa interesante para avanzar el tratamiento combinado de insulina basal con hipoglucemiantes orales, añadiendo una dosis de insulina prandial en la ingesta que produzca una mayor excursión glucémica. La estrategia basal-bolo es la que mejor reproduce la secreción fisiológica de insulina, aunque generalmente requiere tres o más inyecciones diarias. La insulina glargina aportaría facilidad de uso y seguridad, eficacia sostenida, menos hipoglucemias nocturnas y mejor persistencia (menor necesidad de incremento de dosis) en el tiempo frente a la insulina NPH.

**Figura 2:** Odds ratios para HbA<sub>1c</sub> ajustada por riesgo de hipoglucemia para insulina glargina comparada con insulina NPH para diferentes grados de severidad (metaanálisis de P. Home en Diabetes Obes Metab 2010)



NPH: *neutral protamin Hagedorn*; GP: glucemia plasmática.

**Figura 3:** Escalonamiento terapéutico y estrategia basal-plus (D. Raccah)



ADO: antidiabético oral; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada.; GA: glucemia en ayunas; GPP: glucemia posprandial.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Bretzel RG, Eckhard M, Landgraf W, Owens DR, Linn T. Initiating insulin therapy in type 2 diabetic patients falling on oral hypoglycemic agents: basal or prandial insulin? The APOLLO trial and beyond. *Diabetes Care* 2009;32 Suppl 2:S260-5.
- Holman RR, Famer AJ, Davis MJ, Levy JC, Darbyshire JL, Keenan JF, et al.; 4T Study Group. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1736-47.
- Home PD, Fritsche A, Schinzel S, Massi-Benedetti M. Meta-analysis of individual patient data to assess the risk of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes using NPH insulin or insulin glargine. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:772-9.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hypoglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care* 2009;32:193-203.
- Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:950-5.
- Raccach D, Bretzel RG, Owens D, Riddle M. When basal insulin therapy in type 2 diabetes mellitus is not enough -What next? *Diabetes Metab Res Rev* 2007;23:257-64.
- Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse JB, Deedwania P, Gale EA, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE and VA Diabetes Trials. *Diabetes Care* 2009;32:187-92.



## Nuevos estudios presentados en el Congreso de la European Association for the Study of Diabetes

Manel Mata Cases

*Médico de familia. CAP La Mina. Sant Adrià de Besòs (Barcelona)*

*Coordinador del GedapS de la Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària*

*redGDPS*

### **ESTUDIO ADDITION: LA TERAPIA MULTIFACTORIAL INTENSIVA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN ATENCIÓN PRIMARIA NO PRODUJO BENEFICIOS SIGNIFICATIVOS**

#### **Diseño y resultados**

El estudio ADDITION (Anglo-Danish-Dutch Intensive Treatment in People With Screen Detected Diabetes in Primary Care) se diseñó con el fin de evaluar la viabilidad de los programas de cribado poblacional para identificar a las personas con diabetes sin diagnosticar y evaluar la diferencia entre una intervención multifactorial intensiva y la atención de rutina sobre una variable principal combinada de primeros eventos cardiovasculares, incluidos mortalidad, infarto agudo de miocardio (IAM) y accidente vascular cerebral no fatales, revascularización y amputación no traumática, durante cinco años. Participaron centros de Cambridge y Leicester, en el Reino Unido, Utrecht, en Holanda, y Aarhus, en Dinamarca.

La identificación de los pacientes se realizó por cribado poblacional (cuestionarios postales o selección de pacientes de la consulta y posterior determinación de glucemia capilar y confirmación por sobrecarga oral de glucosa), pero se llevó a cabo de manera ligeramente diferente en los tres países. Un total de 3.057 pacientes de 378 consultas, de 40 a 69 años (de 50 a 69 años, en Holanda), fueron identificados como «diabetes no diagnosticada» y aleatorizados a uno de los brazos de tratamiento entre abril de 2001 y diciembre de 2006. La última evaluación se completó en diciembre de 2009; la media de seguimiento fue de 5,3 años.

Los participantes (58% varones; edad media: 60 años) fueron predominantemente de raza blanca (90%), con la excepción del centro de Leicester, en el Reino Unido, donde el 30% de los pacientes era de origen sudasiático. Las características basales fueron similares entre los dos brazos y pusieron de manifiesto que los participantes tenían un riesgo cardiovascular alto, con alrededor de un 27% de fumadores, un 6% con historia de infarto de mio-

cardio previa, la mayoría obesos (con un índice de masa corporal [IMC] medio de 31,6 kg/m<sup>2</sup>), con una presión arterial (PA) sistólica media de 149 mmHg, un colesterol total medio de 5,6 mmol/l y una hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) media de 6,6%.

En el grupo intensivo (n = 1.678), los participantes recibieron consejos para modificar los estilos de vida: régimen alimentario, actividad física, la importancia de la adherencia a la medicación y del abandono del hábito de fumar. El tratamiento farmacológico se inició en caso de HbA<sub>1c</sub> ≥ 6,5%, PA ≥ 120/80 mmHg y colesterol total > 3,5 mmol/l. La aspirina se recomendó en todas las personas que recibían tratamiento antihipertensivo. En el grupo de intervención también se proporcionaron materiales educativos a los pacientes y se llevaron a cabo reuniones formativas basadas en la práctica para los médicos, con el apoyo de una pequeña financiación adicional.

La atención de rutina (n = 1.377) se basó en las recomendaciones de las guías nacionales vigentes en cada momento. Sin embargo, con el paso del tiempo, se hicieron cada vez más parecidas a las del tratamiento intensivo. Por ejemplo, al inicio del estudio, la recomendación fue conseguir una PA sistólica de menos de 140-150 mmHg y al final del estudio era de menos de 130-140 mmHg.

La decisión sobre la prescripción farmacológica fue tomada por los médicos participantes, ya que se trata de un estudio orientado a la consecución de objetivos y no un ensayo que compare diferentes fármacos o estrategias terapéuticas.

#### **Resultados**

Como era de esperar, en el grupo de tratamiento intensivo un porcentaje mayor de pacientes fueron tratados con antihipertensivos, estatinas y fármacos antidiabéticos que en el grupo de cuidado rutinario. Asimismo, la proporción de pacientes que alcanzaron los objetivos de tratamiento se incrementó en ambos grupos, pero fue mayor en el grupo intensivo. Durante

un seguimiento de más de cinco años no hubo un incremento del IMC en ninguno de los grupos ni empeoró la HbA<sub>1c</sub> a diferencia de lo que se observó en el United Kingdom Prospective Diabetes Study. La PA en ambos grupos fue mejorando notablemente, al igual que el colesterol LDL (colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad) y HDL (colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad), y en ambos brazos el tabaquismo se redujo alrededor del 20-25%.

El tratamiento intensivo se asoció con reducciones no significativas del 12% de la mortalidad cardiovascular (cociente de riesgo-*hazard ratio* [HR]: 0,88; intervalo de confianza [IC] al 95%: 0,51-1,51), del 30% del IAM no fatal (HR: 0,70; IC 95%: 0,41-1,21) y del 21% en la revascularización (HR: 0,79; IC 95%: 0,53-1,18). No hubo reducciones en el accidente cerebrovascular no fatal (HR: 0,98; IC 95%: 0,57-1,71) ni en la mortalidad por cualquier causa (HR: 0,91; IC 95%: 0,69-1,21). El evento más frecuente fue la revascularización en ambos grupos. No hubo ningún caso de amputación.

En cuanto a la variable principal combinada del estudio (primer evento cardiovascular, muerte, revascularización y amputación no traumática), hubo una reducción no significativa del 17% en el grupo de tratamiento intensivo (HR: 0,83; p = 0,12). La explicación de este resultado negativo cabe buscarla en la baja tasa de eventos, que fue menor de lo esperado, pero sobre todo en la mejora en el control de los factores de riesgo en la rama de cuidado rutinario. Aunque hubo diferencias entre los tres países en algunos de los puntos finales, las diferencias no fueron estadísticamente significativas salvo en la mortalidad total, que fue inferior en el Reino Unido (HR: 0,59; IC 95%: 0,35-0,98).

## Comentario

A pesar de que se puede considerar un ensayo clínico con resultados negativos, en opinión de los autores, el tratamiento intensivo es factible en la práctica general. El tratamiento intensivo se asoció con diferencias estadísticamente significativas, pero relativamente modestas, en el tratamiento prescrito, en los niveles de control de los factores de riesgo y en la proporción de pacientes en los que se lograron los objetivos de tratamiento. Estas diferencias comportaron una reducción no significativa del 17% en la variable principal combinada durante un seguimiento de más de cinco años. Esta falta de beneficio se debe en parte a la baja tasa de eventos en ambos grupos, pero también a que el control de los factores de riesgo cardiovascular mejoró notablemente también en el grupo de cuidado rutinario.

Es importante señalar que el mantenimiento de una HbA<sub>1c</sub> del 6,5% en el brazo de tratamiento intensivo del estudio no se

asoció con un mayor riesgo de mortalidad. Esto es particularmente importante a tenor de los resultados del estudio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), en el que la reducción intensiva de glucosa consiguió el mismo nivel de control glucémico, pero con un aumento significativo de la mortalidad que motivó que se suspendiera prematuramente el estudio. Se debe señalar que, a diferencia del estudio ADDITION, los pacientes del estudio ACCORD, aunque tenían una edad similar (62 años), presentaban una mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular (35%), un mayor tiempo de duración de la diabetes (10 años) y un peor control glucémico inicial (HbA<sub>1c</sub>: 8,1), por lo que para conseguir el objetivo se requirió un tratamiento enérgico que, por ejemplo, comportó la insulinización del 77% de los pacientes del grupo intensivo.

Dado que los criterios de exclusión fueron muy pocos, los resultados del estudio son generalizables, ya que por su diseño pragmático ofrece una estimación realista de la eficacia del tratamiento intensivo cuando se aplica en Atención Primaria.

## ESTUDIO NAVIGATOR: NATEGLINIDA NO REDUJO LA INCIDENCIA DE DIABETES MELLITUS TIPO 2, VALSARTÁN LO HIZO DE MANERA MODESTA Y NINGUNO DE LOS DOS REDUJO LOS EVENTOS CARDIOVASCULARES

### Diseño y principales resultados

En el estudio NAVIGATOR (Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research)<sup>1,2</sup>, 9.306 pacientes con intolerancia a la glucosa, enfermedad cardiovascular o riesgo cardiovascular elevado fueron aleatorizados en un diseño factorial 2 x 2 a recibir nateglinida 60 mg antes de las tres comidas o placebo y valsartán 160 mg una vez al día o placebo. Todos los pacientes recibieron consejo sobre cambios en el estilo de vida y fueron seguidos durante cinco años.

Nateglinida, un secretagogo oral de insulina, de efecto rápido y corta duración, que reduce la glucemia posprandial, no consiguió reducir la incidencia de diabetes e incluso produjo un ligero incremento por el rebote producido al suspender el fármaco el día de la realización de la sobrecarga oral de glucosa (36% nateglinida y 34% placebo, HR: 1,07; IC 95%: 1,00-1,15; p = 0,05) (figura 1A). Nateglinida tampoco redujo la hospitalización por angina inestable o revascularización arterial (7,9% y 8,3%, respectivamente, HR: 0,94; IC 95%: 0,82-1,09; p = 0,43) ni los eventos cardiovasculares compuestos por muertes cardiovasculares, IAM fatal, accidente cerebrovascular no mortal (14,2% y 15,2%, respectivamente, HR: 0,93; IC 95%: 0,83-1,03; p = 0,16). Como era esperable, se observó un aumento del riesgo de hipoglucemia.

Valsartán, un antagonista de los receptores de la angiotensina II (ARA II) potente y específico con actividad por vía oral, redujo un 14% la incidencia de diabetes (33,1% frente a 36,8%; HR: 0,86; IC 95%: 0,80-0,92;  $p < 0,001$ ) (figura 1B). En cambio, no redujo significativamente la incidencia de muerte cardiovascular, IAM fatal, accidente cerebrovascular no mortal (14,5% frente a 14,8%; HR: 0,96; IC 95%: 0,86-1,07;  $p = 0,43$ ) ni hospitalización por angina inestable o revascularización arterial (8,1% frente a 8,1%; HR: 0,99; IC 95%: 0,86-1,14;  $p = 0,85$ ).

**Comentario**

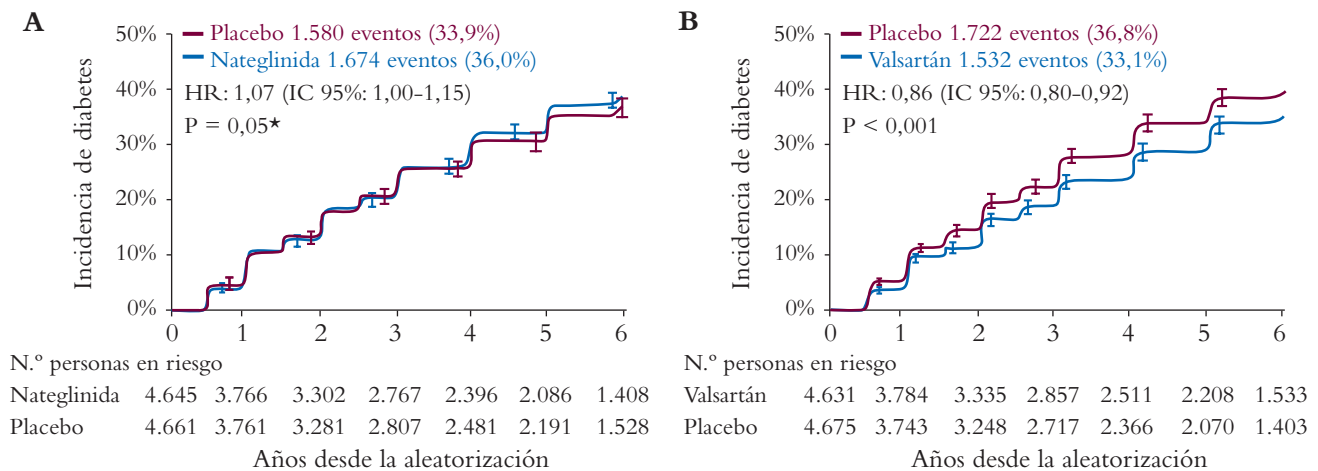
Los resultados del estudio NAVIGATOR son en gran parte negativos<sup>1,2</sup>. Ni cada fármaco por separado ni la combinación de ambos, teniendo en cuenta que una cuarta parte de la cohorte del estudio tomó nateglinida y valsartán, redujeron los resultados principales de la enfermedad cardiovascular. El único resultado positivo, la reducción relativa del 14% y absoluta del 3,7% en la incidencia de diabetes con valsartán, es la evidencia más débil de los fármacos estudiados hasta la fecha, en comparación con metformina y sobre todo con rosiglitazona y pioglitazona.

El hallazgo de que valsartán no tiene efecto sobre cualquiera de los resultados de la enfermedad cardiovascular es sorprendente. Los estudios anteriores con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y con ARA II han sugerido que estos fármacos tienen un efecto beneficioso sobre la enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes, y se espera una reducción de las enfermedades cardiovasculares cuando se consigue una PA más baja. El uso «fuera del estudio» de IECA o ARA II entre los participantes asignados al placebo (24%) y la falta de adhesión a valsartán (34% al final del estudio) podrían explicar la ausencia de un efecto sobre la enfermedad cardiovascular.

Los resultados no apoyan la afirmación de que la reducción de la hiperglucemia posprandial tiene una función específica en la prevención de la diabetes o la reducción de las enfermedades cardiovasculares.

La prevención de la diabetes sigue siendo una importante prioridad de salud pública, pero, por ahora, debemos recomendar únicamente los hábitos saludables de vida. Aunque la American Diabetes Association recomienda el uso de metformina en personas obesas, menores de 60 años y con algún factor de riesgo para la diabetes, en Europa no está autorizada esta indicación.

**Figura 1:** A. Incidencia de diabetes con nateglinida. B. Incidencia de diabetes con valsartán



\* No significativo tras ajuste para contrastes múltiples

NAVIGATOR Study Group<sup>2</sup>.

NAVIGATOR Study Group<sup>1</sup>.

HR: hazard ratio (cociente de riesgo); IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

**BIBLIOGRAFÍA**

- NAVIGATOR Study Group. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular. N Engl J Med 2010;362(16):1477-90.
- NAVIGATOR Study Group. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. N Engl J Med 2010;362(16):1463-76.

## Diabetes y huesos

Carlos Ortega Millán

Médico de familia. Unidad de Gestión Clínica de Pozoblanco (Córdoba)

El jueves 23 de septiembre se desarrolló, en el contexto del 46° Encuentro de la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD), en Estocolmo, la mesa redonda denominada «Diabetes y huesos», que fue moderada por el Dr. H. Groop, perteneciente al Centro de Investigación Biomédica Folkhälsan de Helsinki (Finlandia), y el Dr. W. Jeffcoate, del Servicio de Diabetes y Endocrinología del Hospital Ciudad de Nottingham (Reino Unido).

El primer ponente fue el Dr. Peter Vestergaard, experto en osteoporosis del Servicio de Endocrinología y Metabolismo del Hospital Universitario Aarhus (Dinamarca), cuya ponencia versó sobre la relación entre la osteoporosis y la diabetes. El segundo ponente fue el Dr. Matteo Monami, de la Unidad de Gerontología de la Universidad de Florencia (Italia), el cual trató el tema de los efectos de los fármacos hipoglucemiantes en el tejido óseo; y por último, la Dra. Patricia F. Ducy, del Departamento de Patología y Biología Celular de la Universidad de Columbia (Nueva York, Estados Unidos), trató el tema de los efectos del hueso en el metabolismo de la glucosa.

El Dr. Peter Vestergaard comenzó la sesión afirmando que los niveles altos de glucosa en sangre en los pacientes con diabetes alteran la estructura del tejido óseo, dando lugar a un «debilitamiento» del esqueleto que no puede ser visualizado por los estudios de imagen convencionales. Añadió que el daño renal y el estrechamiento de las arterias (aterosclerosis) pueden complicar aún más el problema, por un lado, al reducir la formación de vitamina D y, por otro lado, por la disminución del flujo sanguíneo a los huesos.

