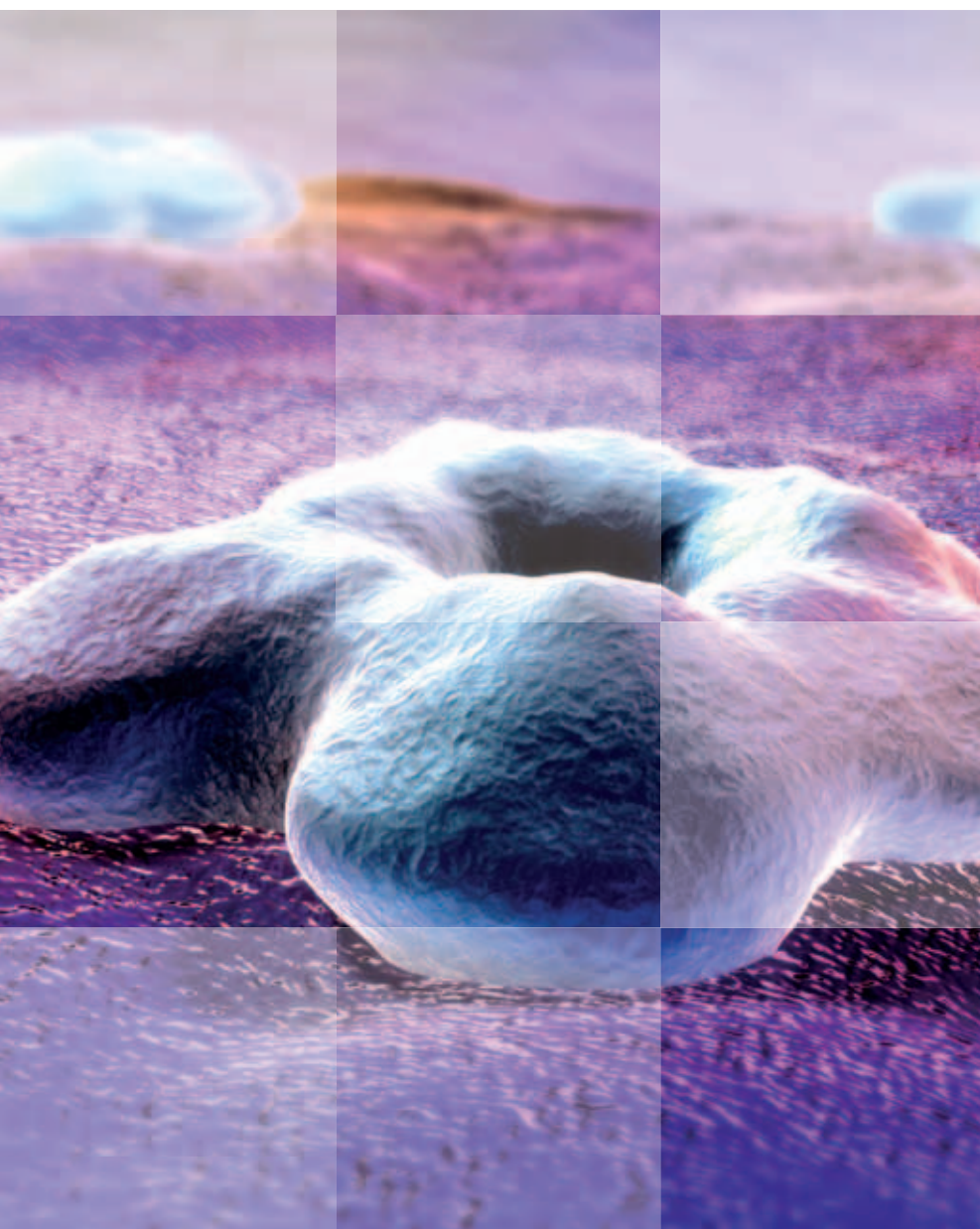




S U P L E M E N T O E X T R A O R D I N A R I O

Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria



Congresos de la ADA y de la EASD de 2011: nuevas evidencias

Coordinador:

José Manuel Millaruelo Trillo

Autores:

José Javier Mediavilla Bravo

Francisco Javier García Soidán

Jorge Navarro Pérez

Patxi Ezkurra Loiola

José Manuel Millaruelo Trillo

José Manuel Comas Samper

Xavier Mundet Tudurí

Belén Benito Badorrey

Josep Franch Nadal

Antonio Rodríguez Poncelas

Lourdes Carrillo Fernández

Mateu Seguí Díaz

Francisco Carlos Carramiñana Barrera

Sara Artola Menéndez

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 Ezkurra 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



Avda. dels Vents 9-13, Esc. B, 2.º 1.ª
08917 Badalona
euromedice@euromedice.net
www.euromedice.net

Depósito legal:
ISSN: 2013-9071

© Copyright 2011: De los autores.
© Copyright de la edición 2011: EUROMEDICE, Ediciones Médicas, S.L.
Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa del propietario del copyright.

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

Como ilustración general de la temática tratada en esta publicación, la portada es una imagen de receptores de las células incrustado en una membrana celular.

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

La redGDPS no promueve ninguna actividad que pueda inducir a la prescripción de fármacos, uso de sistemas de determinación de glucosa o productos dietéticos.

En caso de detectarse esta situación, rogamos nos lo comunique al mail redaccion@redgdps.org

SUMARIO:

ADA

Congreso de la American Diabetes Association 2011. Cirugía metabólica. Diabetes en el anciano 2
José Javier Mediavilla Bravo

American Diabetes Association 2011 (2) 7
Francisco Javier García Soidán

EASD

Sanofi Diabetes Satellite Symposium European Association for the Study of Diabetes 2011 (Lisboa) 10
Jorge Navarro Pérez

Diabetes y cáncer 13
Patxi Ezkurra Loiola

Diabetes y enfermedad cardiovascular: ¿más de lo mismo? 17
José Manuel Millaruelo Trillo

Colesterol revisado 21
José Manuel Comas Samper

Riesgo de diabetes con los tratamientos cardioprotectores 24
Xavier Mundet Tudurí

Criterios del estudio HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome) en el diagnóstico de diabetes gestacional 28
Belén Benito Badorrey

Epidemiología de la diabetes mellitus 32
Josep Franch Nadal

Diabetes y enfermedad renal 35
Antonio Rodríguez Poncelas

Diabetes y obesidad 39
Lourdes Carrillo Fernández

De las insulinas en el congreso de la European Association for the Study of Diabetes 2011. Comunicaciones más relevantes 42
Mateu Seguí Díaz

Hipoglucemias 45
Francisco Carlos Carramiñana Barrera

Diabetes: breve historia de una conspiración 47
Sara Artola Menéndez

Congreso de la American Diabetes Association 2011. Cirugía metabólica. Diabetes en el anciano

José Javier Mediavilla Bravo

Médico de familia. Centro de Salud Burgos Rural Sur. Burgos

Este año se celebró en San Diego (California) la 71.ª edición del congreso de la American Diabetes Association (ADA) entre los días 24 y 28 de junio con la asistencia de más de 17.000 congresistas. En este pequeño comentario voy a tratar alguno de los temas que más me impactaron de este congreso.

CIRUGÍA METABÓLICA. PROS Y CONTRAS

He querido comentar el tema de la cirugía metabólica puesto que, a pesar de no ser específico de la actuación de los profesionales de atención primaria, es un tema de gran actualidad, presente en los medios de comunicación, y por el que se nos interroga con frecuencia a los médicos de familia.

El término «cirugía metabólica» es el nuevo término con el que se designa la cirugía bariátrica. El rápido aumento en las tasas de obesidad y sus comorbilidades asociadas han llevado a buscar la solución de un problema médico mediante la ayuda de la cirugía.

En pacientes obesos con diabetes mellitus tipo 2, la cirugía bariátrica permite conseguir la remisión de la diabetes o una importante mejoría del control metabólico. La diabetes mellitus tipo 2 revierte en al menos dos de cada tres pacientes tras la cirugía bariátrica, en especial con la técnica del *bypass* gástrico en Y de Roux, incluso antes de que se produzca una pérdida de peso significativa. Los mecanismos por los que se produce esta reversión no están claros, aunque parece ser que pudieran intervenir diversos aspectos, como el efecto directo de la cirugía sobre la concentración de hormonas y péptidos intestinales con aumento del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), la reducción brusca del consumo de nutrientes y la mejora de la esteatosis. No obstante, la cirugía metabólica tiene un coste y conlleva tanto un riesgo de complicaciones quirúrgicas inmediatas como de complicaciones más tardías relacionadas con la presencia de síndromes nutricionales, hipoglucemia y déficit vitamínico.

En el congreso de la ADA se desarrollaron estos temas en diversos abstracts y en la mesa titulada «Cirugía metabólica. Efectos sobre los factores de riesgo relacionados con la obesidad y la fisiología de las hormonas intestinales», que tuvo lugar el viernes día 24 de junio. En ella intervinieron el Dr. Sayeed Ikramuddin, cirujano bariátrico de la Universidad de Michigan, y la Dra. Margaret M. Furtado, del Johns Hopkins Center for Bariatric Surgery.

El Dr. Ikramuddin hizo una revisión de las indicaciones de la cirugía metabólica y de los diversos tipos de cirugía disponibles. Señaló que, según las directrices del National Institutes of Health del año 1991, la cirugía bariátrica estaría indicada en aquellas personas con un índice de masa corporal (IMC) ≥ 40 kg/m² o bien con un IMC entre 35 y 39,9 kg/m² con presencia de graves comorbilidades relacionadas con la obesidad, tales como la diabetes mellitus tipo 2, apnea obstructiva del sueño, miocardiopatía o enfermedad articular grave, e indicó que la cirugía sólo debe considerarse en aquellas personas que cumplan estos criterios y que se comprometan a realizar un régimen dietético y de ejercicio adecuado, dadas las importantes alteraciones que se producen en la ingesta de alimentos después de este procedimiento.

Respecto a la mejora de eventos cardiovasculares y mortalidad relacionados con la cirugía, comentó los trabajos de Adams et al. (N Engl J Med 2007;357:753-61) (tabla 1) y el realizado en los países escandinavos por Sjöström L et al. (N Engl J Med 2007;357:741-52), que sugirieron un beneficio en la mortalidad. Sin embargo, un reciente informe basado en el Sistema de Atención a Veteranos del Ejército de Estados Unidos, realizado también sin asignación al azar, sugiere lo contrario (Maciejewski et al. JAMA 2011;305:2419-26). En este estudio se comparó la mortalidad de 850 veteranos en los que se realizó intervención con cirugía bariátrica frente a pacientes obesos no quirúrgicos. Una vez realizados los ajustes para minimizar el sesgo de selección en estudios no aleatorizados, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la mortalidad después de 6,7 años de seguimiento.

Tabla 1: Mortalidad total y tasas de mortalidad por 10.000 personas/año

	Sujetos emparejados			
	Grupo de cirugía (n = 7.925)		Grupo control (n = 7.925)	
	N	n/10.000 personas/año	N	n/10.000 personas/año
Mortalidad general	213	37,6	321	57,1
Enfermedad cardiovascular	55	9,7	104	18,5
Diabetes	2	0,4	19	3,4
Cáncer	31	5,5	73	13,3
Causas no patológicas	63	11,1	36	6,4
Accidente no relacionado con drogas	21	3,7	17	3,0
Intoxicación por causa indeterminada	9	1,6	4	0,7
Suicidio	15	2,6	5	0,9

Adams TD, et al. N Engl J Med 2007;357:753-61.

En relación con las mejoras logradas tras la cirugía, algunos trabajos presentados analizaron el papel de las hormonas intestinales, respecto a la sensibilidad a la insulina y a la fisiopatología de la obesidad en la diabetes. El Dr. Niels Jorgensen et al. (abstract 58-OR) presentaron los resultados de un trabajo en el que se midieron los niveles de glucosa e insulina en ayunas y 2 horas después de la ingesta en un grupo de 13 personas con diabetes mellitus tipo 2 y obesidad (IMC: $43,1 \pm 1,4$ kg/m²) y un grupo de 12 personas normotolerantes sometidas a una intervención de *bypass* gástrico en Y de Roux. En ambos grupos descendieron los niveles de glucosa en ayunas y los niveles de insulina en relación con los encontrados antes de la intervención, pero los niveles de glucemia a las 2 horas de la ingesta se redujeron en los obesos con diabetes, mientras que no lo hicieron inmediatamente después de la intervención en los obesos normotolerantes. Los niveles de péptido C aumentaron en ambos grupos, lo que indicaría una mejora en la secreción de insulina. El aspecto más destacable de este estudio es que se encontró un incremento del área bajo la curva de GLP-1. Los investigadores concluyeron que la resolución de la diabetes tras la cirugía se explicaría tanto por la mejora de la sensibilidad a la insulina como por la mejora de la secreción de insulina. Una respuesta exagerada de la secreción de GLP-1 podría explicar el aumento de la secreción de insulina tras la intervención quirúrgica.

Este aumento de la secreción de insulina en las personas en las que se realiza cirugía bariátrica desgraciadamente puede acompañarse en algunas ocasiones de episodios de hipoglucemia. En el congreso de la ADA se presentó un abstract con el trabajo realizado en Austria por la Dra. Johanna Maria Brix et al. (abstract 60-OR), en el que se evaluó a 219 personas con un test de tolerancia oral a la glucosa antes y tras dos años de

la realización de la cirugía bariátrica. La hipoglucemia (definida como una glucemia ≤ 50 mg/dl) durante el test de tolerancia oral a la glucosa se dio en un 0,9% de personas antes de la cirugía, mientras que aumentó a un 18,7% después de la intervención, y varió el número según el tipo de intervención (un 34% en los que se realizó un *bypass* gástrico, un 18% después de la gastrectomía en manga y un 2% con la banda gástrica). El riesgo de hipoglucemia fue mayor en las personas en las que la intervención se asoció con mayor pérdida de peso, con una menor resistencia a la insulina y niveles mayores de insulina posprandial. Los autores aconsejan revisar rutinariamente a todas las personas sometidas a cirugía metabólica a los dos años de la intervención para identificar a los pacientes con mayor riesgo de hipoglucemia.

Por su parte, la Dra. Furtado habló de las consecuencias nutricionales para los pacientes sometidos a cirugía metabólica y señaló que la deficiencia de hierro es la más común de las alteraciones que aparecen en estos pacientes, de tal manera que la mitad de las personas sometidas a *bypass* gástrico presenta anemia a los 20 años de la intervención. El déficit de vitamina B₁₂ es el segundo déficit más frecuente, por lo que la Dra. Furtado recomienda vigilar los niveles de ácido metilmalónico en las personas sometidas a cirugía metabólica. Igualmente se debe considerar y monitorizar en estos pacientes la posible deficiencia de tiamina (aunque la frecuencia de su déficit es menor que los anteriores, puede dar lugar a graves secuelas neurológicas), cobre (produce déficit neurológico como ataxia, neuropatía periférica, etc.), cambios en el metabolismo del calcio y déficit de vitaminas liposolubles: A, D, E y K (tabla 2).

La cirugía metabólica puede corregir de manera rápida la obesidad y la resistencia a la insulina, pero aunque sin duda

Tabla 2: Deficiencias en minerales y vitaminas después de la cirugía bariátrica

- *Bypass* gástrico
 - Déficit de hierro, vitamina B₁₂ y vitamina D
 - Cambios en el metabolismo del calcio
- Derivación biliopancreática con cruce duodenal
 - Déficit de vitaminas liposolubles, déficit de proteínas y otros micronutrientes
 - Alteraciones en el metabolismo del calcio
- Banda gástrica ajustable
 - Déficit de folatos
 - Cambios en telopeptidos
- Gastrectomía en banda
 - Déficit de hierro y vitamina B₁₂
 - Déficit de vitamina D y calcio

El déficit de tiamina es frecuente en todas las personas sometidas a cirugía bariátrica y con vómitos frecuentes

la morbimortalidad perioperatoria ha descendido notablemente en la última década, no conocemos bien las complicaciones y secuelas que pueden surgir de las alteraciones de la anatomía y fisiopatología gástrica. Si a esto añadimos que, a pesar de los indudables cambios en el peso y en los niveles de glucosa, todavía desconocemos la influencia de estos procedimientos en los resultados cardiovasculares, estoy con alguno de los intervinientes que señalaron que debemos ser prudentes y tener más información sobre los efectos a largo plazo, antes de que estas técnicas se extiendan, como algunos proponen, a personas con diabetes y un IMC inferior a 30-35 kg/m².

DIABETES EN EL ANCIANO

El segundo tema del que quiero hablar en este comentario es el del manejo de la diabetes en el anciano, un tema muy de actualidad y con gran importancia en nuestra labor diaria.

La definición de «anciano» varía según los estudios consultados. Algunos definen la población de edad avanzada como aquella con edad igual o superior a los 60 años, mientras que es frecuente que las guías de práctica clínica clasifiquen como «ancianos» a las personas mayores de 65 años. Aunque no existe una definición uniforme, en general se acepta el término «anciano» como un concepto que refleja un continuo de edad que se inicia en algún momen-

to después de los 60 años y se caracteriza por una fragilidad lenta y progresiva que continua hasta el final de la vida.

En la reunión de la ADA se analizó este tema en una mesa titulada «El crecimiento de la diabetes en la población anciana. Desafíos y posibilidades».

Abrió la sesión el Dr. Darius Lakdawalla, director de investigación del Centro Schaeffer de Políticas en Salud y Economía, que habló del aumento de la población anciana que padecería diabetes en los próximos años, lo que conllevaría a un considerable incremento de gastos para el sistema sanitario.

A continuación intervino el Dr. Philip Levin, que describió los múltiples desafíos a los que nos enfrentamos los médicos para tomar decisiones en el tratamiento de las personas de edad avanzada. Habló de los ensayos recientemente publicados sobre control glucémico (ACCORD [Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes], ADVANCE [Action in Diabetes to Prevent Vascular Disease] y VADT [Veterans Administration Diabetes Trial]), que incluyeron a muchas personas mayores (media de edad 60 años) y que demostraron que las estrategias intensivas para reducir la glucemia no mejoran la salud cardiovascular ni la mortalidad, e incluso pueden empeorar la supervivencia. Asimismo, hizo un repaso a la asociación del control intensivo con mayores tasas de hipoglucemia, que puede conllevar diversos efectos secundarios en los pacientes de edad: caídas, fracturas, arritmias cardíacas y posiblemente deterioro cognitivo. Frente a estos hechos, expuso que, por el contrario, un control menos estricto de la glucemia también puede ser peligroso, dar lugar a neuropatía diabética, aumento de las caídas, incremento de la susceptibilidad a infecciones y déficits cognitivos. Concluyó diciendo que hoy en día no disponemos de suficientes evidencias para marcar el objetivo de control glucémico que optimice los beneficios y minimice los riesgos en las personas con diabetes y edad avanzada.

Como reflejo de esta incertidumbre, podemos observar que distintas asociaciones marcan objetivos de control glucémico diferentes. Así, la Administración de Veteranos de Estados Unidos recomienda valores de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) del 7-9% dependiendo de las condiciones del paciente; la Sociedad Americana de Geriátria apoya un objetivo de HbA_{1c} < 8% y la ADA sugiere valores < 7% en la mayoría de los adultos con diabetes.

En este sentido, el Dr. Levin presentó el trabajo recientemente publicado por Huang et al. (Diabetes Care 2011;34:1329-36), en el que se investigó el rango de niveles de glucemia que se correlacionaban con las tasas más bajas de mortalidad y complicaciones entre los adultos ma-

yoeres con diabetes. El análisis incluyó a más de 71.000 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y con una edad superior a 60 años. La curva de mortalidad encontrada tenía forma de U, y era menor el riesgo de muerte comparado con $HbA_{1c} < 6\%$, para los niveles de HbA_{1c} entre el 6 y el 9% y mayor para los niveles de $HbA_{1c} \geq 11\%$. El riesgo de cualquier punto final (complicación o mortalidad) fue significativamente superior, con niveles $\geq 8\%$, lo que estaría en consonancia con las recomendaciones de la Sociedad Americana de Geriátria en cuanto al nivel objetivo que se tiene que alcanzar en personas mayores con diabetes. Sin embargo, no debemos perder de vista que los resultados de este análisis se basan en datos observacionales que no tienen en cuenta las decisiones individuales tomadas con respecto a los objetivos glucémicos y el tipo de estrategia utilizados para lograr dichos objetivos.

En esta misma mesa intervino la Dra. Caroline Blaum, de la Universidad de Michigan, que habló sobre la complejidad

del manejo de la diabetes en las personas de edad avanzada, ya que en ellas ésta se asocia a múltiples comorbilidades. A este respecto presentó datos del Health and Retirement Study en personas mayores de 50 años, donde queda patente la alta prevalencia de la asociación entre diabetes y alteraciones geriátricas, tales como deterioro cognitivo, caídas, incontinencia urinaria, mareos y trastornos visuales, que son más frecuentes en las personas con diabetes aunque curiosamente a medida que aumenta la edad la fuerza de la asociación disminuye, seguramente por que los efectos generales del envejecimiento y el impacto de otras enfermedades que reduce la diferencia entre grupos (tabla 3). La Dra. Blaum subrayó la necesidad de monitorizar a todas las personas con diabetes por la posibilidad de desarrollo de patología geriátrica en edades más tempranas.

Para finalizar, la Dra. Blaum trató de responder a la pregunta de si el control de la diabetes puede prevenir las alteraciones geriátricas y la discapacidad. Su contestación fue

Tabla 3: Prevalencia e incidencia de condiciones geriátricas según la edad y presencia o no de diabetes (Cigolle CT, et al. J Gen Intern Med 2010;26:272-9)

	Porcentaje ponderado ^a							
	Edad (años)							
	51-60 (n = 5.150)		61-70 (n = 6.617)		71-80 (n = 4.435)		> 80 (n = 2.706)	
	Prevalencia ^b	Incidencia ^c	Prevalencia ^b	Incidencia ^c	Prevalencia ^b	Incidencia ^c	Prevalencia ^b	Incidencia ^c
Deficiencia cognitiva								
Con diabetes	2,8	1,3	3,9	2,4	5,0	4,9	16,1	9,9
Sin diabetes	1,1	0,9	1,1	0,8	3,9	2,8	14,6	9,0
Valor p	0,002	0,37	< 0,001	< 0,001	0,19	0,008	0,55	0,67
Caídas								
Con diabetes	-	-	18,4 ^d	15,4 ^d	21,2	15,1	29,8	23,2
Sin diabetes	-	-	11,9 ^d	7,9 ^d	14,1	12,5	24,2	22,8
Valor p	-	-	< 0,001 ^d	< 0,001 ^d	< 0,001	0,08	0,03	0,63
Incontinencia								
Con diabetes	6,2	3,5	8,4	6,7	12,5	6,7	19,5	12,9
Sin diabetes	2,7	1,9	5,2	3,8	8,5	6,1	16,9	11,7
Valor p	< 0,001	0,02	< 0,001	< 0,001	0,001	0,43	0,24	0,63
Deficiencia visual								
Con diabetes	7,3	4,4	8,8	4,4	11,9	6,0	18,9	9,1
Sin diabetes	2,8	1,7	3,0	2,0	5,0	3,6	14,2	7,9
Valor p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,007	0,03	0,44

^aLos porcentajes ponderados se calcularon usando el peso de los sujetos participantes en el estudio Health and Retirement Study (HRS), ajustándolos por probabilidad diferencial de la selección de la muestra y falta de respuesta diferencial.

Valor p del test χ^2 para la asociación entre la variable indicada y el estado de diabetes.

^bPrevalencia (2004) de la enfermedad geriátrica indicada entre los participantes con diabetes y sin diabetes.

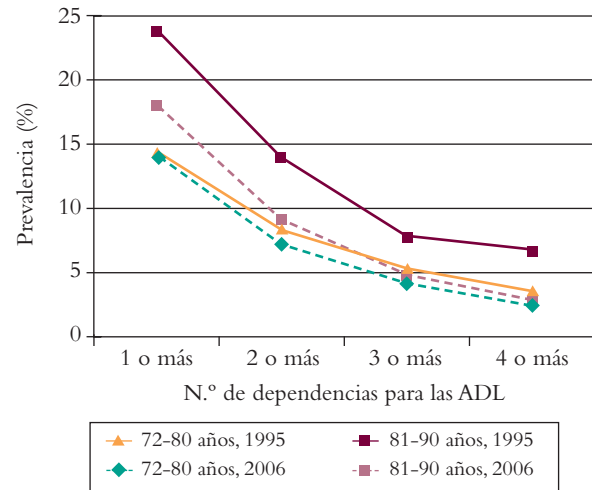
^cIncidencia acumulada de dos años (2004-2006) de la enfermedad geriátrica indicada entre los participantes con diabetes y sin diabetes.

^dLa incidencia y prevalencia de las caídas se determinaron en adultos de entre 65 y 70 años (n = 3.953).

que, aunque la respuesta directa a esta pregunta no se conoce, existen datos observacionales que podemos analizar. Así expuso que en comparación con el año 1995, en el año 2006 han crecido en Estados Unidos las condiciones comórbidas entre los adultos mayores con diabetes (70 años y más), aunque esto pudiera ser debido al aumento de la detección de las mismas por una mejora en las actividades sanitarias. Sin embargo, las tasas de prevalencia de discapacidad definida según la actividad diaria no habían descendido entre 1995 y 2006 en las personas con diabetes y edades entre 71 y 80 años, mientras que sí lo habían hecho en las personas sin diabetes, lo que sugiere que el manejo de la glucemia no necesariamente parece tener un efecto beneficioso sobre las tasas de discapacidad (figura 1).

