

avances en

Diabetología

revista oficial
de la sociedad española
de diabetes



Sociedad Española
de Diabetes

volumen 26 • número 3
mayo-junio 2010

sumario

139	Editorial Nuevos criterios diagnósticos de diabetes mellitus gestacional a partir del estudio HAPO. ¿Son válidos en nuestro medio?
143	Revisión Sensor-augmented pump therapy – on the way to artificial pancreas
147	Documento de posicionamiento Documento de posicionamiento sobre el uso de la telemedicina aplicada a la atención diabetológica
151	Seminarios de diabetes
156	Obesidad y diabetes Importancia del control del peso en el deterioro metabólico de la diabetes tipo 2
161	Comparativa entre los diversos tratamientos de la hiperglucemia: estrategias para minimizar la ganancia ponderal en la diabetes tipo 2
167	Utilidad de los fármacos antiobesidad en la diabetes mellitus tipo 2
173	Indicaciones de la cirugía bariátrica en sujetos con diabetes mellitus tipo 2
178	Artículos originales El índice de masa corporal y la circunferencia abdominal infraestiman el diagnóstico de obesidad en pacientes con diabetes mellitus tipo 2
184	Evaluación longitudinal de la exploración del pie en una cohorte de pacientes con diabetes mellitus tipo 2
189	Asociación del SNP19 del gen «calpaína 10» a diabetes mellitus tipo 2 y factores de riesgo en población peruana
193	Nota clínica Insulinización intensiva de choque en el debut de la diabetes mellitus tipo 2, seguida de tratamiento oral posterior
200	Caso clínico comentado por expertos Diabetes tipo 2 y neuropatía invalidante
203	Nuevos retos en la práctica clínica Inhibidores de la DPP-4 frente a análogos del receptor de GLP-1 tras el fracaso de la monoterapia con metformina en la diabetes tipo 2
208	Educación terapéutica en diabetes Desarrollo de un programa educativo estructurado en diabetes para pacientes pediátricos
209	Diabetes en imágenes Lipohipertrofia en una paciente diabética en tratamiento con insulina: una complicación olvidada
212	Artículos originales seleccionados y analizados por expertos R. Barrio Castellanos
214	Cartas al Director Sistema Nacional de Salud en España. ¿Realmente es el mejor?
	Noticias de la SED

Director: Dr. Francisco Javier Ampudia-Blasco, Valencia

Redactor Jefe: Dr. Juan Girbés Borrás, Valencia

Secretaria de Redacción: Dra. Pilar Martín Vaquero, Madrid

Editor asociado para la edición inglesa: Dr. Enrique Roche Collado, Alicante

Comité Editorial

Dr. Domingo Acosta Delgado, Sevilla
Dra. Deborah Burks, Valencia
Dr. Ignacio Conget Donlo, Barcelona
Dr. Elías Delgado Álvarez, Oviedo
Dr. F. Javier Escalada San Martín, Pamplona
Dr. José Manuel Fernández-Real, Girona
Dr. J. Francisco Merino Torres, Valencia
Dr. Eduard Montanya Mias, Barcelona
Dr. Pedro de Pablos Velasco, Las Palmas de Gran Canaria
Dr. Antonio L. Cuesta Muñoz, Málaga
Dr. Antonio Pérez Pérez, Barcelona

Comité Asesor

Dr. Rafael Carmena Rodríguez, Valencia
Dr. Pedro Conthe Gutiérrez, Madrid
Dr. Alberto de Leiva Hidalgo, Barcelona
Dr. Santiago Durán García, Sevilla
Dr. Eduardo Faure Nogueras, Zaragoza
Dr. Ramón Gomis de Barbara, Barcelona
Dr. L.F. Pallardo Sánchez, Madrid

International Advisory Committee

Dr. Geremia B. Bolli, Perugia (Italy)
Dr. Enrique Caballero, Boston (USA)
Dr. Brian Frier, Edinburgh, Scotland (UK)
Dr. Satish Garg, Denver, Colorado (USA)
Dr. Lutz Heinemann, Neuss (Germany)
Dra. Chantal Mathieu, Leuven (Belgium)
Dr. John Pickup, London (UK)
Dr. Julio Rosenstock, Dallas, Texas (USA)

Comité Iberoamericano

Dr. Pablo Aschner, Bogotá (Colombia)
Dra. Felicita Cañete, Asunción (Paraguay)
Dr. Benhard Hasbum, San José (Costa Rica)
Dra. Ana María Jorge Terni, Montevideo (Uruguay)
Dr. Segundo Nicolás Seclén (Perú)
Dr. Iván Darío Sierra Ariza, Bogotá (Colombia)
Dr. Marcelo Slimel, Resistencia, Chaco (Argentina)
Dr. Adolfo V. Zavala, Buenos Aires (Argentina)

Colaboradores/Revisores

Dr. F. Javier Acha Pérez, Zaragoza
Dr. Fernando Álvarez Guisasaola, Gijón
Dra. Sharona Azriel Mira, Madrid
Dra. Raquel Barrio Castellanos, Madrid
Dr. Fernando Calvo García, Zaragoza
Dra. Roser Casamitjana Abellá, Barcelona
Dr. Hermenegildo de la Calle Blasco, Madrid
Dr. Manuel Delgado Gómez, Salamanca

Dra. Isabel Esteve de Antonio, Málaga
Dra. Margarita Giménez Álvarez, Barcelona
Dr. Luis Alberto Gómez Gómez, Mallorca
Dr. Ricardo Gómez Huelgas, Málaga
Dr. Fernando Gómez Peralta, Ávila
Dr. José Miguel González Clemente, Barcelona
Dr. Antonio Hernández Mijares, Valencia
Dra. María Reyes Luna Cano, Vigo

Dr. Manel Mata Cases, Barcelona
Dr. Dídac Mauricio Puente, Barcelona
Dra. M.ª del Pino Navarro Téllez, Alicante
Dra. Anna Maria Novials Sardà, Barcelona
Dr. Gonzalo Piédrola Maroto, Granada
Dr. José María Pou Torelló, Barcelona
Dr. Federico Vázquez San Miguel, Bilbao

Junta Directiva de la Sociedad Española de Diabetes - abril 2010

Presidente:

Dr. Manuel Aguilar Diosdado

Presidente electo:

Dra. Sonia Gaztambide Sáez

Vicepresidente 1º:

Dr. Francisco Martín Bermudo

Vicepresidente 2º:

Dr. Edelmiro Menéndez Torre

Secretario:

Dr. José Ángel Díaz Pérez

Vicesecretario:

Dr. Antonio Pérez Pérez

Tesorero:

Dr. José López López

Vocal 1º: Dr. Javier Díez Espino

Vocal 2º: Dra. Marisol Ruiz de Adana Navas

Vocal 3º: Dña. Margarida Jansà Morató

Vocal 4º: Dr. Francisco Javier García Soidán

Vocal 5º: Dr. Javier Lafita Tejedor



c/ Aribau, 185-187
08021 Barcelona
Tel.: 93 209 02 55
Fax: 93 202 06 43
avancesendiabetologia@edicionesmayo.es

www.edicionesmayo.es

Publicación bimestral
Impresor: Press Line
Depósito legal: M-17915-1988
ISSN: 1134-3230

© Sociedad Española de Diabetes
© Ediciones Mayo

www.sediabetes.org

Control voluntario
de la difusión por Reservados todos los derechos.
Queda prohibida la reproducción total
o parcial de los contenidos, aun citando
la procedencia, sin la autorización
del editor.

SUMARIO

- Editorial**
- 139 Nuevos criterios diagnósticos de diabetes mellitus gestacional a partir del estudio HAPO. ¿Son válidos en nuestro medio?
R. Corcoy, B. Lumbreras, J.L. Bartha, W. Ricart; por el Grupo Español de Diabetes y Embarazo
-
- Revisión**
- 143 Sensor-augmented pump therapy – on the way to artificial pancreas
M. Schönauer, A. Thomas
-
- Documento de posicionamiento**
- 147 Documento de posicionamiento sobre el uso de la telemedicina aplicada a la atención diabetológica
M.ªJ. Picón-César
-
- Seminarios de diabetes**
- Obesidad y diabetes**
- 151 Importancia del control del peso en el deterioro metabólico de la diabetes tipo 2
J. Salvador, J. Escalada
-
- 156 Comparativa entre los diversos tratamientos de la hiperglucemia: estrategias para minimizar la ganancia ponderal en la diabetes tipo 2
R. Tirado, A. Caixàs
-
- 161 Utilidad de los fármacos antiobesidad en la diabetes mellitus tipo 2
J. Quevedo, J. Tur, G. Serra, B. Burguera
-
- 167 Indicaciones de la cirugía bariátrica en sujetos con diabetes mellitus tipo 2
J. Vidal, J. Blanco, A. Jiménez, L. Flores
-
- Artículos originales**
- 173 El índice de masa corporal y la circunferencia abdominal infraestiman el diagnóstico de obesidad en pacientes con diabetes mellitus tipo 2
S. Laguna, R.M. Príncipe, S. Botella, G. Frühbeck, J. Escalada, J. Salvador
-
- 178 Evaluación longitudinal de la exploración del pie en una cohorte de pacientes con diabetes mellitus tipo 2
N. Colomo, N. Acero, F. Muñoz, M. Ramírez, S. Yan Xia Ye, R. Cuenca, L. Pérez
-
- 184 Asociación del SNP19 del gen «calpaína 10» a diabetes mellitus tipo 2 y factores de riesgo en población peruana
M. Paredes, F. Lizaraso, R. Lissón, E. Giovanna Rodríguez, J. Calderón, J. Huapaya
-
- Nota clínica**
- 189 Insulinización intensiva de choque en el debut de la diabetes mellitus tipo 2, seguida de tratamiento oral posterior
L.E. López Cortés, C. Morales Portillo, J. Sojo Dorado, J. Olmo Montes, I. Fernández Peña
-
- Caso clínico comentado por expertos**
- 193 Diabetes tipo 2 y neuropatía invalidante
D. Ly Pen, A. Pérez-Lázaro
-
- Nuevos retos en la práctica clínica**
- 200 Inhibidores de la DPP-4 frente a análogos del receptor de GLP-1 tras el fracaso de la monoterapia con metformina en la diabetes tipo 2
A. Hernández Mijares
-
- Educación terapéutica en diabetes**
- 203 Desarrollo de un programa educativo estructurado en diabetes para pacientes pediátricos
E. Armengol, M. Losada
-
- Diabetes en imágenes**
- 208 Lipohipertrofia en una paciente diabética en tratamiento con insulina: una complicación olvidada
B. Hasbum-Fernández
-
- 209 **Artículos originales seleccionados y analizados por expertos**
R. Barrio Castellanos
-
- Cartas al Director**
- 212 Sistema Nacional de Salud en España. ¿Realmente es el mejor?
L. Bohigas
-
- 214 **Noticias de la SED**