La reducción de la glucemia con fármacos podría disminuir los efectos negativos de la hiperglucemia sobre la resistencia ósea. Pero, a diferencia de otras clases de fármacos, la familia de las glitazonas parece aumentar el riesgo de fracturas. Esto se debe a que las glitazonas interfieren en la vía por la que las células madre mesenquimales se diferencian en las células óseas, actuando además negativamente en las aromatasas (enzimas clave en el metabolismo óseo).

El Dr. Vestergaard añadió que los pacientes con diabetes tipo 1 tienen una densidad ósea disminuida debido a una serie de mecanismos, entre ellos, un aumento de la pérdida de calcio en la orina y el deterioro de la formación del tejido óseo. En la diabetes tipo 2, la relación es más compleja: a pesar de tener un ligero aumento de la densidad ósea debido generalmente a un mayor peso corporal, permanece aumentado el riesgo de fracturas. No obstante, refirió, a pesar de esto, el aumento de peso corporal puede en cierta medida dar protección en la prevención de fracturas en la diabetes. Por ello, concluyó el Dr. Vestergaard en este apartado que las diferencias en el metabolismo óseo entre la diabetes tipo 1 y 2 deben ser estudiadas. Esto incluye nuevas técnicas de imagen y el análisis de los marcadores de recambio óseo.

Finalmente, avisó sobre el hecho de tener cautela con respecto a los tradicionales medicamentos utilizados para tratar la osteoporosis: «La enfermedad ósea en la diabetes tiende a ser una condición de bajo remodelamiento (*turnover*) óseo y esto ha planteado la inquietud sobre el uso de los medicamentos antirresortivos tradicionales para la osteoporosis, ya que estos fármacos pueden reducir aún más dicho remodelamiento».

En la segunda presentación y en relación con los fármacos hipoglucemiantes y el tejido óseo, el Dr. Matteo Monami comenzó diciendo que el tratamiento con insulina no incide directamente en el metabolismo óseo, aunque estudios recientes realizados por su equipo demuestran que dicho tratamiento con insulina en pacientes con diabetes tipo 2 aumenta el riesgo de fracturas, pero únicamente porque aumenta la incidencia de episodios de hipoglucemia en los pacientes, incrementando el riesgo de caídas y, por lo tanto, de fracturas. Curiosamente, el aumento del riesgo de fracturas se produjo más en varones, que habitualmente muestran una menor incidencia de fracturas espontáneas debido a la osteoporosis.

Por el contrario, la familia de las glitazonas incrementa la fragilidad ósea a través de la acción directa en su metabolismo.

Se ha demostrado que los pacientes tratados con rosiglitazona experimentaron un aumento del riesgo de fracturas óseas. El Dr. Monami indicó que el mayor impacto de la osteoporosis en la incidencia de fracturas entre las mujeres podría enmascarar el efecto de otros factores de riesgo, como la hipoglucemia.

El Dr. Monami y sus colegas analizaron los diferentes agentes que actúan sobre la resistencia a la insulina, en concreto, glitazonas y metformina, para ver si había un efecto sobre el riesgo de fractura. Ambos medicamentos reducen los niveles circulantes de insulina, por lo que podrían reducir el efecto que la insulina tiene sobre el «fortalecimiento» del hueso. Sin embargo, no se registró ninguna asociación entre el tratamiento con metformina y el riesgo de fractura.

Por el contrario, el Dr. Monami indicó que este trabajo apoyaba la teoría de que las glitazonas ejercen sus efectos de «debilitamiento» de los huesos por la acción directa sobre el metabolismo óseo, mediante el incremento de la diferenciación de células madre en células de grasa en lugar de células óseas. Las glitazonas también promueven la muerte de los osteoblastos, mientras que la metformina no ejerce ninguno de estos efectos sobre el metabolismo óseo.

El Dr. Monami concluyó diciendo que las fracturas óseas son un factor muy relevante para decidir el plan de tratamiento de fármacos para los pacientes con diabetes tipo 2.

La tercera ponente, la Dra. Patricia F. Ducy, habló sobre los nuevos estudios que identifican un producto molecular que conecta la remodelación ósea y el metabolismo glucémico. El trabajo sugiere que la diabetes puede ser tratada mediante un incremento de los niveles de la osteocalcina, una hormona producida en el hueso que regula el metabolismo de la glucosa.

La investigación en este ámbito de la Dra. Ducy estuvo inspirada en la observación de que la obesidad parece proteger a los mamíferos de la osteoporosis. Así, ella y su equipo propusieron hace una década que la remodelación ósea y el metabolismo energético de la glucosa podrían ser regulados por las mismas hormonas. En trabajos anteriores en modelos de roedores, Ducy y su equipo de trabajo identificaron la osteocalcina como una hormona que regula la tolerancia a la glucosa, al aumentar la secreción y sensibilidad de la insulina, mientras que otra molécula, «Esp», fue encontrada para ejercer la función opuesta. Los análisis genéticos y bioquímicos revelaron que la «Esp» y la osteocalcina se encuentran en la misma cascada molecular. Además, los ratones que no expresan «Esp» o aquellos a los que se les da osteocalcina recombinante están protegidos de la obesidad y la diabetes inducida por dieta.

La insulina actúa sobre los osteoblastos (células formadoras del hueso), de modo que los niveles elevados de insulina incrementan la liberación y activación de la osteocalcina por las células óseas; de hecho, aumentan la producción de la forma pre-hormona de la osteocalcina en osteoblastos y, por otro lado, aumentan la activación de la osteocalcina por los osteoclastos, el otro tipo de célula específica del hueso, cuya función es destruir (reabsorber) el hueso a través de un mecanismo dependiente del pH. La Dra. Ducy indicó que la reabsorción de hueso es suficiente para activar la osteocalcina (la forma inactiva es activada por el aumento de la acidez causada por la degradación del hueso por los osteoclastos). La Dra. Ducy comentó que estos estudios también revelan una forma novedosa de activar una hormona dependiente del pH.

La osteocalcina activada se libera en la sangre y alcanza a las células beta del páncreas para que aumente la producción de insulina, e incrementa la sensibilidad a la insulina en los tejidos (hígado, músculo y grasa).

En síntesis, la insulina actúa en las células óseas para aumentar el nivel de osteocalcina activa y así incrementar su propia producción y eficiencia en los tejidos diana.

La Dra. Ducy indicó que estos estudios identifican, por un lado, la señalización de la insulina en los osteoblastos como un eslabón clave molecular entre la remodelación ósea y el metabolismo de la glucosa; por otro, define un nuevo modo de activación de una hormona; y por último, refuerza la noción de que el hueso es un órgano endocrino.

Finalizó indicando que estos resultados refuerzan aún más la idea de que la diabetes puede ser tratada aumentando el nivel de osteocalcina e indican que los fármacos anti-resortivos que se usan actualmente para tratar la osteoporosis pueden, en algunos pacientes, causar intolerancia a la glucosa. A medida que disminuye la resorción ósea, estos fármacos disminuyen el nivel de osteocalcina activa liberada desde el hueso y, por lo tanto, podrían limitar su habilidad para favorecer la secreción y sensibilidad de la insulina. Esto, sin embargo, «sólo puede causar intolerancia a la glucosa en casos raros y extremos».

### COMENTARIO

Es relevante que, en una reunión internacional como el 46º Encuentro de la EASD, llevado a cabo en Estocolmo, haya ocupado un espacio de interés la relación de la diabetes y el sistema óseo. A nadie interesado en la diabetes se le escapa que dicha relación no es un puro azar. Por un lado, en estudios observacionales y poblacionales se ha descrito un

mayor riesgo de fracturas, en especial de cadera, en pacientes con diabetes tipo 1 y 2<sup>1,2</sup>, no dejando de ser curioso que los pacientes con diabetes tipo 2 tienen una mayor densidad mineral ósea en comparación con los pacientes con diabetes tipo 1 y la población general, y aún así siguen sin estar protegidos frente a las fracturas. Quizás por ello el Dr. Peter Vestergaard comentó la necesidad de profundizar en este tipo de hallazgos. Además, la menor densidad mineral ósea no explica completamente el aumento del riesgo de fracturas, por lo que se plantea que el factor que parece mediar en el aumento del riesgo de fractura en pacientes con diabetes tipo 1 y 2 es el deterioro de la calidad ósea, y no la menor densidad ósea. Recordemos que en la diabetes puede existir un deterioro del metabolismo del calcio y la vitamina D (la hiperglucemia puede deteriorar la absorción renal de calcio, que se corrige cuando se controla la hiperglucemia) y que el desarrollo de insuficiencia renal se acompaña de un hiperparatiroidismo secundario o terciario, lo que agrava la situación.

De cualquier forma y como primera idea clave, habría que tener en cuenta las medidas más apropiadas para la prevención de fracturas en el esquema terapéutico del paciente con diabetes. En palabras del Dr. Peter Vestergaard, «como la retinopatía o la nefropatía diabética, las fracturas también pueden ser complicaciones asociadas a la diabetes», «un problema del que la comunidad médica debe ser consciente y al que debe enfrentarse».

Como segunda idea clave, manifestada por la Dra. Ducy, se debe tener en mente que el tejido óseo puede desempeñar un papel importante en la regulación de la glucemia por medio de una hormona liberada por los huesos, conocida como la osteocalcina<sup>3</sup>. La reabsorción ósea (proceso que se produce durante toda la vida para la formación de tejido óseo nuevo) convierte la osteocalcina inactiva en su forma activa por el aumento de la acidez del hueso y, de esa forma, se estimula la liberación de insulina en el torrente sanguíneo y mejora la captación de glucosa por las células. Esto nos lleva a plantearnos que la inhibición de la resorción ósea que producen algunos fármacos (bifosfonatos) para el tratamiento de la osteoporosis puede disminuir la activación de la osteocalcina y participar en el proceso de intolerancia a la glucosa, al menos en algunos pacientes, aunque esto necesitará de más estudios de investigación.

Por último y como tercer punto clave, se ha de tener en cuenta que en el arsenal farmacológico de la diabetes nos encontramos antidiabéticos (glitazonas) que se asocian con un incremento de fracturas en la diabetes mellitus tipo 2<sup>4</sup> y otros fármacos como la insulina, en donde la hipoglucemia grave puede ser otro factor que contribuya al riesgo de caídas. No olvidemos que ya de por sí la diabetes avanzada se asocia a un riesgo mayor de caídas<sup>5</sup> (neuropatía diabética, deterioro neuromuscular, deterioro de la visión debido a retinopatía o cataratas, etc.) y, por tanto, de fracturas en esta población.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol* 2007;166:495-505.
2. Khazai NB, Beck GR Jr, Umpierrez GE. Diabetes y fracturas: una asociación infravalorada. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009;16:435-45.
3. Ferron M, Wei J, Yoshizawa T, Del Fattore A, DePinho RA, Teti A, et al. Insulin signaling in osteoblasts integrates bone remodeling and energy metabolism. *Cell* 2010;142:296-308.
4. Kahn SE, Zinman B, Lachin JM, Haffner SM, Herman WH, Holman RR, et al. Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes: an Analysis from a Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). *Diabetes Care* 2008;31:845-51.
5. Maurer MS, Burcham J, Cheng H. Diabetes mellitus is associated with an increased risk of falls in elderly residents of a long-term care facility. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60:1157-62.

## Diabetes, obesidad y cáncer

Patxi Ezkurra Loiola

Médico de familia. Centro de Salud de Zumaia (Gipuzkoa). Osakidetza redGDPS

### DIABETES Y CÁNCER

La diabetes y el cáncer son enfermedades comunes con un gran impacto en la salud mundial y su incidencia se está incrementando globalmente. La prevalencia de cáncer es difícil de establecer por la dificultad de los registros en diversos países, pero se estima que en 2008 fueron diagnosticados 12,4 millones de nuevos casos de cáncer. Los cánceres más comúnmente diagnosticados son los de pulmón/bronquios, mama y colorrectal, mientras que las causas más comunes de muerte por cáncer son pulmón, estómago e hígado<sup>1</sup>. En Estados Unidos los más habitualmente diagnosticados son el de próstata, pulmón/bronquios y colorrectal en varones, y mama, pulmón/bronquios y colorrectal en mujeres. En el mundo entre la edad de 20 a 79 años se estima una preva-

lencia de diabetes (DM) del 6,6%<sup>2</sup>. En 2007 la prevalencia de diabetes en Estados Unidos era de un 10,7% en las personas mayores de 20 años; la diabetes tipo 2 (DM2) es la más común y se estima que supone un 95% de los casos totales de DM<sup>3</sup>.

Nos preguntamos si verdaderamente existe una asociación entre la DM y la incidencia de cáncer y su pronóstico. Recientemente diversas publicaciones, entre ellas algunos metaanálisis, indican que los procesos neoplásicos se producen en mayor medida en las personas con DM (tabla 1). El riesgo relativo en los pacientes con DM2 es de dos veces o mayor para los cánceres de hígado, páncreas y endometrio, y es menor para otros como mama, colorrectal y vejiga<sup>4-6</sup>.

**Tabla 1:** Diabetes tipo 2 y riesgo de cáncer

Tipo de cáncer	Metaanálisis	Número de estudios de cohortes/casos-control*	Número de cánceres	Risk ratio (IC 95%)
Mama (todos)	Larsson et al., 2007	15/5	30.407	1,20 (1,12-1,28)
Premenopáusicas	Larsson et al., 2007	No consta	No consta	0,91 (0,62-1,34)
Posmenopáusicas	Larsson et al., 2007	No consta	No consta	1,16 (1,09-1,24)
Colorrectal	Larsson et al., 2005	9/6	26.306	1,30 (1,20-1,40)
Endometrio	Friberg et al., 2007	3/13	7.596	2,10 (1,93-3,24)
Hígado	El-Serag et al., 2006	13/13	No consta	2,50 (1,93-3,24)
Páncreas	Huxley et al., 2005	19/17	9.220	1,82 (1,71-1,94)
Linfoma no Hodgkin	Mitri et al., 2008	5/11	No consta	1,19 (1,07-1,32)
Vejiga	Larsson et al., 2006	3/7	No consta	1,24 (1,08-1,42)
Próstata	Kasper et al., 2006	12/7	20.373	0,84 (0,76-0,93)

Las cifras son estimaciones ajustadas. \* Los diferentes metaanálisis tuvieron una importante heterogeneidad en la forma en que incluyeron los estudios. Los estudios de cohortes incluyeron cohortes de población y de pacientes diabéticos; los estudios casos-control variaron desde estudios de base hospitalaria a otros de base poblacional. El criterio de inclusión de diabetes fue heterogéneo: la mayoría de los metaanálisis incluyeron estudios con pacientes diabéticos tipo 1 y 2 (variable definida).

Renehan et al.<sup>6</sup>.

IC: intervalo de confianza.

Existen factores como los hábitos sociales y los estilos de vida que pueden incidir en la prevalencia de la DM e, igualmente, en la de cáncer. También vemos que el pronóstico de las neoplasias puede alterarse por la condición de tener DM.

En el estudio Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC), tras el seguimiento a 10.892 personas durante nueve años, se constató que a partir del consumo de más de 10 paquetes/año los fumadores tenían un riesgo aumentado de padecer DM, *hazard ratio* (HR): 1,07 (1,04-1,10)<sup>7</sup>. Dentro de este mismo estudio se constató que los pacientes que abandonaban el hábito de fumar durante los tres primeros años tenían un aumento en el riesgo de tener DM de HR: 1,73 (1,19-2,53), ajustado por distintos factores (índice de masa corporal [IMC], edad, sexo, etc.)<sup>7</sup>.

En un estudio de Thompson et al.<sup>8</sup> sobre la incidencia de la actividad física en personas con estadios prediabético y diabético sobre la mortalidad por cáncer, se observa que los grados de menor actividad física se relacionan con mayores tasas de mortalidad en ambos estadios, siendo mayor en los estados diabéticos.

La situación de padecer DM tiene influencia en la condición de realizarse cribados de distintos exámenes de salud o de realizarlos tardíamente. En un estudio sobre la utilización de los servicios de cribado de cáncer en Estados Unidos entre 1999-2002 en MEDICARE (seguro médico estatal para ancianos y minusválidos en Estados Unidos), en las mujeres con DM, comparadas con las que no tienen DM, la probabilidad de realizarse una mamografía era: *odds ratio* (OR): 0,83 (0,78-0,88); y de cribado colorrectal: OR: 0,79 (0,70-0,88)<sup>9</sup>.

En otro estudio de Fleming et al.<sup>10</sup> sobre la base de datos MEDICARE en Estados Unidos, las mujeres con DM tenían una probabilidad un 24-27% mayor de ser diagnosticadas en estadios avanzados de cáncer de mama.

Diversos estudios apuntan a que la mortalidad por todas las causas en pacientes con tumores es diferente en función de la condición de tener o no DM. Así, en el estudio de Barone et al.<sup>11</sup>, se constató que las mujeres con DM y con procesos neoplásicos tenían mayor probabilidad de morir comparadas con las no DM, según los distintos cánceres; endometrio HR: 1,76 (1,34-2,31); mama HR: 1,61 (1,46-1,78); y colorrectal HR: 1,32 (1,24-1,41). Esta tendencia se ve corroborada por un estudio sobre supervivencia en mujeres con DM y cáncer de mama realizado en Ontario (Canadá) entre 1995-2006, en el que hay un mayor riesgo de mortalidad, HR: 1,39 (1,22-1,59)<sup>12</sup>.

En un metaanálisis reciente sobre mortalidad en pacientes con cáncer de próstata, los pacientes con DM presentaban un incremento de la mortalidad, HR: 1,57 (1,12-2,20)<sup>13</sup>. La remisión completa de leucemia linfática aguda tras el tratamiento quimioterápico, según el estado glucémico, fue de 52 frente a 24 meses,  $p < 0,001$ <sup>14</sup>.