Entre las conclusiones por enfatizar de lo escuchado en esta mesa y dada la gran complejidad que supone el tratamiento de la hiperglucemia en las personas mayores debido a la propia enfermedad y a su asociación con una mayor discapacidad y mayores alteraciones funcionales (incluso en adultos no mayores de 50 años), destacaría la importancia de marcar un objetivo de control que mantenga un cuidadoso equilibrio entre los riesgos y beneficios de la terapia, como

Figura 1: Prevalencia de dependencia para las actividades de la vida diaria (ADL) en ancianos con diabetes. Comparación entre 1995 y 2006



sería un objetivo de $HbA_{1c} < 8\%$, junto con la importancia de la individualización del tratamiento y el manejo integral de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Adams TD, Gress RE, Smith SC, Halverson RC, Simper SC, Rosamond WD, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2007;357:753-61.
- Cigolle CT, Lee PG, Langa KM, Lee YY, Tian Z, Blaum CS. Geriatric conditions develop in middle-aged adults with diabetes. *J Gen Intern Med* 2010;26:272-9.
- Heber D, Greenway FL, Kaplan LM, Livingston E, Salvador J, Still Ch. endocrine and nutritional management of the post-bariatric surgery patient: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:4823-43.
- Huang ES, Liu JY, Moffet HH, Johm PM, Karter AJ. Glycemic control, complications, and death in older diabetic patients. *Diabetes Care* 2011;34:1329-36.
- Maciejewski ML, Livingston EH, Smith VA, Kavee AL, Kahwati LC, Henderson WG, et al. Survival among high-risk patients after bariatric surgery. *JAMA* 2011;305:2419-26.
- National Guideline Clearinghouse. Guideline for the care of the older adult with diabetes. Boston (MA): Joslin Diabetes Center; 2007. Disponible en: <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=11373>.
- Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007;357: 741-52.
- Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA, et al.; American Diabetes Association, American College of Cardiology Foundation, American Heart Association. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care* 2009;32:187-92.
- Vidal J, Blanco J, Jiménez A, Flores L. Indicaciones de la cirugía bariátrica en sujetos con diabetes mellitus tipo 2. *Avances en Diabetología* 2010; 6:167-72.

American Diabetes Association 2011 (2)

Francisco Javier García Soidán

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

Durante los días 24-28 de junio del año 2011 tuvo lugar en la ciudad estadounidense de San Diego (California) la 71.^a edición del congreso de la American Diabetes Association (ADA), una de las citas más importantes a nivel mundial en torno a los aspectos científicos relativos a la diabetes mellitus. Esta edición contó con una asistencia de aproximadamente 17.500 profesionales, entre los que tuve la fortuna de formar parte.

Entre la multitud de conferencias, simposios y comunicaciones que se presentaron, he elegido para comentar tres aspectos que, me parece, tienen una especial relevancia en el manejo de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 por los médicos que trabajamos en atención primaria, como son la importancia y prevención de las hipoglucemias, el papel de las incretinas en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y el conocimiento de los datos más recientes en relación con las nuevas terapias para el tratamiento de la diabetes.

IMPORTANCIA Y PREVENCIÓN DE LAS HIPOGLUCEMIAS EN PACIENTES CON DIABETES

En un ensayo clínico presentado durante el congreso en el que se comparaban dos estrategias para prevenir el desarrollo de hipoglucemias durante la práctica de ejercicio físico en pacientes con diabetes tratados con una pauta de insulina bolo-basal, se observó que con la administración por vía oral de una solución con 30 g de sacarosa inmediatamente antes del comienzo del ejercicio tan sólo un 9% de los pacientes presentaba alguna hipoglucemia tras realizar una sesión de 60 minutos de ejercicio moderado, mientras que los que ingerían una bebida sin azúcares desarrollaban hipoglucemias hasta en un 64% de los casos. Por lo tanto, se concluye que la ingesta de una bebida con 30 g de azúcar previa a la realización de ejercicio de intensidad moderada previene el desarrollo de la mayor parte de las hipoglucemias en pacientes tratados con una pauta de insulina bolo-basal.

En otro muy interesante estudio de casos y controles con datos obtenidos a partir de una base de datos que incluía 11.375 casos de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en servicios de urgencias por hipoglucemia, y 68.247 controles también con diabetes pero sin hipoglucemia, se analizó mediante modelos de regresión logística la contribución del tratamiento farmacológico recibido y la presencia de comorbilidades como factores de riesgo en el desarrollo de hipoglucemia. Como era de esperar, los pacientes que recibían tratamiento con insulina y secretagogos (sulfonilureas y glinidas) presentaban mayor riesgo de sufrir hipoglucemias, al igual que aquellos que mostraban complicaciones, hipotiroidismo o hepatopatía, pero también aumentaba el riesgo de hipoglucemia con el uso de otros fármacos de uso común como son las benzodiazepinas, fibratos o antiinflamatorios no esteroideos (tabla 1). Por lo tanto, los autores concluyen que para reducir el desarrollo de hipoglucemias es importante considerar el uso de los fármacos hipoglucemiantes, pero también de otros fármacos y de la presencia de complicaciones y comorbilidades.

PAPEL DE LAS INCRETINAS EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Durante el congreso de la ADA se presentaron los datos de la extensión hasta las 84 semanas del estudio Diabetes Therapy Utilization: Researching Changes in A1C, Weight and Other Factors Through Intervention With Exenatide Once Weekly (DURATION-3), en el que se pudo observar una mejoría sostenida en el tiempo del control glucémico y del peso con una dosis de exenatida semanal en comparación con insulina glargina (tabla 2), al igual que había ocurrido a las 26 semanas¹. La incidencia de hipoglucemias, dentro del subgrupo de pacientes que además recibía metformina y sulfonilurea, fue del 24% en los tratados con exenatida semanal frente al 54% de los tratados con glargina. Sin embargo, los pacientes tratados con exenatida presentaron una mayor frecuencia de efectos secundarios gastrointestinales (diarrea,

Tabla 1: Riesgo de hipoglucemia en la diabetes mellitus según el tratamiento y las comorbilidades

	Riesgo relativo	Intervalo de confianza del 95%
Hombre frente a mujer	0,83	0,80-0,87
Tratamientos hipoglucemiantes		
Insulina (monoterapia)	2,28	2,01-2,59
Sulfonilurea (monoterapia)	1,16	1,06-1,26
Glinida (monoterapia)	1,40	1,02-1,93
Metformina (monoterapia)	0,77	0,72-0,83
Glitazona (monoterapia)	0,87	0,78-0,96
iDPP-4 (monoterapia)	0,89	0,68-1,18
Otros tratamientos		
Fibratos	1,12	1,03-1,21
AINE	1,14	1,06-1,22
Warfarina	1,34	1,18-1,54
Benzodiacepinas	1,46	1,35-1,58
Fluorquinolonas	2,11	1,92-2,33
Trimetoprima	2,24	1,92-2,61
Enfermedades concomitantes		
Enfermedad macrovascular	1,78	1,68-1,89
Enfermedad microvascular	2,80	2,64-2,97
Hipotiroidismo	1,31	1,20-1,43
Hepatopatía	1,54	1,29-1,82

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; iDPP-4: inhibidor de la dipeptidil dipeptidasa 4.

Tabla 2: Exenatida semanal frente a insulina glargina en la diabetes mellitus tipo 2 (84 semanas)

	Exenatida semanal	Insulina glargina	p
Hemoglobina glucosilada (%)			
Cambio respecto al inicio	-1,2	-1,0	0,029
Valor final	7,1	7,3	0,029
< 7,0%	45%	37%	0,084
≤ 6,5%	31%	20%	0,009
Cambio en peso	-2,1	+2,4	< 0,001

náuseas y vómitos) y de reacción cutánea en el lugar de inyección.

En otro interesante estudio acerca de la eficacia de sitagliptina en triple terapia, se incluyó a 313 pacientes con un mal control metabólico (hemoglobina glucosilada [HbA_{1c}] media

del 8,7%), tratados con metformina (> 1.500 mg/día) y pioglitazona (≥ 30 mg/día), los cuales fueron aleatorizados para recibir sitagliptina (100 mg/día) o placebo durante 26 semanas. Al final del estudio el grupo tratado con sitagliptina obtuvo un descenso de HbA_{1c} del -0,7% (*p* < 0,001), glucosa en ayunas de -17,5 mg/dl (*p* < 0,001) y glucemia posprandial de -40mg/dl (*p* < 0,001). La incidencia de hipoglucemias sintomáticas fue del 4,5% en el grupo sitagliptina y del 3,8% en el grupo placebo. En ambos grupos se observó una ganancia de peso media de 1,2 kg. El estudio concluye diciendo que la sitagliptina presenta una eficacia similar en triple terapia junto con la metformina y la pioglitazona a la observada en su utilización en monoterapia o en adición a la metformina.

En relación con el nuevo inhibidor de la dipeptidil dipeptidasa 4, linagliptina, se presentó un trabajo acerca de su eficacia y seguridad en pacientes con insuficiencia renal grave. Se incluyó a 133 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con un filtrado glomerular < 30 ml/min, ya tratados con otros fármacos hipoglucemiantes y mal control metabólico (HbA_{1c} media del 8,2%), los cuales fueron aleatorizados para recibir 5 mg/día de linagliptina o placebo durante 12 semanas. La edad media de los pacientes fue de 64 años (el 96% tenía una duración de la diabetes mayor de cinco años) y con un filtrado glomerular medio de 23,5 ml/min. Al cabo de las 12 semanas los pacientes que habían recibido linagliptina presentaban una reducción de la HbA_{1c} de -0,6% con respecto a los que habían recibido placebo, sin que se produjese un deterioro de la función renal. Por lo tanto, se concluye que, como era de esperar, la linagliptina es eficaz y segura en pacientes con insuficiencia renal debido a que es un fármaco cuya excreción se realiza principalmente por la bilis y el intestino, y tan sólo presenta una excreción renal del 5%.

NUEVAS TERAPIAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES

En el momento actual existen aproximadamente 100 nuevas moléculas en estudio y desarrollo con un interés potencial para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Durante el congreso de la ADA se han presentado estudios con los resultados de ensayos clínicos en distintas fases de desarrollo con varias de estas sustancias que intentaré resumir a continuación.

Los inhibidores de los cotransportadores de sodio-glucosa (SGLT) son el grupo de fármacos con un mayor grado de desarrollo en la actualidad. Existen dos tipos de cotransportadores, los SGLT-1, que se encuentran sobre todo en el intestino e inhiben el transporte de glucosa en el tubo digestivo, y los SGLT-2, que se hallan sobre todo en los riñones y son los responsables de la reabsorción de glucosa a la altura del túbulo proximal.

En cuanto a los inhibidores de SGLT-1, tan sólo existe un compuesto en fase de desarrollo 1, el DSP-32325, del que aún no se conocen datos clínicos. Sin embargo, existen varios compuestos capaces de inhibir el SGLT-2, que promueven la eliminación de glucosa a través de la orina, con la consiguiente reducción de la glucemia plasmática. Entre estos fármacos hay tres de ellos en fase 3 de desarrollo clínico, que son dapagliflozina, canagliflozina y BI-10773. Estos productos tienen un efecto favorable sobre el control glucémico medible en el descenso de HbA_{1c} que producen, que además se acompaña de moderadas pérdidas de peso.

En dos ensayos clínicos se comparó la dapagliflozina con la metformina en monoterapia (2.000 mg) y con la combinación de ambas. En el primer ensayo se utilizó la dapagliflozina en dosis de 5 mg y en el segundo en dosis de 10 mg, en dosis única diaria en ambos casos. El objetivo del estudio era medir la reducción de HbA_{1c}, glucemia basal y el peso. El tratamiento combinado resultó ser más efectivo que cualquiera de los fármacos en monoterapia (tabla 3). Como contrapartida, los pacientes tratados con dapagliflozina presentaron un incremento en la incidencia de infecciones genitales y urinarias.

Otra alternativa terapéutica en la que se está trabajando actualmente la componen los moduladores selectivos de los receptores del proliferador activado del peroxisoma. Se trata de moléculas que poseen los efectos beneficiosos de las glitazonas, como son la mejoría del control glucémico y lipídico, pero que carecen de sus efectos negativos, como son el aumento del peso, retención hídrica o riesgo de fracturas. Por ahora los ensayos en marcha se encuentran en fases iniciales, por lo que todavía no se dispone de resultados de eficacia clínica.

Otra nueva clase de fármacos son las proteínas G acopladas a receptores (GPR), de las que existen aproximadamente 850 variantes. Entre ellas destaca la GPR-40, ya que se expresa fundamentalmente en las células β y en las células enteroendocrinas intestinales, interfiriendo en la secreción de insulina inducida por los ácidos grasos libres. Un agonista de la GPR-40, denominado TAK-875, se estudió en un ensayo clínico en fase 1 con 59 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 durante dos semanas. Produjo un descenso de la glucemia basal y posprandial, sin presentar efectos adversos ni hipoglucemias.

Otro fármaco de la misma familia, denominado PSN-821, es un agonista de la GPR-119, con efecto tanto en la secreción de la insulina como en la del péptido similar al glucagón tipo 1. En un ensayo clínico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con PSN-821 en monoterapia y en combinación con metformina durante dos semanas, se consiguió una reducción de la glucemia tanto en ayunas como posprandial, así como pérdida de peso, y además fue bien tolerado. Por lo tanto, parece que los agonistas de la GPR constituyen una nueva clase de fármacos secretagogos, con un mecanismo de acción dependiente de glucosa, prometedores para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Por último, cabe hacer una breve reseña acerca de los activadores de la glucocinasa, fármacos capaces de reducir los niveles de glucosa plasmática a través de un aumento en la secreción de insulina y también mediante una reducción de la glucogénesis hepática. El LY-2599506 es un activador de la glucocinasa que se ensayó en pacientes voluntarios sanos y con diabetes mellitus tipo 2 por vía oral y que produjo una reducción en los niveles de glucemia en ayunas y posprandial con una buena tolerancia.

Tabla 3: Estudios comparativos entre metformina, dapagliflozina y su combinación

Cambio desde el inicio	Estudio 1 (n = 598)			Estudio 2 (n = 368)		
	Metformina ^a	Dapagliflozina (5 mg)	Metformina + dapagliflozina (5 mg)	Metformina	Dapagliflozina (10 mg)	Metformina + dapagliflozina (10 mg)
Hemoglobina glucosilada (%)	-1,35	-1,19	-2,05 ^b	-1,44	-1,45	-1,98 ^b
Glucemia basal (mg/dl)	-33,6	-42,0	-61,0 ^b	-34,8	-46,4 ^c	-60,4 ^b
Peso (kg)	-1,29	-2,61	-2,66	-1,36	-2,73 ^c	-3,33

^a 2.000 mg de metformina. ^b p < 0,0001 frente a monoterapia. ^c p < 0,002 frente a metformina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, Northrup J, Cao D, Taylor K, et al. Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated

to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomised trial. Lancet 2010;375:2234-43.

Sanofi Diabetes Satellite Symposium European Association for the Study of Diabetes 2011 (Lisboa)

Jorge Navarro Pérez

Médico de familia. Miembro de grupos de trabajo de la SEMFYC, SVMFYC y RedGDPS

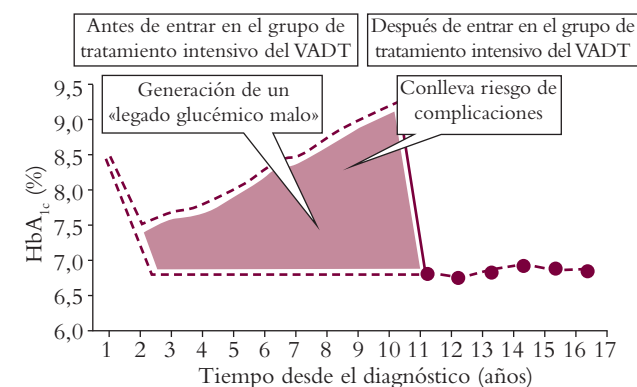
Bajo el título «Un paso hacia la individualización de la atención para conseguir un control glucémico temprano y sostenido» el Simposio Satélite de Sanofi ha reunido a destacados expertos en diabetes para analizar las mejores estrategias de insulinización a través de nuevos datos sobre eficacia y seguridad en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

INSULINIZACIÓN TEMPRANA

Necesidad de un diagnóstico e intervención tempranos en personas con diabetes. S. del Prato. University of Pisa. Italia

La diabetes es una enfermedad progresiva frecuentemente asociada con complicaciones cardiovasculares, donde un diagnóstico y una intervención más agresiva tienen un potencial de mejora en la atención a las personas con diabetes. Los datos del UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) de seguimiento a 10 años tras finalizar el estudio muestran la eficacia de un temprano e intensivo control glucémico (predominantemente con insulina) en la prevención de complicaciones vasculares. En personas jóvenes, con poca duración de la enfermedad o que estén libres aún de complicaciones, el control glucémico debería ser más estricto (figura 1). Asimismo, las estrategias terapéuticas deben ser comprensivas e individualizarse con la finalidad de vencer la inercia terapéutica¹. Estas intervenciones,

Figura 1: Legado glucémico estimado de pacientes reclutados en el VADT (Veteran Affairs Diabetes Trial)



HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada.

tras los datos del STENO-2, deben ser además multifactoriales, con el fin de prevenir la morbilidad cardiovascular.

Beneficios potenciales de la insulinización temprana.

H. Yki-Järvinen. University of Helsinki. Finlandia

La insulinización temprana disminuye las complicaciones micro y macrovasculares, además de reducir ganancia de peso y requerimientos de insulina al mejorar la función beta-celular². Los algoritmos de titulación hacen fácil su uso, lo que permite un potencial de mejora del control glucémico, sobre el que existe consenso en cifrar en una hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) cercana al 7,0%. La insulinización temprana tiene el potencial de mejorar el control glucémico, reduciendo las complicaciones cardiovasculares y mejorando la función beta-celular. El seguimiento del estudio UKPDS sugiere que una intervención temprana e intensiva en los pacientes recién diagnosticados garantiza una mejor evolución de la enfermedad («efecto legado»).

El estudio ORIGIN. H.C. Gerstein. McMaster University. Canadá

Con el estudio ORIGIN (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention) se busca analizar el efecto del tratamiento con insulina glargina en población con diabetes reciente o prediabetes (glucemia basal alterada o intolerancia a la glucosa) sobre las complicaciones cardiovasculares. El estudio incluye a 13.140 pacientes y un diseño factorial 2 × 2 con omacor (glargina + omacor frente a glargina + placebo; omacor en doble ciego y glargina en abierto). El objetivo principal del estudio es la prevención de episodios cardiovasculares (muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ictus, revascularización o ingresos hospitalarios); los secundarios, la prevención de nuevos casos de diabetes y de complicaciones micro y macrovasculares por separado, incluidas todas las causas de muerte. La población incluida (definida como de alto riesgo) tiene 63,6 años de media, un índice de masa corporal medio de 29,8 y una HbA_{1c} media del 6,5%. Hay un 12% de fumadores, un 86% con hipertensión arterial, un 70% con dislipidemia y un 66% con enfermedad cardiovascular. Los resultados se publicarán en 2012.

AGONISTAS DEL RECEPTOR DEL PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN TIPO 1

Eficacia de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1. *L.L. Baggio. Mount Sinai Hospital. Toronto. Canadá*

La hormona incretina péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) no sólo regula la secreción de insulina (reduciendo la glucemia en ayunas y posprandial) enlenteciendo el vaciado gástrico (reducción de peso), sino que además ejerce efectos en el sistema cardiovascular (presión arterial, función vascular, función y estructura cardíaca, perfil lipídico...), en personas con y sin diabetes. Aunque se desconocen los mecanismos precisos por los que los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1R) actúan positivamente en el sistema cardiovascular, la evidencia experimental acumulada sugiere que tales efectos pueden estar mediados tanto por efectos directos en el corazón y el sistema vascular como por la reducción del peso corporal y las mejoras del control glucémico y lipídico. Datos con lixisenatida³.

El programa GetGoal. *M.C. Riddle. Oregon Health & Science University. Portland. Estados Unidos*

El programa GetGoal (Lograr el Objetivo) comprende una serie de 10 estudios en fase III para evaluar el agonista GLP-1R lixisenatida, de administración única diaria: GetGoal-Mono (monoterapia en pacientes naïfs), GetGoal-M y GetGoal-F1 (añadido a metformina), GetGoal-S (añadido a sulfoniurea), GetGoal-P (añadido a pioglitazona), GetGoal-X (frente a exenatida), GetGoal-L-Asia y GetGoal-L (añadido a insulina basal), GetGoal Mono Japan (estudio abierto de seguridad) y GetGoal-M Asia. En total, más de 4.000 pacientes de 49 países

(tabla 1). Los resultados se publicarán muy pronto. Más información en <http://www.clinicaltrials.gov>.

Personalizando el tratamiento con insulina basal y agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1. *J. Rosenstock. University of Texas. Dallas. Estados Unidos*

La DM2 es una enfermedad heterogénea, y diferencias fenotípicas, genotípicas o fisiopatológicas pueden afectar a la respuesta al tratamiento. El potencial de mejora que supone individualizar el tratamiento implica considerar no sólo los niveles de HbA_{1c}, sino también otros factores tales como la edad, peso, sexo, etnia, complicaciones y duración de la enfermedad. Rosenstock propone el modelo «N of 1 trial», donde eficacia y seguridad de los fármacos se combinan con consideraciones y preferencias de los pacientes, de manera que se logra asociar al final el mínimo riesgo con el máximo beneficio para cada paciente⁴.

El documento de consenso American Diabetes Association/ European Association for the Study of Diabetes (2009) recomienda, tras cambios en estilo de vida y fármacos orales, introducir insulina basal o agonistas de GLP-1. Rosenstock enfatiza los beneficios de una combinación entre insulina basal y agonista de GLP-1, que cuenta con diversos ensayos clínicos en marcha (glargina + exenatida, detemir + liraglutida o glargina + lixisenatida).

DIABETES Y CÁNCER

La DM2 se asocia al cáncer a través de la hiperinsulinemia y la presencia de resistencia a la insulina. Nuevos datos de estudios *in vitro* y *ex vivo*, estudios de mitogenicidad, metabolitos y carcinogenicidad en modelos animales (R. Perfetti, Sanofi Pa-

Tabla 1: El Programa *GetGoal* de Lixisenatide da cobertura a diversos paradigmas terapéuticos de la diabetes mellitus tipo 2

Estudio	Objetivos	N.º de pacientes	N.º identificación ensayo clínico
GetGoal-Mono	Eficacia y seguridad en monoterapia. Incremento en uno o dos pasos	360	00688701
GetGoal-M	Eficacia y seguridad en combinación con metformina (administración del fármaco por la mañana o por la noche)	680	00712673
GetGoal-F1	Eficacia y seguridad en combinación con metformina (incremento de la dosis en uno o dos pasos)	450	00763451
GetGoal-S	Eficacia y seguridad en combinación con sulfonilureas (con o sin metformina)	855	00713830
GetGoal-P	Eficacia y seguridad en combinación con pioglitazona (con o sin metformina)	450	00763815
GetGoal-X	Eficacia y seguridad en comparación con exenatide (con o sin metformina)	600	00707031
GetGoal-L	Eficacia y seguridad en comparación con insulina basal (con o sin metformina)	450	00715624
GetGoal-L Asia	Eficacia y seguridad en comparación con insulina basal (con o sin sulfonilureas)	300	00866658
GetGoal-Mono Japón	Eficacia y seguridad en monoterapia en pacientes asiáticos (incremento de la dosis en uno o dos pasos)	66	00905255
GetGoal-M-Asia (proyecto en marcha)	Eficacia y seguridad en combinación con metformina (con o sin sulfonilureas)	380	01169779

rís, Francia), sugieren que la insulina glargina no está asociada con un incremento de riesgo de desarrollar cáncer. Un reciente metaanálisis (P. Boyle, International Prevention Research Institute, Lyon, Francia)⁵ que se apoya en bases de datos de cinco países mostró un riesgo relativo (RR) de 0,92 (intervalo de confianza del 95%: 0,79-1,06), que al incorporar los datos de dos ensayos clínicos aleatorizados fue de 0,93 (0,83-1,07) y al añadir un estudio de casos control fue de 0,95 (0,84-1,07). Se considera el estudio alemán como un «estudio fantasma», un sesgo cuyos datos incrementaban el RR a 1,04 (0,81-1,33).

EL AUTOANÁLISIS

Los beneficios de una estrategia basal-plus/bolo

L. C. Deeb Florida State University, Tallahassee, Estados Unidos

Un control glucémico eficaz es aquel que minimiza hipoglucemia e hiperglucemia y reduce el riesgo de complicaciones. El patrón de oro en personas con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es la adición de insulina prandial a la basal, que se recomienda en pacientes con DM2 cuando el tratamiento insulínico necesita ser adaptado o intensificado. Una opción atractiva en la estrategia basal-bolo para DM1 es la combinación de análogos de insulina glargina (basal) y glulisina (prandial), mejorando el control glucémico posprandial. En la DM2, la combinación glargina + glulisina en basal-plus (estudios LEONOR y OPAL) y basal-bolo (estudio GINGER) es eficaz, sobre todo en comparación con insulinas premezcladas.

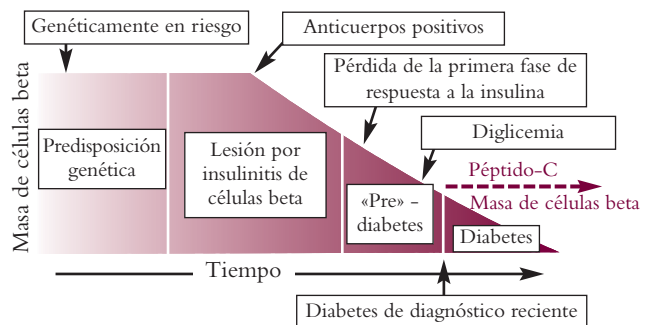
Autoanálisis y autotitulación. S.K. Garg University of Colorado Denver, Aurora, Estados Unidos

El autoanálisis es una herramienta estabilizadora para mejorar el autocontrol de la diabetes, y es parte integral de la estrategia terapéutica. Existe una correlación significativa entre el

número de automediciones diarias y el descenso de los niveles de HbA_{1c}, tanto en pacientes con DM1 como con DM2. La autotitulación de la dosis de insulina basada en el autoanálisis puede conducir a mejorar significativamente el control glucémico, como muestra el estudio AT. LANTUS (A Trial Comparing Lantus Algorithms to Achieve Normal Blood Glucose Targets in Subjects With Uncontrolled Blood Sugar With Type 2 Diabetes Mellitus). Las nuevas tecnologías en los medidores de glucemia capilar (como el BGStar[®] y el iBGStar[®]) introducen nuevas oportunidades en el manejo de la diabetes, y eliminan interferencias de hematocrito y químicas y permiten ser *interface* de ordenadores, iPhone, iPad e iPod. También la monitorización continua de glucosa ofrece nuevas perspectivas para mejorar el control de la DM2⁶.