CONTENTS

- Editorial**
- 139 New diagnostic criteria of gestational diabetes mellitus after the HAPO study. Are they valid in our environment?
R. Corcoy, B. Lumberras, J.L. Bartha, W. Ricart; for the Diabetes and Pregnancy Spanish Group
-
- Review**
- 143 Sensor-augmented pump therapy – on the way to artificial pancreas
M. Schönauer, A. Thomas
-
- Position statement**
- 147 Position statement on the use of telemedicine applied to diabetes care
M.ªJ. Picón-César
-
- Seminars on diabetes**
- Obesity and diabetes**
- 151 Importance of body weight control on metabolic deterioration of type 2 diabetes
J. Salvador, J. Escalada
-
- 156 Comparison between several antihyperglycemic treatments: strategies to minimize weight gain in type 2 diabetes
R. Tirado, A. Caixàs
-
- 161 Anti-obesity drugs in the treatment of type 2 diabetes mellitus
J. Quevedo, J. Tur, G. Serra, B. Burguera
-
- 167 Indications for bariatric surgery in type 2 diabetic subjects
J. Vidal, J. Blanco, A. Jiménez, L. Flores
-
- Original articles**
- 173 The diagnosis of obesity is infraestimated by body mass index and abdominal circumference in patients with type 2 diabetes mellitus
S. Laguna, R.M. Príncipe, S. Botella, G. Frühbeck, J. Escalada, J. Salvador
-
- 178 Longitudinal evaluation of the foot examination in a cohort of patients with type 2 diabetes mellitus
N. Colomo, N. Acero, F. Muñoz, M. Ramírez, S. Yan Xia Ye, R. Cuenca, L. Pérez
-
- 184 Association of SNP19 in the “calpain 10” gene to type 2 diabetes mellitus and risk factors in Peruvian population
M. Paredes, F. Lizaraso, R. Lissón, E. Giovanna Rodríguez, J. Calderón, J. Huapaya
-
- Case report**
- 189 Intensive insulinization at the beginning of type 2 diabetes mellitus followed by subsequent oral treatment
L.E. López Cortés, C. Morales Portillo, J. Sojo Dorado, J. Olmo Montes, I. Fernández Peña
-
- Case report of diabetes discussed by experts**
- 193 Type 2 diabetes and invalidating neuropathy
D. Ly Pen, A. Pérez-Lázaro
-
- New challenges in clinical practice**
- 200 DPP-4 inhibitors vs GLP-1 receptor agonists after failure of metformin monotherapy in type 2 diabetes
A. Hernández Mijares
-
- Therapeutic education in diabetes**
- 203 Developing a structured educational program on diabetes for pediatric patients
E. Armengol, M. Losada
-
- Pictures in clinical diabetes**
- 208 Lipohypertrophy in a diabetic woman treated with insulin: a forgotten complication
B. Hasbum-Fernández
-
- 209 **Selected original articles analysed by experts**
R. Barrio Castellanos
-
- Letters to Editor**
- 212 The National Health System in Spain: is really the best?
L. Bohigas
-
- 214 **News of the Spanish Diabetes Society**
-

Editorial

Nuevos criterios diagnósticos de diabetes mellitus gestacional a partir del estudio HAPO. ¿Son válidos en nuestro medio?

New diagnostic criteria of gestational diabetes mellitus after the HAPO study. Are they valid in our environment?

R. Corcoy¹, B. Lumbreras², J.L. Bartha³, W. Ricart⁴; por el Grupo Español de Diabetes y Embarazo⁵

¹Servei d'Endocrinologia i Nutrició. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona; CIBER en Bioingeniería, Biomateriales y Nanotecnología. ²Departamento de Salud Pública, Historia de la Ciencia y Ginecología. Universidad Miguel Hernández. Alicante; CIBER en Epidemiología y Salud Pública. ³Sección de Medicina Materno-Fetal. Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz. ⁴Servei de Diabetis, Endocrinologia i Nutrició. Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta. Girona; CIBER en Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición. ⁵El Grupo Español de Diabetes y Embarazo es un grupo multidisciplinario compuesto mayoritariamente por miembros de la Sociedad Española de Diabetes y Ginecología y Obstetricia (su composición actual consta en el apéndice)

El cribado y el diagnóstico de la diabetes mellitus gestacional (DMG) ha sido siempre un tema controvertido para quienes dudaban de los beneficios de su diagnóstico y tratamiento^{1,2} y por la profusión de distintos criterios diagnósticos³⁻¹⁰. Los beneficios de su diagnóstico y tratamiento quedaron bien establecidos después del estudio ACHOIS, que comparaba los beneficios del diagnóstico y el tratamiento específico con el seguimiento obstétrico habitual^{11,12}. En cuanto a los criterios diagnósticos, los más utilizados han sido los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS)^{5,10} y los de O'Sullivan, que inicialmente fueron definidos a partir de valores de glucosa en sangre total³. Posteriormente, los valores fueron adaptados a glucosa en plasma venoso⁴, transformación que Carpenter y Coustan (CC) demostraron como inexacta en 1982¹³. Sin embargo, las recomendaciones de las International

Workshop-Conferences on Gestational Diabetes Mellitus (IWCGDM) no cambiaron hasta el año 1998⁹ con los resultados del Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project¹⁴. Según este estudio, la aplicación de los criterios CC incrementaba un 50% la prevalencia inicial del 3,8% y la morbilidad estaba claramente aumentada en las mujeres con DMG «sólo según CC» (tabla 1).

Cuando el Fourth IWCGDM recomendó la adopción de los criterios de CC, el grupo que elaboró las «Recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de la DMG» de la Asociación Catalana de Diabetes y el Grupo Español de Diabetes y Embarazo se preguntaron qué implicaciones tendrían en nuestro medio. Fundamentalmente, las preguntas eran cuál sería la prevalencia con los nuevos criterios y si la morbilidad de las mujeres con DMG, «sólo según CC», sería similar a la descrita en el Toronto Tri-Hospital. Éste fue el origen del Estudio Multicéntrico Español sobre el impacto potencial de la aplicación de los criterios de CC. Los resultados confirmaron la alta prevalencia de DMG según los criterios «clásicos» del National Diabetes Data Group (NDDG) (del 8,8%), que aumentaría aún más, hasta un 11,6%, con la aplicación de los criterios CC¹⁵. Esta alta prevalencia era concordante con

Fecha de recepción: 6 de marzo 2010
Fecha de aceptación: 8 de marzo 2010

Publicado en Av Diabetol. Publish Ahead of Print April 16, 2010

Correspondencia:

R. Corcoy. Servei d'Endocrinologia i Nutrició. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Sant Antoni M. Claret, 167. 08025 Barcelona.
Correo electrónico: rcorcoy@santpau.cat

Listado de acrónimos citados en el texto:

ACHOIS: Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS); CC: Carpenter y Coustan; DMG: diabetes mellitus gestacional; EHE: enfermedad hipertensiva del embarazo; HAPO: Hyperglycemia And Pregnancy Outcome; IADPSG: International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group; NDDG: National Diabetes Data Group.

Nota: El mismo artículo se publicará simultáneamente en las revistas *Avances en Diabetología*, *Endocrinología y Nutrición*, *Progresos de Obstetricia y Ginecología* y *Gaceta Sanitaria*, con el conocimiento y aceptación de los respectivos editores.

Tabla 1. Resultados del Estudio Multicéntrico Español comparados con los del Toronto Tri-Hospital Gestacional Diabetes Project^{14,15}

Parámetros	Estudio Multicéntrico Español	Toronto Tri-Hospital Gestacional Diabetes Project
Mujeres estudiadas	9.260	3.836
Prevalencia DMG (%)	8,8	3,8
↑ Con criterios CC (%)	32	50
Macrosomía (%)		
Control	5,2	13,7
DMG sólo CC	8	28,7
DMG-NDDG	7,4	10,5
Cesárea (%)		
Control	20	20,2
DMG sólo CC	23	29,6
DMG-NDDG	25	33,6
Hipertensión (%)		
	EHE	Preeclampsia
Control	1,8	4,9
DMG sólo CC	3,8	8,7
DMG-NDDG	4,2	8,4

DMG sólo CC: diabetes mellitus gestacional diagnosticada únicamente según criterios de Carpenter y Coustan; DMG-NDDG: diabetes mellitus gestacional según criterios del National Diabetes Data Group; EHE: enfermedad hipertensiva del embarazo.

lo descrito en otros estudios, en los que la prevalencia en mujeres de origen mediterráneo era más elevada que en las de origen nórdico¹⁶. Por lo que respecta a la morbilidad perinatal, las mujeres con DMG «sólo según CC», sólo presentaban un aumento en 2 de las 7 variables secundarias¹⁵. La conclusión fue que en nuestro medio no era necesario adoptar los criterios CC, y así se reflejó en un editorial¹⁷ y en la 3.^a Guía Asistencial del Grupo Español de Diabetes y Embarazo, que fue publicada en las revistas oficiales de la Sociedad Española de Diabetes¹⁸ y de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia¹⁹.