Un metaanálisis de 15 estudios sobre mortalidad posoperatoria hasta los 30 días, en pacientes con cáncer, demostró que los pacientes con DM previa tenían un riesgo de mortalidad aumentado, HR: 1,85 (1,40-2,25)<sup>15</sup>.

Entre las posibles causas de la alta letalidad de los pacientes con DM con cáncer están las siguientes:

1. En el momento del diagnóstico, los cánceres se encuentran en fase más avanzada.
2. Es más probable que los pacientes con DM tengan recidivas de procesos neoplásicos.
3. Los tratamientos para el cáncer son diferentes por la condición de DM.
4. La DM aumenta el riesgo de complicaciones, como las infecciones.

## CÁNCER Y OBESIDAD

Los pacientes con sobrepeso ( $IMC \geq 25$  y  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>) u obesos ( $IMC \geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) tienen un mayor riesgo de tener ciertos cánceres y éste se acrecienta en función del aumento del IMC (por 5 kg/m<sup>2</sup>); así, en un metaanálisis en mujeres en función del IMC se constató que el riesgo era mayor para el cáncer de endometrio, HR: 1,59 (1,50-1,68), vesícula biliar, HR: 1,59 (1,0-2,47), siendo también en menor medida significativo para el adenocarcinoma de esófago, renal, leucemia, tiroides, mama en posmenopausias, páncreas, mieloma múltiple, colon y linfoma no Hodgkin<sup>16</sup>. En el estudio European Prospective Investigation into Nutrition, Cancer and Health (EPIC) and the investigation on nutrition and cancer in Europe también se confirma el aumento de riesgo de ciertos tumores en pacientes obesos sin aumento significativo del carcinoma de colon en mujeres, pero sí éste en varones<sup>17</sup> (tabla 2).

La condición de tener obesidad parece que también influye en la probabilidad de realizarse el test de Papanicolaou para despistaje de cribado de cáncer de cérvix. En un metaanálisis de Maruthur et al.<sup>18</sup> se constata que en función del aumento del IMC disminuye la OR de realizarse el test desde 0,91 a 0,62.

El patrón de distribución de la grasa corporal cambia el riesgo de padecer anomalías metabólicas, siendo la dis-



**Tabla 2:** Obesidad y riesgo de cáncer en el estudio EPIC

	IMC < 25 (kg/m <sup>2</sup> )	IMC 25-29,9 (kg/m <sup>2</sup> )	IMC ≥ 30 (kg/m <sup>2</sup> )
Cáncer de esófago (adenocarcinoma)	1	1,21	1,80
Cáncer de mama posmenopáusico	1	1,30	1,31
Cáncer de endometrio	1	1,11	2,00
Cáncer renal en varones	1	0,81	1,06
Cáncer renal en mujeres	1	1,40	1,68
Cáncer de colon en varones	1	1,00	1,41
Cáncer de colon en mujeres	1	1,16	1,07

IMC: índice de masa corporal.

tribución fémoro-glútea típica de las mujeres la que dispone de un menor riesgo, y no así la abdominal más típica del varón y que presenta un mayor riesgo de enfermedades emparentadas con el riesgo cardiometabólico. En el estudio EPIC se constata una relación entre cáncer de colon y perímetro de cintura significativo, que no lo es, sin embargo, por el IMC en las mujeres.

En este mismo estudio el riesgo de mortalidad aumenta a partir de un IMC de 25,3 kg/m<sup>2</sup> en los varones y de 24,3 kg/m<sup>2</sup> en las mujeres<sup>17</sup>. Este riesgo de mortalidad en cuanto al perímetro de cintura corresponde con 95 cm en varones y 80 cm en mujeres en el estudio EPIC.

Como resumen y conclusiones podríamos decir lo siguiente:

1. Existe una evidencia convincente de que el aumento de grasa corporal conlleva un elevado riesgo de tener cáncer de esófago (adenocarcinoma), endometrio, mama posmenopáusico, renal, páncreas y colorrectal.
2. El IMC no captura el riesgo de ciertos cánceres que son debidos a la adiposidad (cáncer de colon en mujeres, cáncer de próstata y cáncer de páncreas).
3. El perímetro de cintura puede ser una información adicional sobre el riesgo de cáncer.

## CÁNCER, OBESIDAD Y DIABETES TIPO 2

Existen distintos factores no modificables comunes a estos procesos y que son la edad, el sexo, la actividad física, la dieta, el alcohol y el hábito tabáquico.

Sin embargo, ¿cuáles son los posibles mecanismos biológicos entre la DM, la obesidad y el cáncer? La carcinogénesis es un proceso complejo de transformación a la malignidad

celular que podríamos dividir en múltiples pasos, que serían: la iniciación (primer paso de irreversibilidad para todo cáncer), la promoción (estimulación del crecimiento de las células iniciadas) y la progresión (desarrollo de un fenotipo agresivo de desarrollo celular). Los factores pueden influir en uno o más pasos de este camino y asociarse con mayor incidencia de ese cáncer o su mortalidad. Los mecanismos por los que la DM y la obesidad pueden influir son:

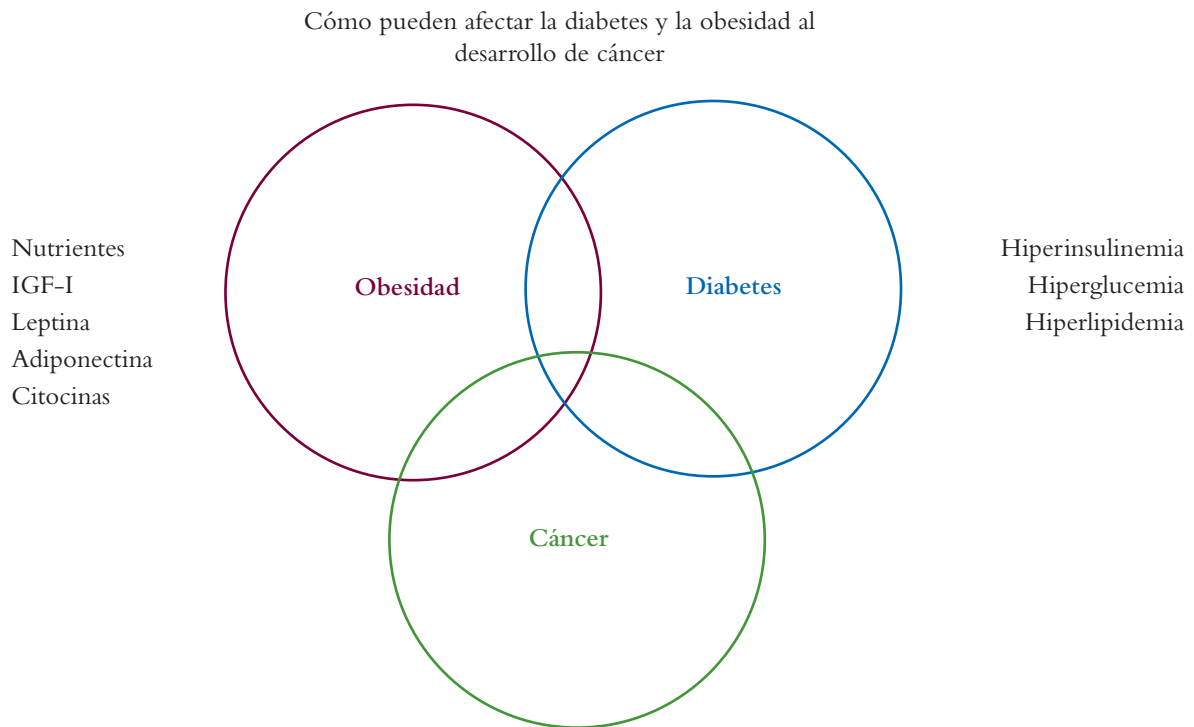
- A. La hiperinsulinemia (debido a la resistencia a la insulina endógena o exógena), que tiene influencia en el eje de los receptores de insulina/factor de crecimiento insulínico.
- B. La hiperglucemia.
- C. El proceso de inflamación crónica liderado por las citocinas y el tejido adiposo como órgano endocrino activo<sup>4</sup> (figura 1).

### El eje insulina/factor de crecimiento insulínico

Los receptores de la insulina y del factor de crecimiento insulínico (IGF) forman una compleja red en los receptores superficiales de las células. Hay descritos receptores homodímeros y heterodímeros y todas las funciones vienen mediadas por las respuestas de estos receptores. La mayoría de los cánceres expresan en su superficie celular receptores de insulina y de IGF-I (tipo I). La isoforma A del receptor insulínico puede estimular la mitogénesis inducida por la insulina, aun sin presencia de IGF-I receptores. La recaptación de glucosa en las células tumorales es independiente de la unión de la insulina a su receptor y los efectos de la activación del receptor de insulina pueden relacionarse más con la supervivencia y la mitogénesis de las células neoplásicas.

Múltiples caminos se activan después de que los receptores de insulina o IGF-I interactúan con sus ligan-

**Figura 1:** Posibles mecanismos biológicos entre la DM2, la obesidad y el cáncer



IGF-I: factor de crecimiento insulínico tipo I.

dos, comenzando las proteínas adaptadoras de la fosforilación, de las que la más notable es la de sustrato del receptor de insulina, y esta señal activa la estimulación de múltiples fenotipos de cáncer, como la proliferación, la protección del estímulo apoptótico, la invasión y metástasis, y la promoción y progresión a numerosos tipos de células cancerígenas.

A parte de los efectos directos de la insulina en las células cancerígenas, es posible que la hiperinsulinemia promueva la carcinogénesis a través del IGF-I. La insulina reduce la producción hepática de la proteína que liga al IGF (IGFBP)-1 y posiblemente al IGFBP-2, con los consiguientes aumentos en sangre circulante; si tenemos en cuenta que el IGF-I tiene efectos mitogénicos mucho más potentes y actividades apoptóticas que la insulina, puede actuar como estímulo de crecimiento en células preneoplásicas y neoplásicas que expresen receptores de insulina, IGF-I o híbridos.

### Hiperglucemia

Las hipótesis de que la dependencia de numerosos cánceres necesita altos requerimientos de glucosa está en la base

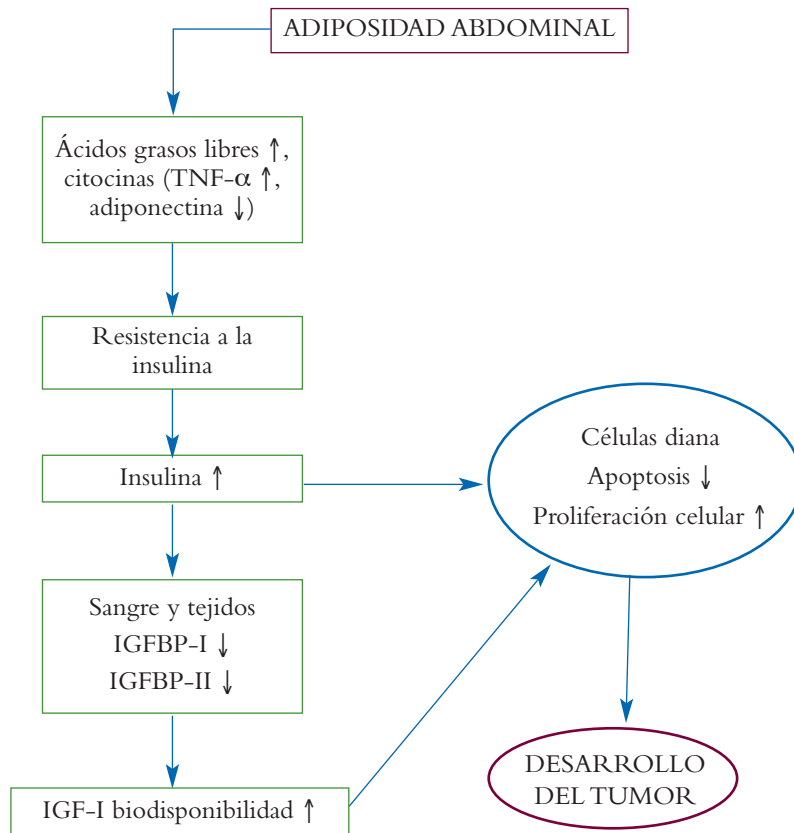
incipiente de esta teoría. Pero la realidad es que la mayoría de los tumores tienen mecanismos de captación de glucosa independientes de los niveles de glucemia en sangre. Los modelos *in vivo* sugieren que las neoplasias no tienden al crecimiento en este medio hiperglucémico y los datos sugieren que es más importante la activación del receptor insulínico que la hiperglucemia en determinar el crecimiento de un tumor.

### Proceso inflamatorio y citocinas

Además de los efectos directos de la insulina, la DM2 y/o la obesidad, existen otros caminos que pueden intensificar la progresión a la malignidad de los tejidos. El tejido adiposo produce ácidos grasos libres, interleucina 6, proteína quimioatáctica de los monocitos, factor inhibidor del activador del plasminógeno-1, adiponectina, leptina y el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ . Cada uno de estos factores puede desempeñar un rol en la regulación de la transformación o la progresión a cáncer (figura 2).

Tras el estudio de los posibles mecanismos biológicos entre DM, obesidad y cáncer, cabría preguntarse si los tratamientos aplicados en la DM tienen influencia sobre el

Figura 2: Obesidad y cáncer. Potenciales mecanismos



TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral  $\alpha$ ; IGF: factor de crecimiento insulínico; IGFBP: proteína que liga al IGF. Modificado de Calle a Kaaks. Nat Rev Cancer 2004.

riesgo de tener cáncer o su pronóstico. Podríamos resumir que existe todavía una evidencia limitada de que la metformina está asociada con un menor riesgo de cáncer y que la insulina exógena está relacionada con un aumento de riesgo de cáncer. Son necesarios más estudios para clarificar estas evidencias y evaluar si la insulina glargina está más fuertemente asociada con el riesgo de tener cáncer que las otras insulinas<sup>4</sup>.

Como resumen y recomendaciones podríamos concluir que:

- Tanto la DM como la obesidad están asociadas con un riesgo aumentado de algunos cánceres. En la DM predominan el de hígado, páncreas, endometrio, colorrectal, mama y vejiga, en la obesidad, endometrio, esófago, mama, renal y colorrectal.

- Los posibles mecanismos biológicos que explican esta asociación preferentemente son la hiperinsulinemia (eje insulina/IGF-I), la hiperglucemia y el proceso crónico inflamatorio mediado por las citocinas.
- Los pacientes con DM y los profesionales de la salud deben concienciarse de la necesidad de cribado para ciertos tipos de cánceres, según la edad y el sexo. Dentro de la prevención primaria estaría el dejar el hábito tabáquico y el manejo adecuado del control del peso, así como una promoción de los estilos de vida saludables (dieta saludable y actividad física).
- Aun siendo limitada, la evidencia sugiere que la metformina está asociada con un menor riesgo de cáncer y que la insulina exógena está asociada con un mayor riesgo de cáncer.

**B**IBLIOGRAFÍA

1. World Cancer Report 2008 [article online], 2008. Boyle P, Bernard L, eds. Cedex, France: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer; 2008. Disponible en: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/index.php>.
2. IDF Diabetes Atlas [article online]. 4th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2009. Disponible en: [www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org).
3. National Diabetes Fact Sheet: General Information and National Estimates on Diabetes in the United States, 2007 [article online]. Atlanta, Georgia: Centers for Disease Control and Prevention; 2008. Disponible en: [http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs\\_2007.pdf](http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs_2007.pdf).
4. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care* 2010;33:1674-85.
5. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer* 2009;16:1103-23.
6. Renehan A, Smith S, Kirkman MS. Linking diabetes and cancer: a consensus on complexity. *Lancet* 2010;375:2201-2.
7. Yeh HC, Duncan BB, Schmidt MI, Wang NY, Brancati FL. Smoking, smoking cessation, and risk for type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Ann Intern Med* 2010;152(1):10-7.
8. Thompson AM, Church TS, Janssen I, Katzmarzyk T, Earnest CP, Blair SN. Cardiorespiratory fitness as a predictor of cancer mortality among men with pre-diabetes and diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:764-9.
9. McBean AM, Yu X. The underuse of screening services among elderly women with diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1466-72.
10. Fleming ST, Pursley HG, Newman B, Pavlov D, Chen K. Comorbidity as a predictor of stage of illness for patients with breast cancer. *Med Care* 2005;43:132-40.
11. Barone BB, Yeh HC, Snyder CF, Peairs KS, Stein KB, Derr RL, et al. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008;300(23):2754-64.
12. Lipscombe LL, Goodwin PJ, Zinman B, McLaughlin JR, Hux JE. The impact of diabetes on survival following breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008;109:389-95.
13. Snyder CF, Stein KB, Barone BB, Peairs KS, Yeh HC, Derr RL, et al. Does pre-existing diabetes affect prostate cancer prognosis? A systematic review. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2010;13:58-64.
14. Yeh HC. Diabetes, obesity and cancer. Estocolmo: European Association for the Study of Diabetes (EASD); 2010. Disponible en: <http://easd.conference2web.com/content/all%23/?events=3>.
15. Barone BB, Yeh HC, Snyder CF, Peairs KS, Stein KB, Derr RL, et al. Postoperative mortality in cancer patients with preexisting diabetes: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2010;33:931-9.
16. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of retrospective observational studies. *Lancet* 2008;371:569-78.
17. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, Friedenreich C, Norat T, Tjondeland A, et al. Body size and risk of colon and rectal cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst* 2006;13:920-31.
18. Maruthur NM, Bolen SD, Brancati FL, Clark JM. The association of obesity and cervical cancer screening: a systematic review and meta-analysis. *Obesity* 2009;17:375-81.

## Sex matters: el sexo importa (también en diabetes)

José Manuel Millaruelo Trillo

Médico de familia. Centro de Salud Torrero La Paz. Zaragoza  
redGDPS Aragón

Bajo el sugerente título «El sexo importa» se desarrolló una interesante sesión en la que se pusieron de manifiesto distintos aspectos diferenciales del riesgo cardiovascular (RCV) en la mujer, en especial en la que presenta diabetes.