El simposio finaliza señalando las líneas de investigación futuras que permitan preservar la función beta-celular en pacientes con DM1 (J.S. Skyles, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Estados Unidos): una terapia combinada que incluya tratamiento antiinflamatorio (antiinterleucina, antifactor de necrosis tumoral) y terapia de inmunomodulación (antiCD), seguida de terapia antigénica específica, estimulación de inmunidad protectora y estimulación de células beta (GLP-1)⁷ (figura 2).

Figura 2: Potenciales dianas terapéuticas en la DM1



Skyler JS, Ricordi C. Diabetes 2011;60:1-8.

BIBLIOGRAFÍA

1. Del Prato S, LaSalle J, Mattheai S, Bailey CJ. Tailoring treatment to be individual in type 2 diabetes practical guidance from the Global Partnership for Effective Diabetes Management. *Int J Clin Pract* 2010;64:295-304.
2. Forst T, Larbing M, Hohberg C, Forst S, Diessel S, Borchert M, et al. Adding insulin glargine vs. NPH insulin to metformin results in a more efficient postprandial β -cell protection in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:437-41.
3. Huber J, et al. *Diabetes* 2011;60(Suppl 1):A968.
4. Tsapas A, Matthews DR. N of 1 trials in diabetes: making individual therapeutic decisions. *Diabetologia* 2008;51:921-5.
5. Boyle P, et al. *Diabetes* 2011;60(Suppl 1):1297.
6. Garg SK, Voelmle MK, Beatson CR, Miller HA, Crew LB, Freson BJ, et al. Use of continuous glucose monitoring in subjects with type 1 diabetes on multiple daily injections versus continuous subcutaneous insulin infusion therapy: a prospective 6-month study. *Diabetes Care* 2011;34:574-9.
7. Skyles JS, Ricordi C. Stopping Type 1 Diabetes: Attempts to prevent or cure type 1 diabetes in man. *Diabetes* 2011;60:1-8.

Diabetes y cáncer

Patxi Ezkurra Loiola

Centro de Salud de Zumaia (Gipuzkoa). Osakidetza. RedGDPS

FACTORES DE RIESGO EN DIABETES Y CÁNCER

Factores de riesgo no modificables (edad, sexo y raza/etnia) y modificables (peso, dieta, actividad física, consumo de tabaco y alcohol) subyacen en el desarrollo de cáncer y de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Es conocido que tanto el cáncer como la DM2 aumentan con la edad; en las personas mayores de 55 años suponen el 80% de los diagnósticos nuevos de cáncer y el 23,1% de los pacientes mayores de 60 años desarrollan DM2 frente al 10,7% en los adultos jóvenes. Los hombres presentan un aumento en el riesgo de padecer cáncer y DM2 en comparación con las mujeres tras ajustarse por otros factores de riesgo. Los afroamericanos tienen un mayor riesgo de mortalidad por cáncer, diabetes y obesidad si los comparamos con blancos no hispanos. La obesidad central es un marcador de resistencia a la insulina y desempeña un papel importante en la DM2. Asimismo, se relaciona con el desarrollo de los cánceres colorrectales, de mama, hígado y endometrio. Otros estudios muestran que el exceso en el consumo de tabaco y alcohol incrementa el riesgo de padecer cáncer y de empeorar las complicaciones de la DM2¹⁻⁴.

MECANISMOS FISIOLÓGICOS PARA EL DESARROLLO DE CÁNCER EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

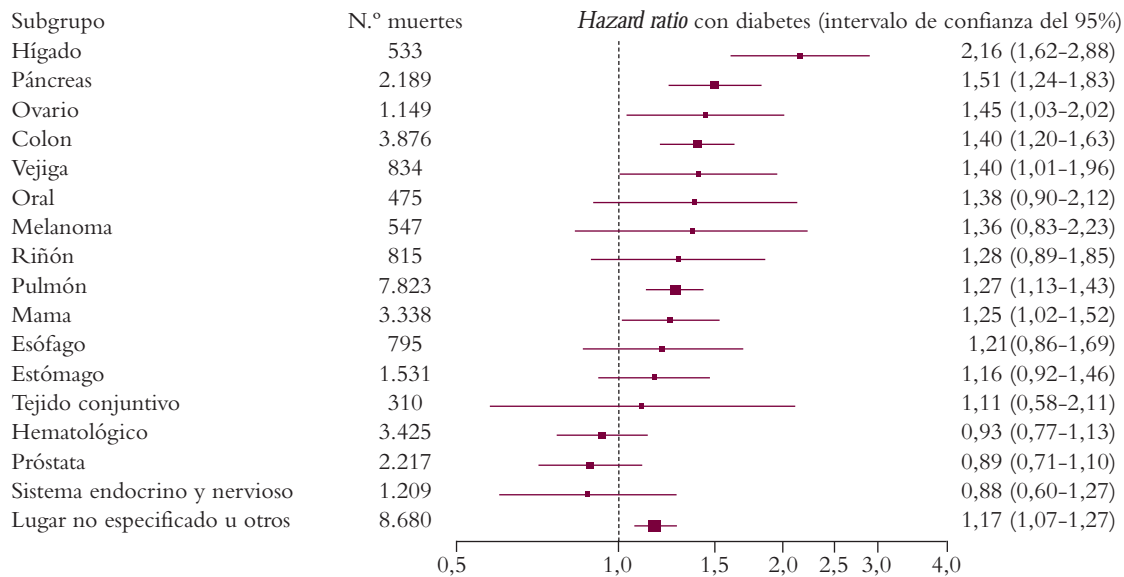
Parece que existe una conexión crítica entre la hiperglucemia, la hiperinsulinemia y la adiposidad (particularmente la central), que crea un estado de inflamación crónica de bajo grado. La insulina, conocida por sus efectos mitogénicos, está implicada en el complejo mecanismo que envuelve la carcinogénesis. La insulina y el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) tienen afinidad por los receptores de la insulina (IR) y por el receptor del IGF-1 (IGF-1R) por su similar morfología. Pero es importante reconocer que la afinidad de la insulina por el IR es 1.000 veces mayor que por el IGF-1R. Ambos (IGF-1 y IGF-1R) tienen un gran poder mitogénico y efectos antiapoptóticos, y la hiperinsulinemia que ocurre en los individuos con resistencia a la insulina puede potenciar este

efecto⁵. La hiperinsulinemia puede amplificar la vía mitogénica de la insulina en detrimento de la vía metabólica.

TIPOS DE CÁNCER RELACIONADOS CON LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Los resultados de numerosos estudios y metaanálisis^{1-4,6-8} indican que algunos cánceres se desarrollan más comúnmente en pacientes con diabetes y predominantemente en los que padecen DM2, mientras que el cáncer de próstata ocurre menos a menudo en los hombres con DM2. El riesgo relativo en los pacientes con DM2 es de dos veces o más para los cánceres de hígado, páncreas y endometrio, y es menor (1,2-1,5 veces) para los cánceres de colon y recto, mama y vejiga. Otros cánceres (por ejemplo, pulmón) no parecen estar asociados con un mayor riesgo en la DM2, y la evidencia de otros (riñón, linfoma no Hodgkin, etc.) no es concluyente. Pocos estudios se han realizado en la diabetes mellitus tipo 1. En un estudio reciente sobre las causas de muerte en los pacientes con DM2, un metaanálisis sobre 97 estudios prospectivos que incluían a 820.900 personas, tras realizar los ajustes por las variables de edad, sexo, consumo de tabaco e índice de masa corporal, se encontró un aumento de riesgo de muerte por cualquier causa de los pacientes con DM2 frente a la población normal (*hazard ratio* [HR]: 1,80 [1,71-1,90]) y de muerte por cáncer (HR: 1,25 [1,19-1,30]). Los cánceres asociados significativamente fueron colorrectal, de hígado, páncreas, ovario, pulmón, vejiga y mama⁶ (figura 1). Los dos cánceres que muestran una mayor asociación con la DM2 son el de hígado y de páncreas. Respecto al cáncer de páncreas, en un metaanálisis reciente de 35 estudios de cohortes se encontró un riesgo relativo (RR) de 1,94 (1,66-2,27). Tanto en este estudio como en otro precedente el riesgo es mayor durante los primeros años del desarrollo de la DM2 y sobre todo en el primer año, con un RR de 5,38 (3,49-8,30) frente a un RR de 1,83 (1,38-2,43) entre los 5 y 10 años del comienzo de la DM2⁷. Respecto a este tipo de cáncer, en la presentación del Dr. Edwin Gale en el congreso de la European Association for the Study of Diabetes (EASD) 2011 en Lisboa, cabe destacar que deberíamos pensar siempre en esta patología

Figura 1: Cocientes de riesgo (*hazard ratio*) para muertes por cáncer entre participantes con diabetes respecto a sin diabetes



cuando nos encontramos a personas delgadas que comienzan con DM2 sin historia familiar de diabetes mellitus (DM), pérdida de peso inexplicable en pacientes con DM2 conocida y cuando se produce una brusca o progresiva pérdida inexplicable de control metabólico de la glucosa en los pacientes con DM. No existen marcadores serológicos para la detección temprana de este cáncer y los métodos radiológicos pueden ayudarnos, pero nos provocarían un aumento importante de falsos positivos. El 0,8% de pacientes con un diagnóstico reciente de DM y mayor de 50 años desarrolla cáncer de páncreas en los tres primeros años.

METFORMINA Y EFECTOS ANTINEOPLÁSICOS

Dos estudios recientes señalan que la asociación de metformina en los tratamientos de pacientes con DM2 disminuye el cáncer de colon (RR: 0,63 [0,50-0,79]) y, por otro lado, en los pacientes en tratamiento con insulina, si se les añade metformina, presentan una menor tasa de cánceres (*odds ratio*: 0,46 [0,25-0,85])^{9,10}. Según las exposiciones de los Dres. Michael Pollak y Frédéric Bost en el reciente simposio de la EASD en Lisboa, la metformina está presente en multitud de estudios que le confieren propiedades antineoplásicas mediante la inhibición del crecimiento de los tumores a través del sistema dependiente de la kinasa activada por la 5'-adenosin monofosfato (AMPkinasa); esto se ha comprobado en los tumores de mama. La metformina deja sin vigencia el aumento de captación de F-2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa asociado a las dietas muy energéticas, bloqueando el efecto protumoral del aumento de energía en la dieta *in vivo* de los ratones. Frena el aumento de las células tumorales de cánceres de mama, ovario, pulmón y próstata en ratones inhibiendo la fosforilación oxidativa, así como el sistema

de fosforilación oxidativa mitocondrial, y aumenta la glucólisis. La combinación de dos inhibidores metabólicos afectaría fuertemente a la proliferación de las células cancerígenas y podría ofrecer nuevas consideraciones terapéuticas. La metformina actuaría disminuyendo el crecimiento del tumor a través de la inhibición del crecimiento de las células cancerígenas aboliendo la vía AMPkinasa, actuando sobre los órganos sensibles a la insulina y actuando en el entorno del tumor a través de la disminución del proceso inflamatorio inducido por la citocinas.

INSULINA Y CÁNCER

La posibilidad de un aumento de riesgo de padecer cáncer en pacientes con DM tratados con insulina glargina se ha abordado en numerosos estudios observacionales. En dos de ellos se encontró que el uso de insulina elevaba el riesgo de cáncer de mama. Estos estudios evidenciaban numerosas limitaciones en su diseño y han recibido numerosas críticas. Las distintas recomendaciones de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), la Food and Drug Administration (FDA) y la American Diabetes Association advierten de que no pueden obtenerse conclusiones de estos estudios debido a sus limitaciones. Desde el último estudio de Manuucci¹¹ et al., se han publicado dos estudios sobre uso de insulina glargina y riesgo de cáncer. El primero, realizado en Holanda por Ruiters et al.¹², en una base de datos de 2,5 millones de personas con casos incidentes de tratamiento de insulina entre 1998 y 2008 que fueron 19.337 (3.789 con glargina, 6.032 con otros análogos y 9.519 con insulina humana), de los que 878 desarrollaron cáncer. El riesgo de la insulina glargina respecto a la humana para todos los cánceres fue menor (HR: 0,75 [0,71-0,80]), pero resultó mayor para el cáncer de mama (HR: 1,58 [1,22-2,05]).

El segundo estudio realizado fue llevado a cabo en el Reino Unido por Suissa et al.¹³ sobre una cohorte de mujeres mayores de 40 años con DM2 tratadas con insulina entre 2002 y 2006 y con seguimiento para cáncer de mama hasta el 31 de diciembre de 2009. La cohorte era de 15.227 mujeres, de las cuales 4.578 fueron tratadas con insulina glargina y 10.648 con otras insulinas diferentes a la glargina. 246 desarrollaron cáncer de mama durante 8 años de seguimiento. No existe riesgo durante los 5 primeros años de tratamiento para las tratadas con glargina (HR: 0,9 [0,7-1,3]); sin embargo, éste aumenta a partir de los 5 años (HR: 1,8 [0,8-4,0]) y es significativo para aquellas mujeres que previamente recibieron tratamiento con otra insulina antes de comenzar con glargina (HR: 2,7 [1,1-6,5]). Nuevos estudios con este tipo de modelo deben realizarse para poder sacar conclusiones sobre el aumento de riesgo de cáncer de mama y el tratamiento con insulina glargina en las mujeres con DM2.

¿LAS INCRETINAS AUMENTAN EL RIESGO DE CÁNCER?

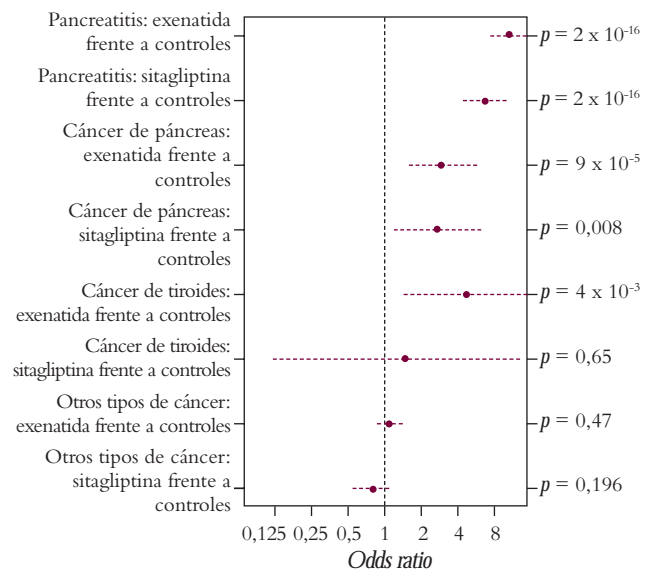
Los fármacos implicados en el efecto incretina, tanto los agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) como los inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa 4 han sido foco de debate a raíz del estudio de Elashoff et al.¹⁴, en el que, según los casos, sobre efectos adversos de medicamentos contenidos en la base de datos de la FDA (AERS [Adverse Event Reporting System]), el uso de exenatida o sitagliptina va asociado a aumentos en la incidencia de cáncer de páncreas, pancreatitis y cáncer medular de tiroides. Este debate, que se llevó a cabo durante el congreso de la EASD en Lisboa, tuvo una exposición a favor de esta argumentación por el Dr. Peter Butler y en contra por el Dr. Michael Nauck. A favor de esta argumentación tenemos que en estudios en ratones los tratamientos con incretín-miméticos inducen cambios proliferativos en las glándulas de los conductos pancreáticos más notables en la cabeza del páncreas. Estos cambios, que pueden ser lesiones premalignas y metaplasias en los conductos y acinos pancreáticos, se ven disminuidos en ratones con la administración de metformina según el estudio de Matveyenko et al.¹⁵. Los receptores de GLP-1 se expresan con un aumento de las glándulas de los conductos pancreáticos y lesiones pancreáticas intraepiteliales neoplásicas en humanos.

En el estudio de Elashoff et al.¹⁴ se analizaron en el período comprendido entre 2004 y 2009 los eventos no deseados relacionados con la prescripción de exenatida y sitagliptina y se compararon con los eventos sufridos por los pacientes en tratamiento con rosiglitazona, nateglinida, repaglinida y la sulfonilurea glipizida. Como un segundo control, se cuenta una serie de eventos adicionales: el dolor de espalda, infección del tracto urinario, dolor en el pecho, tos y síncope. Basándose en estas com-

paraciones, Elashoff et al.¹⁴ informaron de un riesgo elevado 11 veces y 7 veces mayor de pancreatitis con exenatida y sitagliptina, respectivamente; un riesgo elevado de 2,9 y 2,7 veces de cáncer de páncreas, para ambos medicamentos miméticos de la incretina; un elevado riesgo 7,5 veces y 3,4 veces de cáncer de tiroides con exenatida y sitagliptina, respectivamente, y un riesgo elevado de 1,3 y 1,6 veces para «otro tipo de cáncer». La mayoría de estas asociaciones fueron significativas (figura 2).

Una de las debilidades en la metodología del presente estudio es la falta de análisis de importantes factores de confusión tales como obesidad, consumo de alcohol o tabaco y los medicamentos concomitantes. La FDA tiene un sistema de notificación de eventos adversos que se basa en informes espontáneos de efectos secundarios. Obviamente, esto permite «sesgos de información», en el sentido de que si hay publicaciones de interés (por ejemplo, un caso que describe la pancreatitis aguda después del uso de exenatida), acontecimientos similares recibirán un conocimiento mucho mayor, y el nivel de información puede aumentar más que el típico de los anteriores períodos de tiempo. Los eventos no se evalúan para el cumplimiento de las normas aceptadas para la toma de ciertos diagnósticos. Por ejemplo, la pancreatitis aguda, por lo general, requiere de un diagnóstico por los síntomas típicos, confirmada por la amilasa y/o actividad de la lipasa, y un procedimiento de imágenes que muestran daños estructurales en el páncreas. Si un médico informa a un

Figura 2: Odds ratio de los tests frente a los eventos de los controles para la exenatida, la sitagliptina y otros tratamientos. Odds ratio de un informe adverso de pancreatitis, cáncer de páncreas, de tiroides o cualquier cáncer asociado con el tratamiento con exenatida y/o sitagliptina frente a otros tratamientos



paciente de que sólo cumple parcialmente con estos criterios, estos eventos son contados. Un fenómeno que requiere mayor atención es la aparición relativamente temprana de una incidencia elevada de cáncer de páncreas después del inicio de las terapias basadas en incretinas. Esto no es de esperar, especialmente si el cáncer se analiza como una consecuencia a largo plazo de la pancreatitis crónica, como se indica en esta publicación. Todas las explicaciones mecanicistas siempre son hipótesis que, sin duda, requieren confirmación. Si quedan sin explicación, esta vez puede ser un indicio de un sesgo de información importante. No hay duda de que el carcinoma medular de tiroides es una de las formas menos comunes de tumores de la glándula tiroidea. Es muy difícil creer que un cambio en la incidencia de carcinoma medular de tiroides podría cambiar la incidencia de carcinoma de tiroides por completo. Según expresa la EMA, aunque hay cuestiones importantes que actualmente deben responderse con respecto a la seguridad de los medicamentos a base de la incretina, no hay evidencia definitiva que apunte a un aumento en el riesgo de cáncer. La única manera en firme de medir el riesgo comparativo se encuentra dentro de los ensayos controlados aleatorios que registran eventos adversos.

PUNTOS CLAVE

- Los estados de hiperinsulinemia y el eje insulina, IGF-1 e IRS crean un estado de inflamación crónica de bajo grado que facilita el aumento de riesgo de cáncer en las personas con DM2.
- Pensar siempre en el cáncer de páncreas cuando nos encontramos a personas delgadas que comienzan con DM2 sin historia familiar de DM, pérdida de peso inexplicable en pacientes con DM2 conocida y cuando se produce una brusca o progresiva pérdida inexplicable de control metabólico de la glucosa en los pacientes con DM.
- La metformina tiene propiedades antineoplásicas a través de la inhibición del sistema dependiente de la AMPkinasa.
- Parece juicioso añadir siempre metformina al tratamiento con los incretín-miméticos, ya que los supuestos efectos adversos que pudieran derivarse de los fármacos serían siempre menos extensos.
- No existen evidencias que confirmen el aumento de cáncer de páncreas, pancreatitis y cáncer medular de tiroides en los pacientes tratados con exenatida y sitagliptina.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Sun G, Kashyap SR. Cancer risk in type 2 diabetes mellitus: metabolic links and therapeutic considerations. *J Nutr Metab* 2011;doi:10.1105/2011/708183.
3. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer* 2009;16:1103-23.
4. Nicolucci A. Epidemiological aspects of neoplasms in diabetes. *Acta Diabetol* 2010;47:87-95.
5. Burgers AM, Biermasz R, Schoones JW, Pereira A, Renehan AG, Zwahlen M, et al. Meta-analysis and dose-response metaregression: circulating insulin-like growth factor I (IGF-I) and mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2912-20.
6. Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011;364:829-41.
7. Ben Q, Xu M, Ning X, Liu J, Hong S, Huang W, et al. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer* 2011;47:1928-37.
8. Wang P, Kang D, Cao W, Wang Y, Liu Z. Diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;doi:10.1002/dmrr.1291.
9. Zhang ZJ, Zheng ZJ, Kan H, Song Y, Cui W, Zhao G, et al. Reduced risk of colorectal cancer with metformin therapy in patients with type 2 diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Care* 2011;34:2323-8.
10. Monami M, Colombi C, Balzi D, Dicembrini I, Giannini S, Melani C, et al. Metformin and cancer occurrence in insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2011;34:129-31.
11. Mannucci E, Monami M, Balzi D, Cresci B, Pala L, Melani C, et al. Doses of insulin and its analogues and cancer occurrence in insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2010;33:1997-2003.
12. Ruiter R, Visser LE, Van Herk-Sukel MP, Coebergh J, Haak HR, Geelhoed-Duijvestijn PH, et al. Risk of cancer in patients on insulin glargine or other insulin analogues in comparison with those on human insulin: results from a large population-based follow-up study. *Diabetologia* 2011;doi:10.1007/s00125-011-2312-4.
13. Suissa S, Azoulay L, Dell'Aniello S, Evans M, Vora J, Pollak M. Long term effects of insulin glargine on the risk of breast cancer. *Diabetologia* 2011;54:2254-62.
14. Elashoff M, Matveyenko A, Gier B, Elashoff R, Butler C. Pancreatitis, pancreatic and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 2011;141:150-6.
15. Matveyenko AV, Dry S, Cox HI, Moshtaghian A, Gurlo T, Galasso R, et al. Beneficial endocrine but adverse exocrine effects of sitagliptin in the human islet amyloid polypeptide transgenic rat model of type 2 diabetes. Interaction with metformin. *Diabetes* 2009;58:1604-15.

Diabetes y enfermedad cardiovascular: ¿más de lo mismo?

José Manuel Millaruelo Trillo

Centro de Salud Torrero La Paz. Zaragoza. RedGDPS Aragón

La relación de la diabetes y la enfermedad cardiovascular (ECV) es un tema siempre importante al que se le dedicó buena parte del primer día del congreso de la European Association for the Study of Diabetes de Lisboa.

Comenzó con la conferencia del profesor Naveed Sattar, bien conocido por sus publicaciones, preferentemente en *Lancet* y *Diabetología*. Su exposición sobre «Explotación de biomarcadores y bases de datos para relacionar diabetes y enfermedad cardiovascular» fue muy interesante. Inicialmente comentó la utilidad de los biomarcadores en la patogénesis de la diabetes, su predicción y la de sus complicaciones, así como la relación de los componentes del síndrome metabólico (SM) con la alanina aminotransferasa, que es aritmética, según el número de componentes presentes en el paciente^{1,2}.

Aportó nuevas evidencias de la relación del hígado graso, su patrón analítico y la incidencia de diabetes. Finalizó haciendo un diagnóstico diferencial del hígado graso alcohólico frente al «metabólico» (figura 1) con la recomendación fundamentada del uso de fibra y ejercicio para disminuir la prevalencia del hígado graso y, por ende, de la diabetes. El papel de la adiponectina fue solamente esbozado, pues paradójicamente disminuye el riesgo de contraer diabetes, pero aumenta el riesgo cardiovascular (RCV). Sobre la predicción de la diabetes señaló que preocupa menos que la de la enfermedad cardiovascular, «pues ya habrá tiempo de hacer nuevos análisis que la confirmen», pero

Figura 1: Diferencias entre hígado graso alcohólico y no alcohólico

Grasa del hígado frente al alcohol

• ALT > AST	• ALT > AST
• GGT ↑	• GGT ↑↑
• c-HDL a menudo ↓	• c-HDL ↑ de lo esperado
• Glucosa alta normal	• No necesariamente glucosa ↑ o sobrepeso
• Sobrepeso	• VCM

ALT: alanina-aminotransferasa; AST: aspartato-transaminasa; c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; GGT: γ -glutamyl-transferasa, VCM: volumen corpuscular medio.

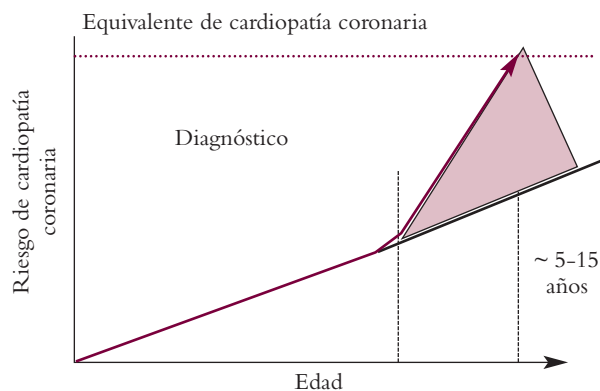
propuso una ecuación de riesgo según datos fácilmente obtenibles en la consulta y cuya realización cuesta sólo 30 segundos.

En cuanto a la predicción de complicaciones, echó de menos la ausencia de marcadores para predecir mejor la ECV y las complicaciones microvasculares, la predicción del declive de la célula beta y combinar la genética para hacer los tratamientos con mayor rigor patogénico.

En la segunda parte propuso un reto al conocimiento tradicional al plantear varias preguntas:

- ¿Es la diabetes un equivalente de riesgo a la enfermedad coronaria? La respuesta fue no en el momento del diagnóstico cuyo riesgo es menor, pero es muy alto a lo largo de la vida, y se considera que se iguala a los 5-15 años, lo que ilustró con una gráfica muy didáctica (figura 2).
- ¿Está disminuyendo el riesgo de mortalidad en la diabetes? Concluyó que está disminuyendo tanto la mortalidad cardiovascular como la total, hecho que ilustra el estudio del The Emerging Risk Factors Collaboration³.
- ¿Es la glucosa un factor de RCV (FRCV) continuo? En este caso las referencias fueron las ya conocidas para dar una respuesta afirmativa, e hizo hincapié en el mismo estudio³.