La crítica principal de los criterios diagnósticos de DMG es que no son específicos para la gestación (OMS), o fueron derivados de criterios de normalidad estadística y se validaron por la evolución materna a DM (O'Sullivan y transformaciones posteriores). Como el principal objetivo del diagnóstico y el tratamiento de la DMG es la prevención de la morbilidad perinatal, se diseñó el estudio Hyperglycemia and Pregnancy Outcome (HAPO) para definir qué grado de intolerancia a la glucosa tenía que ser diagnóstico de DMG en función de la morbilidad perinatal. Al mismo tiempo, el estudio HAPO también se proponía que los criterios fueran universales, y por este motivo tuvo carácter multicéntrico y multiétnico. La primera

publicación constató, tal como se esperaba, que la relación de la glucemia materna basal y tras la sobrecarga oral de glucosa con la morbilidad neonatal es continua²⁰. En las recomendaciones diagnósticas que se derivan del estudio, publicadas hace escasas semanas²¹, se indican los puntos de corte que se recomiendan para el diagnóstico, caracterizados por: 1) se han definido como las cifras de glucemia a partir de las cuales la morbilidad es 1,75 veces la de la media de la población en relación con tres variables: peso al nacer, adiposidad subcutánea y péptido C de cordón superiores al percentil 90; 2) son inferiores a los de CC (tabla 2), y 3) un solo punto anormal, sea basal o 1-2 horas tras la sobrecarga, será suficiente para el diagnóstico. El editorial que acompaña a la publicación²² reconoce el esfuerzo realizado, pero identifica varios inconvenientes asociados a los nuevos criterios, en gran medida derivados del elevado número de diagnósticos (coste para los sistemas sanitarios y medicalización de la gestación), así como la posibilidad de yatrogenia asociada a la intervención y el hecho de que se desconoce cuál es el riesgo de diabetes futura en las gestantes diagnosticadas según los nuevos criterios.

Con la aplicación de los criterios HAPO en nuestro medio, la prevalencia esperada es más alta que la que suponía la aplicación de los criterios CC

Tabla 2. Criterios diagnósticos de diabetes mellitus 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	10,6	9,2	8,1	≥2	8,8
		105	190	160	145		
CC	Cribado/TTOG 100 g, 3 h	5,3	10	8,6	7,8	≥2	11,6
		95	180	155	140		
IADPSG	No cribado/TTOG 75 g, 2 h	5,1	10	8,5		≥1	¿?
		92	180	153			

CC: Carpenter y Coustan; IADPSG: International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group, derived after the HAPO Study; N: número de puntos alterados requerido para el diagnóstico; NDDG: National Diabetes Data Group; TTOG: test de tolerancia oral a la glucosa.

(11,8%) y probablemente superior a la del estudio HAPO (del 16,1%, una vez excluidas las mujeres con criterios de diabetes «franca»). Nuevamente, el tema no es sólo cuál sería la prevalencia de DMG en nuestro medio con la aplicación de estos criterios, sino cuál sería la morbilidad asociada al diagnóstico. Respecto al riesgo de peso al nacer superior al P90, según los resultados del Estudio Multicéntrico Español, y siendo las mujeres con tolerancia a la glucosa normal la categoría de referencia, la *odds ratio* (OR) asociada a la categoría CC era de 1,44, con un riesgo inferior a la OR de 1,75 frente al riesgo medio de la población, que es como se han definido los criterios del IADPSG. No disponemos de información respecto a la adiposidad subcutánea y al péptido C de cordón en nuestro medio, pero no parece probable que su relación con la glucemia sea diferente de la mostrada por el peso al nacer. En el estudio HAPO los puntos de corte para las tres variables eran similares, de manera que los criterios diagnósticos se han establecido a partir de su media²¹.

En conclusión, nos encontramos ante una disyuntiva. Una opción sería aceptar los criterios diagnósticos basados en el estudio HAPO, largamente esperados, que han sido calculados para predecir los resultados perinatales a partir de datos en una población muy amplia, lo que supondría sin duda un aumento en la prevalencia de DMG. Pero por los datos previos obtenidos en nuestro medio¹⁷, creemos que se identificaría a un grupo de gestantes con una morbilidad perinatal inferior a su objetivo. Ello parece difícilmente aceptable, si además tenemos en cuenta las implicaciones para el sistema sanitario que el cambio puede suponer. La contrapartida sería no adoptar los nuevos criterios en función de los datos locales, y mantener *sine die* los criterios de O’Sullivan, adaptados según el NDDG. Tampoco parece sostenible si se tiene en cuenta que los criterios del IADPSG han sido se-

leccionados en función de los resultados perinatales, lo que no es el caso de los primeros. Con la información actualmente disponible, parece difícil, si no imposible, encontrar una solución satisfactoria.

El Grupo Español de Diabetes y Embarazo está contemplando la posibilidad de realizar un estudio en nuestro medio reproduciendo la metodología del estudio HAPO para dilucidar definitivamente si las cifras glucémicas asociadas a una morbilidad 1,75 veces superior a la de la media corresponden a las propuestas por los criterios del IADPSG o a unas cifras más altas, que sería la hipótesis de partida. Si la hipótesis se confirmara, no sería la primera vez que en nuestro medio se constata que la asociación entre un factor de riesgo y una variable de resultado mantiene una relación diferente a la encontrada en otras áreas geográficas, como el caso de las fórmulas de predicción de riesgo cardiovascular^{22,23}. Mientras tanto, la recomendación actual del Grupo Español de Diabetes y Embarazo es la de mantener los criterios del NDDG⁴. ■

Declaración de potenciales conflictos de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses en relación con el contenido del manuscrito.

Bibliografía

1. Scott DA, Loveman E, McIntyre L, Waugh N. Screening for gestational diabetes: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2002;6:1-161.
2. Brody SC, Harris R, Lohr K. Screening for gestational diabetes: a summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Obstet Gynecol.* 2003;101:380-92.
3. O’Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes.* 1964;13:278-85.
4. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes.* 1979;28:1039-57.
5. World Health Organization. WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus. 2nd Report. Geneva: World Health Organization; 1980. Technical Report Series n.º 646; 8-12.

6. Metzger BE. Summary and Recommendations of the Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes*. 1991;40 Suppl 2:197-201.
7. Lind T, Phillips PR. Influence of pregnancy on the 75-g OGTT. A prospective multicenter study. The Diabetic Pregnancy Study Group of the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes*. 1991;40 Suppl 2:8-13.
8. Sacks DA, Greenspoon JS, Abu-Fadil S, Henry HM, Wolde-Tsadik G, Yao JF. Toward universal criteria for gestational diabetes: the 75-gram glucose tolerance test in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172(2 Pt 1):607-14.
9. Metzger BE, Coustan DR; the Organizing Committee. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1998;21 Suppl 2:161B-7B.
10. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications (I): diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998;15:539-53.
11. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS, et al.; for the Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2005;352:2477-86.
12. Greene MF, Solomon CG. Gestational diabetes mellitus. Time to treat. *N Engl J Med*. 2005;352:2544-6.
13. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 1982;144:768-73.
14. Sermer M, Naylor CD, Farine D, Kenshole AB, Richtie JWK, Gare DJ, et al. The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project. A preliminary review. *Diabetes Care*. 1998;21 Suppl 2:161B-7B.
15. Ricart W, López J, Mozas J, Pericot A, Sancho MA, González N, et al. Potential impact of American Diabetes Association (2000) criteria for diagnosis of gestational diabetes mellitus in Spain. *Diabetologia*. 2005;48:1135-41.
16. King H. Epidemiology of glucose intolerance and gestational diabetes in women of childbearing age. *Diabetes Care*. 1998;21 Suppl 2:9B-13B.
17. Ricart W. Diabetes gestacional y obesidad materna: enseñanzas de los estudios desarrollados por el Grupo Español de Diabetes y Embarazo. *Endocrinol Nutr*. 2006;52:287-9.
18. Diabetes y embarazo. Guía asistencial, 3.ª ed. Grupo Español de Diabetes y Embarazo. *Av Diabetol*. 2006;22:73-87.
19. Bartha JL, Cerqueira MJ, González NL, Jáñez M, Mozas J, Ramírez O, et al. Diabetes y embarazo. Guía Asistencial 2006. *Prog Obstet Ginecol*. 2007;50:249-64.
20. The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008;358:1991-2002.
21. 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.
22. Moses RG. New Consensus Criteria for GDM: problem solved or a Pandora's box? *Diabetes Care*. 2010;33:690-1.
23. Masiá R, Pena A, Marrugat J, Sala J, Vila J, Pavese M, et al. High prevalence of cardiovascular risk factors in Gerona, Spain, a province with low myocardial infarction incidence. REGICOR Investigators. *J Epidemiol Community Health*. 1998;52:707-15.
24. Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordovas J, et al. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health*. 2003;57:634-8.

Apéndice. Miembros del Grupo Español de Diabetes y Embarazo

Domingo Acosta

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

Montserrat Balsells

Hospital Mútua de Terrassa, Terrasa (Barcelona)

Jordi Bellart

Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona

Mercedes Codina

Hospital Son Dureta, Palma de Mallorca

Alicia Cortázar

Hospital de Cruces, Baracaldo y CIBERDEM

Ana Isabel Chico

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

Sergio Donnay Candil

Hospital Universitario Fundación de Alcorcón, Alcorcón (Madrid)

Stella González

Hospital Universitario Carlos Haya, Málaga

Nieves Luisa González

Hospital Universitario de Canarias, La Laguna

Lucrecia Herranz

Hospital Universitario La Paz, Madrid

Mercedes Jáñez

Hospital Universitario La Paz, Madrid

Ana Megía Colet

Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona

Maria del Mar Goya

Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

José López

Hospital Virgen de la Salud, Toledo

María Reyes Luna

Hospital Xeral-Ciés, Vigo (Pontevedra)

Eduardo Moreno

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

Juan Mozas

Hospital Materno Virgen de las Nieves, Granada

María del Pino Navarro Téllez

Hospital Virgen de los Lirios, Alcoy (Alicante)

Isabel Rojas

Clínica Plató, Barcelona

María Antonia Sancho

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza

Octavio Ramírez

Hospital Materno-Infantil de Canarias, Las Palmas de Gran Canaria

María Asunción Recasens

Fundació Hospital Asil de Granollers, Granollers (Barcelona)

María Rosa Rossell

Hospital General de Catalunya, Barcelona

José Antonio Rubio

Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares (Madrid)

Petra Sánchez

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

Eva Solá

Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia

Revisión

Sensor-augmented pump therapy – on the way to artificial pancreas

M. Schönauer, A. Thomas¹

Akademische Lehrpraxis der Universität Leipzig, Leipzig (Germany). ¹Medtronic. Diabetes Division. Germany

Abstract

The continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) is an established form of insulin therapy for patients with type 1 diabetes mellitus. The vision, the development of an artificial pancreas (closed-loop) is not yet realized. One important precondition for this to achieve, the availability of continuous glucose monitoring (CGM), is given. The combination of CSII and CGM turns CSII into a new form of therapy, the sensor-augmented pump therapy (SaP). The superiority of SaP over classic CSII has been proven in randomised, controlled clinical trials. In this article, we review this new possibility of insulin therapy.