Comenzó la Dra. Schenck-Gustafson con las novedades en la fisiopatología y manejo de la enfermedad cardiovascular (ECV) en varones y mujeres diabéticos (figura 1).

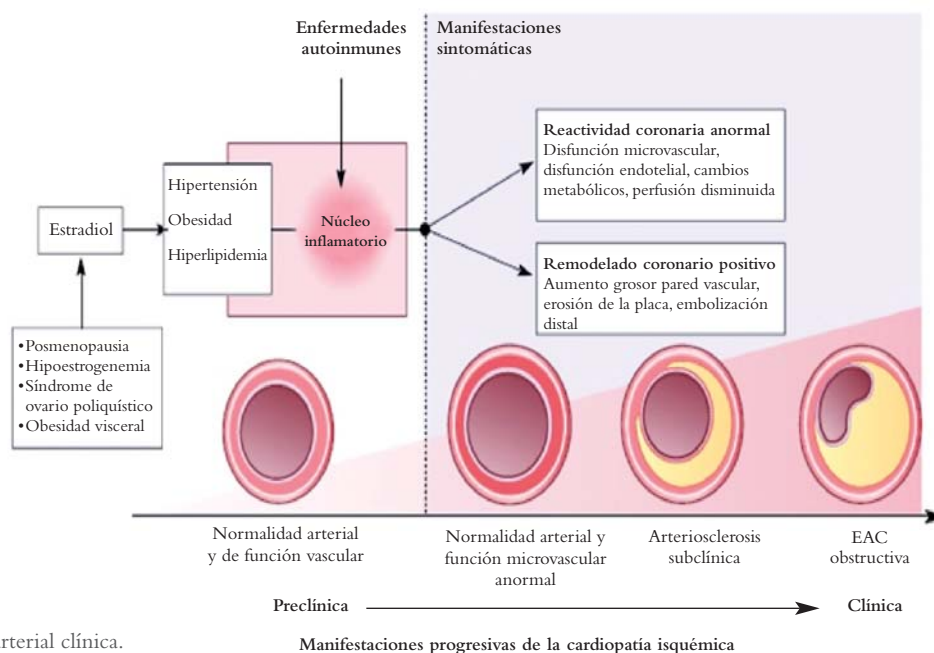
Según las últimas estimaciones de la Organización Mundial de la Salud, de los 17,5 millones de muertes cardiovasculares analizadas, un 49,1% corresponde a mujeres, para las que se encuentra un primer hecho diferencial en la presencia de placas con mayor número de erosiones que en los varones. De manera complementaria, también se ha encontrado una mayor proporción de enfermedad coronaria con

«arterias coronarias sanas» a propósito de los estudios WISE y GISSI.

Por otra parte, haciendo referencia al estudio INTER-HEART, señaló que el riesgo relativo (RR) de la diabetes para producir infarto de miocardio (IAM) es de 4,26 (intervalo de confianza [IC]: 3,51-5,18) en mujeres y de 2,67 (IC: 2,36-3,02) en varones, con un riesgo atribuible poblacional también superior (figura 2).

En un análisis de la influencia de los factores hormonales, destacó, entre otros, la importancia del síndrome del ovario poliquístico y la diabetes gestacional. Respecto al primero, enfatizó su relación no sólo con la diabetes y las ECV, sino también con la depresión, el cáncer o la demencia, aunque no presentó datos epidemiológicos concretos.

**Figura 1:** Modelo general teórico de la fisiopatología de la cardiopatía isquémica en la mujer



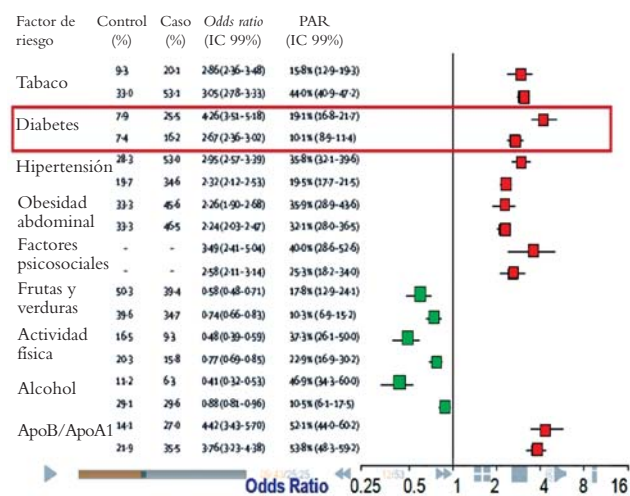
EAC: enfermedad arterial clínica.

Manifiestaciones progresivas de la cardiopatía isquémica

Respecto a la segunda, presentó el conocido estudio de Shah con un seguimiento de 11,5 años de una amplia muestra, 8.191 mujeres con diabetes gestacional con un diseño de casos y controles, mostrando una proporción de enfermedad cardiovascular (CVD) y enfermedad arterial coronaria (CAD) muy superior en las primeras (27% frente a 3% y frente a 2%) (figura 3).

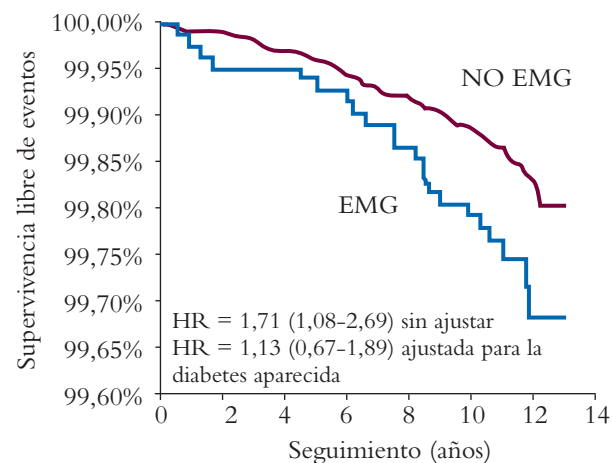
Concluyó esta primera parte presentando el conocido metaanálisis de Huxley de 2006 en el que el RR de la

**Figura 2:** Influencia de diversos factores de riesgo en la patología cardiovascular. Tomada del estudio INTERHEART



IC: intervalo de confianza; PAR: riesgo poblacional atribuible.

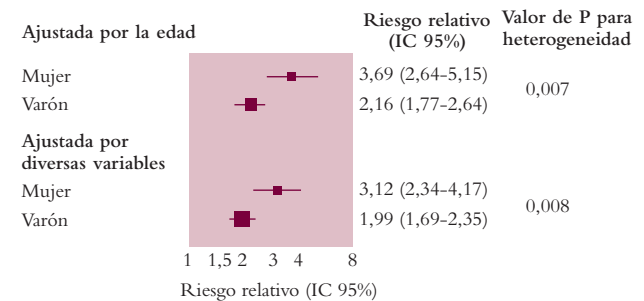
**Figura 3:** Influencia de la diabetes gestacional en el desarrollo posterior de eventos cardiovasculares. Tomada de Shah



EMG: enfermedad metabólica glucémica; HR: hazard ratio.

diabetes para ECV era superior en mujeres que en varones un 3,12 (IC: 2,34-4,17) frente a un 1,99 (IC: 1,69-2,35) (figura 4).

**Figura 4:** Riesgo relativo para enfermedad cardiovascular en mujeres y varones diabéticos. Tomada de Huxley

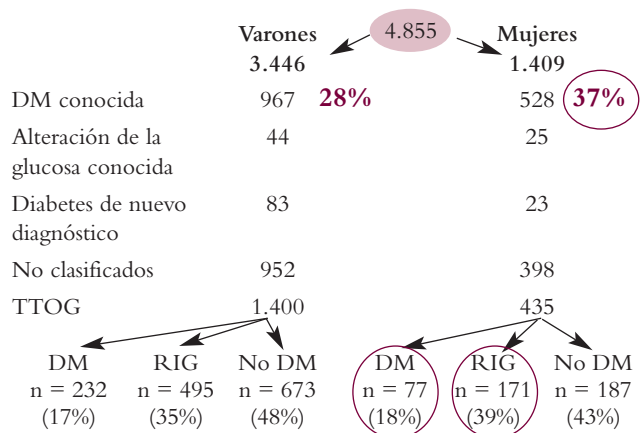


IC: intervalo de confianza.

Un interesante enfoque epidemiológico del problema fue argumentado utilizando la población sueca del estudio MONICA, en el que se pone de manifiesto que la tendencia de la ECV medida con la incidencia del primer IAM ha sido más favorable en varones que en mujeres, sin que hayan mejorado los datos en ellas en los 10 últimos años; incluso han empeorado en las mujeres diabéticas.

En el mismo sentido, la Euro Heart Survey encuentra en las personas menores de 85 años con IAM una proporción de diabetes superior en las mujeres que en los varones (37% frente a 28%) (figura 5).

**Figura 5:** Encuesta Euro Heart. Pacientes ≤ 85 años y con infarto de miocardio



RIG: respuesta insulínica a la glucemia; DM: diabetes mellitus; TTOG: test de tolerancia oral a la glucosa.

Con los datos del registro sueco RISK-HIA, Norhammar publicó unos interesantes datos que, como conclusión, indican una mayor presencia de ECV, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca y edema pulmonar en la mujer, con la presencia de coronarias «sanas» la mayor parte de las veces. La utilización de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y betabloqueantes es menor que en el varón (hay muchos más datos).

La discriminación negativa hacia el uso de fármacos eficaces en la mujer diabética fue argumentada con datos del registro RISK-HIA, con el conocido trabajo de Wexler y con uno muy reciente de Larkin, lo que indica que la situación no ha mejorado en los últimos tiempos (figura 6).

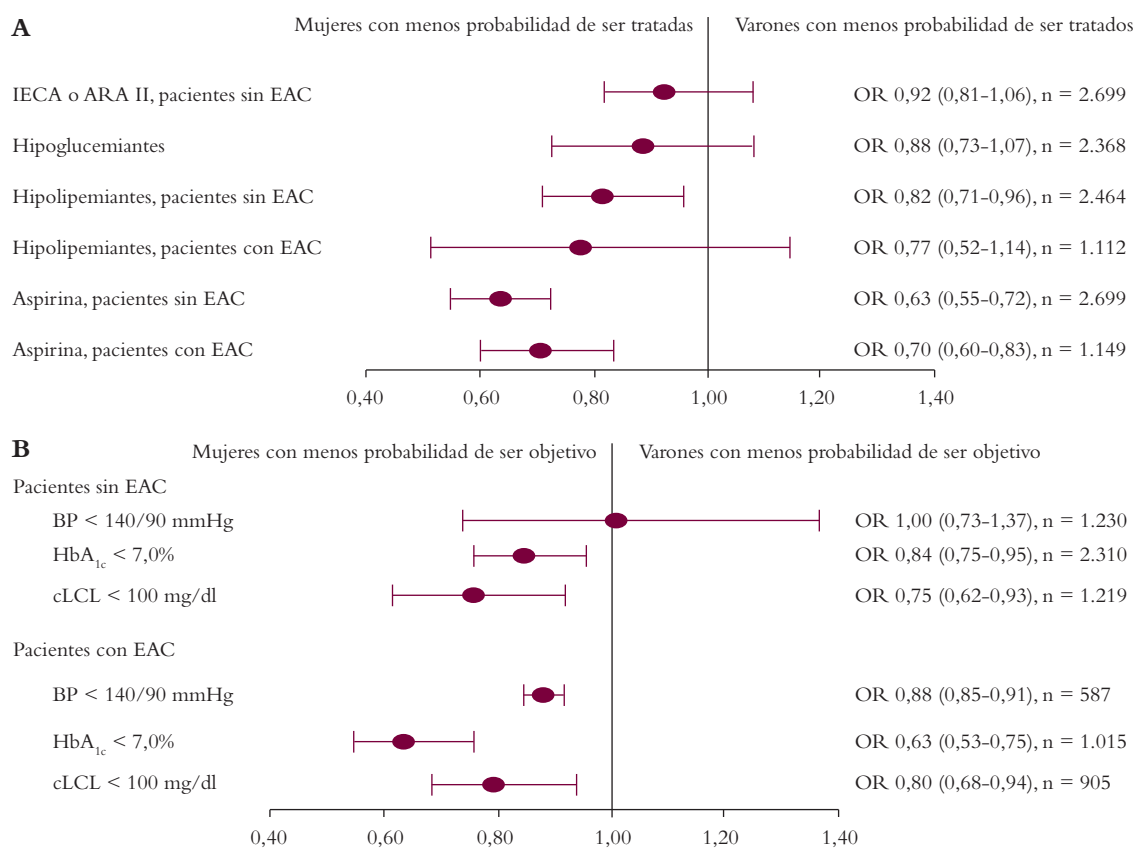
Una explicación podría ser, según un análisis de las publicaciones sobre intervenciones en la patología cardiovascular recientes, que en la mayoría de ellas no se realiza un análisis de los resultados por género. Ello dificulta la valoración de las intervenciones en las mujeres, que, como conocemos en el caso de la aspirina y otros, presentan un perfil de respuesta clí-

nica distinto que los varones. El movimiento Red Alert for Women's Hearts puede colaborar a mejorar esta situación.

El segundo ponente fue el Dr. Ding, quien, tras una descripción muy pormenorizada de todas las hormonas con actividad clínica humana, hizo especial énfasis en las diferentes respuestas a hormonas como la testosterona o los estrógenos, según el género y, curiosamente, la dosis y la forma de administración. Dado el interés relativo para la práctica clínica diaria, expondré a modo de conclusiones los datos principales referentes al sexo femenino:

- La testosterona incrementa la lipogénesis en los depósitos de grasa visceral.
- La testosterona parece inducir cierta resistencia a la insulina.
- Los antiandrógenos aumentan la sensibilidad a la insulina.
- Los estrógenos pueden tener un comportamiento contradictorio sobre los niveles de glucosa a través de un mecanismo dual:
  - Suprimiendo la producción hepática de glucosa.

**Figura 6:** Aspectos diferenciales en el uso de fármacos y control de los factores de riesgo cardiovascular en mujeres y hombres diabéticos. Tomada de Wexler



IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; EAC: enfermedad arterial coronaria; OR: odds ratio; BP: tensión arterial, HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada; cLCL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad.

- Inhibiendo y retrasando la respuesta insulínica en respuesta a los niveles glucémicos.
- Otras diferencias: los estrógenos transdérmicos elevan la glucemia más que los orales y no mejoran la función endotelial como lo hacen en administración oral; las dosis bajas aumentan la sensibilidad a la insulina y las dosis altas hacen totalmente lo contrario.

Un aspecto novedoso fue analizar el papel de la *sex hormone binding globulin* sobre el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2, la interacción con el nivel de testosterona y el papel de distintos polimorfismos. Su papel protector es tan destacado que incluso ha sido invocado como agente causal, mediando, eso sí, el componente genético (tabla 1).

**Tabla 1:** Análisis de aleatorización mendeliano

**Niveles de SHBG en el riesgo de diabetes tipo 2: análisis convencional frente a análisis variable instrumental de aleatorización mendeliano**

	RR (IC 95%) (por incremento de 1 log SD en SHBG)	Valor de P
<b>Análisis convencional multivariable</b>		
Ajustado por edad	0,33 (0,26-0,41)	< 0,001
Ajustado por diversas variables*	0,31 (0,22-0,44)	< 0,001

**Odds ratios para la diabetes tipo 2, por unidad de incremento en los niveles de SHBG\***

**Análisis** **Odds ratio (IC 95%)**

**Análisis de aleatorización mendeliano**

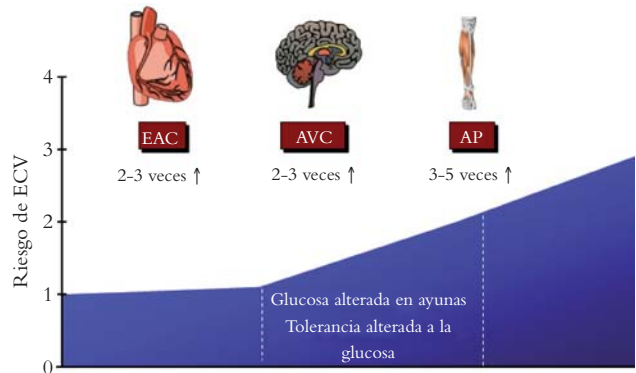
Alelos rs6259 y rs6257	
Mujeres	0,28 (0,13-0,58)
Varones	0,29 (0,15-0,58)

SHBG: globulina ligada a hormona sexual; IC: intervalo de confianza.

Finalizó la sesión el profesor Markku Lakso, quien analizó las diferencias de género en diabetes, síndrome metabólico y estados proinflamatorios, a los que vio como un continuo respecto al RCV (figura 7).

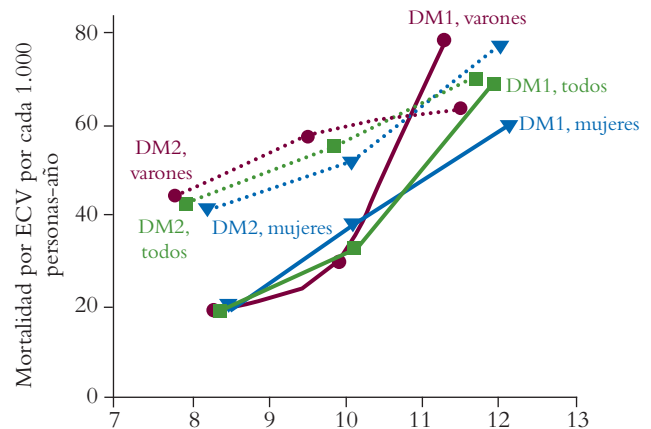
Presentó como evidencia fundamental el trabajo de Juutilainen, que muestra una vez más, en este caso con un seguimiento de 18 años, el mayor RR de la mujer diabética para mortalidad cardiovascular (figura 8).

**Figura 7:** Riesgo de ECV en diferentes categorías de tolerancia a la glucosa



AP: arteriopatía periférica; ECV: enfermedad cardiovascular; EAC: enfermedad arterial clínica; AVC: accidente cerebrovascular.