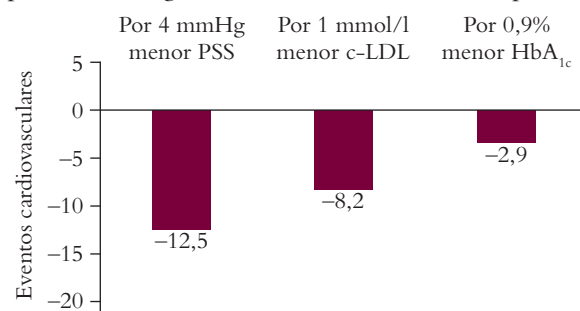
Figura 2: Condiciones de equivalencia de diabetes y enfermedad cardiovascular



- ¿Qué es lo más efectivo para disminuir el RCV en un paciente diabético? De las cuatro posibilidades, hipolipemiantes, aspirina, hipoglucemiantes y antihipertensivos, eligió esta última opción de acuerdo con el trabajo de Ray et al.⁴ (figura 3).
- ¿Representan los triglicéridos un riesgo independiente para la ECV en el diabético? ¿Ayudan los fibratos a disminuirlo? A pesar de la clara asociación, esta dependencia con la ECV desaparece cuando se ajusta por otros factores lipídicos y no lipídicos. Recomendó medirlos en su situación posprandial y, si son altos, pensar en mal control metabólico; si persisten elevados y el colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL) está bajo, señaló, sin mucha convicción, el aumento de dosis de estatinas. La Food and Drug Administration no recomienda tratarlos específicamente.
- ¿Riesgo diferencial entre varón y mujer para diabetes y RCV? Este tema, que parece de gran interés, y que no se trató en ninguna mesa o ponencia del congreso, fue despachado rápidamente por el ponente con la única alusión al mayor riesgo de la obesidad en la mujer para el futuro desarrollo de diabetes. No obstante, una reciente publicación del autor puede aportar más luz al tema⁵.
- ¿Es importante el SM para la clínica? El SM tiene más importancia para predecir la aparición de diabetes que para la de ECV, y lo avala con el metaanálisis de Ford et al.⁶. Sus componentes se relacionan de distinto modo con la diabetes o la ECV y no es útil una predicción global.
- ¿Hay que utilizar estatinas siempre? Combinando los efectos positivos con el riesgo de inducción de diabetes, se inclinó a ver el «perfil del paciente» para tomar la decisión adecuada. Este tema se trata con mayor profundidad en otro apartado de la revista.

Cronológicamente, siguió una sesión de presentaciones orales con diverso contenido.

Figura 3: Efectividad de tres opciones distintas para prevenir el riesgo cardiovascular en la diabetes tipo 2



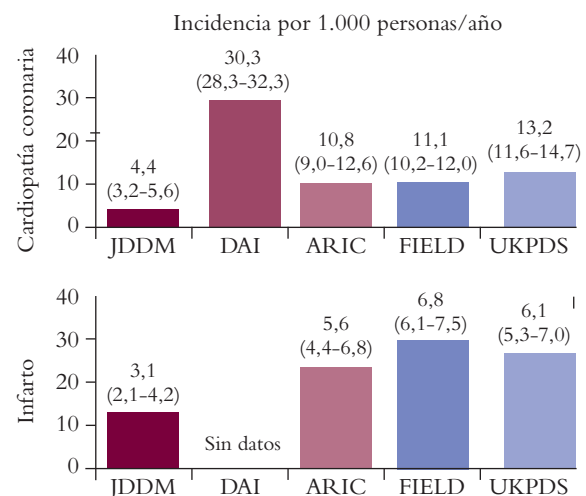
c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; PSS: presión sanguínea sistólica. Tomada de Ray K, et al. Lancet 2009;373:1765-72.

La Dra. Simmons comentó un aspecto del estudio ADDITION (Anglo-Danish-Dutch study of Intensive Treatment In PeOple with screen detected diabetes in primary care), en que la intensificación temprana del control de la diabetes y los FRCV asociados no consiguió resultados clínicos favorables. En este caso particularizaba el enfoque en la aparición de los segundos o terceros eventos al encontrar una diferencia en la distribución de éstos, que atribuía a la heterogeneidad de los centros participantes en el estudio. Por lo menos, concluyó, este manejo intensivo no ha demostrado producir daño, escasa compensación a lo esperado por los investigadores.

La Dra. Oishi presentó los datos de seguimiento de una cohorte japonesa respecto a la aparición de eventos cardiovasculares. Éstos fueron muy infrecuentes en comparación con los de otras poblaciones (DAI [Diabetes and Informatics study group, Italian Association of Diabetologists, and Italian National Institute of Health], ARIC [Atherosclerosis Risk in Communities], FIELD [Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes] y UKPDS [United Kingdom Prospective Diabetes Study]). Los excelentes resultados obtenidos pueden explicarse por el bajo RCV global de la población japonesa y por el control más exigente de los FRCV en estos últimos años, posteriores a los de los estudios de comparación (figura 4).

El Dr. Foos, en un complejo ejercicio de valoración de datos, reevaluó el estudio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), convencido de sus resultados, inesperados y contrapuestos al DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) o UKPDS en sentido cualitativo, y comparando sus resultados con los de los metaanálisis que incluyen los recientes grandes estudios de control glucémico

Figura 4: Comparación de incidencia de eventos cardiovasculares en una cohorte japonesa respecto a otras poblaciones



intensivo y complicaciones macrovasculares, llegó a la conclusión de que los resultados del ACCORD no son explicables por el límite inferior de glucosa que se propuso en el estudio. Difícil de entender para este relator, esperamos a la repercusión de esta comunicación en el ámbito científico.

La Dra. Hayes presentó un modelo de predicción de eventos cardiovasculares basado en el UKPDS con la novedad de que añadía los datos del estudio de seguimiento aparecido hace dos años, con lo que pueden evaluarse, de alguna manera, los datos de 30 años de seguimiento. Comparó los antiguos y nuevos integrantes tanto en FRCV como en *end points* (figura 5) y mostró algunos datos de cómo cambian los riesgos relativos de algunos factores para determinados eventos. Se está a la espera de conseguir un *software* que permita generalizar su utilización y su validación externa con pacientes de otros estudios como ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease), FIELD, Fremantle y Casale Monferrato.

El Dr. Kleefstra mostró un instrumento de predicción de eventos cardiovasculares en diabetes para Holanda, ya que comprobaron que el Risk Engine basado en el UKPDS so-

brevvaloraba el riesgo. La mortalidad cardiovascular estimada por éste era del 28,9%, mientras que la observada era del 17,6%. La principal limitación es que no considera la presencia o no de la fibrilación auricular.

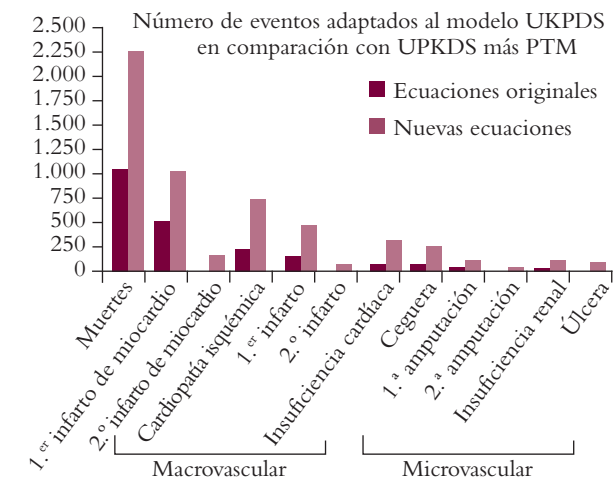
Terminó la sesión con la exposición por parte del Dr. Kjellström de un estudio basado en el DIGAMI 2 (Diabetes mellitus Insulin-Glucose infusion in Acute Myocardial Infarction 2) de predicción de supervivencia en pacientes diabéticos que ya han presentado un evento cardiovascular. Valorando su calidad de vida con una escala visual (con los límites superior e inferior de salud perfecta y muerte, respectivamente), encontró una excelente correlación entre calidad de vida y eventos posteriores.

La sesión vespertina comenzó con otras presentaciones bajo el epígrafe de «Predicción de complicaciones en la diabetes mellitus tipo 2».

El Dr. Vupputuri, utilizando una base de datos del Kaiser Permanente, presentó un estudio sobre la influencia de los cambios temporales en el colesterol HDL y el riesgo de hospitalización en enfermedad coronaria o ictus. Aun con las limitaciones de ser un estudio observacional y de no conocer las causas en los cambios del HDL, posibles confundidores, encontró que los niveles basales de HDL estaban en relación inversa con la probabilidad de ingreso, que el incremento en los niveles de HDL estaba en relación inversa y el decremento en relación directa con la necesidad de ingreso. La magnitud de los resultados no fue muy importante, alrededor de un 10-15%, pero puede arrojar luz sobre otras investigaciones y observaciones (tabla 1).

La Dra. Vamos presentó a continuación las cifras de ingresos hospitalarios en el Reino Unido por eventos cardiovasculares mayores en el período 2004 a 2009 y sus tendencias. Tras una descripción exhaustiva de la edad, sexo y comorbilidad (medida por el índice de Charlson) y desglosando tanto los eventos clínicos como las técnicas de revascularización, señaló que, aunque ha habido un descenso en los ingresos por angina, infarto agudo de miocardio e injerto de derivación de arteria coronaria, permaneciendo estables los ictus y

Figura 5: Nuevo modelo predictivo basado en el UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)



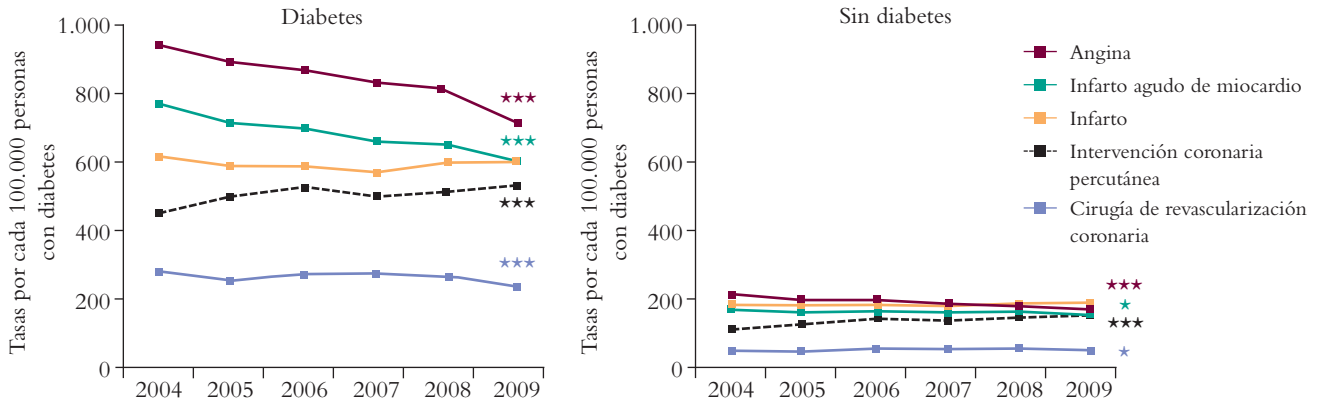
PTM: Post-Trial monitoring.

Tabla 1: Riesgo de hospitalización según los cambios en el colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL)

	Sin ajustar		Totalmente ajustado	
	Hazard ratio (IC del 95%)	Valor de p	Hazard ratio (IC del 95%)	Valor de p
c-HDL inicial (por 5mg/dl)	0,92 (0,90-0,93)	< 0,0001	0,94 (0,92-0,96)	< 0,0001
c-HDL remanente ± 6,4 mg/dl	1,00	—	1,00	—
c-HDL reducido ≤ 6,5 mg/dl	1,23 (1,11-1,37)	< 0,0001	1,11 (1,00-1,24)	0,0472
c-HDL incrementado ≥ 6,5 mg/dl	0,93 (0,85-1,01)	0,0919		

IC: intervalo de confianza.

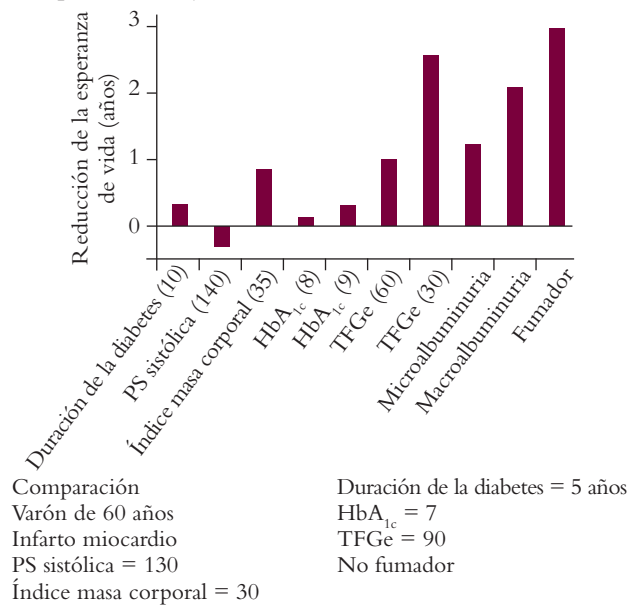
Figura 6: Tendencias en los ingresos por eventos cardiovasculares mayores en diabéticos y no diabéticos. Inglaterra (2004-2009)



umentando los procedimientos de intervención coronaria percutánea, no hay diferencias entre la población diabética y no diabética. No obstante, y como era esperable, los pacientes con diabetes presentan casi cuatro veces más probabilidades de ingresar por un evento cardiovascular mayor que los pacientes no diabéticos (figura 6).

El Dr. Kelly, basándose en los datos del Swedish National Diabetes Register, nos mostró una predicción de mortalidad en los pacientes diabéticos que han presentado una complicación mayor. Sus conclusiones son que la diabetes acarrea una pérdida de años de vida, en estos pacientes ya con complicaciones, de 10 a 15 años en los de 60-64 años y de 1 a 4 años en los de 80 a 84 años, e ilustró con algún ejemplo como cambia el pronóstico en dependencia del control de los FRCV, lo que enfatiza en su importancia. Algunos son clave, como el tabaquismo y la función renal. Otros son menos importantes, como la hemoglobina glucosilada, la tensión arterial sistólica o el índice de masa corporal. Y con otros factores no se ha encontrado una relación lineal (figura 7).

Figura 7: Predicción de mortalidad en diabéticos con una complicación mayor



BIBLIOGRAFÍA

- Sattar N, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Stanley A, Forrest E, et al. Elevated alanine aminotransferase predicts new-onset type 2 diabetes independently of classical risk factors, metabolic syndrome, and C-reactive protein in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes* 2004;53:2855-60.
- Fraser A, Harris R, Sattar N, Ebrahim S, Davey Smith G, Lawlor D. Alanine aminotransferase, gamma-glutamyltransferase, and incident diabetes: the British Women's Heart and Health Study and meta-analysis. *Diabetes Care* 2009;32:741-50.
- The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011;364:829-41.
- Ray K, Seshasai S, 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.
- Wannamethee S, Papacosta O, Lawlor A, Whincup P, Lowe G, Ebrahim S, et al. Do women exhibit greater differences in established and novel risk factors between diabetes and non-diabetes than men? The British Regional Heart Study and British Women's Heart Health Study. *Diabetologia* 2011;DOI:10.1007/s00125-011-2284-4.
- Ford E, Li C, Sattar N. Metabolic syndrome and incident diabetes: current state of the evidence. *Diabetes Care* 2008;31:1898-904.

Colesterol revisado

José Manuel Comas Samper
Centro de Salud de La Puebla de Montalbán (Toledo)

Durante el pasado congreso anual de la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes, entre las comunicaciones presentadas relacionadas con el tema lipídico, se priorizaron dos de ellas por el interés y la novedad que representan.

Se presentó una comunicación relacionada con los anticuerpos a los componentes de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) en pacientes con diabetes tipo 2 y su asociación con las modificaciones en las propiedades antiaterogénicas, considerada de interés.

Se reseñaba que la diabetes tipo 2 es principalmente un trastorno metabólico, con una afectación vascular importante. En los pacientes con diabetes tipo 2, el riesgo de desarrollar aterosclerosis a una edad temprana es de tres a cinco veces mayor que en los no diabéticos después de controlar otros factores de riesgo.

Tomaron como referencia que las propiedades antiaterogénicas del c-HDL son bien conocidas (evitan la modificación oxidativa de las lipoproteínas de baja densidad [c-LDL] y su captación por los monocitos y la consiguiente inhibición de la producción de citocinas inducida por las moléculas de adhesión) e identificaron previamente las anti-HDL (AHDL) presentes en diferentes condiciones médicas y que están relacionadas con los cambios en las propiedades antioxidantes y antiinflamatorias de c-HDL.

Este estudio se realizó para determinar la presencia de anticuerpos dirigidos contra diferentes componentes de c-HDL en pacientes con diabetes tipo 2 y establecer una posible relación entre estos anticuerpos y las propiedades antioxidantes y antiinflamatorias del c-HDL.

Se incluyeron 35 pacientes con diabetes tipo 2 y se compararon con una edad y sexo de control los anticuerpos IgG (inmunoglobulina G) contra el c-HDL, apolipoproteínas (Apo AI, A II y CI) y la paraoxonasa 1 (PON1) se determinó por ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas, a nivel vascular y medianamente moléculas de adhesión intercelular (VCAM-1 e ICAM-1).

El perfil de lípidos en plasma se determinó por técnicas enzimáticas, la actividad de PON1 se evaluó mediante la cuantificación de la formación de nitrofenol y los metabolitos del óxido nítrico (NOx) se midieron por la reacción de Griess.

Los pacientes con diabetes tipo 2 tenían mayores títulos de IgG AHDL ($p < 0,0001$), Apo AI ($p = 0,005$), y anticuerpos aPON1 ($p < 0,0001$), una menor actividad de PON1 ($p < 0,0001$) y la media de los niveles de c-HDL (el nivel de $p = 0,0003$) y el aumento de VCAM-1 ($p = 0,037$), ICAM-1 ($p = 0,018$) y NOx ($p = 0,014$) que los controles sanos. No hubo diferencias en los anticuerpos aApo A-II y aApo CI e IgG AHDL directamente relacionados con los niveles de aApo AI ($p = 0,022$) y aPON1 ($p = 0,006$). aApo AI y anticuerpos aPON1 se asociaron con una disminución de la actividad de PON1 ($p = 0,023$ y $p = 0,004$) y el aumento de la disfunción endotelial valorado por VCAM-1 ($p = 0,005$ y $p = 0,023$), ICAM-1 ($p = 0,004$ y $p = 0,002$) y NOx ($p = 0,028$ y $p = 0,007$).

CONCLUSIÓN

En este estudio, hubo anticuerpos IgG AHDL, aApo A1 y aPON1 en la diabetes tipo 2, sin signos clínicos de enfermedad autoinmune. Estos resultados sugieren que los anticuerpos AHDL podrían ser una «familia» de autoanticuerpos en los que Apo AI y PON1 parecen ser los principales objetivos. Estos anticuerpos se asocian con una menor actividad de PON1 y mayores VCAM-1, ICAM-1 y NOx, y pueden contribuir a la patogénesis de la aterosclerosis.

En la segunda comunicación de interés, se analizaba la variabilidad estacional de los lípidos en la diabetes tipo 2.

De acuerdo con los estudios previos realizados en voluntarios sanos y en pacientes con enfermedad coronaria, mostraron una variación estacional en los niveles de lípidos, con niveles de colesterol más altos en otoño e invierno que en primavera y verano. No se comunicaron datos para los pacientes

diabéticos. El objetivo del estudio fue evaluar la variabilidad estacional de los lípidos en pacientes diabéticos tipo 2.

En un estudio retrospectivo de un grupo de 302 pacientes (183 mujeres y 119 hombres) ambulatorios con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), entre $64,5 \pm 9,0$ años, fueron evaluados consecutivamente durante dos años (otoño/invierno [(O/I)] y primavera/verano [P/V]). Todos los pacientes estudiados tenían sin modificar los lípidos y en las terapias de fármacos y de hipoglucemia, cuando están presentes, las dosis de insulina no se modificaron en $> 10\%$ a través de la observación. En todos los pacientes se recogieron los índices antropométricos, la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) y el perfil lipídico: colesterol total (CT), colesterol transportado por lipoproteínas de alta densidad (c-HDL), triglicéridos (TRG), colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) y no-HDL (no c-HDL).

Los pacientes ambulatorios mostraron una HbA_{1c} del $7,1 \pm 0,8\%$ con $6,6 \pm 5,5$ años la duración de la diabetes. El 89,0% fue tratado con la metformina (Met), con tiazolidinediones el 7,4%, el 30,2% con sulfonilureas (SU), el 28,2% con Met + SU en asociación y el 11,4% con insulina. Entre los pacientes estudiados, el 62,4% está siendo tratado en la actualidad con fármacos antihipertensivos y el 45% con estatinas. Durante los cuatro períodos de recolección de datos, los niveles de HbA_{1c} mostraron variabilidad estacional con una mediana del 6,82% en O/I y del 6,6% en el P/V, sin significación estadística. En cambio, hubo una diferencia estacional estadísticamente significativa de los lípidos, con mayores niveles promedio en O/I que en P/V, tanto en pacientes sin o con tratamiento de estatinas. En particular, la mediana de los niveles de CT en O/I fue de 196,5 mg/dl frente a 189 mg/dl ($p < 0,001$) en pacientes sin estatinas y 167 mg/dl frente a 165 mg/dl ($p < 0,05$) en pacientes con estatinas ($p < 0,05$). La mediana de los niveles de c-LDL que se observaron fue de 120 mg/dl en O/I frente a 111 mg/dl en P/V ($p < 0,001$) sin estatinas y de 88,7 mg/dl frente a 86,5 mg/dl con estatinas ($p < 0,05$). Un aumento significativo entre O/I y P/V de los niveles de c-HDL sólo se observó en los hombres, tanto sin ($42,5$ mg/dl frente a 44 mg/dl, $p < 0,001$) como con la terapia con estatinas (40 mg/dl frente a 42 mg/dl, $p < 0,05$), respectivamente. La mediana de los niveles más altos de TRG importantes se observó en O/I frente a P/V, que muestra $128,5$ mg/dl frente a 125 mg/dl ($p < 0,05$) en pacientes no tratados y 126 mg/dl frente a 123 mg/dl ($p < 0,05$) en los pacientes con estatinas. La mediana no-c-HDL también fue significativamente más elevada en O/I que en P/V: 145 mg/dl frente a 137 mg/dl ($p < 0,001$) para los sujetos no tratados y 114 mg/dl frente a 110 mg/dl ($p < 0,001$) en pacientes con estatinas. Cuando los objetivos de los lípidos se examinaron por estaciones, las tasas de éxito fueron mayores en P/V que en O/I. De hecho, el objetivo de c-LDL

< 100 mg/dl fue alcanzado por los pacientes en un 27% en el P/V frente al 23,3% en O/I en el grupo sin estatinas ($p < 0,05$) y un 70,7 frente al 67% del grupo con estatinas ($p < 0,05$). El objetivo del no-c-HDL < 130 mg/dl fue alcanzado por más pacientes en P/V que en O/I, sólo para los pacientes con estatinas (el 51,6 frente al 34%, $p < 0,001$). Por otra parte, los niveles de TRG < 150 mg/dl fueron alcanzados por más pacientes en P/V que en O/I: el 75 frente al 70% sin tratamiento de lípidos, el 73 frente al 68% con estatinas y el 66,7 frente al 50% con los fármacos lipídicos ($p < 0,001$ para todos).

En pacientes ambulatorios con clínica de DM2, por primera vez se observó una variabilidad estacional de los lípidos, con un pico en O/I y P/V en el punto más bajo. Estos datos podrían sugerir un tratamiento de lípidos menos agresivo durante las estaciones más cálidas con el fin de aumentar el cumplimiento de los pacientes con DM2 respecto a la multiterapia.

Se desarrollaron dos mesas relacionadas con lípidos y diabetes.

MESA 1: LAS ESTATINAS SON ÚTILES INDEPENDIEMENTE DEL NIVEL DE COLESTEROL EN LA SANGRE

Partió con la pregunta relacionada con el beneficio de las estatinas en pacientes diabéticos dependiendo del nivel de colesterol pretratamiento de la sangre y un metaanálisis relacionado con la eficacia de la terapia para reducir el colesterol en 18.686 personas con diabetes en 14 ensayos aleatorios de estatinas, y a partir del Heart Protection Study, en el que se incluyeron 5.963 pacientes diabéticos y 14.573 pacientes no diabéticos con enfermedad arterial oclusiva, hizo también referencias del estudio CARDS y de la propuesta en los estándares de la ADA 2011, proponiendo tratar con estatinas que deben añadirse a la terapia basada en los estilos de vida, independientemente de los niveles basales de lípidos, para los pacientes diabéticos.

Se concluyó que se debe informar a todos los pacientes diabéticos sobre los riesgos y efectos de las estatinas en relación con el beneficio en la reducción de eventos cardiovasculares, así como usar valores de riesgo absoluto y los datos de reducción de riesgos.

MESA 2: LÍPIDOS EN DIABETES, ¿POR QUÉ TAN BAJOS?

Tomando como referencia los factores de riesgo para la enfermedad coronaria asociada con c-LDL elevado, c-HDL bajo, HbA_{1c} , presión arterial sistólica y tabaco, así como para el infarto de miocardio asociado con c-LDL elevado, c-HDL bajo, presión arterial diastólica, HbA_{1c} y tabaco, se plantea la reducción del ries-

go cardiovascular en diabetes tomando como base la reducción de colesterol, el control glucémico, el control de la presión arterial, antiagregantes plaquetarios y cambios en el estilo de vida.

Con las objeciones en el caso del control glucémico y de la presión arterial de los resultados del estudio Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes y del riesgo de sangrado con los antiagregantes, se detallan las intervenciones con estatinas frente a placebo, altas dosis frente a bajas dosis y otras intervenciones sobre grupos de pacientes en prevención primaria, secundaria, enfermedad renal crónica e insuficiencia cardíaca crónica.