Keywords: continuous glucose monitoring, sensor-augmented pump therapy, low glucose suspend, closed loop.

The development of insulin pump therapy

The development of an artificial pancreas was first proposed by A.H. Kadish¹ more than four decades ago. This so-called closed-loop system appeared and still appears to be the best possible solution for insulin treatment, especially for patients with type 1 diabetes. This kind of system was realised as early as the 1970s with the Biostator. This was a device as large as a table, to which the patient was connected. Blood sugar was measured in blood obtained from a vein and insulin was infused directly via a venous access, just like glucose in the case of falling blood sugar levels. At that time it was optimistically thought that the equipment only needed to be sufficiently reduced in size for patients to be offered a portable system suitable for everyday use. It was expected that the substantial obstacles, namely the fact that sensors for continuous glucose measuring were not yet available and the problem of the unfavourable risk-benefit ratio associated with infusion of insulin and glucose via a venous port, would soon be overcome.²

Pursuit of the goal of physiological insulin administration led to the development of small insulin pumps and hence to insulin pump therapy (CSII-continuous subcutaneous insulin infusion). After a hesitant start in the eighties, an established form of insulin therapy was developed.³ At present between 10% and 20% of patients with

type 1 diabetes are treated with CSII in a number of western countries, such as Germany, Netherlands, France, Switzerland and Austria.³ In 2009 this rate was actually more than 35% in the USA.^{4,5} One of the essential preconditions for the widespread use of CSII was the wide availability of self-monitoring of blood glucose levels. This made it possible to adjust the insulin to the patient's current need and to control functioning of the infusion system (pump, reservoir and infusion set). However, this was an open system (open-loop), which means insulin delivery is not controlled by a glucose sensor and relevant algorithms. In a sense, it is therefore a compromise on the vision of an artificial pancreas.

The most important advantage of CSII is that, using solely short-acting insulin, it adjusts the basal insulin dosage to the diabetic's individual physiological insulin requirement, which can only be depicted with variable basal rate programming in patients with type 1 diabetes.⁶ This results in a number of advantages over multiple dose injection therapy (MDI):

- In most pump patients, insulin delivery based on demand leads to close-to-normal glycaemia with HbA_{1c} around 7%, without increasing the risk of hypoglycaemia.⁷⁻⁹ The lower HbA_{1c} compared with MDI lessens the progression of diabetic complications and may even cause their regression to some extent.^{10,11} Markedly smaller blood sugar fluctuations can also be seen, which in turn is likely to be associated with a reduction of vascular risk.¹²⁻¹⁴
- Even diabetic patients who achieve their target blood sugar levels with difficulty or not at all on MDI usually achieve comparably better control with the aid of an insulin pump.
- Various options for bolus delivery allow optimal insulin adjustment to meals with a variable glycaemic index.¹⁵⁻¹⁷ High postprandial blood sugar peaks, which are a risk factor for the development of macrovascular diseases (proven at least for type 2 diabetes),^{18,19} are more likely to be avoided.
- The pump allows patients to achieve a more flexible daily profile that is influenced far less by the insulin therapy. This leads to an increase in the diabetic's exercise tolerance and functional capacity. Consequently everyday work activities (e.g. business travellers, doctors, etc.) can be managed better.
- An increased insulin requirement (e.g. during infection) or reduced requirement (e.g. during sport) can be simply responded to by temporary adjustment of the basal insulin dose.

The conceptual and clinical advantages as an improvement in HbA_{1c} and/or a decrease in hypoglycaemic events are all the more impressive the worse the initial situation was on the previous MDI.²⁰ The advantages of CSII have been demonstrated by a

Date received: 19th March 2010

Date accepted: 11th May 2010

Correspondence:

M. Schönauer. Akademische Lehrpraxis der Universität Leipzig. Diabetes-Zentrum DDG. August-Bebel-Str. 71. D-04275 Leipzig (Germany).
E-mail: mschoenauer@email.de

List of acronyms quoted in the text:

CGM: continuous glucose monitoring; CSII: continuous subcutaneous insulin infusion; LGS: low glucose suspend; MDI: multiple dose injection; RTCs: randomised, controlled clinical trials; SaP: sensor-augmented pump therapy.

large number of experimental and clinical trials but particularly by meta-analyses of randomised, controlled clinical trials (RCTs).^{21,22} In the meta-analysis by Pickup et al.²¹ on 22 studies with a high evidence level, it was shown that in patients with frequent hypoglycaemic episodes their rate decreased by a factor of 4.19, hence to 23.9%. At the same time HbA_{1c} improved by an average of 0.61%. This improvement was also confirmed by the meta-analysis of Jeitler et al.²² (mean HbA_{1c} improvement of 0.55%). Hence CSII versus MDI is not only demonstrably more physiological but also more successful, even if not every patient can realise these advantages.

Use of continuous glucose monitoring (CGM) in CSII for sensor-augmented pump therapy (SaP)

Patients usually measure their blood sugar after getting up/before breakfast, again before meals and finally before going to bed. They will take additional measurements sporadically, if their blood sugar is not within the desired range or they feel they are having or about to have a hypoglycaemic episode. A total of 5-6 blood sugar measurements a day form the diagnostic basis for CSII. However, CSII has various possible ways of controlling insulin delivery by means of different bolus options or temporary change to the basal rate. If these are utilised, a more extensive database of glucose levels than that provided by self-measurement of glucose at specific time points is valuable. The use of a glucose sensor with continuous, automatic glucose measurement at intervals of a few minutes (CGM) has been demonstrated to be very advantageous for this purpose, more than with all other treatment options (figure 1). The use of a sensor means not only that the open-loop is gaining the essential component for further development into a closed-loop system, but it also turns CSII into a new form of therapy, namely sensor-augmented pump (SaP) therapy.

A glucose sensor used for CGM is minimally invasive, which means a small needle electrode is pushed under the skin and measures glucose in the interstitial space with the aid of chemical principles similar to self-monitoring of blood glucose, i.e. conversion of glucose into gluconic acid and hydrogen peroxide with the aid of the enzyme glucose oxidase, dissociation of the hydroxide peroxide at an electrode and measurement of the resulting flow of current dependent on the glucose concentration.²³ A measurement is taken every 10 seconds. These individual measurements are combined to form a mean measurement over 5 min and indicated on a display. A sensor is used for 6 days.

This gives the patient an opportunity to influence his glucose profile directly, which mainly includes active avoidance of hypoglycaemic events. Adjustable alert thresholds for hypoglycaemic and hyperglycaemic levels help patients to do this. The advantages of CGM with current glucose levels have been demonstrated in several RCTs. Among these, the JDRF (Juvenile Diabetes Research Foundation) studies are hitherto the largest and methodologically best RCTs involving CGM.^{24,25} As a result of the application and dependent on the level of use of CGM, the HbA_{1c} levels in JDRF I study (baseline HbA_{1c} >7-10%, 322 patients with type 1 diabetes) improved over 6 months as a result of adequate use of CGM in adults aged over 25 years, being the effect only significant in this age group with a 0.5% HbA_{1c} improvement.²⁴ In well-controlled patients with type 1 diabetes (JDRF <7 study, 129 patients with type 1 diabetes), this value did

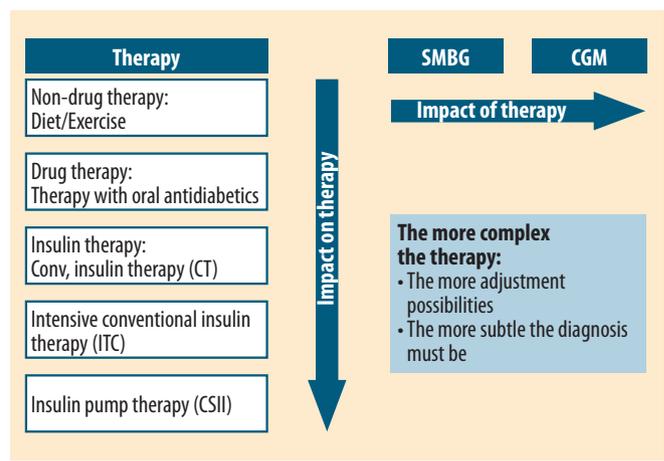


Figure 1. Treatment options for patients with diabetes mellitus and the helpful/necessary diagnostic options

remain constant at 6.4% although the time spent in the range of hypoglycaemic glucose levels (≤ 70 mg/dl) was reduced by 41% from a daily average of 91 min to 54 min. In this trial, all three age groups showed good compliance in terms of adequate use of the CGM system, which is why the positive effect was relevant irrespective of the age group.²⁵

These improvements become visible particularly on CSII because of the potential fine control of therapy. The Paradigm[®] VEO system comprises the insulin pump, with the option of transferring the current glucose levels recorded by a glucose sensor via a wireless interface to the system display (figure 2). These data can also be incorporated into the bolus delivery calculation (Bolus Wizard) and, after suitable confirmation by a conventional blood sugar measurement, entered into the insulin bolus calculation. As with the previous model (Paradigm[®] REAL-Time), under normal conditions the glucose sensor does not yet intervene automatically in glycaemic regulation but offers the patient a complete overview of his glucose profile. The system hence works as an “open system”, either in CSII mode (i.e. without the CGM component) or in SaP mode (if a glucose sensor is being used).