**Figura 8:** Mortalidad por ECV según el tipo de diabetes y la glucemia: 18 años de seguimiento



ECV: enfermedad cardiovascular; DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2.

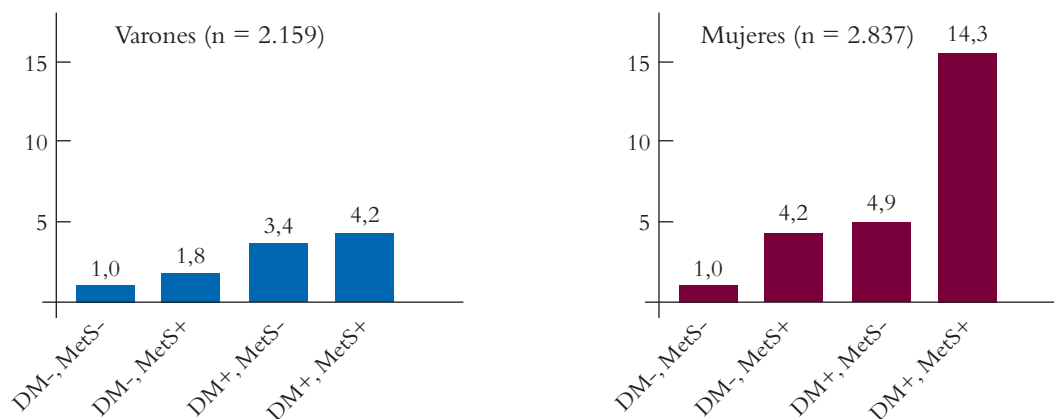
El mismo autor propuso anteriormente unas explicaciones, compartidas por Sonio, y que serían las siguientes:

- Las mujeres son más obesas, tienen la tensión arterial más alta y presentan en mayor proporción hiperlipidemias.
- Estos factores contribuyen de una manera más poderosa en el RCV de la mujer diabética.
- No existe diferencia en el efecto de la proteína C reactiva.

Unos resultados similares se observan en el estudio de San Antonio, cuando se analiza la influencia del síndrome metabólico o diabetes en varones y mujeres (figura 9).



**Figura 9:** Hazard ratios para predecir la mortalidad por cardiopatía isquémica en el estudio San Antonio Heart: 15,5 años de seguimiento



DM: diabetes mellitus; MetS: síndrome metabólico.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Davies MJ. Going from immutable to mutable atherosclerotic plaques. *Am J Cardiol* 2001;88(4A):2F-9F.
- Bugiardini R, Birez N. Angina with «normal» coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA* 2005;293:477-84.
- Campbell DJ. Why do men and women differ in their risk of myocardial infarction? *Eur Heart J* 2008;29:835-6.
- Shah B, Retnakaran R, Booth GL. Increased risk of cardiovascular disease in young women following gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008;31:1668-9.
- Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006;332:73-8.
- Rautio A, Lundberg V, Messner T, Nasic S, Stegmayr B, Eliasson M. Favourable trends in the incidence and outcome of myocardial infarction in nondiabetic, but not in diabetic, subjects: findings from the MONICA myocardial infarction registry in northern Sweden in 1989-200. *J Intern Med* 2005;258:369-77.
- Dotevall A, Rosengren A, Bartnik M, Malmberg K, Öhrvik J, Simoons M, et al. Sex-related aspects on abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2007;28:310-5.
- Norhammar A, Stenstrand U, Lindbäck J, Wallentin L. Women younger than 65 years with diabetes mellitus are a high-risk group after myocardial infarction. *Heart* 2008;94:1565-70.
- Wexler DJ, Grant RW, Meigs JB, Nathan DM, Cagliero E. Sex disparities in treatment of cardiac risk factors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:514-20.
- Larkin ME, Backlund JY, Cleary P, Bayless M, Schaefer B, Canady J, et al. Disparity in management of diabetes and coronary heart disease risk factors by sex in DCCT/EDIC. *Diabet Med* 2010;27:451-8.
- Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes. *JAMA* 2006;295:1288-99.
- Espeland MA, Hogan PE, Fineberg SE, Howard G, Schrott H, Waclawiw MA, et al. Effect of postmenopausal hormone therapy on glucose and insulin concentrations. PEPI Investigators. Postmenopausal estrogen/Progestin Interventions. *Diabetes Care* 1998;21:1589-95.
- Ding EL, Song Y, Manson JE, Hunter DJ, Lee CC, Rifai N, et al. Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in women and men. *N Engl J Med* 2009;361:1152-63.
- Juutilainen A, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Similarity of the impact of type 1 and type 2 diabetes on cardiovascular mortality in middle-aged subjects. *Diabetes Care* 2008;31:714-9.
- Juutilainen A, Kortelainen S, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Gender difference in the impact of type 2 diabetes on coronary heart disease risk. *Diabetes Care* 2004;27:2898-904.
- Soinio M, Marniemi J, Laakso M, Lehto S, Rönnemaa T. High-sensitivity C-reactive protein and coronary heart disease mortality in patients with type 2 diabetes: a 7-year follow-up study. *Diabetes Care* 2006;29:329-33.
- Hunt KJ, Williams K, Hazuda HP, Stern MP, Haffner SM. The metabolic syndrome and the impact of diabetes on coronary heart disease mortality in women and men: the San Antonio Heart Study. *Ann Epidemiol* 2007;17:870-7.

## Estrategias en la reducción del cLDL

Rosario Serrano Martín<sup>1</sup> y Sara Artola Menéndez<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Médico de familia. Centro de Salud Martín de Vargas. Madrid; <sup>2</sup>Especialista en Medicina Interna. Centro de Salud Hereza. Leganés (Madrid)

Recogemos aquí un pequeño resumen de las ponencias que se presentaron en el congreso, celebrado en Estocolmo, de la European Association for the Study of Diabetes el día 23 de septiembre de 2010 a las nueve de la mañana y que pueden ser consultadas en la siguiente dirección web: <http://easd.conference2web.com/content/all#/?events=3>.

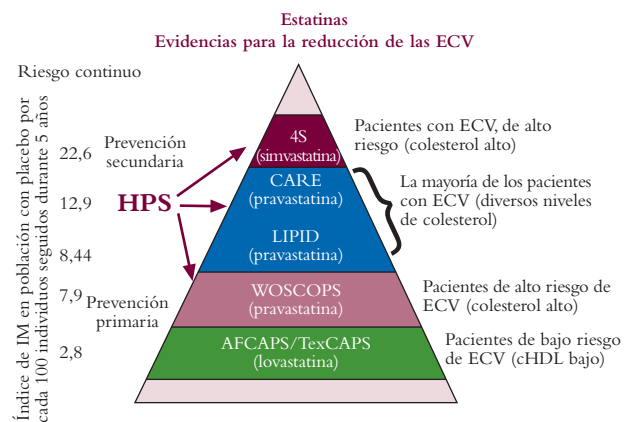
### BETTERIDGE D: DESCENSO CON ESTATINAS DEL cLDL EN DIABETES

En su presentación, el Dr. Betteridge hizo una breve introducción histórica sobre el descubrimiento del receptor de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y de las estatinas.

En el United Kingdom Prospective Diabetes Study, el quinteto de factores de riesgo para infarto de miocardio (IM) fue: cLDL, presión arterial diastólica (PAD), tabaquismo, colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y HbA<sub>1c</sub> (hemoglobina glucosilada). Los factores de riesgo para enfermedad coronaria fueron: cLDL, cHDL, HbA<sub>1c</sub>, presión arterial sistólica (PAS) y tabaquismo.

En la década de los ochenta se iniciaron los ensayos clínicos que demuestran el beneficio del tratamiento con estatinas en la disminución de la mortalidad cardiovascular. En los años noventa surgió la controversia respecto a los posibles riesgos de excesivos descensos de colesterol, en relación con el desarrollo de neoplasias, mortalidad, etc. Se podría construir una pirámide de evidencias (figura 1) con los beneficios de las estatinas, en cuyo vértice situaríamos el estudio 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), que demuestra un descenso del 30% de la mortalidad en pacientes en prevención secundaria (post-IM) tratados con simvastatina. Los estudios Cholesterol and Recurrent Events (CARE) y The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) corroboran estos hallazgos con niveles basales de colesterol incluso menores. En la base de la pirámide

**Figura 1:** Estudios en prevención primaria y secundaria con estatinas



ECV: enfermedad cardiovascular; 4S: Scandinavian Simvastatin Survival Study; CARE: Cholesterol and Recurrent Events; LIPID: The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease Study; WOSCOPS: West of Scotland Coronary Prevention Study; AFCAPS/TeXCAPS: Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study; HPS: Heart Protection Study; IM: infarto de miocardio; cHDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad.

se situarían los estudios en prevención primaria, sujetos con mucho menor riesgo y aun así previenen el primer evento: West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS), Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAS/TeXCAPS). El estudio Heart Protection Study (HPS) contribuyó especialmente a confirmar los beneficios en prevención primaria y en pacientes diabéticos. La mitad de éstos presentó un evento al final del estudio, lo que confirma el gran riesgo cardiovascular de este grupo.

Para contestar a la pregunta de «¿hasta dónde descender el cLDL?», se diseñó un metaanálisis en 2006<sup>1</sup>, con dosis altas de estatinas o estatinas más efectivas. Incluía cuatro ensayos clínicos con más de 27.000 pacientes, dos desarrollados en enfermedad cardiovascular (ECV) estable: Treating to New Targets (TNT) e Incremental Decrease

in Events through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL), y otros dos en síndrome coronario agudo: Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy - Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE-IT-TIMI-22) y Aggrastat To Zocor Study (A-to-Z) (figura 2). La terapia más intensiva frente a la terapia estándar demostró una reducción del 16% en la mortalidad coronaria por IM ( $p < 0,0001$ ). Pero la información más completa se obtuvo mediante técnicas de imagen de ultrasonido intravascular (IVU). Si se descendía el cLDL  $< 80$  mg/dl, se confirmaba un descenso del volumen de la placa de ateroma valorada con IVUS.

El Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III o ATP III) 2004 estableció que en pacientes con diabetes y ECV se deben iniciar estatinas independientemente del valor basal de cLDL, con un objetivo de cLDL  $< 70$  mg/dl<sup>2</sup>.

«¿Qué hacemos en prevención primaria?». El Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) fue diseñado para demostrar la prevención del primer evento

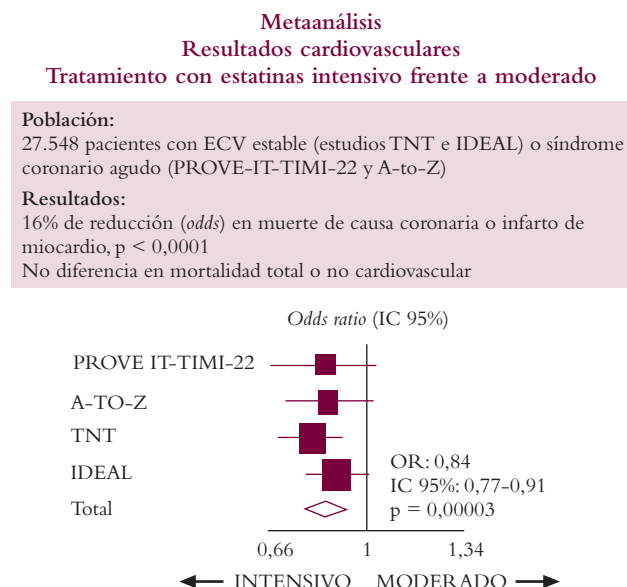
cardiovascular o cerebrovascular en pacientes con diabetes mellitus. Esperar a la prevención secundaria puede ser muy tarde, dada la prevalencia de muerte en el primer evento. En el CARDS, previsto para cinco años, se incluyeron casi 3.000 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y al menos otro factor de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, microalbuminuria, tabaquismo o retinopatía diabética) con cLDL en el límite del umbral  $< 160$  mg/dl (según las guías vigentes en aquel momento), aleatorizados a 10 mg de atorvastatina frente a placebo. El estudio se interrumpió dos años antes de la finalización, al confirmarse una reducción del 37% en el objetivo primario tras alcanzar un descenso de 46 mg/dl en la rama de tratamiento; incluso se obtuvo un mayor beneficio en la aparición de ictus, con una reducción riesgo relativo (RR) del 48%. Esto último constituyó un gran impacto, puesto que los estudios epidemiológicos no asociaban la reducción de ictus con los lípidos. El análisis multivariante demuestra que la edad, la microalbuminuria y el mal control metabólico ( $HbA_{1c} > 10\%$ ) son importantes predictores de ictus. El subgrupo  $> 65$  años también obtuvo beneficios, con una reducción RR del 38%.

En 2008 se publicó el mayor metaanálisis de estatinas, con  $n = 18.686$  pacientes; incluyó por primera vez un número suficiente de diabéticos tipo 1, demostrando que también se benefician del tratamiento con estatinas, igual que el resto de los subgrupos analizados.

En un subanálisis del CARDS, que incluía 970 pacientes con filtrado glomerular entre 30-60 mg/min, la atorvastatina redujo las ECV mayores en un 42% y el ictus en un 61%; además, se observó un beneficio en el deterioro de la función renal (figura 3). En el metaanálisis se confirma el mismo beneficio de las estatinas para cualquier filtrado glomerular<sup>3</sup>. Un reciente metaanálisis muestra un ligero aumento en la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 en los pacientes tratados con estatinas: *odds ratio* (OR) 1,09 (1,02-1,17). El tratamiento con estatinas de 255 pacientes durante cuatro años se acompañó de un caso extra de diabetes mellitus.

Finalmente, se comentó el beneficio de dar estatinas en diabetes en cuanto a la progresión de arterioesclerosis coronaria evaluada por ecografía intravascular. Un metaanálisis de cinco ensayos clínicos (The REVERSing Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering [REVERSAL], Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis study [CAMELOT], ACAT Intravascular Atherosclerosis Treatment Evaluation study [ACTIVATE], A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound [ASTEROID], Investigation of Lipid Level management using coronary UltraSound To assess reduction

**Figura 2:** Resultados cardiovasculares con terapia intensiva frente a terapia moderada con estatinas

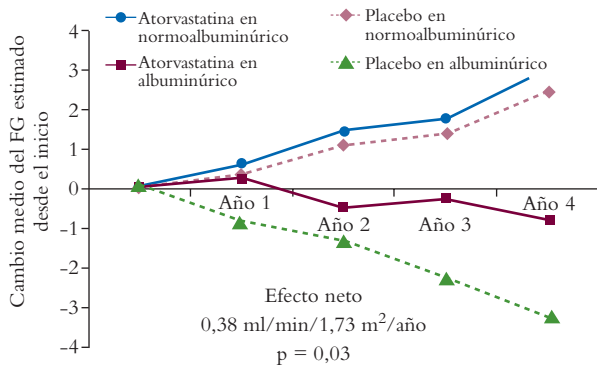


Cannon et al.<sup>1</sup>.  
ECV: enfermedad cardiovascular; TNT: Treating to New Targets Study; IDEAL: Incremental Decrease in Events through Aggressive Lipid Lowering study; PROVE-IT-TIMI-22: Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy - Thrombolysis in Myocardial Infarction 22; A-to-Z: Aggrastat To Zocor Study; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza.

**Figura 3:** Subanálisis del estudio CARDS. Efectos de la atorvastatina en el filtrado glomerular en diabéticos con ERC estadio III con/sin microalbuminuria

Efectos de la atorvastatina sobre los resultados renales y la enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes: un análisis del Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)

Media anual de variación interpersonal en el FG (MDRD), estimada según el grupo de tratamiento y la albuminuria en la situación basal



ERC: enfermedad renal crónica; MDRD: modificación de la dieta en enfermedad renal; FG: filtrado glomerular.

of Atherosclerosis by CETP Inhibition and HDL Elevation [ILLUSTRATE]), con n = 2.237, compara el beneficio en diabéticos frente a no diabéticos según las cifras de cLDL menores o mayores de 80 mg/dl. Confirma que en los diabéticos con cLDL < 80 mg/dl se ven los mismos beneficios que en los no diabéticos con cLDL > 80 mg/dl<sup>4</sup> (figura 4).

### VON ECKARDSTEIN A: EL cHDL Y LOS TRIGLICÉRIDOS COMO OBJETIVOS EN LA DM 2

En esta presentación, se formularon dos cuestiones:

1. El papel del cHDL y los triglicéridos (TG) en la ECV.
2. La influencia del cHDL y los TG en el desarrollo de diabetes.

Se presentaron las evidencias epidemiológicas y de estudios de intervención en relación con la importancia del cHDL y los TG como factores de riesgo cardiovascular.

En estudios observacionales, se detectó que los diferentes parámetros lipídicos se relacionaban no sólo con las complicaciones macrovasculares de la diabetes, sino también, y de forma independiente, con las microvasculares: nefropatía, retinopatía y neuropatía.

Los estudios de intervención con estatinas (metaanálisis de los trialistas) demostraron beneficio en la aparición de

**Figura 4:** Progresión de aterosclerosis coronaria en pacientes con/sin diabetes, según los niveles de cLDL

Efecto de la diabetes en la progresión de la aterosclerosis coronaria y el remodelado arterial

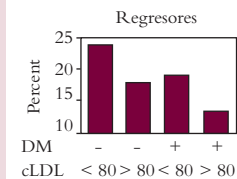
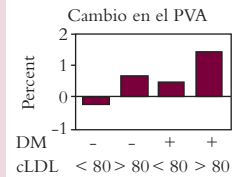
Un análisis combinado de 5 ensayos clínicos de ecografía intravascular

**Objetivo:** Caracterizar la progresión de la aterosclerosis coronaria mediante ecografía intravascular en pacientes diabéticos

**Métodos:** Análisis sistemático de 2.237 sujetos en ensayos clínicos de progresión de la aterosclerosis: Reversal, Camelot, Activate, Asteroid e Illustrate

Todos los pacientes tenían cardiopatía coronaria con al menos un estrechamiento de un 20% de la luz en una arteriografía diagnóstica. Se comparó el modelo de progresión de la enfermedad en pacientes con y sin diabetes

Los pacientes diabéticos tuvieron un mayor porcentaje de volumen de ateroma: 40,2 ± 0,9% frente a 37,5 ± 0,8%, en el análisis multivariante, p < 0,0001 en condiciones basales



PVA: porcentaje de volumen de ateroma; DM: diabetes mellitus; cLDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad.