A partir de la referencia CTT (Cholesterol Treatment Trialists') y de los efectos basados en la reducción de c-LDL junto con los resultados de estudios (PROVE-IT [Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy], TNT [Treating to New Targets Trial], IDEAL [High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. The IDEAL study: a randomized controlled trial], SHARP [Study of Heart and Renal Protection] y A-Z [Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial]), se volcaron las controversias reflejadas en el control de la enfermedad coronaria estable.

El proyecto prospectivo mediante la puesta en común con pravastatina (PPPP) y la combinación de los resultados del West of Scotland Coronary Prevention Study, el Cholesterol and Recurrent Events Trial y el Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease Trial, demostraron reducciones en eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes y enfermedad renal crónica moderada.

Cabe destacar también los ensayos con rosuvastatina en la insuficiencia cardíaca crónica de origen isquémico y de cualquier origen con resultados controvertidos.

En el sumario de la mesa se reflejó que las estatinas reducen el riesgo cardiovascular en los pacientes con diabetes, que existe evidencia favorable a una mayor dosis de estatinas en pacientes con diabetes (en particular atorvastatina) y que existe una evidencia limitada con otras intervenciones para bajar el colesterol.

Como conclusión de la mesa, se pone de relieve que existe la necesidad de un ensayo que combine lo mejor de los tratamientos actuales disponibles (atorvastatina en dosis de 80 mg más ezetimiba en dosis de 10 mg).

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371(9607):117-25.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
- Colhoun H, Betteridge J, Durrington P, Timan G, Neil H, Livingstone S, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2011. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl 1):S11.
- 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.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350(15):1495-504.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
- Pedersen T, Faergeman O, Kastelein J, Olsson A, Tikkanen M, Holme I, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. The IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437-45.
- Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;292:1307-16.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, McFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
- The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Heart Disease Study Group (LIPID). Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
- Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JG, Cornel JH, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248-61.

Riesgo de diabetes con los tratamientos cardioprotectores

Xavier Mundet Tudurí

Director del Área de Docencia, Formación e Investigación. Gerencia de Atención Primaria de Barcelona Ciudad. Institut Català de la Salut

En esta mesa, titulada «Diabetes risk with cardioprotective treatments», los ponentes (David Preiss, Neil R. Poulter y Kausik K. Ray) hicieron una revisión de las evidencias disponibles actualmente del aumento de riesgo de desencadenar una hiperglucemia de los fármacos que utilizamos para el control lipídico (estatinas y otros hipolipemiantes) y para el tratamiento de la hipertensión arterial.

HIPOLIPEMIANTES

Los antecedentes

Tras la primera alerta lanzada con el WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study), que observó inesperadamente en un análisis de los datos *post hoc* una reducción del 30% del riesgo de padecer diabetes con el uso de pravastatina, la buena noticia no se confirmó en los estudios posteriores, que describieron resultados totalmente opuestos (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm [ASCOT-LLA], aumento del 14%; HPS [Heart Protection Study], aumento del 15%; Controlled Rosuvastatin Multinational Study in Heart Failure [CORONA], aumento del 14%). El estudio Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER), que lo analizó como un objetivo específico secundario, determinó que el riesgo observado era un 25% superior entre los pacientes que recibían estatinas.

Lo que sabemos actualmente

Ante los resultados contradictorios de los estudios, la agregación de todos ellos mediante un metaanálisis nos reportará la evidencia definitiva al respecto. Sattar et al. lo publicaron en el año 2010. Incluyeron los 10 estudios en los cuales se comparaba el uso de estatinas frente a placebo y realizados en prevención primaria y secundaria; con

más de 1.000 pacientes incluidos; tiempo de seguimiento superior a un año y que se hubiesen publicado ($n = 6$) o no ($n = 7$).

De los 91.140 pacientes estudiados, se concluyó que el uso de estatinas aumenta el riesgo relativo de hiperglucemia en un 9%: intervalo de confianza (IC) del 95% del 2-17% (figura 1).

¿Existe alguna variable (dosis de fármaco, obesidad o edad) que predisponga a aumentar el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2?

La primera variable que parece obvio estudiar en relación con el riesgo de desarrollar hiperglucemia es la dosis de estatinas. El análisis de las dosis utilizadas en la mayoría de los estudios mostró una débil tendencia, que no fue estadísticamente significativa (figura 2).

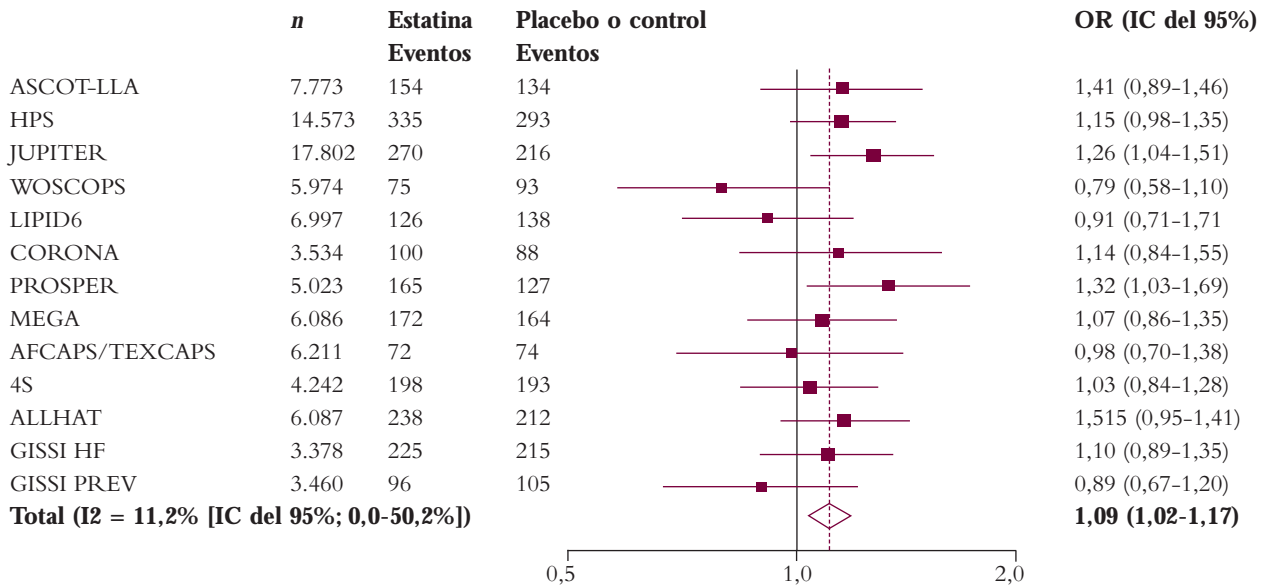
¿Y la presencia de obesidad entre los pacientes aumenta el riesgo? La pregunta es pertinente conocida la relación entre la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2. Sin embargo, la respuesta fue negativa, por lo que se deduce que el efecto hiperglucemiante está directamente relacionado con el fármaco.

La tercera variable analizada fue la edad del paciente. Se observó que si la edad es más avanzada el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 es superior. Otro motivo para no utilizar las estatinas en pacientes de edad avanzada.

¿Cuál es el impacto en la práctica asistencial?

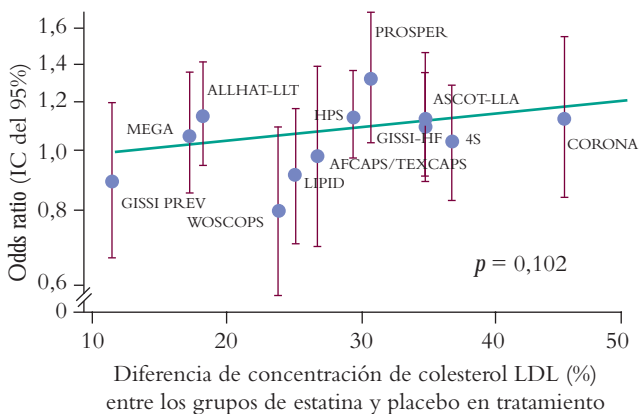
Ante una población a la cual prescribimos una estatina, por cada mmol/l (38,6 mg/dl) de reducción de lipoproteínas de baja densidad provocaremos un caso de diabetes me-

Figura 1: Asociación entre el tratamiento con estatinas y la incidencia de diabetes en los 13 mayores ensayos clínicos



AFCAPS/TEXCAPS: Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study; ALLHAT: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial; ASCOT-LLA: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm; CORONA: Controlled Rosuvastatin Multinational Study in Heart Failure; GISSI HF: Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico heart failure; GISSI PREV: Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico-prevenzione; HPS: Heart Protection Study; IC: intervalo de confianza; JUPITER: Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin; LDL: lipoproteína de baja intensidad; PROSPER: Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk; WOSCOP: West of Scotland Coronary Prevention Study.

Figura 2: Relación entre la reducción de la concentración de colesterol LDL y la incidencia de diabetes



IC: intervalo de confianza; LDL: lipoproteína de baja densidad.

litus tipo 2 y evitaremos 5,4 eventos coronarios y 9 cardiovasculares.

Dicho de otra manera: tratando a 255 pacientes durante 4 años desencadenaremos «innecesariamente» en un solo paciente una diabetes mellitus tipo 2. El riesgo, ciertamente, es despreciable.

¿El uso de dosis elevadas de estatinas aumenta el riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2?

Aunque la tendencia observada entre la dosis y el riesgo de diabetes mellitus tipo 2 en el metaanálisis de Sattar et al. fue leve, dado que se recomiendan altas dosis de estatinas en los pacientes en prevención secundaria, parece pertinente preguntarse cuál es el beneficio y el riesgo de los pacientes sometidos a dosis elevadas (80 mg de atorvastatina u 80 mg de simvastatina). La respuesta nos la aporta el metaanálisis de Preiss et al., donde se comparó el riesgo de una dosis elevada frente a una dosis «moderada»: 40 mg de pravastatina o 20 mg de simvastatina.

Entre los 32.752 pacientes agregados de los cinco ensayos analizados (criterios de inclusión: ensayos con más de 1.000 pacientes y con más de un año de seguimiento), 1.449 en el grupo de tratamiento intensivo y 1.300 en el grupo de tratamiento moderado desarrollaron diabetes mellitus tipo 2. En términos de riesgo relativo representa un aumento del 12% (IC del 95%: 4-22%) frente a una reducción del 16% (IC del 95%: 6-25%) de aparición de nuevos eventos cardiovasculares. Traducido a la práctica clínica: por cada 1.000 pacientes tratados durante un año, reduciremos 6,5 eventos cardiovasculares y 2 pacientes desarrollarán diabetes mellitus

tipo 2. En otras palabras, tratando a 498 pacientes, aparecerá un paciente con diabetes mellitus tipo 2, mientras que tratando a 155 pacientes evitaremos un evento cardiovascular.

Igual que en el metaanálisis de Sattar et al., los autores analizaron y no detectaron ninguna variable de entre las siguientes: edad, índice de masa corporal, glucemia basal o nivel de lipoproteínas de alta densidad, relacionada con la mayor incidencia de aparición de diabetes mellitus tipo 2. Únicamente detectaron una relación (sin ninguna significación clínica) entre la aparición de diabetes mellitus tipo 2 y los niveles bajos de triglicéridos.

¿Cuál es el mecanismo etiopatogénico?

Aunque son escasos los conocimientos al respecto, todos los estudios parecen indicar que las estatinas aumentan la resistencia a la insulina reduciendo el transporte de la glucosa dentro de la célula.

¿Los otros hipolipemiantes alteran el metabolismo glucémico?

No existen estudios que hayan analizado la mayor o menor incidencia de diabetes mellitus tipo 2. Únicamente existe un estudio con fenofibrato que no detectó diferencias ni en la glucemia basal ni en la hemoglobina glucosilada entre los pacientes tratados o no con este fibrato.

Aunque inicialmente la niacina parece aumentar la glucemia basal (4 semanas) y la hemoglobina glucosilada (12 semanas) a largo plazo (36 semanas), luego ambas se reducen. No existen estudios con la ezetimiba.

ANTIHIPERTENSIVOS, ¿QUÉ HAY DE NUEVO?

Lo que ya sabemos

El ponente no aportó nada nuevo a lo ya sobradamente conocido, como es el efecto diabetógeno de uno de los primeros grupos farmacológicos utilizados (los diuréticos) cuando se comparan con el placebo. Su efecto sobre la glucemia no sólo se observa durante su uso, sino también después de su retirada, por lo que no se aconseja su administración en pacientes de alto riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2.

El segundo grupo farmacológico introducido en la práctica asistencial, los betabloqueantes, también aumen-

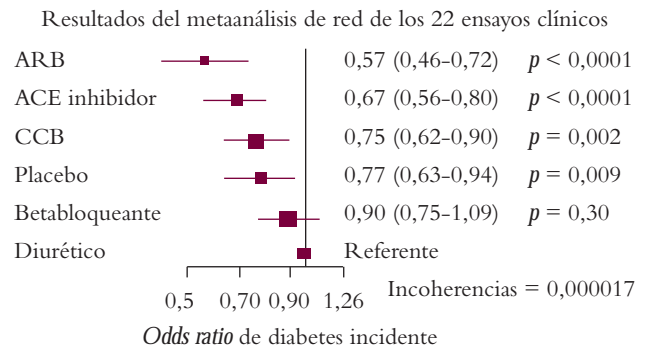
tan el riesgo de desencadenar hiperglucemia en un 25% (Gress et al.).

Afortunadamente, el tercer y ampliamente usado grupo (los antagonistas del calcio) tiene un efecto neutro en el riesgo de desarrollar hiperglucemia.

Finalmente, entre los considerados en su momento «nuevos» fármacos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina 2 (ARA2), la incidencia de hiperglucemia no sólo es neutra, sino que además en algunos estudios se observó un efecto preventivo de desarrollar una diabetes entre los pacientes.

En los estudios donde el diurético es el fármaco comparador (Elliot y Meyer), la reducción de la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 de mayor a menor grado fue del 40% de los ARA2, del 30% de los IECA, y del 25% de los antagonistas del calcio. Los betabloqueantes tienen la misma incidencia de diabetes mellitus tipo 2 que los diuréticos (figura 3).

Figura 3: Prevención de la diabetes tipo 2: impacto de los tratamientos hipotensores



Elliott W, et al. Lancet 2007;369:201-7.

¿Qué sabemos de las combinaciones de antihipertensivos?

El comportamiento de las combinaciones de fármacos antihipertensivos es similar al efecto de cada uno de ellos por separado, y su asociación no supone ninguna ventaja o inconveniente sobre el metabolismo glucémico. Por ello es fácil deducir que la mejor combinación será utilizar un IECA o ARA2 junto con un antagonista del calcio.

En esta línea se revisó la guía NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) 2011, la cual hace una recomendación específica en pacientes diabéticos (sin otras

comorbilidades). Según ésta, la monoterapia debe realizarse con los IECA/ARA2 en pacientes menores de 55 años y los antagonistas del calcio en los mayores de esta edad. Si no se controlan las cifras de tensión arterial, la combinación de IECA/ARA2 + antagonistas del calcio es la recomendada cualquiera que sea la edad del paciente. El diurético tiazídico se reserva para la triple terapia y el betabloqueante (o alfabloqueante) para el estadio de tratamiento final.

¿Cuál es el efecto de la hiperglucemia sobre la morbimortalidad cardiovascular?

El estudio ASCOT determinó que el riesgo de padecer un evento cardiovascular o de muerte por cualquier causa es un 7% superior por cada mmol/l (18 mg/dl) de incremento de glucemia.

A pesar de este claro efecto hiperglucémico de algunos antihipertensivos, no se han realizado estudios que constaten si la hiperglucemia inducida por los fármacos antihipertensivos añade una mayor morbimortalidad que la propiamente atribuida a la hipertensión.

RIESGO DE DIABETES CON LAS TERAPIAS «CARDIOPROTECTORAS». ¿QUÉ ES LO MÁS IMPORTANTE?

El tercer ponente resumió los puntos claves sobre el tema.

Riesgo cardiovascular e hiperglucemia

- La diabetes mellitus no tiene el mismo riesgo cardiovascular que la «disglucemia» (intolerancia oral a la glucosa o glucemia basal alterada).

- No existe una relación lineal entre la hiperglucemia y el riesgo vascular. La relación es en forma de J.
- En un paciente no diabético el nivel de hemoglobina glucosilada se asocia a un mayor riesgo cardiovascular.
- El riesgo cardiovascular se incrementa a medida que la duración de la diabetes mellitus aumenta.

Hipolipemiantes

- Las estatinas elevan el riesgo de hiperglucemia. Dicho riesgo depende de la dosis.
- ¿Este efecto pernicioso a corto plazo se compensa con el beneficio a largo plazo cardiovascular? Posiblemente, pero no se ha estudiado.
- El beneficio absoluto aumenta si el objetivo es la prevención de un segundo evento. Y aún mayor si se trata de un tercero.
- Si se escoge la estatina más adecuada con relación a su potencia para conseguir el efecto, el beneficio es mayor.
- Los efectos a largo plazo sobre las complicaciones microvasculares no se han evaluado.
- Son necesarios estudios de seguimiento a largo plazo en prescripciones farmacológicas crónicas.

Antihipertensivos

- Los betabloqueantes, y especialmente los diuréticos, incrementan el riesgo de hiperglucemia.
- Los antihipertensivos de elección en el paciente diabético son los bloqueantes del sistema renina angiotensina y los antagonistas del calcio.
- La presión arterial es un factor de riesgo cardiovascular más importante que la hiperglucemia. Sin embargo, si para su correcto control es necesario el uso de un diurético, éste debe utilizarse.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, De Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735-42.
- Preiss D, Seshasai S, Welsh P, Murphy S, Ho JE, Watters D, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy. A meta-analysis. *JAMA* 2011;305:2556-64.
- Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs. A network metaanalysis. *Lancet* 2007;369:201-7.
- Gress TW, Nieto J, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;342:905-12.
- Sever PS, Dahlif B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.

Criterios del estudio HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome) en el diagnóstico de diabetes gestacional

Belén Benito Badorrey

Médico de familia. ABS Raval Sud. Barcelona. RedGDPS

CRITERIOS DEL ESTUDIO HYPERGLYCEMIA AND ADVERSE PREGNANCY OUTCOME EN EL DIAGNÓSTICO DE DIABETES GESTACIONAL

Introducción

Ya en 1952, Jørgen Pedersen observó que la hiperglucemia materna condiciona una hiperglucemia fetal, lo que provoca una respuesta exagerada a la insulina por parte del feto.

Durante más de 40 años se han utilizado, sin apenas cambios, los mismos criterios, pensados más para el diagnóstico de mujeres con riesgo de desarrollar diabetes que para la detección de complicaciones perinatales.

Sin embargo, la diabetes mellitus gestacional (DMG) es un tema controvertido por las dudas para establecer criterios diagnósticos y las consecuencias sobre el diagnóstico y cómo plantear el tratamiento.

Hasta la aparición del estudio HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome), existía coincidencia en emplear la estrategia de los dos pasos: primero, una prueba de cribado (sobrecarga oral de glucosa) y, segundo, una prueba diagnóstica. Las diferencias están en la cantidad de glucosa que se ha de ingerir, el número de determinaciones analíticas que se deben realizar, los puntos de corte y los criterios de positividad.

El estudio HAPO, publicado en mayo de 2008, se diseñó para esclarecer los riesgos de mala evolución gestacional asociada con diversos grados de intolerancia a la glucosa materna, con cifras menores a las utilizadas para diagnosticar la diabetes manifiesta. Estos criterios debían ser universales, por lo que se realizó un estudio multicéntrico y multiétnico. Se empleaba una estrategia en un

solo paso, siguiendo recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud, utilizando una sobrecarga oral de 75 g y realizando únicamente tres determinaciones analíticas: una basal, otra a la hora y otra a las dos horas (tabla 1).

LA DIABETES GESTACIONAL SEGÚN CRITERIOS DEL INTERNATIONAL ASSOCIATION OF DIABETES AND PREGNANCY STUDY GROUP (DE ACUERDO CON EL ESTUDIO HYPERGLYCEMIA AND ADVERSE PREGNANCY OUTCOME) Y DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD EN UNA POBLACIÓN MULTIÉTNICA EN OSLO, NORUEGA: PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN STORK GRORUDDALEN

K. Mørkrid¹, A. Jenum¹, L. Sletner¹, S. Vangen², K.I. Birkeland¹

¹Departamento de Endocrinología, Hospital Universitario de Oslo, Noruega. ²Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario de Oslo, Noruega.

El estudio se diseñó para comparar las tasas de prevalencia y la disparidad en los factores de riesgo de DMG entre los dos métodos, el de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el sugerido por el Grupo de Estudio de la Asociación Internacional de Diabetes y Embarazo (IADPSG) a raíz de los resultados del estudio HAPO.

Se trata de un estudio poblacional, con una cohorte de 823 mujeres gestantes sanas, controladas en tres clínicas de atención primaria del este de Oslo, con atención prenatal.

En la visita 1 (V1), realizada en la semana de gestación (SG) 15 ± 5 , se registraban datos antropométricos y demográficos con recogida de una muestra de sangre en ayunas.

Tabla 1: Criterios diagnósticos de diabetes gestacional

Criterio	Procedimiento	Puntos de corte del TTOG, mmol/l (mg/dl)				n	España (%)
		0 h	1 h	2 h	3 h		
NDDG	Cribado/TTOG 100 g, 3 h	5,8 (105)	10,6 (190)	9,2 (160)	8,1 (145)	≥ 2	8,8
CC	Cribado/TTOG 100 g, 3 h	5,3 (95)	10,0 (180)	8,6 (155)	7,8 (140)	≥ 2	11,6
IADPSG	No cribado/TTOG 100 g, 2 h	5,1 (92)	10 (180)	8,5 (153)		≥ 1	Desconocido

CC: Carpenter y Coustan; IADPSG: International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group, según el estudio Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome; *n*: número de puntos alterados requeridos; NDDG: National Diabetes Data Group; TTOG: test de tolerancia oral a la glucosa.

En la visita 2 (V2), SG 28 ± 2 , además de lo anterior, se les practicó una glucemia con test de tolerancia oral a la glucosa con 75 g, en sangre venosa. Para el diagnóstico de DMG se siguieron los criterios de la OMS: glucosa plasmática en ayunas (GPA) $\geq 7,0$ mmol/l o glucosa plasmática (GP) 2 h $\geq 7,8$ mmol/l, y del IADPSG: GPA $\geq 5,1$ mmol/l o GP 2 h $\geq 8,5$ mmol/l.

Las mujeres fueron clasificadas según su procedencia en siete grupos étnicos: Originarias de países escandinavos, Europa Occidental y Estados Unidos; Europa Oriental; Asia Meridional; Asia Oriental; Oriente Medio; Somalia y, por último, otros países.

Se obtuvieron unas tasas de prevalencia de DMG del 13% (OMS) y del 32% (IADPSG). En total, el 9% de las pacientes se identificó por ambos métodos.

El menor nivel educativo fue estadísticamente significativo en todas las minorías étnicas ($p < 0,02$) comparadas con el grupo de mujeres escandinavas. Por otro lado, hay menor porcentaje de primíparas (PARA 0) en las de los grupos de Oriente Medio y Somalia. El grupo de menor edad fue el de mujeres procedentes de Asia del Sur ($p < 0,001$). Las de Oriente Medio tenían más frecuentemente algún de familiar de primer grado con diabetes ($p < 0,03$) y las de otros países presentaban más resistencia a la insulina en V1 ($p < 0,001$).

La DMG por criterios de la OMS, tras ajustar por origen étnico, edad, índice de masa corporal, la talla, la paridad, el nivel de educación y un familiar de primer grado con diabetes, se asoció con la edad (*odds ratio* [OR] = 1,1; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,1-1,2), la paridad ≥ 1 (OR: 2,4; IC del 95%: 1,4-4,0), con familiares de primer grado con diabetes (OR: 2,3; IC del 95%: 1,4-3,8) y con la altura en centímetros (OR: 0,9; IC del 95%: 0,88-0,96). Mientras que la DMG por los criterios del IADPSG ajustado por los mismos factores se asoció más al IMC antes del embarazo (OR: 1,1; IC del 95%: 1,05-1,13) y el origen de Asia del Sur (OR: 2,5; IC del 95%: 1,5-4,0) (tabla 2).

Las conclusiones a las que llegaron los autores fueron que la prevalencia de DMG por los criterios de la OMS es alta en todos los grupos y se incrementa en un 240% al aplicar los criterios del IADPSG. Antes de aprobar los criterios del IADPSG, debería considerarse el impacto que supondría sobre el diagnóstico en casi un tercio de todas las mujeres embarazadas.

Comentario

Con los nuevos criterios HAPO se incrementa el número de diagnósticos de DMG, lo que puede suponer una medicalización de la gestación y posible yatrogenia. Asimismo, tendría un impacto emocional en las mujeres etiquetadas como diabéticas, además del consiguiente coste para los sistemas sanitarios.

Aún no se ha encontrado un punto de corte que permita cambiar la estrategia diagnóstica.

Además, se desconoce cuál es el riesgo de diabetes futura en las gestantes que han recibido un diagnóstico según estos nuevos criterios.

Puntos clave

- La recomendación actual del Grupo Español de Diabetes y Embarazo es la de mantener los criterios O'Sullivan adaptados del National Diabetes Data Group.
- Se necesita un estudio similar al HAPO en nuestro medio, para dilucidar las cifras de glucemia diagnósticas de DMG.

Diabetes gestacional y riesgo cardiovascular

Es sabido que las mujeres con DMG tienen un mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 a lo largo de su

Tabla 2: Datos del estudio por origen étnico

	Escandinavia	Europa del Este	Asia meridional	Asia del Este	Oriente medio	Somalia	Otros
OMS DMG (%)	11	17	15	15	17	14	0
IADPSG DMG (%)	24	24	42	26	37	37	37
Edad (años)	31 (4,5)	29 (4,1)	29 (4,5)	31 (4,6)	29 (5,4)	29 (5,8)	29 (5,8)
IMC preconcepcional (kg/m ²)	24,6 (4,8)	23,8 (4,4)	23,7 (4,1)	22,3 (3,4)	25,9 (5,1)	26,8 (6,5)	26,3 (5,8)
Talla (cm)	167 (5,6)	166 (5,8)	160 (5,6)	157 (6,1)	161 (5,5)	164 (5,8)	162 (6,3)
Paridad 0 (%)	52	64	42	41	34	37	34
Antecedentes familiares en 1.º grado con diabetes (%)	13	20	47	16	39	20	13
< 10 años de escolarización (%)	3	12	18	21	38	60	13
Glucemia en ayunas, V1 (mmol/l)	4,4 (0,4)	4,4 (0,4)	4,5 (0,4)	4,3 (0,3)	4,5 (0,5)	4,4 (0,5)	4,3 (0,5)
HOMA2-IR, media en V1 (RIQ)	0,7 (0,5)	0,7 (0,6)	1,1 (0,8)	0,8 (0,6)	0,8 (0,8)	0,8 (1,1)	1,0 (0,8)

DMG: diabetes mellitus gestacional; HOMAR2-IR: *homeostatic model assessment 2-insulin resistencia*; IADPSG: International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group; IMC: índice de masa corporal; OMS: Organización Mundial de la Salud.

vida, pero no está tan claro el mayor riesgo de enfermedad cardiovascular *a posteriori*.