The superiority of SaP over classic CSII has been demonstrated in RCTs, for example in the multicentre REAL Trend study (figure 3)²⁶ In this study, the patients had previously been treated with ICT, on which they displayed inadequate glycaemic control. On SaP, their HbA_{1c} improved by 1.23% over the course of the 6 months of the study for the group of 91 patients who wore the sensor $\geq 70\%$ of the time or by 1.14% for all patients (n= 115). By comparison, the percentage improvement on CSII was only 0.55%.

Sensor-augmented pump therapy (SaP) with automated hypoglycaemia management

The Paradigm[®] VEO system is the first to offer the possibility of treatment control by means of a glucose sensor. The system initially sounds an alert if there is a risk of or an actual hypoglycaemic event depending on the threshold setting. If the patient does not respond to these alerts because he is deeply asleep, for example, the insulin pump automatically suspends insulin delivery for 120 min, a function known as LGS - low glucose suspend. After this period of time, it automatically switches back on if the patient has not already done so manually. By this mechanism, hy-

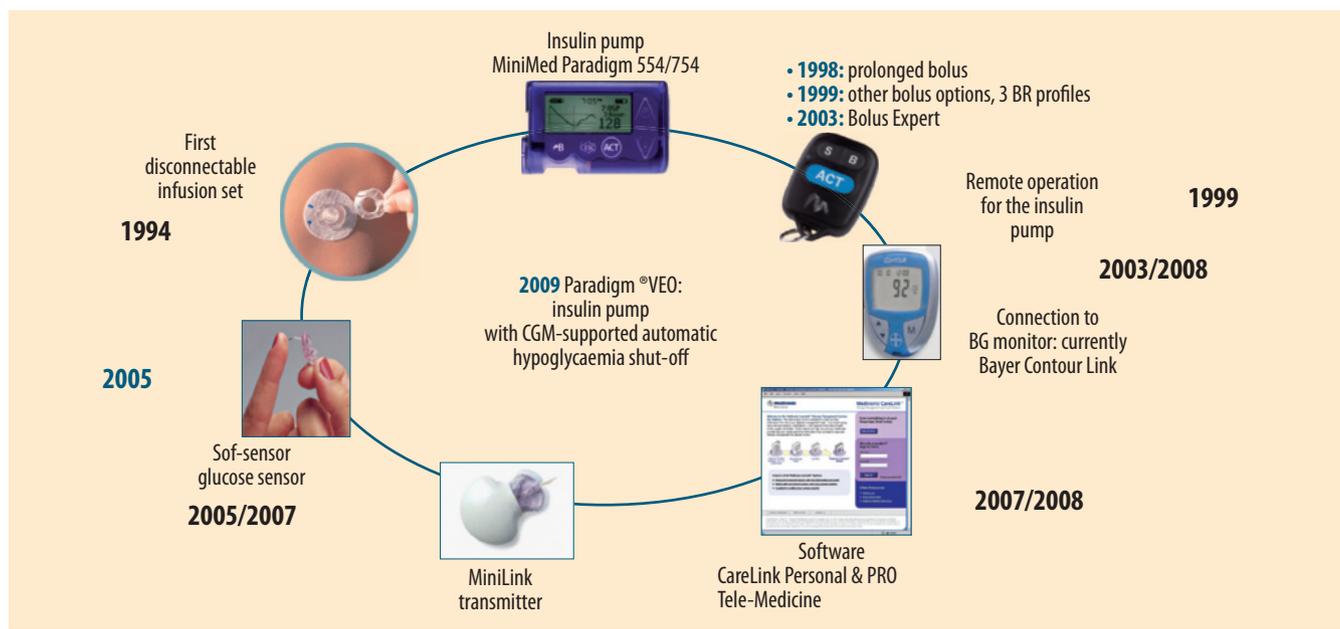


Figure 2. Innovations and components of the Paradigm® VEO insulin pump system with the option of sensor-augmented pump (SaP) therapy resulting from connection to the glucose sensor

poglycaemia can largely be avoided.²⁷ Hyperglycaemia or even diabetic ketoacidosis are unlikely to arise because of the relatively short suspension of 120 min maximum. It is therefore the first time that a glucose sensor intervenes directly in therapy, making it a major advance towards an automated insulin pump system and hence towards an artificial pancreas.

There is currently intensive research work on further steps towards a closed-loop system. In the creation of an “artificial pancreas”, the key challenge is to develop algorithms for controlled insulin delivery based on measured glucose levels, while subcutaneous measurement and subcutaneous insulin delivery are favoured in view of the cost-benefit-risk relationship and the available hardware. The measurement of glucose in the interstitial fluid and the resulting physiological time lag to the blood glucose concentration as well as the non-physiological infusion of insulin into subcutaneous tissue pose a special challenge to this algorithm.

It should further be noted that insulin must be delivered in such a way that the glucose concentration can be predicted as lying in the normoglycaemic range. Previous studies show that normoglycaemic glucose regulation is achieved solely in the basal phase without food intake and without physical activity but unphysiologically high glucose levels occur after meals. The problem is essentially due to subcutaneous exogenous insulin, which unlike endocrine insulin is peripherally active first and only then hepatically active so that gluconeogenesis is not immediately halted. Thus, its pharmacodynamics is independent of the glucose stimulus. For this purpose, the short-acting insulin analogues currently available on the market are still too slow. In any event, however, the activities and the number of studies and publications on this subject have markedly increased.

Summary

Sensor-augmented pump therapy is a major advance towards a closed-loop system. In the process, the glucose sensor, which is

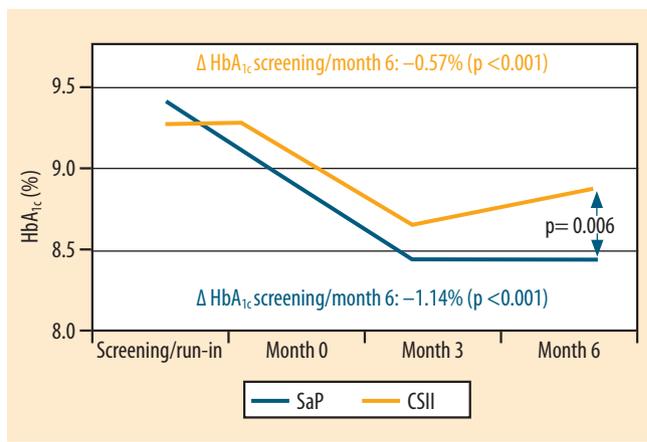


Figure 3. HbA_{1c} trend in patients, wearing the sensor ≥70% of the time (Real-Trend study: randomization of patients with MDI in CSII or SaP)²⁶

an essential component of the artificial pancreas, is being introduced directly into insulin pump therapy (figure 4). Assuming continuous use of the CGM component, the positive effects of CSII are markedly enhanced. Automated intervention when hypoglycaemia is ignored or not noticed means that the lowest level of a closed-loop has already been realised in a marketable product (LGS low glucose suspend). After decades of waiting, the diabetology vision of an artificial pancreas now seems within reach. ■

Declaration of potential conflicts of interest

Dr. Martin Schönauer is a diabetologist, with no commercial interests in respect of the technology and therapy presented. Dr. Andreas Thomas is Scientific Manager of Medtronic, Diabetes Division, Germany.

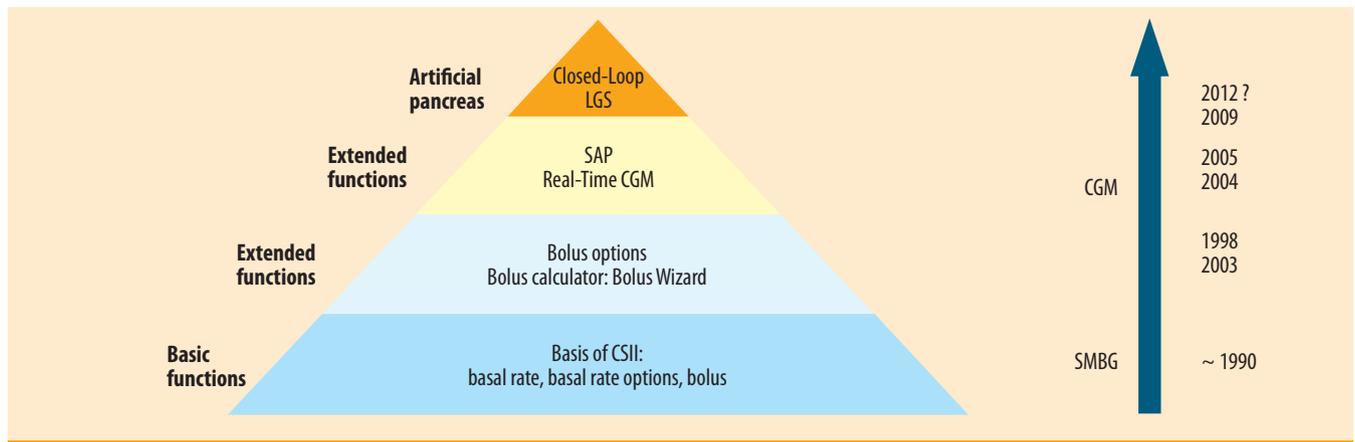


Figure 4. Development of CSII from its initial basic functions via extended functions and the use of CGM through to the closed-loop system. The years and decisive influences in terms of measuring technology are shown on the right

Key messages

- Sensor-augmented pump therapy, currently the most physiological form of insulin treatment, results from combination of continuous glucose monitoring with CSII.
- The latest type of insulin pump can interrupt automatically the insulin delivery for two hours in situations of ignored or unnoticed hypoglycaemia.
- For patients with hypoglycaemia unawareness, the low glucose suspend function is an additional safety feature of insulin pumps, which may help them to achieve close-to-normal glycemic controls.