ECV tanto en población diabética como no diabética, pero la disminución del riesgo era menor en los pacientes diabéticos (la reducción del riesgo relativo [RRR] de mortalidad cardiovascular en diabetes mellitus era del 12%, frente al 20% en no diabetes mellitus), lo que planteaba la existencia de un riesgo residual en diabéticos.

Los estudios de intervención con fibratos (por ejemplo, Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes [ACCORD-lipid]) no han demostrado un beneficio global en la reducción de ECV, salvo en el análisis *post hoc* de subgrupos. En la población con TG > 204 mg/dl y cHDL < 34 mg/dl se obtuvo una reducción del RR del 31% (número necesario a tratar = 20). Representa el 17% y un 70% más de riesgo cardiovascular. Los subgrupos de pacientes con cHDL bajo y TG elevados sí se benefician del tratamiento con fibratos, incluso los no diabéticos. Se ha publicado el análisis de estos subgrupos y se ha confirmado una RRR del 35% (-22, -45) y una prevalencia de dislipemia aterogénica del 10-15%<sup>5</sup> (figura 5).

Una de las lecciones del tratamiento con estatinas es que el cLDL, cuanto más bajo, mejor, pero no es el caso con cHDL y TG. En el estudio<sup>6</sup> Emerging Risk Factors Collaboration, se muestra que cifras superiores a HDL > 50-55 mg/dl no se acompañan de una disminución del riesgo de desarrollar enfermedad coronaria.

**Figura 5:** Metaanálisis de la reducción del riesgo cardiovascular con fibratos

Ensayo clínico	Fibrato	Pacientes	$\Delta$ % eventos en relación con la cohorte completa (P)	Subgrupo (mg/dl) Triglicéridos/cHDL	$\Delta$ % eventos en el subgrupo (P)
HHS	Gemfibrozilo	Prevención primaria	-34 (< 0,02)	> 204/< 42	-65 (= 0,01)
BIP	Bezafibrato	Prevención secundaria	-9 (= 0,26)	$\geq$ 200/< 35	-42 (= 0,02)
VA-HIT	Gemfibrozilo	Prevención secundaria	-22 (= 0,006)	> 180/ $\leq$ 40	-28 (< 0,01)
FIELD	Fenofibrato	Diabetes mellitus	-11 (= 0,16)	$\geq$ 204/< 40 (varones) $\geq$ 204/< 50 (mujeres)	-27 (= 0,005)
ACCORD	Fenofibrato	Diabetes mellitus	-8 (= 0,32)	$\geq$ 204/ $\leq$ 34	-31 (= 0,06)

HHS: Helsinki Heart Study; BIP: Bezafibrate Infarction Prevention; VA-HIT: Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial; FIELD: Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes; ACCORD: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes; cHDL: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad.

### PUNTOS CLAVE

- Se confirma el beneficio de las estatinas más allá del territorio coronario, ampliándose al cerebrovascular y al renal.
- Los subgrupos de pacientes con TG > 204 mg/dl y cHDL < 34 mg/dl se benefician del tratamiento con fibratos.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:438-45.
2. Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III Final Report); 2004.
3. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil AW, Livingstone SJ, et al.; CARDS Investigators. Effects of atorvastatin on kidney outcomes and cardiovascular disease in patients with diabetes: an analysis from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Am J Kidney Dis* 2009;54:810-9.
4. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Kalidindi S, Wolski K, Moon KW, Sipahi I, et al. Effect of diabetes on progression of coronary atherosclerosis and arterial remodeling: a pooled analysis of 5 intravascular ultrasound trials. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:255-62.
5. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362(17):1563-74.
6. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009;302(18):1993-2000.

## Ethnic and psychosocial disparities in diabetes

### Diferencias étnicas y psicosociales en la diabetes

Belén Benito Badorrey

Médico de familia. Área Básica de Salud Raval Sud. Barcelona.  
redGDPS

Sabemos por nuestra experiencia clínica que el buen o mal control de la diabetes se ve influido por múltiples factores o condicionantes, algunos bien conocidos y referenciados, y otros, difíciles de cuantificar, pero que intuimos tan importantes o más y que pueden interferir enormemente en la evolución de la enfermedad; por ejemplo, el nivel económico y social, el tipo de personalidad, el nivel de estudios, el momento vital o estado de ánimo, las experiencias vitales, la etnia, el grupo social, etc.

En este congreso se han presentado algunos trabajos que pretenden identificar y cuantificar la influencia de estos factores en los diversos aspectos de la diabetes: grado de control, complicaciones, cumplimiento terapéutico, ingresos, comorbilidades.

Se han seleccionado cuatro comunicaciones orales, que se exponen a continuación.

#### GLYCAEMIA MANAGEMENT OF MINORITY PARTICIPANTS IN ACCORD

Manejo de la glucemia en las minorías participantes en el estudio ACCORD. Calles-Escandon J, Light L, Lovato L, Getaneh A, Simmons D, Kirk J, Bonds D, Banerji M, Green J, Menon L, Moogali A, Bergenstal R. (Estados Unidos)

Resumen: este estudio es un análisis *pot hoc* del Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Trial (ACCORD) y tuvo como objetivo demostrar que las minorías étnicas, afroamericana e hispanoamericana, que participaron en este ensayo clínico podrían alcanzar valores similares de HbA<sub>1c</sub> a los de la población caucásica del ensayo, ya que durante el tiempo que se realizó tenían igualdad de acceso a la atención sanitaria, medicaciones y cuidados. Recordamos que el ensayo ACCORD tuvo como objetivo reducir los eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 comparando dos estrategias: terapia convencional frente a terapia intensiva (reducir HbA<sub>1c</sub> < 6% frente a 7-7,9%). En el estudio participaron 10.251 personas, 6.393 caucásicos, 1.953 afroamericanos y 737 hispanoamericanos, con un seguimiento de 36 meses.

Los autores observaron que, a igualdad en el nivel de acceso al sistema sanitario, usando la misma cantidad de fármacos, tanto de insulina como de agentes hipoglucemiantes, un gran porcentaje de los pacientes del grupo de minorías lograron una HbA<sub>1c</sub> similar, si se comparaban con la población caucásica del estudio. Aunque en la rama de terapia intensiva el grupo de caucásicos alcanzó una media de HbA<sub>1c</sub> algo más baja, estos datos no fueron estadísticamente significativos.

En el ámbito de estudio, Estados Unidos, hay diferencias de acceso a la atención sanitaria según el nivel socioeconómico. Epidemiológicamente, los afroamericanos y los hispanos tienen un nivel de HbA<sub>1c</sub> más alto que los blancos de origen anglosajón. Esta diferencia podría deberse a factores socioeconómicos, barreras idiomáticas, diferencias en el acceso a la salud y/o a diferencia biológica. Cuando una persona es incluida en un ensayo clínico, se puede reducir la influencia de algunos de estos factores por disposición de la gratuidad de la atención médica, la educación y los medicamentos.

Aunque, como señalan los autores, al tratarse de un estudio «secundario», puede evidenciar que un acceso a la atención sanitaria podría garantizar mejores resultados en cuanto al control de la diabetes.

**A igualdad de oportunidades, igualdad de resultados, o similares.**

#### DISPELLING MYTHS ABOUT SOCIAL DISPARITIES IN DIABETES-RELATED COMPLICATIONS AND MORTALITY: DIABETES STUDY OF NORTHERN CALIFORNIA (DISTANCE)

Disipar mitos en las diferencias sociales en las complicaciones y la mortalidad relacionadas con la diabetes. Karter AJ, Schillinger D, Adams AS, Moffet HH, Liu J, Adler N (Estados Unidos) (figura 1)

**Figura 1:** Dr. Huang durante la presentación del estudio DISTANCE



Resumen: se trata de un estudio de seguimiento de una cohorte de 64.419 pacientes totalmente asegurados (aseguradora Kaiser Permanente) del Norte de California, en Estados Unidos, pacientes con diabetes y con un acceso uniforme a los servicios sanitarios. Se analizó mediante encuestas las diferencias en cuanto a complicaciones (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, enfermedades renales, arteriopatía periférica, amputaciones) y todas las causas de mortalidad de dichos sujetos de 1996 a 2005 estratificados por grupo étnico y nivel educativo.

Se observó que el nivel educativo varía con la etnia: los latinos eran los de menor nivel educativo. Por otro lado, se vio que con un nivel más bajo de estudios se observan peores resultados de salud en todos los grupos étnicos.

Se observaron mayores diferencias en cuanto al tipo y frecuencia de las complicaciones; por ejemplo, los caucásicos presentan más incidencia de infarto agudo de miocardio y mortalidad por todas las causas, los afroamericanos más enfermedad renal y los asiáticos menor incidencia de amputaciones.

La reflexión de los autores apunta a que una estrategia de prevención podría ser efectiva en la diabetes por el beneficio que produce en resultados y complicaciones, orientando las intervenciones según la vulnerabilidad del grupo social al que se pertenece, de modo que se redujeran las desigualdades en salud. Esto se podría hacer por niveles de educación o clases sociales, para así disminuir estas desigualdades. El problema es que no hay evidencias en cuanto a la definición de grupos vulnerables.

Los autores dicen que la uniformidad en el acceso al sistema sanitario no elimina las diferencias en salud.

**Las diferencias no son por los grupos étnicos, sino por el nivel social y educativo.**

**Eliminar las diferencias sociales sería un desafío mayor que eliminar las diferencias en el acceso al sistema sanitario.**

### **SOCIO-ECONOMIC IMPACT ON THE QUALITY OF DIABETES MELLITUS TYPE 2 CARE: CAN WE IMPROVE THE OUTCOMES?**

Impacto socio-económico sobre la calidad de la diabetes mellitus tipo 2 de atención: ¿podemos mejorar los resultados? Bernas M, Tatoń J, Szczeklik-Kumala Z (Polonia) (figura 2)

Resumen: este estudio evalúa la influencia del síndrome por privación y pobreza en el control, complicaciones y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes hospitalizados en servicios públicos de Varsovia entre los años 2005-2008.

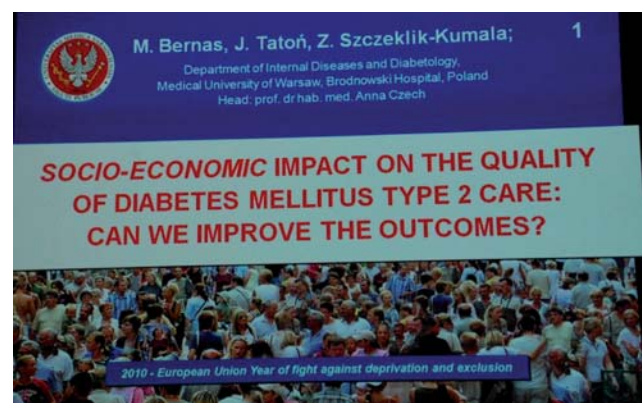
El síndrome por privación es un concepto que se define tras valorar cuatro condicionantes, que se dividen en las siguientes categorías:

1. Económica.
2. Psicológica.
3. Social.
4. Educativa.

Para el diagnóstico se emplearon cuestionarios que evaluaban las diferentes áreas.

De los 1.050 pacientes del estudio, el 27,4% presentó privación. La presencia de este síndrome fue estadísticamente significativa con el estilo de vida, el cumplimiento terapéutico, el nivel de HbA<sub>1c</sub>, el colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y las cifras de tensión arterial, obteniendo peo-

**Figura 2:** Presentación del estudio durante el congreso



res puntuaciones en estos parámetros. Además, frecuentemente había complicaciones microvasculares, neuropáticas y otras comorbilidades, que explicarían el elevado número de hospitalizaciones en este grupo. Sin embargo, no se observó incremento de enfermedad cardiovascular.

**La definición de privación y la pobreza en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 basada en los cuatro componentes del estatus de vida es práctica para planificar la atención.**

**Cada uno de los componentes debería requerir una planificación del cuidado, tanto clínico como administrativo o social.**

**ETHNIC DIFFERENCES IN THE PREVALENCE AND RECOGNITION OF DEPRESSION IN A PRIMARY CARE POPULATION WITH AND WITHOUT TYPE 2 DIABETES**

Diferencias étnicas en la prevalencia y el reconocimiento de la depresión en pacientes de Atención Primaria con diabetes tipo 2 y sin ella. Ali S, Taub NA, Stone MA, Davies MJ, Skinner TC, Khunti K (Reino Unido, Australia)

Resumen: los resultados de diversos metaanálisis sugieren que la prevalencia de depresión es más frecuente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de depresión en pacientes con y sin diabetes mellitus tipo 2 en consultas de Atención Primaria. Se analizaron las diferencias étnicas en la prevalencia de depresión entre sudasiáticos y caucásicos, así como las diferencias en el reconocimiento de la depresión. Para ello, se empleó la Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D) durante las visitas rutinarias a las consultas de 14 médicos de Atención Primaria en Leicester, Gran Bretaña.

Participaron 1.505 pacientes que completaron la escala HADS-D: 862 con diabetes mellitus tipo 2 y un 65% de sudasiáticos.

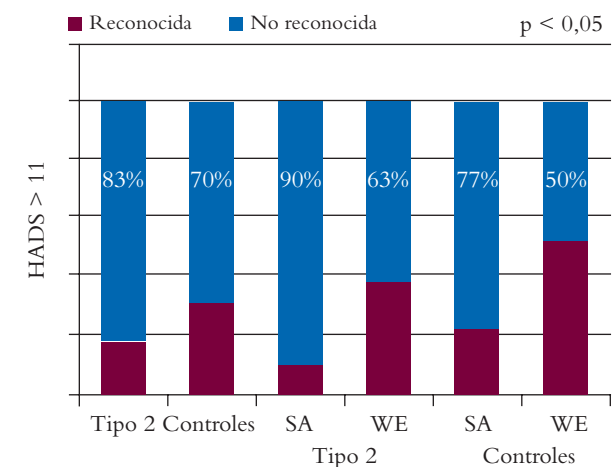
Contrariamente a investigaciones previas, no se encontró mayor riesgo de depresión en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Sin embargo, los síntomas depresivos detectados por la escala son comunes en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, siendo en un 17,4% de moderados a severos, e incrementados en los pacientes sudasiáticos.

Por otro lado, la depresión no es autorreconocida por los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, sobre todo en los sudasiáticos, por lo que está infradiagnosticada (tabla 1).

En cuanto a las limitaciones, se ha de señalar que la escala empleada, la HADS-D, no es una herramienta para el diagnóstico, que el grupo de sudasiáticos era heterogéneo y que hay impacto de no reconocimiento de la depresión en los pacientes.

**Se necesita mejorar los métodos diagnósticos de depresión en la diabetes mellitus tipo 2 para poder detectarla y tratarla.**

**Tabla 1:** Reconocimiento de la depresión



HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; SA: sudeste-asiático; WE: Europa Occidental.

**BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA**

- Turnbull FM, Abaira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:2288-98.
- Karter AJ, Ferrara A, Liu JY, Moffet HH, Ackerson LM, Selby JV. Ethnic disparities in diabetic complications in an insured population. *JAMA* 2002;287(19):2519-27.
- Ali S, Stone MA, Peters JL, Davies MJ, Khunti K. The prevalence of co-morbid depression in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2006;23:1165-73.
- Benach J, Amable M. Las clases sociales y la pobreza. *Gac Sanit* 2004;18(supl 1):16-23.



## Resumen de la mesa: «The metabolic interface between diabetes and the failing heart»

### La conexión metabólica entre la diabetes y la insuficiencia cardíaca

Francisco Javier García Soidán

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

Durante el Congreso de la EASD (European Association for the Study of Diabetes) del año 2010 en Estocolmo se celebró una mesa titulada: «La conexión metabólica entre la diabetes y la insuficiencia cardíaca» («The metabolic interface between diabetes and the failing heart»). En ella participaron tres ponentes (H. Taegtmeyer, W. J. Paulus y R. J. Gropler) que trataron diversos temas, entre los que se incluyeron los siguientes.

#### **¿CUÁLES SON LAS PRINCIPALES CAUSAS/MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS QUE CONTRIBUYEN AL DESARROLLO DE INSUFICIENCIA CARDÍACA EN PACIENTES CON DIABETES?**

La diabetes es un importante factor de riesgo de desarrollo de insuficiencia cardíaca; por ello, la insuficiencia cardíaca aparece en edades más tempranas y tiene una peor evolución, con mayor frecuencia de ingresos y mortalidad en diabéticos que en no diabéticos. Además, la frecuente coexistencia de hipertensión arterial y arteriosclerosis coronaria en los pacientes con diabetes aumenta aún más la incidencia y gravedad de la insuficiencia cardíaca<sup>1,2</sup>.

La principal causa de insuficiencia cardíaca en los diabéticos es el aumento de la rigidez del ventrículo izquierdo. Los mecanismos que producen este aumento de rigidez difieren en los pacientes que tienen insuficiencia cardíaca con fracción de eyección normal (ICFEN) de los que tienen insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFER). En los diabéticos con ICFEN la fibrosis y el depósito de productos avanzados de la glicación en el ventrículo son el principal mecanismo del aumento de la rigidez ventricular; mientras que en los diabéticos con ICFER el aumento de la tensión en reposo de las células miocárdicas hipertrofiadas es el principal causante del aumento de la rigidez ventricular<sup>3</sup>.

#### **¿CUÁL DEBE SER NUESTRO OBJETIVO DE BUEN CONTROL GLUCÉMICO EN PACIENTES CON DIABETES E INSUFICIENCIA CARDÍACA?**

Existen varios estudios que han analizado cuál debe ser el objetivo de control glucémico medido por el valor de la hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) que se asocia con una menor incidencia de ingresos y mortalidad en pacientes con diabetes e insuficiencia cardíaca.