LA DIABETES GESTACIONAL COMO FACTOR DE RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR FUTURA

E. Schwarcz¹, H. Fadl², I. Östlund¹, A. Magnusson³, S. Montgomery³, U. Hanson⁴

¹Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario de Örebro, Suecia. ²Departamento de Obstetricia y Ginecología Hospital Universitario de Örebro, Suecia. ³Unidad de Epidemiología Clínica Bioestadística. Hospital Universitario de Örebro, Suecia. ⁴Departamento de Salud Materno infantil, Universidad de Uppsala, Suecia.

En este estudio de casos y controles, elaborado a partir de los registros de salud de Suecia desde 1991 hasta 2008, se evaluó la DMG como factor de riesgo de morbilidad cardiovascular posterior.

Los casos se definieron como mujeres con diagnóstico de un primer evento cardiovascular (cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular o enfermedad vascular periférica mediante la Clasificación Internacional de Enfermedades) y que dieron a luz a por lo menos un niño durante el período de

estudio ($n = 4.653$). Cada caso se emparejó por edad con cinco controles que no tenían enfermedad cardiovascular y también habían tenido un niño durante el período de estudio ($n = 22.790$). Se ajustaron otros posibles factores de confusión como el tabaquismo, enfermedad hipertensiva y el sobrepeso (IMC > 25).

Como resultado se observó que el antecedente de DMG durante el embarazo (un 3,5% entre los casos y un 1,8% entre los controles) se asoció con un riesgo significativamente elevado de eventos cardiovasculares, con *odds ratios* sin ajustar y ajustadas de 1,98 (1,64-2,37) y 1,80 (1,49-2,18), respectivamente. El parámetro no ajustado de sobrepeso fue de 1,42 (1,33-1,52), para las enfermedades crónicas en hipertensos fue de 4,86 (2,72-6,34) y 2,08 para el tabaquismo (1,95 a 2,22).

Las conclusiones de los autores son que las mujeres con antecedentes de DMG no sólo tienen un mayor riesgo de diabetes mellitus tipo 2, sino que además presentan un notable riesgo de enfermedad cardiovascular posterior. Esto pone de relieve la necesidad de que a largo plazo se realice un adecuado seguimiento de estas mujeres después del embarazo para conocer su perfil de riesgo cardiovascular, posiblemente reduciendo su riesgo de eventos cardiovasculares a través de las intervenciones apropiadas.

Comentario

Las mujeres con antecedentes de DMG también tienen mayor riesgo de otros factores de riesgo cardiovascular, como la obesidad, la hipertensión, la dislipidemia y el síndrome metabólico.

En otro estudio realizado sobre una población de mujeres jóvenes de Ontario (Canadá) y publicado en 2008 en la revista *Diabetes Care*, Shah et al. observaron que la cohorte de mujeres con antecedente de DMG tenía un riesgo significativamente mayor de enfermedad cardiovascular en relación con las mujeres sin DMG. Este hecho está relacionado con el posterior desarrollo de diabetes mellitus tipo 2.

Dado que en la mayoría de centros sanitarios nacionales contamos con bases de datos informatizadas, sería interesante poder relacionar el riesgo cardiovascular y la DMG en nuestro medio, con su posterior aparición de eventos cardiovasculares en las mujeres con este antecedente.

Puntos clave

- Las intervenciones de prevención de la diabetes mellitus tipo 2 en mujeres con DMG podrían retrasar la aparición de ésta.
- Deberíamos hacer hincapié en el control de otros factores de riesgo cardiovascular en mujeres con antecedente de DMG.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964;13:278-85.
- National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;28:1039-57.
- World Health Organization. WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus. 2nd Report. Technical Report Series; No. 646. Geneva: World Health Organization; 1980. p. 8-12.
- The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991-2002.
- International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33:676-82.
- Corcoy R, Lumbreras B, Bartha JL, Ricart W; Grupo Español de Diabetes y Embarazo. Nuevos criterios diagnósticos de diabetes mellitus gestacional a partir del estudio HAPO. ¿Son válidos en nuestro medio? *Endocrinol Nutr* 2010; 57:277-80.
- Shah BR, Retnakaran R, Booth GL. Increased risk of cardiovascular disease in young women following gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008;31(8):1668-9.
- Lauenborg J, Mathiesen E, Hansen T, Glumer C, Jorgensen T, Borch-Johnsen K, et al. The prevalence of the metabolic syndrome in a Danish population of women with previous gestational diabetes mellitus is three-fold higher than in the general population. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4004-10.
- Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, Tong J, Wallace TM, Kodama K, et al.; the American Diabetes Association GENNID Study Group. Gestational diabetes mellitus increases the risk of cardiovascular disease in women with a family history of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2078-83.

Epidemiología de la diabetes mellitus

Josep Franch Nadal
EAP Raval Sud. Barcelona

El congreso de la European Association for the Study of Diabetes tuvo dos interesantes mesas que abordaron temas de actualidad sobre la epidemiología de la diabetes mellitus (DM).

LA DIABETES MELLITUS EN LOS JÓVENES

En esta mesa se repasaron las distintas formas de presentación de la DM entre los niños y los adolescentes y las características clínicas, inmunológicas y fisiopatológicas que tiene la DM en estas edades.

En primer lugar el Dr. Mickael Knip disertó sobre la gran variabilidad que presenta la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) tanto desde una perspectiva clínica como genética e inmunológica. Actualmente existen más 110.000 jóvenes con DM en toda Europa, de los cuales el 30-50% se diagnostica antes de los 15 años. Se espera que en el 2020 esta cifra ascienda a más de 160.000. España es un país con una incidencia media de DM1 en el que no ha crecido tan espectacularmente como otros países de Europa.

En un repaso sobre los anticuerpos implicados en la aparición de la DM1 (anti-insulina [IAA], anti-islole [ICA], anti-decarboxilasa del ácido glutámico [GAD], anti-proteína-tirosina-fosfatasa IA2 [IA-2^a]) se comprueba que la positividad de estos anticuerpos antecede en muchos meses (de media 46 meses) a la aparición de una diabetes clínica, lo que ofrece interesantes posibilidades diagnósticas. Sin embargo, la presencia de estos anticuerpos varía mucho con la edad de los pacientes; por ejemplo, los IAA son frecuentes en pacientes de menos de 2 años (el 90% de los casos), pero mucho menos en pacientes de 5-15 años (40%).

También se repasó el papel heterogéneo de determinados genotipos en función de la edad de los pacientes. Además de genes ligados al territorio HLA (como el DQB1), se han descrito hasta 25 genes no-HLA asociados con un mayor riesgo de presentar una DM1.

A continuación, el Dr. Andrew Hattersley repasó las posibilidades de clasificación que se presentan cuando se diagnostica una DM en gente joven, y muy especialmente las formas de DM monogénicas como algunos tipos de diabetes del adulto de inicio juvenil (MODY), que actualmente se encuentran potenciadas por la obesidad infantil. Revisó que el 66% de las MODY se deben a alteraciones de los factores de transcripción (principalmente el factor nuclear 1 α del hepatocito [HNF 1 α]) seguidas por alteraciones de la glucocinasa. Recordó que es crucial para el tratamiento poder identificar las DM monogénicas. Se estima que en el Reino Unido representan el 1,6% de los diabéticos, aunque en su mayoría fueron inicialmente diagnosticados como DM1 o DM2. El 80% de estos pacientes es tratado inapropiadamente con insulina o metformina, cuando en muchos casos las sulfonilureas consiguen respuestas espectaculares, especialmente en las DM neonatales.

Revisó varias series de casos de DM en edades pediátricas y citó una web (www.diabetesgenes.org) donde libremente a partir de datos clínicos se puede estimar la probabilidad de que una diabetes sea de tipo monogénico. También dio valor a la ratio C-péptido/creatinina en orina, puesto que parece una alternativa estable y reproducible para diferenciar la DM1 (donde se encuentra muy baja) de otros subgrupos de DM (el valor más alto se halla en la DM2 y en algunas MODY [HNF 1 α]). Una ratio C-péptido/creatinina en orina < 0,2 tiene una sensibilidad y especificidad del 95% para el diagnóstico de la DM1.

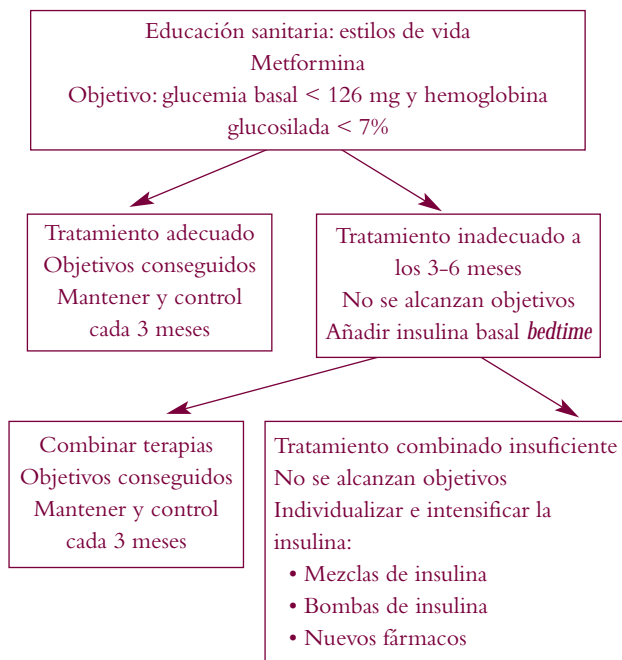
Clínicamente resulta difícil diferenciar una DM2 en los jóvenes de una forma MODY, pues comparten muchas características.

Para terminar, la Dra. Silva Arslanian repasó la presencia de la DM entre la población joven y su manejo en la consulta habitual. Hay que recordar que la incidencia de DM2 en jóvenes se multiplicó por 10 durante la pasada década, en gran parte por el incremento de la obesidad infantil, espe-

cialmente en países como Japón, Taiwán o Estados Unidos. Desde un punto de vista clínico, recordó que la DM2 entre los jóvenes suele presentarse entre los 12-14 años, con un índice de masa corporal (IMC) de 29-80 kg/m², y que en el 5-53% de los casos puede complicarse con una cetoacidosis, a pesar de ser DM2, según demuestra el estudio TODAY (Treatment Options for type 2 Diabetes in Adolescents and Youth). La cetoacidosis no siempre se presenta al inicio de la enfermedad, sino que muchas veces aparece durante un proceso intercurrente. Menos frecuente es el coma hiperosmolar no cetósico (un 3,7% de los casos), aunque la mortalidad es superior (14,3%). Probablemente en la DM2 del joven interviene además de la resistencia a la insulina, de forma más importante que en el adulto el fallo de secreción de la célula beta. Se estima un descenso de la función beta en un 15% anual (en el UKPDS [United Kingdom Prospective Diabetes Study] era de un 5% anual), lo que supone que en seis años el 90% de la masa celular beta no funcionará.

Se insistió muchísimo en la necesidad de luchar contra la obesidad infantil con la adopción de estilos de vida saludables y en la necesidad de individualizar los tratamientos. Dentro de las opciones terapéuticas, se repasó el papel que tienen la metformina, la glimepirida, la rosiglitazona, la cirugía bariátrica y la insulinización temporal (figura 1).

Figura 1: Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en niños y jóvenes



Tomada de Preiss, Diab Med 2011.

También se destacó la importancia creciente de factores de riesgo asociados como la dislipidemia, la hipertensión arterial o la microalbuminuria en la DM2 del joven. Los objetivos de control para estos factores fueron los mismos que para la población adulta.

Por último, se analizó el potencial de las terapias basadas en las incretinas en la DM2 del joven.

DIFERENCIAS EPIDEMIOLÓGICAS ENTRE LOS PAÍSES DEL ESTE Y PAÍSES DEL OESTE

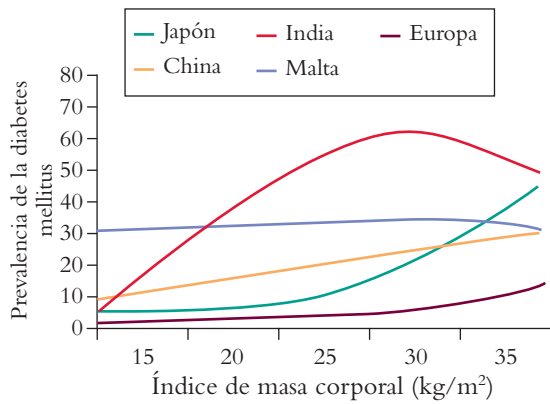
Esta interesante mesa puso en evidencia las marcadas diferencias que existen en las características de la DM entre las poblaciones caucásicas occidentales (frecuentemente se mostraron datos de Estados Unidos) y las orientales (especialmente japoneses), donde el incremento en la incidencia de la DM es espectacular según datos de la International Diabetes Federation.

Se comentó que en el registro de Dinamarca se ha reducido el ritmo del incremento de mortalidad por DM. Así, por ejemplo, en el año 1997 suponía el 1,91, mientras que en el 2009 era del 1,59.

Diferentes factores de riesgo pueden afectar de forma distinta a poblaciones que genéticamente ya presentan diferencias. De este modo, por ejemplo, la obesidad abdominal y el depósito de grasa visceral adquieren mayor importancia como factor de riesgo en poblaciones asiáticas, donde el IMC no es una buena medida de obesidad. A igual valor del IMC, las poblaciones asiáticas (y en especial las mujeres) tienen mayor grasa visceral y abdominal. Aunque Estados Unidos cuenta con una prevalencia muy superior de obesidad (IMC > 30 kg/m²) a la de Japón (aproximadamente el 30 frente al 4%), las prevalencias de DM son similares. En la figura 2 puede apreciarse la relación entre el IMC y la prevalencia de DM. Observamos que con un mismo IMC los europeos tienen menos DM. Entre los indios la máxima prevalencia de DM se alcanza con un IMC de 28-30 kg/m² y desciende en los más obesos.

La etnia influye en muchas otras asociaciones, como la relación entre la obesidad y la presión arterial, o la forma de presentarse las prediabetes. Del total de los prediabéticos, en Estados Unidos sólo el 15% presenta conjuntamente una glucemia basal alterada y una intolerancia oral a la glucosa. En Europa asciende al 29%, pero en Asia es del 41%, según los estudios DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe) y DECODA (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Asia).

Figura 2: Prevalencia de la diabetes mellitus según el índice de masa corporal en distintas poblaciones



Nakagami T. Diabetologia 2003;46:1063-70.

Entre los motivos que podrían explicar estas diferencias estaría la presencia de genes específicos de la población asiática, que condicionarían la resistencia a la insulina, puesto que el descenso de la masa celular beta parece parejo en ambas comunidades.

Respecto al tratamiento, se presentó una interesante revisión en la que se comprueba que la reducción de la hemoglobina glucosilada a igual dosis de fármacos es mayor entre los japoneses que entre los caucásicos, tanto para los análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 como para los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4.

Por último, también cabe destacar que se presentaron varios pósters sobre el tema de la epidemiología de la DM, donde sin duda destacaron los datos del estudio di@bet.es, realizado en nuestro país sobre una muestra aleatoria de 5.728 sujetos adultos, de los cuales el 13,8% presentaba una DM, aunque el 6% no lo sabía (ratio conocida/ignorada de 7,8/6). Además, el 3,4% mostraba una glucemia basal alterada; el 9,2%, una intolerancia oral a la glucosa, y el 2,2%, estas dos condiciones conjuntamente. Es decir, globalmente el 28,6% de los adultos españoles sufre alguna alteración del metabolismo de la glucosa, cifra muy preocupante. Además, se analizaron las *odds ratios* de distintos factores de riesgo. Resultó significativo el papel del IMC, del perímetro cintura/cadera, la presencia de una hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, bajos niveles de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad, la historia familiar de diabetes y el bajo nivel educativo.

Diabetes y enfermedad renal

Antonio Rodríguez Poncelas

Médico de familia. EAP Anglès (Girona). Unidad de Investigación, Institut d'Assistència Sanitària. Salt (Girona)

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema frecuente de salud pública en todo el mundo debido a las complicaciones cardiovasculares y por la evolución a enfermedad renal terminal (ERT). Ambas complicaciones incrementan los cuidados y los costes sanitarios. El diagnóstico precoz de la ERC podría enlentecer su progresión, prevenir complicaciones y reducir las complicaciones cardiovasculares y la mortalidad.

Las pruebas para la detección de la ERC son simples, tienen un bajo coste y están disponibles en atención primaria. La National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative recomienda realizar el cribado en todos los pacientes con alto riesgo de presentar ERC, incluyendo los diabéticos e hipertensos, mediante la determinación del filtrado glomerular y el cociente albúmina/creatinina en una muestra de la primera orina de la mañana.

A continuación se describen cinco estudios presentados en la mesa de la 47th EASD (European Association for the Study of Diabetes) Annual Meeting 2011 sobre nefropatía: epidemiología y ensayos clínicos, que pueden ser útiles en la atención primaria.

ASOCIACIÓN DE LA INSUFICIENCIA RENAL NORMOALBUMINÚRICA CON LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

En la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) la prevalencia de la insuficiencia renal normoalbuminúrica (filtrado glomerular estimado [FGe] < 60 ml/min/1,73 m² sin albuminuria) está aumentando en todo el mundo. Las implicaciones pronósticas de este fenotipo sobre la enfermedad cardiovascular (ECV) y la evolución a estadios más avanzados de ERC no están bien definidas.

Se utilizaron los datos de la cohorte del estudio RIACE (Renal Insufficiency and Cardiovascular Events), 15.773 pa-

cientes con DM2. Este estudio tuvo como objetivo evaluar la asociación de la insuficiencia renal normoalbuminúrica con los factores de riesgo cardiovascular y la prevalencia de episodios cardiovasculares principales.

Del total de la muestra, 9.865 diabéticos (62,6%) no presentaron ERC; 2.949 (18,7%) mostraron ERC en estadios 1-2 (FGe > 60 ml/min/1,73 m² y presencia de albuminuria) y 2.959 (18,8%) mostraron ERC en estadios 3-5 (FGe < 60 ml/min/1,73 m², con o sin albuminuria).

Entre los participantes con insuficiencia renal (FGe < 60 ml/min/1,73 m²), el 56,6% era normoalbuminúricos y el 43,4% presentaba albuminuria (el 30,8% microalbuminuria y el 12,6% macroalbuminuria). Durante el seguimiento se observó al menos un episodio cardiovascular agudo importante en 3.654 pacientes (37,0%). Estos episodios fueron más frecuentes en los pacientes de mayor edad, en los diabéticos varones, en los tratados con insulina, en los diabéticos de mayor evolución, si tenían valores elevados de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) y triglicéridos, y cifras bajas de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad, si tenían albuminuria, valores de FGe bajos, ERC y retinopatía.

Los pacientes con FGe reducido normoalbuminúricos presentaron una mayor asociación con la aparición de episodios cardiovasculares que los pacientes con FGe normal con micro o macroalbuminuria (*odds ratio* [OR]: 1,52; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,34-1,73 frente a OR: 1,20; IC del 95%: 1,08-1,33), pero menor que los pacientes con FGe reducido y albuminuria (OR: 1,90; IC del 95%: 1,66-2,19). Curiosamente, la insuficiencia renal normoalbuminúrica se asoció con más fuerza con los episodios coronarios (infarto de miocardio y/o revascularización coronaria) que las otras dos formas de ERC (insuficiencia renal con albuminuria y FGe normal con albuminuria), mientras que la asociación de la insuficiencia renal normoalbuminúrica con los episodios de enfermedad vascular cerebral (ictus y/o revascularización carotídea) y de enfermedad vascular periférica (úlceras/

gangrena/amputación y/o revascularización de las extremidades inferiores) fue inferior a la de las otras dos formas de ERC.

Este estudio de cohorte muestra que la insuficiencia renal normoalbuminúrica en la DM2 está fuertemente asociada con los episodios coronarios.

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y RIESGO DE MORTALIDAD ENTRE LOS DIABÉTICOS DE MAYOR EDAD

Una disminución de la función renal y de la albuminuria se asocia con mayor mortalidad en los pacientes con DM2. No está claro si esta asociación es similar en los diabéticos de mayor edad. Ése fue el objetivo del presente estudio. Un total de 1.022 pacientes atendidos en la atención primaria de 60 o más años con DM2 participaron en el estudio ZODIAC (Zwolle Outpatient Diabetes project Integrating Available Care). Los datos sobre mortalidad se recogieron en el año 2009.

Tras un seguimiento medio de 10 años, 537 de los 1.022 pacientes murieron (el 42% debido a causas cardiovasculares). En los pacientes de 60-75 años, un FGe reducido se asoció con una mayor mortalidad cardiovascular (*hazard ratio* [HR]: 3,05; IC del 95%: 1,44-6,47 si el FGe era inferior a 45 ml/min/1,73 m², y HR: 1,69; IC del 95%: 1,02-2,79 para los FGe de 45 a 60 ml/min/1,73 m²).

En los pacientes mayores de 75 años el aumento de la mortalidad cardiovascular se observó sólo cuando el FGe

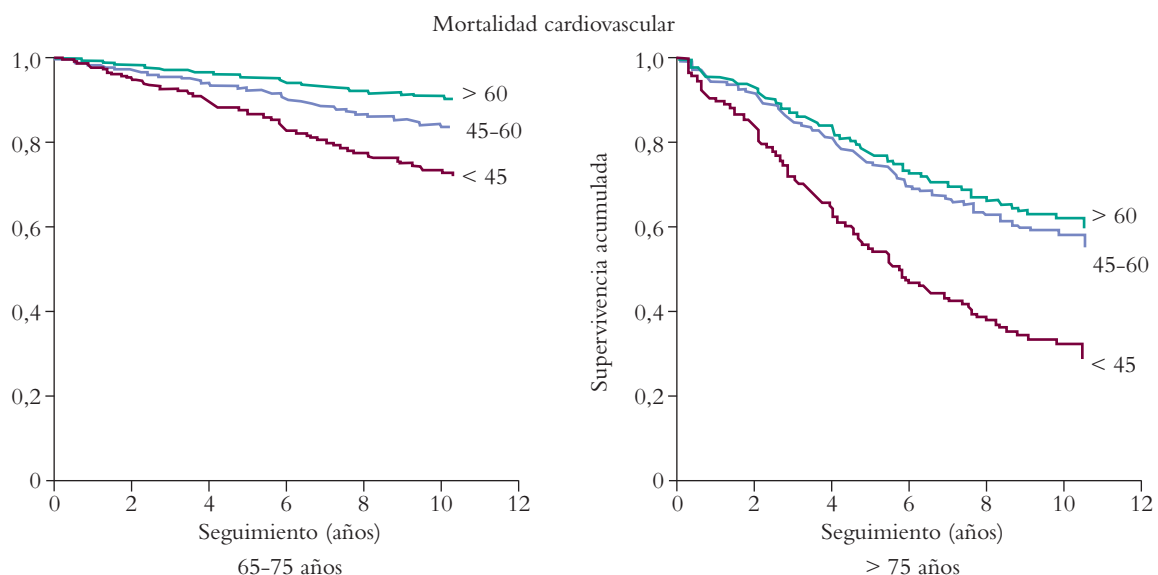
según las fórmulas de CG (Cockcroft-Gault) o MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) fueron < 45 ml/min/1,73 m², HR: 1,93 (IC del 95%: 1,93-3,64) y HR: 2,27 (IC del 95%: 1,37-3,78), respectivamente.

En comparación con los participantes de 60-75 años con un FGe (MDRD) > 60 ml/min/1,73 m² sin albuminuria, las HR ajustadas para la mortalidad cardiovascular fueron 2,59 (IC del 95%: 1,23-5,45) para las personas con insuficiencia renal MDRD (45-60 ml/min/1,73 m² sin albuminuria, y 3,91 (IC del 95%: 1,91-8,02) para aquellos con un MDRD de 45-60 ml/min/1,73 m² con albuminuria. Para los participantes mayores de 75 años, las HR fueron de 1,23 (0,61-2,42) y 2,12 (1,06-4,25), respectivamente. Según los resultados de este estudio, los pacientes mayores de 75 años con un FGe de 45 a 60 ml/min/1,73 m² no presentan un mayor riesgo de mortalidad por cualquier causa ni una mayor mortalidad cardiovascular. En cambio, la albuminuria está fuertemente asociada con un aumento de la mortalidad total y de la mortalidad cardiovascular en todos los niveles de FGe, incluso en los pacientes de edad avanzada (figura 1).

CONTROL GLUCÉMICO INTENSIVO Y ENFERMEDAD RENAL TERMINAL: NUEVOS DATOS DEL ESTUDIO ACTION IN DIABETES AND VASCULAR DISEASE

Los niveles de glucosa en sangre se han relacionado con el riesgo de enfermedad renal, pero los efectos del control

Figura 1: Enfermedad renal crónica y riesgo de mortalidad en ancianos con diabetes



intensivo de la glucosa en los resultados principales a nivel renal en personas con diabetes no están claros.

En este análisis del estudio Action in Diabetes and Vascular Disease (ADVANCE) se compararon los efectos de una reducción intensiva de la glucosa ($HbA_{1c} < 6,5\%$) administrando gliclazida con un tratamiento estándar ($HbA_{1c} < 7\%$) en los episodios renales principales. Tras un seguimiento medio de cinco años, el riesgo de ERT fue significativamente menor en el grupo de control intensivo de la glucosa en comparación con el grupo de tratamiento estándar (HR: 0,35; IC del 95%: 0,15-0,83; $p = 0,02$). Se observó una tendencia no significativa hacia el beneficio por muerte de causa renal (HR: 0,85; IC del 95%: 0,45-1,63; $p = 0,63$) y hacia la variable combinada de muerte por insuficiencia renal terminal y muerte por causa renal (HR: 0,64, IC del 95%: 0,38-1,08; $p = 0,09$). No se observó un beneficio claro sobre la duplicación de los valores de creatinina (HR: 1,15; IC del 95%: 0,82-1,63; $p = 0,42$) ni sobre la duplicación sostenida de la creatinina (HR: 0,83; IC del 95%: 0,54-1,27; $p = 0,39$). Una reducción intensiva de glucosa en la sangre mediante la administración de gliclazida redujo el riesgo de ERT en el estudio ADVANCE, pero no se observó un beneficio claro sobre los resultados renales principales.