References

- Kadish AH. Automation control of blood sugar a servomechanism for glucose monitoring and control. *Trans Am Soc Artif Intern Organs.* 1963;9:363-7.
- Feedback-Controlled and Preprogrammed Insulin Infusion in Diabetes Mellitus. Stuttgart, New York: Georg-Thieme Verlag, 1978.
- Henrichs HR. Diabetestherapie mit Insulinpumpen. UNI-MED Verlag AG 2003.
- Bode B. Pump therapy. *Diabetic Med.* 2006;23(Suppl. 4):426-7.
- Bode B. Insulin pumps for Type 2 Patients. Scientific Symposia on 69th ADA Scientific Session. New Orleans, 2009.
- Koivisto VA, Yki-Jarvinen H, Helve E, Karonen SL, Pelkonen R. Pathogenesis and prevention of the dawn phenomenon in diabetic patients treated with CSII. *Diabetes.* 1986;35:78-82.
- Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2002;324:1-6.
- Weissberg-Benchell J, Antisdell-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin Pump Therapy: A meta-analysis. *Diabetes Care.* 2003;26:1079-87.
- Bode BW, Steed RD, Davidson PC. Reduction in severe hypoglycemia with long-term continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 1996;19:324-7.
- Aragona M, Giannarelli R, Coppelli A, Palumbo F, Del Prato S, Marchetti P. Improvement of retinopathy in Type 1 diabetic patients treated with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII). *Diabetes Metabol.* 2003;29:4S235.
- Lüddecke HJ, Hofmann W, Guder WG, Renner R. Urinary albumin concentration in 52 CSII treated type 1 diabetic patients during a follow-up of 4 years. *Diabetes und Stoffwechsel* 2002; 11(Suppl. 1):115.
- Hanefeld M, Fischer S, Julius U, Schulze J, Schwanebeck U, Schmechel H, et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow up. *Diabetologia.* 1996; 39:1577-83.
- Piconi L, Quagliaro L, DaRos R, Assaloni R, Giugliano D, Esposito K, et al. Intermittent high glucose enhances ICAM-1, VCAM-1, E-selectin and interleukin-6 expression in human umbilical endothelial cells in culture: the role of poly (ADP-ribose) polymerase. *J Thromb Haemost.* 2004;2:1453-9.
- Risso A, Mercuri F, Quagliaro L, Damante G, Ceriello A. Intermittent high glucose enhances apoptosis in human umbilical vein endothelial cells in culture. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;281:E924-E30.
- Chase HP, Saib SZ, MacKenzie T, Hansen MM, Garg SK. Post-prandial glucose excursions following four methods of bolus insulin administration in subjects with Type 1 diabetes. *Diabetic Med.* 2002;19:317-21.
- Lee MS, Cao M, Sajid A, Haynes M, Choi L, DeLeon R, et al. The Dual-Wave Bolus Feature in CSII Controls Prolonged Post-Prandial Hyperglycemia Better Than Standard Bolus in Type 1. *Diabetes.* 2003;52 (Suppl. 1):A438.
- Jones SM, Quarry JL, Caldwell-McMillan M, Mauger DT, Gabbay RA. Optimal Insulin Pump Dosing and Postprandial Glycemia Following a Pizza Meal Using the Continuous Glucose Monitoring System. *Diabetes Technol Ther.* 2005;7:233-40.
- Hanefeld M, Koehler C, Fuecker K, Henkel E, Schaper F, Temelkova-Kurktschiev T. Insulin Secretion and Insulin Sensitivity Pattern Is Different in Isolated Impaired Glucose Tolerance and Impaired Fasting Glucose: The Risk Factor in Impaired Glucose Tolerance for Atherosclerosis and Diabetes Study. *Diabetes Care.* 2003;26:868-74.
- Monnier L, Emilie Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol J-P, et al. Activation of Oxidative Stress by Acute Glucose Fluctuations Compared With Sustained Chronic Hyperglycemia in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA.* 2006;295:1681-7.
- Pickup JC, Kidd J, Burmiston D, Yemane N. Effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion in hypoglycaemia-prone type 1 diabetes. *Pract Diabetes Intern.* 2005;22:10-14.
- Pickup J, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetic Med.* 2008;25:765-74.
- Jeitler K, Horvath K, Berghold A, Gratzel TW, Neeser K, Pieber TR et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2008;51:941-51.
- Mastrototaro, JJ. The MiniMed Continuous Glucose Monitoring System. *Diabetes Technol Ther.* 2000;2 (Suppl. 1):13-8.
- JDRF Continuous Glucose Monitoring Study Group. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *NEJM.* 2008;359:1464-76.
- Beck RW, for JDRF CGM Study Group. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32:1378-83.
- Raccach D, Sulmont V, Reznik Y, Guerci B, Hanraire H, Jeandier N, et al. Incremental Value of Continuous Glucose Monitoring When Starting Pump Therapy in Patients With Poorly Controlled Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32:2245-50.
- Buckingham BA, Cobry E, Clinton P, Gage V, Caswell K, Kunselman E et al. Preventing Hypoglycemia Using Predictive Alarm Algorithms and Insulin Pump Suspension. *Diabetes Technol Ther.* 2009;11:93-7.

Documento de posicionamiento

Documento de posicionamiento sobre el uso de la telemedicina aplicada a la atención diabetológica

Position statement on the use of telemedicine applied to diabetes care

M.^aJ. Picón-César

UGC Endocrinología y Nutrición. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga. En representación del Grupo de Nuevas Tecnologías de la Sociedad Española de Diabetes (SED)

Otros integrantes del Grupo de Trabajo:

D. Acosta, Hospital Virgen del Rocío (Sevilla); F.J. Ampudia-Blasco, Hospital Clínico (Valencia); R. Antuña de Alaíz, Clínica Diabetológica (Gijón); R. Barrio, Hospital Ramón y Cajal (Madrid); A. Chico, Hospital de Sant Pau (Barcelona); M. Galindo, Hospital Clínico San Carlos (Madrid); J.M. García-López, Hospital Camino de Santiago (Ponferrada, León); M. Giménez, Hospital Clínic (Barcelona); C. González-Blanco, Hospital de Sant Pau (Barcelona); M.J. Goñi, Hospital de Navarra (Pamplona); A. Jara, Hospital Gregorio Marañón (Madrid); P. Martín-Vaquero, Hospital La Paz (Madrid); A. Martínez, Hospital Virgen del Rocío (Sevilla); F. Merino, Hospital La Fe (Valencia); N. Pérez-Ferre, Hospital Clínico San Carlos (Madrid); M. Rigla, Hospital Parc Taulí (Sabadell, Barcelona); M. Rodríguez-Rigual, Hospital Miguel Servet (Zaragoza); M. Ruiz de Adana, Hospital Carlos Haya (Málaga); L. Sáez de Ibarra, Hospital La Paz (Madrid); P. Sánchez-Cervigón, Hospital Gregorio Marañón (Madrid); F. Vázquez, Hospital de Cruces (Barakaldo, Bilbao); M. Vidal, Hospital Clínic (Barcelona).

Introducción

La atención diabetológica de los pacientes con diabetes debe tener, al menos, dos objetivos: mejorar el control metabólico y ayudar al paciente a convivir con su enfermedad. En ambos aspectos la telemedicina aparece como un instrumento útil, permitiendo una atención diabetológica más cómoda y ágil para algunos pacientes. Además, es sabido que los servicios sanitarios no crecen a la misma velocidad que lo hace la población diabética, existiendo un colectivo importante de pacientes que no tiene un acceso adecuado a dichos servicios. Así, la telemedicina también puede ser una herramienta asistencial para optimizar los recursos materiales y humanos ante una demanda que, de otra manera, podría resultar inabordable. Ahora bien, precisa de unos recursos asistenciales propios que se deben añadir a los habituales, ya que a los proveedores (profesionales sanitarios) no los descarga de su trabajo cotidiano ni optimiza el quehacer diario. Más bien al contrario, porque da lugar a una carga de trabajo adicional que requiere tiempos y espacios asistenciales propios.

La revolución de las telecomunicaciones, de la que somos espectadores en los últimos 10 años, sobre todo con el uso de Internet, hace que la telemedicina abra un abanico de posibilidades en

la transmisión de información francamente atractivo, cuya descripción es el objetivo de este documento.

Concepto de telemedicina

Se denomina telemedicina a cualquier actividad médica que implique el uso de un elemento a distancia en el ámbito de las telecomunicaciones. La estructura básica consiste en una *estación médica* o centro asistencial de referencia a distancia de la ubicación física del paciente, que envía información a través de un sistema de transmisión de datos. Esta información es recogida y analizada, recibiendo posteriormente el paciente la respuesta en forma de *feed-back*¹.

En telemedicina se pueden utilizar muchos dispositivos: teléfono fijo, fax, módem, teléfono móvil (tecnología SMS), sistemas multiacceso, o Internet (correo electrónico, páginas web, videoconferencias, etc.). Los datos remitidos por los pacientes pueden ser recibidos por el médico, por el responsable de la educación terapéutica o incluso por una central de datos que, en función de una serie de algoritmos predefinidos, procesará la información y generará automáticamente una lista de consejos terapéuticos apropiados². La transmisión de datos no debe limitarse a los valores de glucemia capilar, sino que puede incluir también información sobre alimentación, ejercicio, dosis de insulina, etc., para un correcto análisis de la situación.

Efectos sobre el control metabólico

La literatura médica es heterogénea en cuanto a: a) la forma de comunicación (teléfono, fax, correo electrónico, videoconferencia, etc.); b) el tipo de paciente (diabetes tipo 1 [DM1], diabetes tipo 2 [DM2] con o sin tratamiento insulínico, usuarios de siste-

Fecha de recepción: 19 de febrero de 2010
Fecha de aceptación: 16 de marzo de 2010

Correspondencia:

M.^aJ. Picón César. UGC Endocrinología y Nutrición. Hospital Virgen de la Victoria. Campus Universitario Teatinos, s/n. 29006 Málaga.
Correo electrónico: mjpiconcesar@gmail.com

Lista de acrónimos citados en el texto:

DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HbA_{1c}: hemoglobina glicosilada.

mas de infusión subcutánea continua de insulina con/sin monitorización de glucosa en tiempo real, pacientes pediátricos, gestantes, etc.); c) el objetivo terapéutico analizado (control glucémico, calidad de vida, costes, etc.), y d) la frecuencia de las visitas, entre otros aspectos.