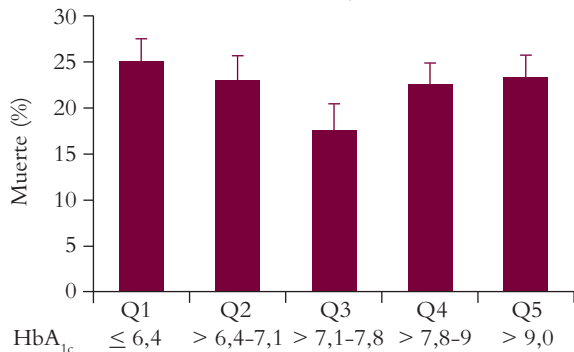
En un estudio de seguimiento de cohortes de pacientes con diabetes e insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida publicado en el año 2006 se observó una mayor mortalidad en aquellos pacientes que tenían un buen control glucémico (HbA<sub>1c</sub> < 7%) en relación con aquellos que estaban mal controlados (HbA<sub>1c</sub> > 7%)<sup>4</sup>.

En un subanálisis del estudio Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) se observó un aumento de mortalidad cardiovascular, mortalidad total e ingreso por insuficiencia cardíaca a medida que aumentaba el nivel de HbA<sub>1c</sub> en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática en la población del estudio que incluía a pacientes diabéticos y no diabéticos. Al separar los resultados de ambos grupos, se observó que en los diabéticos el aumento de mortalidad asociado al aumento del valor de la HbA<sub>1c</sub> era menor y no alcanzaba la significación estadística<sup>5</sup>.

Por último, en un estudio de cohortes retrospectivo de 5.815 pacientes con diabetes e insuficiencia cardíaca se observó una asociación directamente proporcional entre el número de ingresos y el aumento del valor de la HbA<sub>1c</sub>; sin embargo, no ocurría lo mismo en lo relativo a la mortalidad, ya que el grupo con menor riesgo era el que tenía un valor de HbA<sub>1c</sub> entre 7,1-7,8%, aumentando la mortalidad tanto en los que tenían valores superiores como en los que los tenían inferiores (figura 1)<sup>6</sup>.

Por lo tanto, parece que un objetivo de control glucémico en el rango de valores de HbA<sub>1c</sub> entre el 7% y el

**Figura 1:** Mortalidad en diabéticos con insuficiencia cardíaca según el nivel de la HbA<sub>1c</sub>



Aguilar et al.<sup>6</sup>

HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada.

7,5% es razonable en pacientes con diabetes e insuficiencia cardíaca.

### ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DE ELECCIÓN EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 E INSUFICIENCIA CARDÍACA?

En líneas generales se recomienda iniciar el tratamiento de la diabetes en pacientes con insuficiencia cardíaca del mismo modo que en los demás, mediante la instauración de modificaciones en el estilo de vida y el tratamiento farmacológico con antidiabéticos orales (ADO).

La metformina debe ser considerada como el ADO de primera línea, al igual que en el resto de los pacientes. En varios estudios se ha podido verificar su seguridad en sujetos con insuficiencia cardíaca y su escaso riesgo de producción de acidosis láctica<sup>7-10</sup>, por lo que diversos autores proponen la retirada de algunas contraindicaciones actualmente reflejadas en la ficha técnica de la metformina (insuficiencia cardíaca crónica, interrupción del tratamiento dos días antes de la cirugía o administración de contrastes radiológicos) o su modificación (límite de aclaramiento de creatinina Cl<sub>CR</sub> < 40 ml/min en pacientes con insuficiencia renal crónica en lugar de < 60 ml/min)<sup>11-13</sup>. En este sentido, la guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica establece que la metformina se considerará el fármaco de primera elección en pacientes con sobrepeso y diabetes mellitus tipo 2 sin disfunción renal significativa (tasa de filtración glomerular > 39 ml/min)<sup>14</sup>.

En caso de intolerancia o contraindicación relevante a la metformina, se puede considerar el uso de una sulfonilurea (SU), preferentemente de segunda generación (gliclazida de larga liberación, glimepirida o glipizida)<sup>15</sup>, evitando la glibenclamida por su

mayor riesgo de provocar hipoglucemias. Recientemente también se ha aprobado la indicación de sitagliptina en monoterapia en pacientes con intolerancia o contraindicación a la metformina, por lo que es una alternativa útil en pacientes con elevado riesgo de hipoglucemias.

Es importante señalar que las glitazonas están contraindicadas en pacientes con cualquier grado de insuficiencia cardíaca, debido a que pueden ocasionar su descompensación por la retención hídrica que producen, por lo que no deben utilizarse en ningún caso.

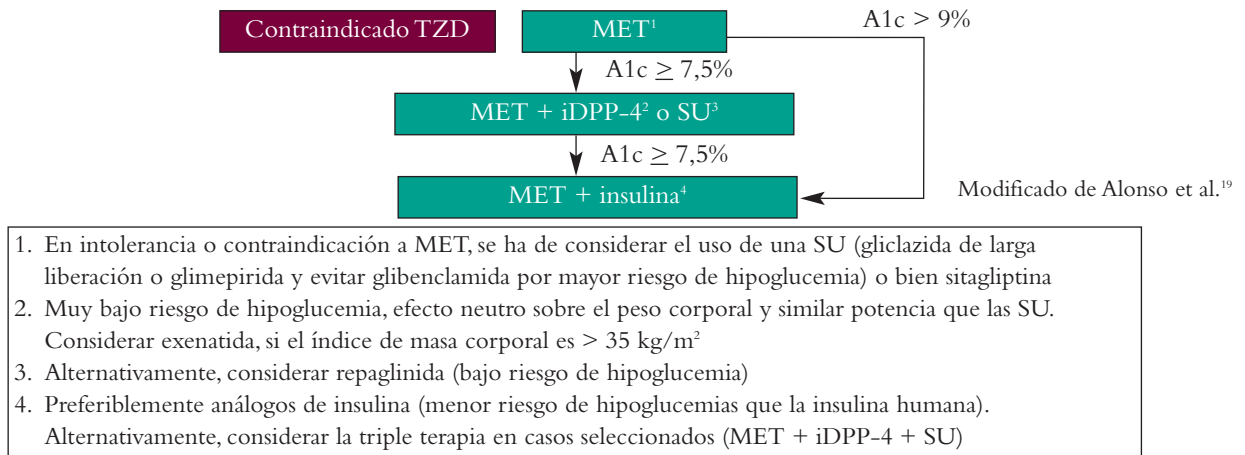
El cambio de monoterapia a una combinación de dos fármacos debe considerarse cuando no se alcanza un control metabólico adecuado (HbA<sub>1c</sub> ≥ 7,5%) con un solo fármaco. Se recomienda añadir bien una SU o un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4); estos últimos fármacos han demostrado ser seguros a corto plazo y tienen bajo riesgo de hipoglucemia y un efecto neutro sobre el peso corporal<sup>16-18</sup>, aunque su beneficio y su seguridad a largo plazo no están establecidos. De manera alternativa se puede considerar añadir repaglinida o un inhibidor de las alfa-glucosidasas, pero su posología puede resultar incómoda en pacientes polimedicados como son los diabéticos con insuficiencia cardíaca. En pacientes con un índice de masa corporal > 35 kg/m<sup>2</sup>, puede considerarse el uso de un análogo del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) como exenatida o liraglutida.

Cuando no se consiga un buen control (HbA<sub>1c</sub> > 7,5%) con la combinación de dos ADO, debería introducirse una dosis de insulina basal, al igual que en aquellos pacientes en los que persistan niveles de HbA<sub>1c</sub> > 9% a pesar de utilizar la dosis máxima de metformina (figura 2)<sup>19</sup>. La insulina puede añadirse o sustituir a los ADO en cualquier momento evolutivo de la enfermedad. Dado el riesgo de retención de sodio y aumento de la volemia con el uso de insulina, especialmente con dosis altas, en pacientes con insuficiencia cardíaca se recomienda utilizar la mínima dosis efectiva y titularla cuidadosamente<sup>7</sup>. Por último, en caso de que persista un mal control, podría intensificarse el tratamiento añadiendo un análogo de acción rápida o insulina humana regular antes de las comidas o sustituyendo la insulina basal por una mezcla de insulina. De modo alternativo, puede optarse en casos seleccionados por la triple terapia oral con metformina, una SU y un iDPP-4.

### PUNTOS CLAVE

- La principal causa de insuficiencia cardíaca en los diabéticos es el aumento de la rigidez del ventrículo izquierdo.
- Un objetivo de HbA<sub>1c</sub> entre 7-7,5% parece razonable en pacientes con diabetes e insuficiencia cardíaca.
- El tratamiento de la diabetes tipo 2 en pacientes con insuficiencia cardíaca es similar al del resto de pacientes, excepto por la contraindicación del uso de las glitazonas.

**Figura 2:** Algoritmo de tratamiento farmacológico de la diabetes tipo 2 en pacientes con insuficiencia cardíaca



TZD: tiazolidindionas; A1c: hemoglobina glucosilada; MET: metformina; iDPP-4: inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4; SU: sulfonilurea.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Aguilar D, Deswal A, Ramasubbu K, Mann DL, Bozkurt B. Comparison of patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction among those with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2010;105:373-7.
2. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy, causes and effects. *Rev Endocr Metab Disord* 2010;11:31-9.
3. Van Heerebeek L, Somsen A, Paulus WJ. The failing diabetic heart: focus on diastolic left ventricular dysfunction. *Curr Diab Rep* 2009;9:79-86.
4. Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC. An unexpected inverse relationship between HbA1c levels and mortality in patients with diabetes and advanced systolic heart failure. *Am Heart J* 2006;151:91.
5. Gerstein HC, Swedberg K, Carlsson J, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, et al. The hemoglobin A1c level as a progressive risk factor for cardiovascular death, hospitalization for heart failure, or death in patients with chronic heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Arch Intern Med* 2008;168:1699-704.
6. Aguilar D, Bozkurt B, Ramasubbu K, Deswal A. Relationship of hemoglobin A1C and mortality in heart failure patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:422-8.
7. Eurich DT, McAlister FA, Blackburn DE, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Varney J, et al. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. *BMJ* 2007;335:497-507.
8. Roberts F, Ryan GJ. The safety of metformin in heart failure. *Ann Pharmacother* 2007;41:642-6.
9. Evans JM, Doney AS, AlZadjali MA, Ogston SA, Petrie JR, Morris AD, et al. Effect of Metformin on mortality in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2010;106:1006-10.
10. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(4):CD002967.
11. Holstein A, Stumvoll M. Contraindications can damage your health - is metformin a case in point? *Diabetologia* 2005;48:2454-9.
12. Inzucchi SE, Masoudi FA, McGuire DK. Metformin therapy in patients with type 2 diabetes complicated by heart failure. *Am Heart J* 2007;154(6):e45.
13. Khurana R, Malik IS. Metformin: safety in cardiac patients. *Heart* 2010;96:99-102.
14. Task Force for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J* 2008;29:2388-442.
15. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
16. Williams-Herman D, Engel SS, Round E, Johnson J, Golm GT, Guo H, et al. Safety and tolerability of sitagliptin in clinical studies: a pooled analysis of data from 10,246 patients with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord* 2010;10:7.
17. Schweizer A, Dejager S, Foley JE, Couturier A, Ligueros-Saylan M, Kothny W. Assessing the cardio-cerebrovascular safety of vildagliptin: meta-analysis of adjudicated events from a large Phase III type 2 diabetes population. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:485-94.
18. Frederich R, Alexander JH, Fiedorek FT, Donovan M, Berglund N, Harris S, et al. A systematic assessment of cardiovascular outcomes in the saxagliptin drug development program for type 2 diabetes. *Postgrad Med* 2010;122:16-27.
19. Alonso-García A, García-Soidán FJ, Lisbona-Gil A. Tratamiento hipoglucemiante en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con insuficiencia cardíaca estable o cardiopatía isquémica sin insuficiencia cardíaca. *Med Clin* 2010;134:596-9.

## La hemoglobina glucosilada como test diagnóstico

Mateu Seguí Díaz

Médico de familia. Unidad Básica de Salud Es Castell. Menorca

La modificación del punto de corte, de 140 mg/dl del National Diabetes Data Group (NDDG) en 1979 y aceptados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) a los actuales  $\geq 126$  mg/dl propuestos por la American Diabetes Association (ADA) en 1997 y aceptados por la OMS en 1998, no demostró cambios en las complicaciones a largo plazo, como mostró la encuesta National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), pues la hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ ) entre 126-140 mg/dl, que es la diferencia entre la definición de 1979 y la de 1997, suele encontrarse en rango de buen control metabólico<sup>1-6</sup>.

En efecto, la  $HbA_{1c}$  es la prueba que tiene más evidencias con las complicaciones relacionadas con la glucemia a largo plazo, según demuestran los grandes estudios United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) en el diabético tipo 2, y el Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) en el diabético tipo 1<sup>7-8</sup>. Esto se debe a que la  $HbA_{1c}$  supone la determinación directa de las consecuencias que la glucosa sanguínea tiene sobre el organismo, al medir la glucosilación de las proteínas (la causa fundamental)<sup>9</sup>. Así, explicaría de alguna manera su relación con las complicaciones micro y, en menor grado, macroangiopáticas del diabético. Recientemente el estudio ADAG (A1c Derived Average Glucosa) también ha demostrado que la  $HbA_{1c}$  tiene una correlación con la mayoría de los factores de riesgo cardiovascular del diabético<sup>10</sup>.

Por todo ello, la  $HbA_{1c}$  no sería más que un sistema indirecto de medición de la glucemia basado en la porción de la hemoglobina sanguínea ( $HbA_1$ ) que ha reaccionado con la glucosa circulante, de tal modo que su valor nos informaría del control metabólico del diabético en los últimos dos o tres meses y tiene, como se ha demostrado hace un par de años con el ADAG ya nombrado, una correlación directa con el valor glucémico medio<sup>11</sup>. Es decir, es en buena medida proporcional al nivel de glucosa que ha tenido el paciente durante ese tiempo y tiene una íntima relación con la probabilidad de contraer complicaciones con el tiempo (UKPDS/DCCT).

Por ello, la ADA, la International Diabetes Federation (IDF) y la European Association for the Study of Diabetes (EASD) propusieron el mes de julio de 2009, y quedó reflejado en los estándares de la ADA de este año<sup>12</sup>, que la  $HbA_{1c}$  sea un método diagnóstico de la misma forma que lo es la glucemia basal (GB) o la prueba de tolerancia oral a la glucosa (SOG), habida cuenta de sus ventajas. Pues, además de ser una manera de expresar el valor glucémico medio, tiene menor variabilidad biológica, no precisa ayuno, no se ve afectada por los valores extremos de la glucosa y es, hoy por hoy, el valor de referencia para controlar el tratamiento.

No es de extrañar, por tanto, que la  $HbA_{1c}$ , al tiempo que es el patrón del seguimiento, pueda serlo a la vez del diagnóstico del diabético. Sin embargo, esto ha supuesto solucionar dos problemas: por un lado, el de estandarizar la determinación de la  $HbA_{1c}$  y, por otro, fijar el valor de glucemia media que le corresponde a cada valor de  $HbA_{1c}$ . En primer lugar, la determinación de la  $HbA_{1c}$  se hace por distintos métodos. El método clásico a partir de los grandes estudios es el National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) utilizando los resultados del DCCT (NGSP/DCCT), según automonitoreización glucémica, y se da en forma de porcentajes de la hemoglobina que ha sido glucosilada (el límite suele fijarse según las guías en 7%); pero en nuestro país existen otros sistemas, como el que se expresa en unidades JDS/JSCC (Japanese Diabetes Society/Japanese Society of Clinical Chemistry) (japonés), etc. No obstante, se hacía necesario un método más preciso que se considerara de referencia y que midiera la fracción de hemoglobina glucosilada específicamente, no como el NGSP/DCCT, que valora diversas proporciones de hemoglobinas glicadas; esto es lo que aportó la International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC), que se muestra en forma de mmol/mol. El problema es que ambos métodos no son equivalentes y existe una variación de al menos del 2% (una  $HbA_{1c}$  del 7% NGSP/DCCT sería equivalente a 9,4 mmol/mol según la IFCC, a una del 6% le correspondería 7,5 mmol/mol). Por ello, hace dos años (2007) las principales sociedades internacionales (EASD, ADA e IDF) y la

IFCC) acordaron facilitar una fórmula que hiciera equivalentes ambas unidades y procesos<sup>13,14</sup>.

El segundo inconveniente versa sobre si la HbA<sub>1c</sub> es equivalente a la glucemia: ¿porque no se estandariza ésta en las mismas unidades de la glucemia y se dan en forma de promedios? En este sentido, si bien era conocida la equivalencia de los valores de la HbA<sub>1c</sub> con la glucemia media en el estudio DCCT<sup>7</sup> basados en determinaciones de glucosa capilar (con ciertos márgenes de error), se diseñó un estudio en 507 personas durante tres meses (2.700 valores de glucosa por participante) mediante monitorización continua de la glucosa (cada 5 minutos) y tiras de glucosa capilar, el conocido como estudio ADAG<sup>11</sup>, que finalizó hace dos años. El ADAG demostró que la relación entre la HbA<sub>1c</sub> y el promedio de glucosa (eAG) es consistente en la mayoría de los subgrupos (edad, sexo, tipo de diabetes, etc.), pero no generalizable al no haberse estudiado según razas, condiciones (gestantes), individuos mal controlados, etc. A partir de aquí, la ADA, la IDF y la EASD, como ya comentamos, llegaron a un consenso y se publicó en los estándares de la ADA de 2010<sup>12</sup> que el punto de corte de la HbA<sub>1c</sub> en el diagnóstico quede fijado en el 6,5%, pues es el umbral a partir del cual se han observado más complicaciones microvasculares (básicamente, retinopatía), y que se corresponde a la glucemia entre 126-154 mg/dl (tabla 1), si bien debe repetirse en dos ocasiones. El resto de los umbrales diagnóstico mediante la GB y la SOG se mantuvieron. Se hicieron excepciones en su aplicación en las gestantes y los niños.