EFFECTOS DEL CONTROL INTENSIVO DE LA PRESIÓN ARTERIAL Y SU RELACIÓN CON EL CONTROL DE LA GLUCEMIA SOBRE LAS COMPLICACIONES MICROVASCULARES, EN EL ESTUDIO ACTION TO CONTROL CARDIOVASCULAR RISK IN DIABETES

La reducción de la presión arterial (PA) y la glucemia en la sangre disminuyen algunas complicaciones microvasculares de la DM2, pero los datos sobre los efectos combinados de ambas intervenciones son escasos. En este estudio se muestran los efectos del control intensivo de la PA sola y el control intensivo de la PA y de la glucemia sobre las complicaciones microvasculares. Los resultados previamente especificados incluyeron una variable compuesta de complicaciones microvasculares (renales, oculares y nervios periféricos).

Durante un seguimiento medio de 4,7 años, las complicaciones microvasculares aparecieron en 527 de los 4.733 participantes, un 11,4% en el grupo intensivo de control de la PA y el 10,9% en el grupo estándar de control de la PA (HR: 1,08; IC del 95%: 0,91-1,28). Mientras que el control intensivo de la glucemia redujo la incidencia de la macroalbuminuria y otras complicaciones microvasculares, el control intensivo de la PA sólo redujo la presentación de microalbuminuria

(HR: 0,84; IC del 95%: 0,72-0,97). No se observó interacción entre las reducciones observadas en las complicaciones microvasculares con el control glucémico intensivo y el grupo de tratamiento de la PA. En el presente estudio no se apreció un efecto beneficioso adicional con el tratamiento intensivo combinado (control glucémico y PA).

ASOCIACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL Y RIESGO CARDIOVASCULAR, Y SEGURIDAD DEL FENOFIBRATO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

La función renal predice la ECV en la DM2. El tratamiento con fenofibrato aumenta la creatinina plasmática. En el estudio Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) se examinó el efecto de los cambios de la función renal en el riesgo de ECV, y las consecuencias de la administración del fenofibrato en pacientes con insuficiencia renal moderada, donde la seguridad del tratamiento es incierta. Un total de 9.795 pacientes, de 50-75 años con DM2, fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con fenofibrato o placebo.

Los episodios de ECV se asociaron fuertemente con la disminución del FGe (HR: 1,44; IC del 95%: 1,2-1,8; $p < 0,001$) y con la albuminuria (HR: 1,3; IC del 95%: 1,2-1,5; $p < 0,001$). La disminución del FGe y la presencia de albuminuria están fuertemente asociadas, de forma independiente, con el riesgo de ECV. La mejoría del FGe y de la albuminuria se relacionó con un menor riesgo de ECV. El fenofibrato no causó daño renal y no produjo nuevas lesiones renales cuando se utilizó en pacientes con insuficiencia renal moderada (FGe: 30-59 ml/min/1,73 m²).

PUNTOS CLAVE

- La mayoría de los pacientes con DM2 no presentan albuminuria, pero aquellos que evidencian una disminución del FGe tienen una mayor morbimortalidad, con diferencias en la afectación de los órganos diana según presenten disminución del FGe, albuminuria o ambas. La insuficiencia renal normoalbuminúrica se asocia con un mayor número de episodios coronarios (infarto de miocardio y/o revascularización coronaria), mientras que las otras dos formas de ERC (insuficiencia renal con albuminuria y FGe normal con albuminuria) muestran una mayor asociación con los episodios de enfermedad vascular cerebral y de enfermedad vascular periférica.

- Con el envejecimiento se produce una disminución del FGe y es difícil diferenciar lo que sería un proceso fisiológico propio de la edad de lo patológico, de ahí que sea importante la observación que los pacientes mayores de 75 años con un FGe de 45 a 60 ml/min/1,73 m² no presentan un mayor riesgo de mortalidad. En cambio, la presencia de albuminuria está asociada con un aumento de la mortalidad en todos los niveles de FGe, incluso en los pacientes de edad avanzada. La edad no debería ser una limitación para continuar el cribado de la albuminuria en los diabéticos.
- Llama la atención que un control intensivo de la glucemia, aunque redujo el riesgo de ERT en el estudio ADVANCE, no mostró un beneficio claro sobre los resultados renales principales.
- El estudio ADVANCE había mostrado los efectos aditivos del control estricto de la glucemia y la PA a nivel renal, en cambio en el estudio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) no se observó un efecto beneficioso adicional con el tratamiento intensivo combinado (control intensivo de la glucemia y de la PA).

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(Suppl 1):S1-266.
- Foley RN, Murray AM, Li S, Herzog CA, McBean AM, Eggers PW, et al. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:489-95.
- Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR; UKPDS Study Group. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: UK Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes* 2006;55:1832-9.
- Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007;298:2038-47.
- Lee M, Saver JL, Chang KH, Liao HW, Chang SC, Ovbiagele B. Low glomerular filtration rate and risk of stroke: meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c4249.doi:10.1136/bmj.c4249.
- James MT, Hemmelgarn BR, Tonelli M. Early recognition and prevention of chronic kidney disease. *Lancet* 2010;375:1296-309.
- Kastarinen M, Juutilainen A, Kastarinen H, Salomaa V, Karhapää P, Tuomilehto J, et al. Risk factors for end-stage renal disease in a community-based population: 26-year follow-up of 25,821 men and women in eastern Finland. *J Intern Med* 2010;267:612-20.
- Davis TM, Ting R, Best JD, Donoghoe MW, Drury PL, Sullivan DR, et al; Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes Study investigators. Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study. *Diabetologia* 2011;54:280-90.
- Drury PL, Ting R, Zannino D, Ehnholm C, Flack J, Whiting M, et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria are independent predictors of cardiovascular events and death in type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetologia* 2011;54:32-43.
- Penno G, Solini A, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Zerbini G, et al.; for the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes. *J Hypertens* 2011;29:1802-9.

Diabetes y obesidad

Lourdes Carrillo Fernández
Médico de familia. Tenerife

Este año, en el Congreso de la European Association for the Study of Diabetes (EASD), se presentaron dos actividades con un carácter más fisiopatológico que clínico, que trataron de poner de manifiesto la relación existente entre obesidad y diabetes.

La primera de estas sesiones se centró en la distribución de la grasa corporal: «Apple and pear: implications of fat distribution on the development of type 2 diabetes».

«Manzana» y «pera» son términos que se han venido utilizando para señalar la diferente distribución de la grasa corporal observada en hombres y mujeres. Una acumulación preferente en la zona de la cintura se asocia con un mayor riesgo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y enfermedad cardiovascular, y es la distribución más frecuente en el hombre. Sin embargo, la presencia predominante de grasa en cadera y muslo, más habitual en las mujeres, se ha relacionado con cierta protección frente a diabetes y enfermedad cardiovascular.

La distribución de la grasa corporal está condicionada genéticamente, tal y como ha sido publicado el año pasado en *Nature Genetics*. Los estudios realizados por Genetic Investigation of Anthropometric Traits (GIANT), han analizado datos antropométricos de unas 100.000 muestras de 40 cohortes^{1,2}. La Dra. Cecilia Lindgren, una de las investigadoras participantes, mostró evidencias sólidas de esta relación, y en su exposición comenzó recordando que el índice cintura/cadera (ICC) es una medida de la distribución de la grasa corporal y un buen predictor de posibles consecuencias metabólicas, independientemente de la grasa corporal total medida por el índice de masa corporal (IMC). Han podido identificarse 13 nuevas regiones genéticas relacionadas con la distribución de la grasa corporal, que afectan a la cintura y la cadera, independiente de cualquier efecto sobre la obesidad en general. Los genes identificados explican sólo un pequeño porcentaje de la variación en la distribución de grasa en la población, y apuntan a mecanismos biológicos específicos que intervienen en la regulación de la distribución de grasa. Ciertas regiones de genes están tam-

bién implicadas en la regulación del colesterol, triglicéridos, insulina y resistencia a la insulina. Además, siete de las variaciones genéticas identificadas parecen tener efectos mucho más fuertes en mujeres que en hombres, lo que explica las diferencias en la distribución de la grasa en ambos sexos, si bien los procesos que determinan estas diferencias aún no se comprenden bien. Se han encontrado regiones con las mismas señales para el ICC, DM2 y lípidos, además de otras regiones con señales diferentes para DM2 e ICC.

En la actualidad varios grupos de investigadores están trabajando en un proyecto común con la intención de crear un «MetaboChip», que sería capaz de detectar más de 66.000 *single-nucleotide polymorphisms* asociados con unas 23 enfermedades metabólicas, arterioscleróticas y cardiovasculares.

La segunda ponente, Caroline Fox, habló de la importancia de la grasa ectópica en relación con la diabetes y el riesgo cardiovascular, y señaló que al referirnos a la distribución de grasa hay que ir más allá de la grasa abdominal. Destacó los límites de la antropometría en la práctica clínica y propuso los mecanismos para justificar los efectos deletéreos de la grasa ectópica:

- Efecto tóxico producido por sustancias secretadas: adipocinas, factores de crecimiento o marcadores inflamatorios.
- Lipotoxicidad producida por acumulación lipídica en células no grasas.
- Compresión física por el aumento del almohadillado graso.
- Efectos de la grasa perivascular: inflamación, descenso de la contractilidad vascular o proliferación de células musculares.

Por último revisó las implicaciones de las localizaciones no habituales de la grasa³.

La grasa visceral, modestamente asociada con riesgo cardiovascular, no puede estimarse mediante biomarcadores o medidas antropométricas convencionales.

La grasa intrahepática es otro depósito de grasa con efecto sistémico⁴. El hígado graso es un fuerte predictor de síndrome metabólico y diabetes, y puede estimarse usando pruebas de imagen como la tomografía axial computarizada, y a través de biomarcadores, como la alanina aminotransferasa. Tanto la grasa hepática como la grasa perivascular se correlacionan de forma importante con el riesgo metabólico.

Un parámetro que está creciendo en importancia es la medida de la circunferencia del cuello, aunque pocos estudios documentan la asociación con el riesgo metabólico⁵. Representa la adiposidad subcutánea de la parte superior del cuerpo y al parecer contribuye de forma independiente a la variación en el riesgo cardiometabólico (en especial factores glucémicos) además y más allá de la grasa perivisceral. Parece que ambos indican lo mismo, aunque son necesarios más estudios.

La grasa pericárdica es un marcador de riesgo respecto a factores de riesgo sistémicos (hipertensión, diabetes y dislipidemia), y se ha asociado de forma independiente con la calcificación de arterias coronarias, infarto de miocardio y fibrilación articular.

La última ponente, Christina Koutsari, habló de las diferencias funcionales entre la grasa corporal de la parte superior del cuerpo (*upper body subcutaneous fat*) e inferior (*lower body subcutaneous fat*)⁶. Las funciones del tejido adiposo (depósito y liberación de lípidos, producción de hormonas, protección inmunológica, protección mecánica y aislamiento) no tienen la misma importancia en las diferentes partes del cuerpo. La grasa subcutánea de la parte superior del cuerpo es más activa lipolíticamente que la grasa localizada en la parte inferior⁷, y contribuye de forma más importante a la presencia de ácidos grasos libres circulantes, mientras que la liberación de ácidos grasos, por los depósitos de grasa visceral, contribuyen poco. Lo más importante de los estudios presentados es que, después de una comida energética rica en grasa, las mujeres preferentemente aumentan los depósitos de grasa en la parte baja del cuerpo, y aquéllas con un mayor acúmulo de grasa en la zona de las caderas tienen mayor facilidad para que la grasa contenida en los alimentos se deposite en este mismo lugar, lo cual no ocurre en los hombres. Por el contrario, el acúmulo visceral de grasa no predice un mayor depósito en esa zona de la grasa de la dieta.

PATOGÉNESIS Y TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD Y LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

La segunda sesión, «Obesity and Type 2 Diabetes: what can be unified and what needs to be individualized?», reunió

a importantes ponentes: Steven E. Kahn se ocupó de la presentación y conclusiones; Robert H. Eckel, de la patogénesis, y David M. Nathan, de la asociación entre diabetes y obesidad, tratamiento e interacciones farmacológicas.

La mayoría de los pacientes con DM2 son obesos y la epidemia de obesidad en todo el mundo explica el progresivo aumento de la incidencia y prevalencia de DM2, incluso en niños y adolescentes⁸, y la previsión es que este ascenso continúe de forma exponencial en los próximos años. El verdadero nexo de unión entre diabetes y obesidad no ha llegado a definirse de una forma exacta a pesar de que comparten factores patogénicos: genéticos, psicológicos y medioambientales. Una historia familiar de diabetes, un IMC > 30 kg/m², y una glucemia basal > 5,5 mM son los factores que identifican a individuos con alto riesgo de padecer diabetes⁹.

Se han identificado numerosos genes asociados con el desarrollo de la DM2, muchos de ellos relacionados con la disfunción de la célula beta, y otros tantos parecen estar involucrados en la homeostasis de energía y la aparición de obesidad. En cuanto a los genes comunes para ambas patologías, sólo son capaces de predecir un 15% del riesgo de DM2, y un 5% de obesidad. Este bajo poder predictivo puede explicarse por la importancia del medioambiente, por interacciones entre genes o entre genes y ambiente, o incluso por la implicación de factores epigenéticos.

Se han propuesto tres mecanismos que relacionan la obesidad con resistencia a la insulina y el desarrollo de diabetes:

- Aumento de producción de adipocinas y citocinas.
- Depósitos de grasa ectópica, especialmente en el hígado.
- Disfunción mitocondrial, evidente por el descenso de la cantidad/función mitocondrial, lo que puede contribuir, por un lado, a disminuir la sensibilidad a la insulina y, por otro, a afectar a la función de la célula beta.

Por otra parte, la relación entre obesidad e hiperinsulinemia está descrita desde hace unos 50 años. Se sabe que en individuos obesos normoglucémicos existe un mecanismo de compensación, bien aumentando la función o la masa de células beta. La pérdida de este efecto compensatorio, que puede estar condicionado por factores genéticos o epigenéticos, lleva a una intolerancia a la glucosa y a una posterior DM2.

La probabilidad de disminuir o retrasar la progresión de DM2 con un tratamiento efectivo de la obesidad ha llevado

a la búsqueda de tratamientos eficaces a largo plazo, y es una de las razones que justifican el estudio para el conocimiento preciso de los factores fisiopatológicos implicados en esa relación. Para mantener a largo plazo la pérdida de peso, el cambio de comportamiento ha resultado más efectivo que la mayoría de dietas tradicionales. Es esencial conseguir terapias efectivas y aplicables. Alguno de los factores que contribuyen a recuperar el peso perdido son cambios hormonales (\downarrow leptina, \uparrow ghrelina) que aumentan el apetito o la preferencia por alimentos energéticos; el aumento a la sensibilidad a la insulina, que produce disminución de la lipólisis en tejido adiposo, o aumento de la oxidación de hidratos de carbono, con aumento de depósito de grasa; o disminución de la actividad física. En cuanto a la opción farmacológica, el fármaco ideal para tratar la obesidad tendría que conseguir una pérdida de peso mantenida a largo plazo, mejorando los otros factores de riesgo cardiovascular, con buena tolerancia y efectos secundarios mínimos. La toxicidad, los efectos secundarios y la limitada eficacia de los fármacos han obligado a retirar algunos de los comercializados, y lo cierto es que actualmente no disponemos de un fármaco con las características deseadas. Muy al contrario, muchos de los propuestos para intensificar el tratamiento de la DM2 (insulina, sulfonilureas...) tienen como efecto menos deseado un aumento de peso. Sin embargo, ha podido comprobarse que la terapia intensiva reduce las complicaciones micro y macrovasculares de la diabetes incluso asociándose a una ganancia de peso, por lo que, a día de hoy, si tuviéramos que elegir entre intensificar la terapia a costa de un aumento de peso o no, no habría duda en elegir esa opción.

A pesar de los avances en el conocimiento fisiopatológico relacionando diabetes y obesidad, aún quedan cuestiones clave por aclarar⁹:

- ¿Por qué todos los pacientes con obesidad no desarrollan DM2?
- ¿A través de qué mecanismos la obesidad y la resistencia a la insulina contribuyen a la descompensación de la célula beta, y cuánto se reduciría la incidencia de DM2 con la prevención de la obesidad?
- ¿Cómo influye la duración de la DM2 en los beneficios de la pérdida de peso a través de cambios en estilo de vida, el uso de fármacos o a través de la cirugía bariátrica, sobre la función de la célula beta, y la glucemia?
- ¿Cómo se podría regular la aprobación de medicación y posibles opciones quirúrgicas para prevenir la DM2 en pacientes obesos?

PUNTOS CLAVE

- Cada día se avanza más en el conocimiento de los factores que inciden en la aparición de diabetes en el individuo obeso.
- El tratamiento efectivo y a largo plazo de la obesidad conseguirá retrasar y mejorar la prevalencia de la DM2 y sus morbimortalidad.
- Se sigue trabajando intensamente para lograr aclarar los mecanismos fisiopatológicos implicados y obtener como resultado tratamientos más eficaces y útiles en la prevención y tratamiento de la obesidad y la DM2.

BIBLIOGRAFÍA

1. Heid IM, Jackson AU, Randall JC, Winkler TW, Qi L, Steinthorsdottir V, et al. Meta-analysis identifies 13 new loci associated with waist-hip ratio and reveals sexual dimorphism in the genetic basis of fat distribution. *Nat Genet* 2010;42:949-60.
2. Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, Monda KL, Thorleifsson G, Jackson AU, et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal eighteen new loci associated with body mass index. *Nat Genet* 2010;42:937-48.
3. Montani JP, Carroll JE, Dwyer TM, Antic V, Yang Z, Dulloo AG. Ectopic fat storage in heart, blood vessels and kidneys in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28(Suppl 4):S58-65.
4. Speliotes EK, Massaro JM, Hoffmann U, Foster MC, Sahani DV, Hirschhorn JN, et al. Liver fat is reproducibly measured using computed tomography in the Framingham Heart Study. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:894-9.
5. Preis SR, Massaro JM, Hoffmann U, D'Agostino RB Sr, Levy D, Robins SJ, et al. Neck circumference as a novel measure of cardiometabolic risk. The Framingham Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3701-10.
6. Shadid S, Jensen M. Effects of pioglitazone versus diet and exercise on metabolic health and fat distribution in upper body obesity. *Diabetes Care* 2003;26:3148-52.
7. McQuaid SE, Humphreys SM, Hodson L, Fielding BA, Karpe F, Frayn KN. Femoral adipose tissue may accumulate the fat that has been recycled as VLDL and nonesterified fatty acids. *Diabetes* 2010;22:281-8.
8. Tirosh A, Shai I, Afek A, Dubnov-Raz G, Ayalon N, Gordon B, et al. Adolescent BMI trajectory and risk of diabetes versus coronary disease. *N Engl J Med* 2011;364: 1315-25.
9. Eckel RH, Kahn SE, Ferrannini E. Obesity and type 2 diabetes: what can be unified and what needs to be individualized? *Diabetes Care* 2011;34:1424-30.

De las insulinas en el congreso de la European Association for the Study of Diabetes 2011. Comunicaciones más relevantes

Mateu Seguí Díaz

Centro de Atención Primaria. UBS de Es Castell (Menorca)

La insulinoterapia es en general el tratamiento sustitutivo que se prescribe al diabético cuando los fármacos orales en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) no son capaces de mantener el control metabólico en niveles aceptables o cuando el mal control metabólico hace necesaria la utilización de fármacos potentes a la vez que seguros.

La cantidad de comunicaciones, tanto orales como en forma de pósters, en el último congreso de la European Association for the Study of Diabetes (EASD) celebrado en Lisboa en relación con las insulinas registra la importancia de esta terapia, habida cuenta de la preocupación en estas comunicaciones por la eficacia, la potencia o los efectos secundarios y, a la postre, por la búsqueda e introducción de nuevos fármacos (análogos de insulina) en nuestro vademécum actual.

Es imposible en este corto espacio de tiempo analizar cada una de las comunicaciones que se presentaron en este congreso, por lo que haremos un pequeño resumen de las que creemos más relevantes, que se hicieron en presentación oral, y que de alguna manera son las más representativas de lo que allá se expuso.

Es interesante empezar por hablar de los efectos secundarios, y, en este sentido, del siempre actual tema de las hipoglucemias¹ en el tratamiento con las insulinas; el principal efecto secundario en buena medida limitante de su prescripción. En este aspecto, Pontiroli et al.², desde Italia, realizaron un metaanálisis sobre los distintos tratamientos con insulina (basal, bifásica o prandial), del control metabólico y del riesgo de hipoglucemias el primer año de tratamiento con estos fármacos. Un metaanálisis sobre 72 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) tomando como base a 22.466 pacientes durante una duración entre 12 y 52 semanas y publicados entre 1991 y 2009. En éste se estimó la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) final, la diferencia media estandarizada y el riesgo de la hipoglucemia mediante la *odds ratio*. En la tabla 1 que se adjunta se ve cómo la insulina basal (IB) frente a la bifásica o la IB frente a la prandial –tan-

to la insulina glargina (Iglar) como la insulina detemir (Idet) frente a sus comparadores– tenían menos efectos sobre la HbA_{1c} con menos riesgo de hipoglucemia prandial. Las IB frente a los nuevos análogos tuvieron más efecto sobre la HbA_{1c} con menos hipoglucemias prandiales y fueron más efectivas que las bifásicas sobre la HbA_{1c} con unos efectos similares sobre las hipoglucemias. Sin añadir nada nuevo, se puede concluir que la hipoglucemia es un efecto predecible en general del tratamiento intensivo con insulina en los pacientes con DM2².

Otro efecto secundario inherente a la utilización de las insulinas es el incremento ponderal, en general, conocido y mayor cuantas más unidades de insulina se utilicen. Aun siendo un efecto clásico, Balkau et al.³ se plantearon estudiar los factores asociados con la ganancia ponderal en aquellos pacientes que están tratados con insulina. De 314 centros de diferentes países (estudio Cardiovascular Risk Evaluation in people with type 2 Diabetes on Insulin Therapy [CREDIT]) se reclutó a 2.442 pacientes con DM2, a los cuales se los valoró un año después de iniciar la insulinoterapia y se estudiaron los factores relacionados con el aumento medio superior a 1,6 kg de media. El 52% empezó con insulina basal, el 23% con insulina mezclada y un 25% con otras insulinas. Resultó que los pacientes con mayor peso fueron los que tenían desde el inicio mayor HbA_{1c}, menor índice de masa corporal (IMC), utilizaban menos fármacos orales y menos insulina basal, y, por el contrario, eran los que presentaban una insulinoterapia con múltiples inyecciones. Lógicamente, cuanto mayor era la dosis de insulina mayor era el peso alcanzado. Estos resultados fueron parecidos según los distintos países³ (figura 1).

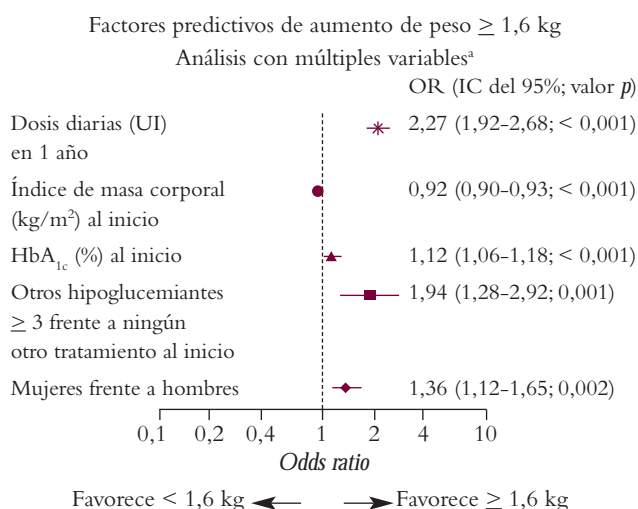
La introducción de nuevas insulinas planteó la necesidad de evaluar si las insulinas humanas más antiguas son todavía útiles y coste-efectivas en la práctica actual, cuando muchas de ellas ya han desaparecido de nuestro arsenal terapéutico. En este aspecto, Mađer et al.⁴, desde Polonia, nos plantearon si tiene algún papel la insulina humana premezclada en la actualidad. Un trabajo oportuno en este tiempo donde los

Tabla 1: Pontiroli et al.², en un metaanálisis sobre 72 ensayos clínicos aleatorizados basados en 22.466 pacientes, muestran los distintos tratamientos con insulina (basal, bifásica o prandial), el control metabólico y el riesgo de hipoglucemias el primer año de tratamiento

Régimen (n.º de estudios)	Hipoglucemia nocturna (% o ep/año) (OR o DE)	Hipoglucemia grave (% o ep/año) (OR o DE)
Basal frente a bifásica (5-6)	0,03 (-0,31/0,25)	0,35 (0,15/0,83)* 0,42 (-0,26/1,11)
Bifásica frente a prandial (8)	n.a.	0,76 (0,43/1,32)
Dentro de la basal (análogos nuevos frente a viejos) (11) estratificado por análogos:	0,41 (0,30/0,85)* 0,65 (0,47/0,82)*	0,69 (0,31/1,56) 0,55 (-0,21/1,30)
Detemir	0,97 (0,72/1,22)*	n.a.
Glargina	0,54 (0,35/0,73)*	n.a.
Mezcla A	0,42 (0,13/0,71)*	n.a.
Dentro de la prandial (análogos nuevos frente a viejos) (4-8)	0,36 (0,13/0,60)*	1,21 (0,45/3,15)
Glargina frente a comparadores (14)	0,59 (0,43/0,81)*	0,07 (0,13/0,22)*
Detemir frente a comparadores (19)	0,49 (0,22/0,76)*	0,62 (0,28/1,37)

ep: porcentaje; DE: desviación estándar; OR: odds ratio; n.a.: no existen datos. *Con significación estadística.