En los escasos estudios aleatorizados y controlados existentes en la bibliografía sobre el uso de la telemedicina en la DM1, en ningún caso se muestra un empeoramiento del control glucémico en el grupo adscrito a la telemedicina^{3,4}. Hay que destacar que son estudios con un número escaso de pacientes, en general menos de 50 en cada grupo, y con periodos de seguimiento muy cortos, de unos 3-6 meses. El trabajo publicado con un seguimiento más prolongado fue de 30 meses⁵ y se realizó en pacientes con DM2. En dicho estudio, en los periodos entre las visitas presenciales el grupo de intervención se conectaba «a demanda» a una página web donde cada paciente descargaba su información, que era recibida y contestada por los profesionales sanitarios. El uso de esta herramienta de apoyo resultó en un mejor control glucémico en el grupo de intervención, sobre todo en aquellos pacientes que tenían un peor control glucémico al inicio del estudio. En el examen de pacientes con DM2 los resultados indican una mejoría en el control glucémico en el grupo de intervención con telemedicina respecto al grupo control, en una relación directamente proporcional a la adherencia al uso del sistema, de forma que a mayor cantidad de datos glucémicos enviados, mayores descensos en la hemoglobina glicosilada (HbA_{1c})⁴.

Un aspecto importante es la existencia de *feed-back*. Es fundamental que, tras la descarga de datos, el paciente reciba respuesta desde el centro asistencial de referencia. Este aspecto ha sido valorado específicamente, encontrándose que los pacientes que reciben respuestas acaban realizando un mayor número de controles glucémicos y hacen más cambios en la dosis de insulina, lo que se traduce en una HbA_{1c} inferior de manera significativa⁶. El paciente debe recibir la contestación a sus demandas en un tiempo razonable, como muy tarde antes de 15 días. En caso contrario, se corre el riesgo de pérdida de seguimiento. La frecuencia del envío de los datos dependerá de la situación clínica del paciente, así como del protocolo de funcionamiento de cada centro.

La telemedicina podría, en un futuro, sustituir la visita presencial por una forma de visita virtual. Es crucial hacer esta distinción, porque son dos utilidades completamente diferentes de la telemedicina. Sin embargo, al menos por ahora, no existen estudios rigurosos que hayan valorado esta posible aplicación de la telemedicina.

Aceptación y satisfacción del usuario

Respecto a si la teleasistencia es bien aceptada por los pacientes, la mayoría de los estudios obtienen resultados positivos en cuanto a mejora de la calidad de vida, aunque muchos adolecen de hacer uso de herramientas no demasiado validadas para evaluar este aspecto⁷. El proyecto IDEATel (Informatics for Diabetes Education and Telemedicine)⁸ desarrolló un sistema que permite a los pacientes descargar datos de glucosa y presión arterial desde sus domicilios, incluso con la posibilidad de establecer video-

conferencias con el responsable de la educación terapéutica y el dietista cada 4-6 semanas. Junto con dicho proyecto se desarrolló y validó un cuestionario de satisfacción específico –en inglés y en español– de 26 ítems, que valora la utilidad y la satisfacción de los pacientes que usan esta aplicación en zonas rurales y urbanas⁹. Los resultados demostraron que los usuarios del sistema presentaban mayor grado de satisfacción, consideraban el sistema como útil y percibían una mayor capacidad de manejar mejor la diabetes por sí mismos.

En cuanto a la aceptación por parte de los profesionales, se han realizado estudios mediante sondeos en médicos de atención primaria. En ellos, el 80% de los médicos catalogaban la telemedicina como un instrumento útil en su práctica habitual, aunque estos resultados deben valorarse con cautela por la baja tasa de respuestas obtenida (22-25%)¹⁰.

Análisis de coste-beneficio

No existen muchos estudios que analicen el coste-beneficio de los sistemas de telemedicina en general y de la telemedicina aplicada a la diabetes en particular. En algunas publicaciones que incluyeron un bajo número de pacientes y de corta duración, se observa un número menor de ausencias laborales y escolares, así como una disminución del gasto en desplazamientos, sin mejoría aparente en el control glucémico^{11,12}.

Respecto al personal sanitario, no se ha demostrado que la telemedicina suponga un ahorro importante de tiempo, e incluso algunos estudios muestran lo contrario, probablemente por la necesidad de reciclaje profesional en el manejo de esta actividad y la falta de planificación de la misma en el organigrama general de trabajo. La consulta de telemedicina, desde el punto de vista de los profesionales, es igual que la consulta presencial en cuanto a necesidad de tiempo de dedicación y estructuras asistenciales. En consecuencia, reconocer esta actividad es un hecho de vital relevancia a efectos organizativos.

Para demostrar beneficios económicos en la implantación de estos sistemas se hacen necesarios estudios más ambiciosos en cuanto a su diseño.

Aplicaciones prácticas de la telemedicina en diferentes grupos de pacientes

Los sistemas de telemedicina surgen la mayoría de las veces como una demanda de los propios pacientes. Además, son éstos los principales beneficiados, por los costes menores, el buen nivel de aceptación y satisfacción, la mejoría del control metabólico en algunos casos, etc. Según el sistema utilizado, serán necesarias unas habilidades determinadas por parte del paciente, aunque en ocasiones estos requisitos no serán muy importantes. Sin embargo, la necesidad de unos profesionales formados en telemedicina y de unas infraestructuras adecuadas obliga a seleccionar bien el colectivo de pacientes que más se va a beneficiar de estos sistemas, dado que la aplicación generalizada no es posible ni probablemente necesaria. En la tabla 1 se recogen los grupos de pacientes que potencialmente podrían beneficiarse en mayor medida de la implantación de la telemedicina¹³⁻¹⁷.

Tabla 1. Situaciones clínicas en las que la telemedicina supondría un beneficio potencial

- DM1 en terapia intensiva¹³⁻¹⁵ (múltiples dosis o infusión subcutánea continua de insulina)
- DM1 en control preconcepcional y durante la gestación¹⁶
- Diabetes gestacional¹⁷
- Situaciones de descompensación glucémica transitoria por tratamientos corticoideos, infecciones respiratorias, gastroenteritis, etc.
- Dificultad de acceso al centro asistencial responsable por movilidad reducida, impedimentos físicos o distancia

DM1: diabetes mellitus tipo 1.

Aspectos legales

En el momento actual, la telemedicina no se encuentra regulada específicamente desde el punto de vista legal. En España, la legislación a la que se puede recurrir es la Ley Orgánica de Protección de Datos (LO 15/1999) y la Ley Orgánica de Autonomía del Paciente (LO 41/2002). Aunque estas leyes no contemplan de una forma específica la telemedicina, podemos decir que constituyen la única referencia en cuanto a política de privacidad de datos personales existente actualmente en España. Ahora bien, con fecha de 4 de noviembre de 2008, la Comisión Europea emitió un comunicado al Parlamento, al Consejo Europeo, al Comité Económico y Social Europeo y al Comité de las Regiones, denominado «La telemedicina en beneficio de los pacientes, los sistemas sanitarios y la sociedad». Los puntos de partida de este documento son los siguientes:

- Los sistemas de telemedicina permiten transferir información médica a distancia por medio de tecnologías de la información y la comunicación, y están destinados al intercambio de información entre profesionales de la salud, o entre profesionales de la salud y sus pacientes.
- Se utilizan para el diagnóstico, tratamiento y vigilancia del paciente, contribuyendo a mejorar la calidad y la eficacia de la asistencia sanitaria.
- La telemedicina presenta un interés creciente en el contexto del envejecimiento de la población europea, pues su uso permite optimizar los recursos a disposición de los centros de salud y aumentar el intercambio de conocimientos entre profesionales, siendo un sector económico con un gran potencial de desarrollo.

A partir de estas premisas, la Comisión Europea ha propuesto una serie de acciones estratégicas a escala europea y nacional para extender la aplicación de la telemedicina, que deberán presentarse durante la conferencia interministerial sobre salud del presente año 2010. A partir de esta conferencia, la Comisión Europea deberá elaborar un marco jurídico claro para los actos médicos realizados mediante sistemas de telemedicina. Antes del año 2011, los Estados miembros deberán proceder a una adaptación de su marco reglamentario aplicable a las autorizaciones, la responsabilidad de los profesionales, las competencias judiciales y las prácticas administrativas relativas a los reembolsos, garan-

tizándose la confidencialidad de los actos y la seguridad de los pacientes. Finalmente, en el año 2011 la Comisión deberá presentar un documento estratégico sobre la interoperabilidad, la calidad y la seguridad de la telemedicina¹⁸.

Decálogo para el uso de los sistemas telemáticos en la atención diabetológica

Las principales indicaciones en relación con el uso de la telemedicina en la atención diabetológica se resumen aquí:

- El sistema debe permitir el envío de datos glucémicos diferenciados en preprandiales y posprandiales, así como de información sobre dosis de insulina o fármacos orales, ejercicio físico, alimentación y cualquier episodio relevante en el control metabólico.
- Es importante que sea de fácil utilización por el profesional y por el paciente, de modo que no requiera un entrenamiento prolongado ni excesivos conocimientos de informática.
- Debe permitir el acceso a la información enviada por los pacientes a diferentes miembros del equipo de atención diabetológica.
- Debe disponer de un soporte técnico ágil.
- La respuesta a las cuestiones planteadas por los pacientes no debe demorarse más de 2 semanas, siendo deseable 1 semana.
- Debe establecerse una agenda de telemedicina con dedicación específica y dentro del horario laboral, ya que estos sistemas no disminuyen la necesidad de tiempo en consulta.
- En cuanto a repercusión sobre el control glucémico, el análisis que es preciso realizar es una valoración de *no inferioridad*, salvo que la «teleasistencia» sea entendida como un valor añadido a las visitas rutinarias presenciales, en cuyo caso puede mejorar el control glucémico de los pacientes.
- Desde el punto de vista económico, puede suponer un ahorro de costes, sobre todo de cara al paciente y a su entorno social y laboral (absentismo laboral, ausencias escolares, desplazamientos, etc.).
- Respecto al sistema sanitario, teóricamente la accesibilidad de los pacientes a éste sería mayor, lo que podría evitar un gran número de complicaciones agudas (hipoglucemias, cetoacidosis) e ingresos hospitalarios. Y a largo plazo podría reducir las complicaciones crónicas, gracias a un mejor control metabólico de los pacientes.
- Es necesaria una legislación que permita sustituir los datos escritos por los datos electrónicos, máxime cuando dicha actividad se plantea como algo regular y periódico. Como medidas éticas mínimas para la implantación de la telemedicina, se recomienda que el paciente y su médico/educador firmen una carta o documento de aceptación que garantice la privacidad de los datos que van a ser enviados, asegurando además que dichos datos serán consultados única y exclusivamente por las personas que firman dicho documento. Ambas partes deben tener acceso al sistema con una clave personal e intransferible.