A partir de aquí se ha generado una polémica sobre el posible infradiagnóstico, de extenderse este sistema. Al pare-

cer, la HbA<sub>1c</sub> puede infravalorar el diagnóstico de diabéticos hasta en un 20-30%, en comparación con el método de la glucemia basal, según ciertos trabajos<sup>15,16</sup>. Con el 6,5% de HbA<sub>1c</sub>, según el método de NGSP/DCCT, la sensibilidad y especificidad de la prueba con respecto al estándar de oro glucémico de 126 mg/dl se aproxima al 60%.

Las ventajas de diagnosticar la diabetes mediante la HbA<sub>1c</sub> son evidentes, pues se evita la variabilidad, no se precisa el ayuno y sólo se necesita una pequeña muestra de sangre para su determinación. Nos da información metabólica de los días o meses anteriores y actualmente se ha postulado que es el método menos costoso, de tal modo que, según los cálculos que nos mostraron en el Congreso de la EASD en Estocolmo, la HbA<sub>1c</sub>, al contrario de lo que creemos, es la más barata (entre 21 y 37 euros) de todas las pruebas, menos costosa que la glucemia (51 euros) y que la SOG (146 euros), si valoramos todos los gastos inherentes a las horas perdidas para realizarse la prueba, a lo que hay que añadir en un caso el ayuno (GB), y en otro la dieta especial días antes con permanencia en el centro al menos dos horas (SOG), frente a la HbA<sub>1c</sub>, que no precisa preparación.

Sin embargo, existen desventajas, que son especialmente importantes en países con gran mezcla racial; tal es el caso de las enfermedades hematológicas (hemoglobinopatías), especialmente prevalentes en ciertas razas, como en los afroamericanos, los oriundos de la cuenca del Mediterráneo o los asiáticos; así, el 10% de los 26 millones de afroamericanos en Estados Unidos tiene algún tipo hemoglobinopatía, o más próximamente en la isla de Menorca, por ejemplo (de donde es el firmante de este escrito), el 2,5% de la población es betatalasémica. Todo ello sin contar la gran cantidad de anemias ferropénicas subclínicas que en Estados Unidos afecta a 3,3 millones de mujeres y que puede ser la causa de la elevación en 1-1,5% de la HbA<sub>1c</sub> de su valor habitual, antes de instaurar una terapia con hierro. La presencia de insuficiencia renal, por su parte, puede ser causa también de variaciones en la HbA<sub>1c</sub>; también, por efecto de la edad, la HbA<sub>1c</sub> se eleva un 0,4% por encima de los 70 años para la misma tolerancia a la glucosa; o de la raza, pues es 0,4% mayor en los afrocaribeños que en los europeos. La variabilidad entre laboratorios en la medición de la HbA<sub>1c</sub> aún hoy es causa de disparidad, pues existen variaciones entre 5,8% y 7,2% en una muestra de 251 laboratorios en el Reino Unido para el valor umbral de 6,5%<sup>5</sup>.

Todo ello no es baladí si pensamos que del etiquetado de un individuo como diabético, al superar el umbral de 6,5%, o no se derivan consecuencias sociales (seguros de vida, etc.) y personales (tener una enfermedad) para toda la vida, cuando al final lo realmente importante no es aplicar un diagnós-

**Tabla 1:** Puntos de glucemia media con respecto a la HbA<sub>1c</sub> según el estudio ADAG

	mg/dl*	mmol/l†
A <sub>1c</sub> (%)		
5	97 (76-120)	5,4 (4,2-6,7)
6	126 (100-152)	7,0 (5,5-8,5)
7	154 (123-185)	8,6 (6,8-10,3)
8	183 (147-217)	10,2 (8,1-12,1)
9	212 (170-249)	11,8 (9,4-13,9)
10	240 (193-282)	13,4 (10,7-15,7)
11	269 (217-314)	14,9 (12,0-17,5)
12	298 (240-347)	16,5 (13,3-19,3)

Las cifras entre paréntesis son IC del 95%. \* Regresión lineal eAG (mg/dl) = 28,7 x A<sub>1c</sub> - 46,7. † Regresión lineal eAG (mmol/l) = 1,59 x A<sub>1c</sub> - 2,59.

tico, sino identificar a las personas susceptibles de tener alteraciones microangiopáticas con el tiempo que puedan ser prevenidas.

Las novedades en el reciente Congreso de la EASD, celebrado en Estocolmo los días 19-23 de septiembre, en relación con las controversias generadas por el consenso de la ADA, la IDF y la EASD, publicado en los estándares de la ADA de 2010<sup>12</sup>, sobre la cuarta premisa para el diagnóstico de la diabetes mellitus mediante el punto de corte del  $\geq 6,5\%$  de la HbA<sub>1c</sub> se saldó con una gran cantidad de comunicaciones orales y pósteres de gran calidad metodológica y con la confirmación provisional del consenso mencionado por el grupo de trabajo de la OMS por parte del Dr. K. G. M. M. Alberti, del Reino Unido, y la réplica del Dr. K. Borch-Johnsen, del Steno Diabetes Center, Gentofte (Dinamarca)<sup>17</sup>.

Dentro de las comunicaciones fue especialmente interesante la contribución de S. A. Mostafa et al.<sup>18</sup>, que compararon la validez de dos puntos de corte de la HbA<sub>1c</sub> frente al punto propuesto por la ADA y refrendado por la OMS, frente a la SOG, como una manera de aumentar la validez de la prueba y disminuir los falsos positivos y negativos. Se realizó en 8.696 adultos sin diabetes entre 40-75 años de la cohorte LEADER, a los que se les sometió a una SOG que se confrontó con HbA<sub>1c</sub> realizadas entre 2002-2008. La SOG detectó 291 (3,3%) diabetes mellitus no diagnosticadas previamente, la HbA<sub>1c</sub>  $\geq 6,5\%$  mostró una sensibilidad del 62,1%, una especificidad del 97,7%, un valor predictivo positivo del 44,8% y un valor predictivo negativo del 98,9% en blancos europeos. La curva de Receiver Operating Characteristic (ROC) mostró un punto de corte de la HbA<sub>1c</sub> de 6,1 (sensibilidad del 83% y especificidad del 87,8%). La HbA<sub>1c</sub> entre 5,8-6,8% tuvo una alta sensibilidad (91,8%) y especificidad (99,6%) en los mismos individuos. Concluyó que el punto de corte óptimo sería más bajo que el 6,5% propuesto para todos los grupos étnicos. La utilización de un intervalo parece que tendría más validez que un solo punto umbral  $\geq 6,5\%$ <sup>18</sup>.

Como comunicación española, Cabré et al.<sup>19</sup> investigaron la concordancia entre SOG, GB y HbA<sub>1c</sub> dentro de un programa de salud en Cataluña (Prevention using Lifestyle, Physical Activity and Nutritional Intervention [DE-PLAN]), sobre adultos entre 45-75 años captados en 18 centros de Atención Primaria. Como cribaje se utilizó el cuestionario Finnish diabetes risk score (FINDRISC), la GB, la SOG y la HbA<sub>1c</sub>. Se estudiaron 1.144 personas; de las 201 diagnosticadas de diabetes mellitus según la SOG, sólo 26 (12,9%) fueron clasificadas como diabéticas por ambos criterios (HbA<sub>1c</sub>), y sólo 19 de los 75 diabéticos diagnosticados por GB tuvieron

critérios de diabetes mellitus según la HbA<sub>1c</sub> (25,3%). Concluyeron nuestros compañeros que la aplicación de la HbA<sub>1c</sub> en el diagnóstico generaba una drástica disminución de los diagnósticos de diabetes, en comparación con el cuestionario FINDRISC. La concordancia entre pruebas fue escasa, lo que desaconseja utilizar la HbA<sub>1c</sub> para el diagnóstico en la población española. En este sentido, Boavidal et al.<sup>20</sup> (tabla 2) hicieron lo propio con la población portuguesa en prediabetes y diabetes (First diabetes prevalence study in Portugal [PREVADIAB]) no diagnosticada utilizando los valores de la HbA<sub>1c</sub>, sobre 5.167 personas aleatorizadas en todo el país; encontraron que el 3,2% de la población tuvo una HbA<sub>1c</sub>  $\geq 6,5\%$ , que al aplicarles la SOG el 65% tenía diabetes, el 29% prediabetes y el 6% no tenía diabetes mellitus. Mirándolo de otra manera, el 30% (intervalo de confianza al 95%: 23,6-36,4%) de los no diagnosticados previamente de diabetes mellitus tuvieron una HbA<sub>1c</sub>  $\geq 6,5\%$ . Es decir, que con la HbA<sub>1c</sub>, y como nos muestran otros estudios, el 30% serían falsos negativos y no serían diagnosticados de diabetes mellitus, a la vez que el 2,9% de la población con HbA<sub>1c</sub>  $< 5,7\%$  y el 13,9% de los de entre 5,7% y 6,4% tenían criterios de diabetes.

Abundando en el tema, Cosson et al.<sup>21</sup>, en Francia, establecieron el objetivo de evaluar el diagnóstico de la diabetes mellitus mediante los criterios de la SOG y de la HbA<sub>1c</sub>, sobre 1.157 pacientes no diabéticos a los que se les practicó una SOG y una medición de HbA<sub>1c</sub>, y sometidos a escalas de riesgo FINDRISC, Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance syndrome (DESIR) *score* y UKPDS *coronary risk score*. Se encontraron una sensibilidad y una especificidad de la HbA<sub>1c</sub>  $\geq 6,5\%$  frente a la SOG del 45,9% y del 92,0%, respectivamente. En cuanto a la prediabetes, se encontró una sensibilidad y una especificidad de la HbA<sub>1c</sub> 5,7-6,4% del 59,9% y 56,2%, respectivamente, lo que confirmó la escasa consistencia entre las dos pruebas (1/3 de los pacientes con una HbA<sub>1c</sub>  $\geq 6,5\%$  tiene una SOG normal). Los pacientes con una HbA<sub>1c</sub>  $\geq 5,7\%$  y una SOG anormal son los que tienen mayor riesgo cardiovascular.

El Dr. K. G. M. M. Alberti, como representante de la OMS, declaró que:

1. Por razones prácticas, los test de la glucosa continúan siendo los preferidos para el diagnóstico. No se modifican los puntos de corte respecto a acuerdos previos (clasificación de 1998).
2. La HbA<sub>1c</sub> puede ser utilizada como test diagnóstico, siempre que se garanticen las condiciones de calidad y sean valores estandarizados según las referencias internacionales (consenso de 2008).
3. El punto de corte  $\geq 6,5\%$  es el recomendado para el diagnóstico de la diabetes. Un valor inferior a 6,5%

no permite excluir la diabetes, de modo que el diagnóstico se establecerá con otros test de glucosa. Se reafirmó esta posición con la aportación de los datos del DETECT-2 Collaboration.

4. Son necesarias más investigaciones para determinar puntos de corte inferiores a 6,5% que permitan identificar a la población con estados intermedios de hiperglucemia (glucemia basal alterada, intolerancia a la glucosa [ITG]).

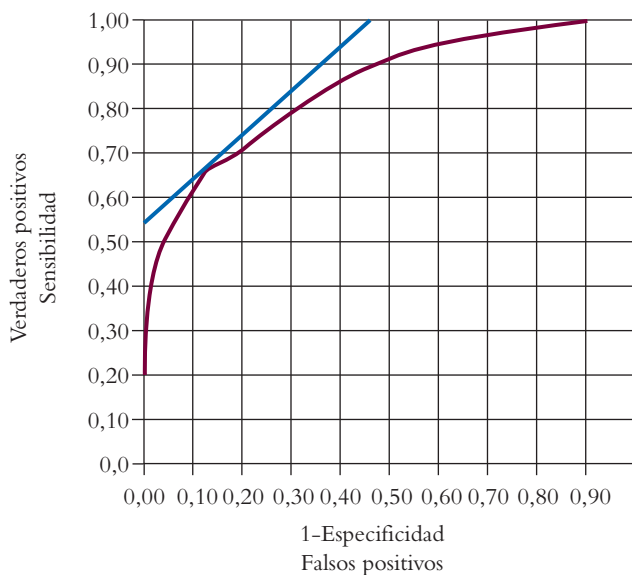
Apuntó que todos estos test deben ser repetidos con el mismo test, algo que diferencia a los postulados de la ADA, en los que podían ser distintos.

El Dr. Borch-Johnsen, integrante de DETECT-2 Collaboration, hizo un examen de las pruebas diagnósticas, la validez, la seguridad y el coste, estableciendo los pros y los contras de cada una de ellas.

Abundó en la iniciativa DETECT-2 Collaboration, un proyecto que la Federación Internacional de Diabetes (FID) y la OMS en 2002 plantearon como un estudio multicéntri-

co de alcance mundial y poblacional con la inclusión de distintas razas y el objetivo de detectar casos de diabetes mellitus tipo 2 e ITG precozmente y evaluar las implicaciones sanitarias. El proyecto se diseñó sobre estudios ya realizados con un mínimo de 500 personas, a las que se les hubiera realizado una SOG (sin ser diabéticas previamente) y de las que se dispusiera de datos antropométricos. Parte del estudio se basa en estudiar la mortalidad y la morbilidad del diabético (infarto agudo de miocardio, enfermedad isquémica cardíaca, amputaciones y derrame cerebral), según las distintas estrategias de cribaje. Así, como en principio se admitieron 43 centros con 135.383 personas de 27 países, la muestra utilizada para calcular los índices de validez y seguridad de las distintas pruebas frente a la presencia o no de retinopatía fue de 13 estudios, de 9 países, con 48.416 personas, entre las cuales había 28.898 con fotografía de fondo de ojo y HbA<sub>1c</sub>. En éste se observó una sensibilidad de la SOG (87,2%) y de la HbA<sub>1c</sub> (87,2%) en el punto de corte del  $\geq 6,5\%$  y una especificidad del 77,7% y del 85,6% en relación con la presencia de retinopatía, en la que la HbA<sub>1c</sub> se posicionaba, en opinión de este firmante, como la prueba con más puntos para ser el patrón de referencia de la diabetes.

**Tabla 2:** Validez y seguridad del punto de corte de la HbA<sub>1c</sub> para la detección de la diabetes en una muestra poblacional en Portugal<sup>20</sup>



	Sensibilidad	Especificidad
7,3	13,2	100,0
7,2	15,6	100,0
7,1	17,1	99,8
7,0	19,8	99,8
6,9	24,3	99,6
6,8	27,5	99,4
6,7	32,6	99,1
6,6	36,2	98,6
6,5	40,7	98,1
6,4	46,1	96,8
6,3	51,2	94,9
6,2	56,6	91,7
6,1	65,3	87,2
6,0	70,1	80,3
5,9	77,0	73,0
5,8	83,2	64,1
5,7	88,0	54,8
5,6	91,9	43,5
5,5	94,9	33,2
5,4	96,7	24,4
5,3	97,6	16,9
5,2	99,1	11,2
5,1	99,4	6,5
5,0	99,7	3,4

Boavida JM<sup>20</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;28:1039-57.
2. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97.
3. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-53.
4. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, et al.; Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160-7.
5. Patel P, Macerollo A. Diabetes mellitus: diagnosis and screening. *Am Fam Physician* 2010;81(7):863-70.
6. Barr RG, Nathan DM, Meigs JB, Singer DE. Tests of glycemia for the diagnosis of type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2002;137:263-72.
7. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
8. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
9. Kilpatrick E, Bloomgarden ZT, Zimmet PZ. Is haemoglobin A1c a step forward for diagnosing diabetes? *BMJ* 2009;339:b4432.
10. Borg R, Kuenen JC, Carstensen B, Zheng H, Nathan DM, Heine RJ, et al.; on behalf of the ADAG Study Group. HbA(1c) and mean blood glucose show stronger associations with cardiovascular disease risk factors than do postprandial glycaemia or glucose variability in persons with diabetes: the A1C-Derived Average Glucose (ADAG) study. *Diabetologia* 2010 [Epub ahead of print].
11. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ; A1c-Derived Average Glucose Study Group. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 2008;31:1473-8.
12. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2010. *Diabetes Care* 2010;33(Suppl 1):s11-61.
13. Consensus Committee of The American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the International Diabetes Federation. Consensus statement on the worldwide standardization of the HbA1c measurement. *Diabetes Care* 2007;30(9):2399-400.
14. Goberna R, Aguilar-Diosdado M, Santos-Rey K, Mateo J. Documento de consenso para la armonización de resultados de HbA1C en España. *Av Diabetol* 2009;25:35-7.
15. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Gregg EW, Ford ES, Geiss LG, et al. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U.S. population in 1988-2006. *Diabetes Care* 2010;33:562-8.
16. Bao Y, Ma X, Li H, Zhou M, Hu C, Wu H, et al. Glycated haemoglobin A1c for diagnosing diabetes in Chinese population: cross sectional epidemiological survey. *BMJ* 2010;340:c2249.
17. Web EASD. <http://www.easd.org/>.
18. Mostafa S. A comparison of performance from using two HbA1c cut-points (a «rule-in, rule-out» spectrum) and one HbA1c cut-point to detect type 2 diabetes in a multi-ethnic cohort. Disponible en: <http://www.easd.org/easdwebfiles/annualmeeting/46thMeeting/Orals/33.htm>.
19. Cabre J. Moving to the new HbA1c diagnostic criteria has a deep impact on prevalence of gluco-metabolic abnormalities among high-risk Spanish population. Disponible en: <http://www.easd.org/easdwebfiles/annualmeeting/46thMeeting/Orals/33.htm>.
20. Boavida JM. Haemoglobin A1c in a population with pre-diabetes, diagnosed and previously undiagnosed diabetes. Disponible en: <http://www.easd.org/easdwebfiles/annualmeeting/46thMeeting/Orals/33.htm>.
21. Cosson E. Diagnosis of abnormal glucose levels in patients at high risk for the development of diabetes: A comparison of the oral glucose tolerance test and measurement of HbA1c following the American Diabetes Association recommendations 2010. Disponible en: <http://www.easd.org/easdwebfiles/annualmeeting/46thMeeting/Orals/33.htm>.