Figura 1: En el estudio CREDIT se reclutaron a 2.442 pacientes con DM2, a los cuales se valoró un año después de iniciar la insulino terapia y se estudiaron los factores relacionados con el aumento medio superior a 1,6 kg de media



Ajustado por país, selección de variables por pasos. $p < 0,01$. Regresión logística. IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio.

costes de los tratamientos se tienen en cuenta cada vez más. Para ello se trató a 3.372 pacientes con DM2 (un 52% mujeres, con $63 \pm 9,4$ años y un IMC de $30,1 \pm 5,4$ kg/m² y una duración de $9,3 \pm 7,4$ años) con una insulina humana 30/70, y se evaluó la eficacia y seguridad a las 12 semanas, con el objetivo de mantener una glucemia basal < 120 mg/dl y una glucemia posprandial < 160 mg/dl, va-

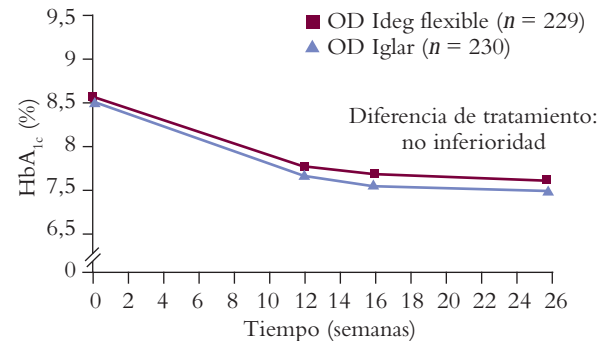
lorando sobre todo las hipoglucemias (leve, mediana, grave: que requiriera la asistencia de otra persona o la administración de glucagón o glucosa endovenosa). Según éstos, la utilización de una insulina premezclada 30/70 mejoró el control de la glucemia, que con una dosis media de insulina de 23 ± 7 UI/17 ± 7 UI, bajó la HbA_{1c} del $8,5 \pm 1,2$ al $7,6 \pm 0,9\%$. En este aspecto hubo 31 hipoglucemias graves (0,9%) y 657 moderadas (19,5%). Con ello los autores señalan que este tipo de insulinas siguen siendo eficaces y seguras en la mayoría de los pacientes con DM2⁴. Como aspecto novedoso, se planteó si, en el caso de que se utilizaran grandes dosis de insulina, la partición de las dosis de ésta podía mejorar el control glucémico. Así, investigadores de Polonia, Saryusz-Wolska et al.⁵, haciéndose eco del hecho de que cuando se inyectan altas dosis de insulina se empeora la absorción del fármaco, con lo que se dificulta la obtención de niveles óptimos de insulina (lo que afecta al control glucémico), diseñaron un ECA para estudiar las diferencias de administrar una sola inyección o dos inyecciones diarias. Para ello se captó a 31 pacientes con DM2 (17 varones, con un rango de edad de $54 \pm 6,1$ años, con una duración de la DM2 de 11 años de media) que cumplieran como criterio de inclusión que se trataran con múltiples dosis de insulina y que precisaran > 60 UI de insulina al día junto con un pobre control metabólico (HbA_{1c} > 8%) y dosis máximas de metformina. Dichos sujetos fueron aleatorizados en dos grupos: uno (16 pacientes) con dos pinchazos al mismo tiempo (TS) en localizaciones simétricas y el siguiente (15 pacientes) con la misma dosis inyectada en un solo sitio (OS). Resultó que la HbA_{1c} entre TS y OS fue del $10,3 \pm 1,8\%$ y del

10 ± 1,6% con dosis de insulina de 254 ± 52 y 240 ± 30 UI, respectivamente. La HbA_{1c} decreció a los tres meses al 9,1 ± 1,3% en la TS y permaneció estable en la OS en un 9,7 ± 1,5%. A los seis meses, y al año, las HbA_{1c} fueron del 8,8 ± 1,4% ($p < 0,05$) y del 10,4 ± 1,7%, respectivamente. No hubo diferencias entre la hipoglucemia y los triglicéridos entre ambos grupos, aunque el nivel de satisfacción fue mayor en el TS. Se concluyó que en pacientes con una gran resistencia a la insulina (dosis mayor de 2 UI/kg) y dosis de insulina altas, la división de la dosis y la inyección en dos lugares distintos mejora el control metabólico y la satisfacción, sin aumentar la hipoglucemia⁵.

Por último, se presentó un trabajo sobre los nuevos análogos basales de efecto prolongado, como es la insulina degludec (Ideg). Así, Atkin et al.⁶, basándose en un trabajo financiado por el laboratorio fabricante de la molécula, evaluaron la no inferioridad de la insulina basal prolongada degludec en régimen flexible (intervalos entre 8 y 40 horas) frente a la Iglar cada día a la misma hora. Se trató de un estudio *treat-to-target* abierto con una duración de 26 semanas. Los pacientes fueron aleatorizados en 229 con Ideg y 230 con Iglar, con el objetivo de mantener una glucemia basal inferior a 90 mg/dl. Tras el tiempo estudiado, el 88% de los pa-

cientes que completaron el ensayo mostraron una reducción de la HbA_{1c} del 1,28% en Ideg y del 1,26% en Iglar, con una dosis de insulina media, hipoglucemias (menor en la Ideg nocturna) y efectos adversos parecidos entre ambos grupos⁶ (figura 2).

Figura 2: Atkin et al.⁶ evaluaron la no inferioridad de la insulina basal prolongada degludec en régimen flexible (intervalos entre 8 y 40 horas) frente a la insulina glargina cada día a la misma hora



Media (last observation carried forward) ± desviación estándar; diferencia de tratamiento estudiada mediante análisis de la varianza, ajustada por tratamiento contra la diabetes según cribado, sexo, región, edad y hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) inicial. OR: *odds ratio*.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Heart Association. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular event: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials. *Diabetes Care* 2009;32(1):187-92; Lisboa, Portugal.
2. Pontiroli AE, Miele L, Morabito A. Metabolic control and hypoglycaemia during the first year of insulin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of different insulin regimens, Italy. *Proceedings of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) 47th Annual Meeting: Abstract 110*. Presentado el 14 de septiembre de 2011; Lisboa, Portugal.
3. Balkau B, Home PD, Wang E, Marre M. Factors associated with weight gain in type 2 diabetic patients starting on insulin: the CREDIT stud. *Proceedings of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) 47th Annual Meeting: Abstract 113*. Presentado el 14 de septiembre de 2011; Lisboa, Portugal.
4. Mąder P, Czupryniak L, Papis R, Bijoś P. Is there still a place for human pre-mixed insulin in modern type 2 diabetes therapeutics? *Proceedings of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) 47th Annual Meeting: Abstract 114*. Presentado el 14 de septiembre de 2011; Lisboa, Portugal.
5. Saryusz-Wolska M, Szymańska-Garbacz E, Pawłowski M, Loba J, Czupryniak L. Splitting high dose of insulin and injecting it in two sites improves blood glucose control. *Proceedings of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) 47th Annual Meeting: Abstract 109*. Presentado el 14 de septiembre de 2011; Lisboa, Portugal.
6. Atkin SL, Bain SC, Gough S, Shestakova MV, Raz I, Blonde L, et al. Insulin degludec does not compromise efficacy or safety when given in a flexible once-daily dosing regimen compared to insulin glargine once daily at the same time each day in type 2 diabetes. *Proceedings of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) 47th Annual Meeting: Abstract 112*. Presentado el 14 de septiembre de 2011; Lisboa, Portugal.

Hipoglucemias

Francisco Carlos Carramiñana Barrera
Centro de Atención Primaria San Roque. Badajoz

Durante el pasado congreso de la European Association for the Study of Diabetes (EASD) celebrado en Lisboa, me encargaron que hiciera un seguimiento y estudio sobre el tema específico de hipoglucemias, referido a lo publicado en forma de póster y comunicaciones orales, que se desarrolló en un primer bloque sobre los aspectos clínicos y otro sobre los costes y riesgos de la hipoglucemia.

Los diferentes autores han tratado la importancia de la hipoglucemia en la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y tipo 2 (DM2), referida más específicamente a la hipoglucemia yatrogénica inducida por el tratamiento de la hiperglucemia con el ejercicio, dieta, fármacos orales, péptido similar al glucagón tipo 1 o insulina. Se han considerado factores como duración de la diabetes, hipoglucemia inducida por ejercicio o con nuevos fármacos (insulina degludec, análogo recombinante de insulina humana...), efectos en la diabetes gestacional, diferencias entre tratamientos (glargina frente a NPH [*neutral protamine Hagedorn*]) o los costes de la hipoglucemia, en hasta un total de siete pósters y cuatro comunicaciones orales, cuyo acceso *on line* facilito al final del artículo.

Destaco el estudio realizado en pacientes con DM2 al evaluar la influencia de la duración de la diabetes sobre las tasas de hipoglucemia con dos tratamientos insulínicos que son de amplio uso en atención primaria, insulina glargina frente a insulina NPH¹, que se ha realizado tras la observación de los recientes resultados del estudio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)², que sugerían que la incidencia y el riesgo de hipoglucemia aumenta con la duración de la DM2.

Los datos se obtuvieron de cuatro ensayos clínicos aleatorizados de 24 semanas de duración, con un total de 2.330 pacientes con DM2 a los que se les administró insulina por primera vez con alguno de los dos regímenes que se comparaban. De ellos, 1.258 pacientes recibieron glargina con antidiabéticos orales (ADO) y 1.072 pacientes recibieron la insulina NPH una vez al día con ADO. Se estratificaron en cuartiles según la duración de la DM2 (< 5,8 años;

5,8 < 9,2 años; 9,2 < 14 años y \geq 14 años) con datos basales muy similares excepto en el cuartil más alto, en el que la duración de la DM2 era más larga para el grupo de glargina, de forma significativa (glargina: 19,64 años y NPH: 18,25 años; $p = 0,002$). Se evaluaron las hipoglucemias diurnas y nocturnas en tres categorías (tabla 1) y se analizó la ratio de eventos (hipoglucemias por paciente/año) por un análisis de varianza y el test de Spearman para establecer la correlación entre cada categoría de duración de la diabetes (figura 1).

Al final del estudio no hubo diferencias en los distintos parámetros entre los dos tratamientos para cada categoría de duración. Los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) fueron algo mejor con glargina en el grupo de pacientes con duración de la diabetes > 14 años (el 7,71% [0,07] frente al 7,93% [0,07]; $p = 0,031$). Tampoco se encontraron diferencias significativas en los grupos de tratamiento y entre las categorías de duración con respecto a la hipoglucemia diurna.

Los pacientes que recibieron glargina + ADO presentaron menos episodios de hipoglucemia nocturna frente a la NPH + ADO en todas las categorías ($p < 0,05$ para todas), y significativamente menos episodios de hipoglucemia nocturna, con automedición de la glucemia < 50 mg/dl, o grave, de < 36 mg/dl a similar nivel de HbA_{1c} (el 7,71% [glargina] frente al 7,93% [NPH]; $p = 0,031$), con la dosis de insulina similar (dosis media de insulina NPH [33 UI] frente a glargina [34 UI]). La hipoglucemia nocturna se incrementa significativamente sólo con NPH + ADO según aumenta la duración de la DM2.

Tabla 1: Clasificación de la hipoglucemia diurna y nocturna

- Hipoglucemia sintomática con AMGC < 70 mg/dl
- Hipoglucemia sintomática con AMGC < 50 mg/dl
- Hipoglucemia grave: definida como un episodio sintomático con AMGC < 36 mg/dl que requiere asistencia o necesita la administración de carbohidratos orales, glucosa intravenosa o glucagón para recuperarse

AMGC: automedición de la glucemia.

Las conclusiones se resumen en que, a mayor duración de la DM2, en los pacientes que recibieron glargina los eventos de hipoglucemia nocturna son menores, de manera significativa, en comparación con NPH y valores de glucemia basal menor.

(El estudio ha sido promovido por Laboratorios Sanofi.)

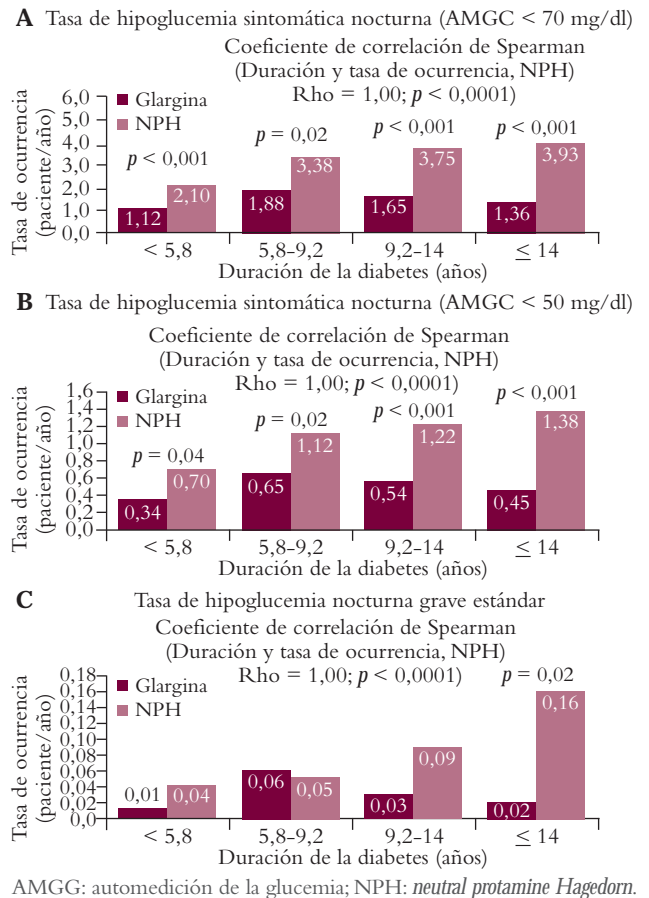
COMENTARIO

Los regímenes de insulina basal comparados se usan ampliamente en el paciente con DM2 desde atención primaria, y los principales factores diferenciadores entre ambos se marcan en la ganancia de peso, las hipoglucemias (especialmente las nocturnas) y el coste de ambas.

La presente comunicación viene a reforzar los datos ya conocidos³⁻⁵ sobre la menor tasa de hipoglucemia con glargina y la observación apreciada recientemente en el estudio ACCORD y que dio lugar a la realización del estudio sobre la incidencia y el riesgo de hipoglucemia que aumenta con la duración de la DM2.

Es conocido el retraso en la insulinización de los pacientes y que un porcentaje amplio de estos pacientes cuenta con un período prolongado desde el diagnóstico de la diabetes, en el cual conseguir un control óptimo se debe realizar con la máxima seguridad, especialmente en la prevención de la hipoglucemia nocturna.

Figura 1: Análisis de la varianza para la tasa de hipoglucemia nocturna en los diferentes grupos según tratamiento y duración de la diabetes



BIBLIOGRAFÍA

1. Dailey G, Aurand L, Garg S. Duration of diabetes and hypoglycaemia rates in type 2 diabetes patients treated with insulin glargine vs NPH insulin. Disponible en: <http://tinyurl.com/658esoq>.
2. Miller ME, Bonds DE, Gerstein HC, Seaquist ER, Bergenstal RM, Calles-Escandon J, et al. The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and glycated haemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010; 340:b5444.doi:10.1136/bmj.b5444.
3. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J; on behalf of the Insulin Glargine Study investigators. The Treat-to-Target Trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26:3080-6.
4. Yki-Järvinen H, Kauppinen-Mäkelin R, Tiikkainen M, Vähätalo M, Virtamo H, Nikkilä K, et al. Insulin glargine or

NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. *Diabetologia* 2006;49:442-51.

5. Gerstein HC, Yale J-F, Harris SB, Issa M, Stewart JA, Dempsey E. A randomized trial of adding insulin glargine vs. avoidance of insulin in people with type 2 diabetes on either no oral glucose-lowering agents or submaximal doses of metformin and/or sulphonylureas. The Canadian INSIGHT (Implementing New Strategies with Insulin Insulin Glargine for Hyperglycaemia Treatment) Study. *Diabet Med* 2006;23:736-42.

Accesos on line:

- Acceso a sesiones en <http://easd.conference2web.com/content/all#/?events=4&groups=2>.
- Acceso a abstracts en <http://www.easd.org/easdwebfiles/annualmeeting/47thmeeting/Prog-atGlance.html>.
- Aspectos clínicos: <http://tinyurl.com/6a3346f>.
- Riesgos y costes: <http://tinyurl.com/6xw2prj>.
- Comunicaciones orales (resúmenes): <http://tinyurl.com/5wrzhko>.

Diabetes: breve historia de una conspiración

Sara Artola Menéndez

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

Recogemos aquí un pequeño resumen de la conferencia de clausura del congreso de la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes de Lisboa a cargo de Ele Ferrannini.

Ferrannini define la diabetes como «un inferno dantesco» y se pregunta: «¿Quién es el Lucifer?». Existe un duelo entre la resistencia a la insulina (RI) y la función de la célula beta. Los puntos de RI afectan a múltiples tejidos: músculo estriado y adiposo, hígado, miocardio, músculo liso y endotelio.

- La sensibilidad a la insulina disminuye a medida que progresa la alteración de los hidratos de carbono desde la normoglucemia, glucemia basal alterada y la intolerancia a la glucosa a la diabetes mellitus (DM) tipo 2¹. La RI se acompaña de elevación de los ácidos grasos libres, que se oxidan cerrando así el ciclo de Randle. Describe asimismo una asociación lineal entre la producción de glucosa y la glucemia plasmática en ayunas². Parte de los ácidos grasos libres en exceso son captados por el hígado, reesterificados e incorporados en lipoproteínas, lo que describe la denominada dislipidemia diabética³. Como ejemplo de la afectación miocárdica, e independientemente de que exista o no afectación coronaria, Ferrannini presentó imágenes que muestran la afectación del miocardio por la RI. La RI interfiere con la captación de glucosa por el miocardio, el músculo esquelético y la función endotelial⁴. La compensación a la RI se hace a través de la hipersecreción de insulina. El hiperinsulinismo aumenta la reabsorción de ácido úrico y sodio, y desarrolla la hipertensión arterial. En resumen, la presencia de RI en todos los tejidos es responsable de muchas alteraciones
- La célula beta: se ha definido como una cadena de neuronas⁵. La función de la célula beta *in vivo* se mide a través del *clamp* euglucémico hiperinsulinémico. Los obesos, comparados con los delgados, tienen una respuesta exagerada a la insulina. Los diabéticos tienen una baja respuesta a la insulina⁶. La concentración de insulina regula la secreción de glucosa. En la DM la relación se aplana⁷.

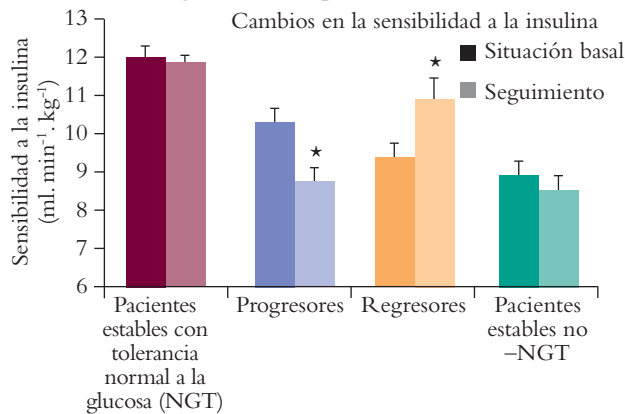
En definitiva, los conspiradores son la RI y la disfunción beta. Pero: «¿Quién inicia el problema?». La célula beta está genéticamente determinada, mientras que la RI está más influida por el ambiente. En el estudio RISC⁸ se evaluó una cohorte de 1.048 sujetos, no diabéticos, normotensos, hombres y mujeres de 30-60 años, a los que se les determinó la sensibilidad a la insulina por la técnica del *clamp* y la función de la célula beta a través de un modelo matemático a partir del test de tolerancia oral a la glucosa al inicio y a los tres años. El 77% de los participantes tenía tolerancia normal a la glucosa (NGT) y el 5% era intolerante a la glucosa. Tanto al inicio del estudio y seguimiento, la tolerancia a la glucosa empeoró en el 13% (progresores) y mejoró en un 6% (regresores). El fenotipo metabólico de los tres últimos grupos fue similar (mayor prevalencia de diabetes familiar, la edad avanzada, el aumento de la cintura y la cadera, el aumento de la glucosa en ayunas y a las 2 horas, el incremento de la insulina en ayunas y a las 2 horas, menor sensibilidad a la insulina y la reducción de beta sensibilidad de las células a la glucosa con aumento de la secreción de insulina absoluta). Durante el seguimiento, la sensibilidad a la insulina y la función de las células beta se mantuvieron sin cambios en el estable y en el estable no NGT, se agravó en los progresores y mejoró en los regresores (figura 1).

En la historia de la DM la alteración entre la RI y la célula beta ya existe en los estados prediabéticos desde la infancia/adolescencia, aunque no se desarrolle la DM hasta pasados los 50 años.

En la segunda parte de la charla Ferrannini habló sobre el metabolismo y el cerebro.

- De los metabolitos asociados a la intolerancia a la glucosa, el más importante es el alfa-hidroxiacetato (α HB)⁹. Hay estudios que demuestran que después de la cirugía bariátrica se duplica la sensibilidad a la insulina, y esto se correlacionó con el descenso de α HB. El estudio Botnia (figura 2) buscaba analizar las asociaciones de diferentes factores y la RI y la incidencia de disglucemia/diabetes. De todos ellos: sexo, antecedentes familiares de diabetes, edad, índice de masa corporal, glucemia basal, α HB y L-GPC. Los dos últimos

Figura 1: Estudio Relationship between Insulin Sensitivity and Cardiovascular disease (RISC). Determinantes en la intolerancia a la glucosa en la población no diabética



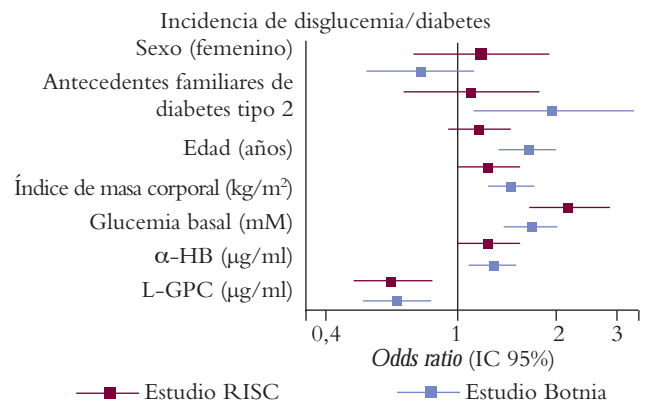
Ferrannini E, et al. Diabetologia 2011; 54:1707-16.

fueron predictor positivo (α HB) y predictor negativo (L-GPC), respectivamente, del desarrollo de DM.

La denominada «sobrecarga metabólica» explicaría cómo, en ausencia de ejercicio, el aumento de la oxidación de los ácidos grasos no está regulado por un incremento de la actividad del ciclo del ácido tricarbólico (ciclo de Krebs). Las formas lipídicas intermedias se acumulan en la mitocondria, y posiblemente contribuyan al estrés mitocondrial y, en definitiva, a la RI.

- En su introducción al estudio de la medicina experimental (1865), Claude Bernard ya describió el desa-

Figura 2: Estudio Botnia. Incidencia de la diabetes asociada a diferentes factores



L-GPC: glicerolfosfolina; RISC: Relationship between Insulin Sensitivity and Cardiovascular disease. Ferrannini et al. (unpublished).

rollo de la DM en modelos animales a los que realizaba punciones en el suelo del cuarto ventrículo.

El cerebro está lleno de receptores de insulina¹⁰ que interaccionan con el centro del apetito y de la saciedad, modifican parámetros como la frecuencia cardíaca, el ritmo circadiano y el tono simpático con una diferente respuesta en el sujeto delgado y en el obeso. Existe una correlación entre la insulina y la actividad simpática y la respuesta al estrés¹¹.

Conclusión: «La patofisiología de la insulina y la hiperglucemia reúne una gran cantidad de fisiología integrativa».

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferrannini E, Gastaldelli A, Iozzo P. Pathophysiology of Prediabetes. *Med Clin North Am* 2011;95:327-39.
2. Gastaldelli A, Baldi S, Pettiti M, Toschi E, Camastra S, Natali A, et al. Influence of obesity and type 2 diabetes on gluconeogenesis and glucose output in humans: a quantitative study. *Diabetes* 2000;49(8):1367-73.
3. Ferrannini E, Balkau B, Coppack SW, Dekker JM, Mari A, Nolan J, et al; RISC Investigators. Insulin resistance, insulin response, and obesity as indicators of metabolic risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2885-92.
4. Natali A, Taddei S, Quiñones Galván A, Camastra S, Baldi S, Frascerra S, et al. Insulin sensitivity, vascular reactivity, and clamp-induced vasodilatation in essential hypertension. *Circulation* 1997;96(3):849-55.
5. Seino S, Shibasaki T, Minami K. Dynamics of insulin secretion and the clinical implications for obesity and diabetes. *J Clin Invest* 2011;121(6):2118-25.
6. Ferrannini E. The stunned beta cell: a brief history. *Cell Metab* 2010;11(5):349-52.
7. Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y, Matsuda M, Mari A, DeFronzo R. β -cell function in subjects spanning the range from normal glucose tolerance to overt diabetes: a new analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:493-500.
8. Ferrannini E, Natali A, Muscelli E, Nilsson PM, Golay A, Laakso M, et al; RISC Investigators. Natural history and physiological determinants of changes in glucose tolerance in a non-diabetic population: the RISC Study. *Diabetologia* 2011;54(6):1507-16.
9. Gall W, Beebe K, Lawton KA, Adam KP, Mitchell MW, Nakhle PJ, et al; for the RISC Study Group. α -Hydroxybutyrate is an early biomarker of insulin resistance and glucose intolerance in a nondiabetic population. *PLoS ONE* 2010;5(5):e10883.
10. Zhao WQ, Alkon DL. Role of insulin and insulin receptor in learning and memory. *Mol Cell Endocrinol* 2001;177(1-2):125-34.
11. Emdin M, Gastaldelli A, Muscelli E, Macerata A, Natali A, Camastra S, et al. Hyperinsulinemia and autonomic nervous system dysfunction in obesity: effects of weight loss. *Circulation* 2001;103:513-9.