Conclusiones

La telemedicina es una modalidad asistencial que requiere una infraestructura específica. El uso de la telemedicina en la aten-

ción a personas con diabetes puede suponer una mejoría en la calidad de vida y, en algunas ocasiones, un mejor control metabólico. Este tipo de asistencia no ha demostrado reducir costes ni tiempo de consulta para los profesionales sanitarios, aunque sí para el paciente. La accesibilidad a estos medios no puede ser universal, sino que existen algunos grupos específicos de pacientes con diabetes especialmente candidatos al uso de la telemedicina. La Comunidad Europea insta a las autoridades sanitarias de los países miembros a promover la implantación y legislación de la telemedicina. El diseño de la consulta de telemedicina debe ser individualizado en función de los recursos humanos y tecnológicos de cada centro. ■

Declaración de potenciales conflictos de intereses

M.^aJ. Picón declara que no existe ningún conflicto de intereses en relación con el contenido del manuscrito.

Bibliografía

1. Ferrer-Roca O. Main telemedicine applications. In: Ferrer-Roca O, Sosa-Ludicissa M, eds. Handbook of telemedicine, 3rd ed. Amsterdam: IOS Press, 2002; 63-98.
2. Smith SA, Shah ND, Bryant SC, Christianson TJ, Bjornsen SS, Giesler PD, et al. Chronic care model and shared care in diabetes: randomized trial of an electronic decision support system. *Mayo Clin Proc.* 2008;83:747-57.
3. Verhoeven F, Gemert-Pijnen LV, Dijkstra K, Nijland N, Seydel E, Steehouder M. The contribution of teleconsultation and videoconferencing to diabetes care: a systematic literature review. *J Med Internet Res.* 2007;9:e37.
4. Azar M, Gabbay R. Web-based management of diabetes through glucose uploads: Has the time come for telemedicine? *Diabetes Res Clin Pract.* 2009;83:9-17.
5. Cho JH, Chang SA, Kwon HS, Choi YH, Ko SH, Moon SD, et al. Long-term effect of the internet-based glucose monitoring system on HbA_{1c} reduction and glucose stability. *Diabetes Care.* 2006;29:2625-31.
6. Montori VM, Helgemoe PK, Guyatt GH, Dean DS, Leung TW, Smith SA, et al. Telecare for patients with type 1 diabetes and inadequate glycemic control: a randomized controlled trial and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2004;27:1088-94.
7. Mair F, Whitten P. Systematic review of studies of patient satisfaction with telemedicine. *BMJ.* 2000;320:1517-20.
8. Trief PM, Teresi JA, Izquierdo R, Morin P, Goland R, Field L, et al. Psychosocial outcomes of telemedicine case management for elderly patients with diabetes: the randomized IDEATel trial. *Diabetes Care.* 2007;30:1266-8.
9. Bakken S, Grullon-Figueroa L, Izquierdo R, Lee N, Morin P, Palmas W. Development, validation, and use of English and Spanish versions of the telemedicine satisfaction and usefulness questionnaire. *J Am Med Inform Assoc.* 2006;13:660-7.
10. Palmas W, Teresi J, Weinstock RS, Shea S. Acceptability to primary care providers of telemedicine in diabetes case management. *J Telemed Telecare.* 2008;14:306-8.
11. Chase P, Pearson JA, Wightman C, Roberts M, Odenberg AD, Garg SK. Modern transmission of glucose values reduces the cost and the need for clinic visits. *Diabetes Care.* 2003;26:1475-9.
12. Whitten PS, Mair FS, Haycox A, May CR, Williams TL, Hellmich S. Systematic review of cost effectiveness studies of telemedicine interventions. *BMJ.* 2002;324:1434-7.
13. Biermann E, Dietrich W, Standl E. Telecare of diabetic patients with intensified insulin therapy. A randomized clinical trial. *Stud Health Technol Inform.* 2000;77:327-32.
14. Rigla M, Hernando ME, Gómez EJ, Brugués E, García-Sáez G, Capel I, et al. Real-time continuous glucose monitoring together with telemedical assistance improves glycemic control and glucose stability in pump-treated patients. *Diabetes Technol Ther.* 2008;10:194-9.
15. Corriveau EA, Durso PJ, Kaufman ED, Skipper BJ, Laskaratos LA, Heintzman KB, et al. Effect of Carelink, an Internet-based insulin pump monitoring system, on glycemic control in rural and urban children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes.* 2008;9:360-6.
16. Wojcicki JM, Ladyzynski P, Krzymien J, Jozwicka E, Blachowicz J, Janczewska E, et al. What we can really expect from telemedicine in intensive diabetes treatment: results from 3-year study on type 1 pregnant diabetic women. *Diabetes Technol Ther.* 2001;3:581-9.
17. Pérez-Ferre N, Galindo M, Fernández MD, Velasco V, De la Cruz MJ, Martín P, et al. A telemedicine system based on Internet and short messages service as a new approach in the follow-up of patients with gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;87(2):e15-7.
18. Available on: http://europa.eu/legislation_summaries/public_health/european_health_strategy/sp0003_es.htm

Seminarios de diabetes

OBESIDAD Y DIABETES

Importancia del control del peso en el deterioro metabólico de la diabetes tipo 2

Importance of body weight control on metabolic deterioration of type 2 diabetes

J. Salvador, J. Escalada

Departamento de Endocrinología y Nutrición. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

Resumen

La evolución creciente de la prevalencia de la diabetes tipo 2 (DM2) muestra paralelismos con la correspondiente a la de la obesidad. Existen numerosos mecanismos fisiopatológicos que explican la conexión entre ambas entidades, lo que ha llevado a acuñar el término de «diabesidad». La obesidad visceral, que conlleva la producción exagerada de ácidos grasos libres y adipocinas proinflamatorias, constituye el mecanismo inicial que conduce a la resistencia a la insulina y a la disfunción de la célula beta. Estas evidencias etiopatogénicas tienen su traducción clínica en los numerosos estudios que han puesto de manifiesto la prevención y la mejoría en el control de la DM2 que se asocian al tratamiento del exceso de masa grasa. Además del tratamiento convencional orientado a la reducción ponderal, que consigue excelentes resultados con pérdidas de peso del 5-10%, la cirugía bariátrica representa, en los pacientes en los que está indicada, una opción terapéutica muy eficaz para el tratamiento de la DM2. Así pues, el control de la evolución ponderal se presenta como un objetivo terapéutico ineludible en el tratamiento integral de la DM2.

Palabras clave: diabetes tipo 2, obesidad, pérdida de peso, cirugía bariátrica, resistencia insulínica.

Abstract

The progressive increase in the prevalence of type 2 diabetes (DM2) has been paralleled by that of obesity. There are several mechanisms involved in the pathophysiology connecting both diseases, and in fact the term "diabesity" has been coined to name the coexistence of these clinical entities. Visceral obesity leading to a rise in free fatty acid and proinflammatory adipokine production represents the initial event implicated in the aetiology of insulin resistance and beta cell dysfunction. These effects translate into clinical practice by demonstrating that fat mass excess treatment favours the prevention and therapy of DM2. A weight loss of 5-10% of the initial value is associated with significant benefits in metabolic control of DM2. Bariatric surgery, when indicated, represents a very effective therapeutic option to treat DM2. Therefore, body weight control has to be considered as an essential therapeutic objective in all DM2 patients.

Keywords: type 2 diabetes, obesity, weight loss, bariatric surgery, insulin resistance.

Relación entre obesidad y diabetes mellitus tipo 2

De no existir la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) sería una enfermedad poco frecuente. Se considera que el 75% del riesgo de desarrollar DM2 se debe a la obesidad¹. De hecho, hasta un 86% de pacientes con DM2 presentan sobrepeso u obesidad². La evolución alarmantemente creciente de la prevalencia de la obesidad se está acompañando de un incremento exponencial en la prevalencia de la DM2, dando lugar a una doble epidemia

de consecuencias devastadoras. De hecho, la DM2 es 3-7 veces más frecuente en la población adulta obesa que en los individuos con peso normal^{3,4}. Estas cifras son aún más impresionantes cuando se evalúa el colectivo de personas con un índice de masa corporal (IMC) superior a 35 kg/m², en los que el desarrollo de DM2 es 20 veces más probable que en el rango normal de IMC (18,5-25 kg/m²). Como consecuencia de estos hallazgos, se estima que entre los años 2000 y 2030 se doblará la prevalencia mundial de DM2, alcanzándose una cifra en torno a los 360 millones de pacientes⁵.

Las evidencias fisiopatológicas que unen la obesidad (y especialmente el exceso de grasa visceral) al desarrollo de DM2 se encuentran firmemente establecidas⁶. Los adipocitos viscerales poseen características particulares que los hacen más resistentes a la insulina además de sobreproductores de adipocinas proinflamatorias como el TNF (factor de necrosis tumoral) y la IL-6 (interleucina 6), entre otras. La mayor producción de ácidos grasos libres que alcanzan el hígado y el tejido muscular genera infla-

Fecha de recepción: 23 de marzo de 2010
Fecha de aceptación: 9 de abril de 2010

Correspondencia:

J. Salvador. Departamento de Endocrinología y Nutrición. Clínica Universidad de Navarra. Avda. Pío XII, 36. 31008 Pamplona. Correo electrónico: jsalvador@unav.es

Lista de acrónimos citados en el texto:

DM2: diabetes tipo 2; DPP: Diabetes Prevention Program; IL-6: interleucina 6; IMC: índice de masa corporal; SAOS: síndrome de apneas obstructivas del sueño; SNS: sistema nervioso simpático; TNF: factor de necrosis tumoral.

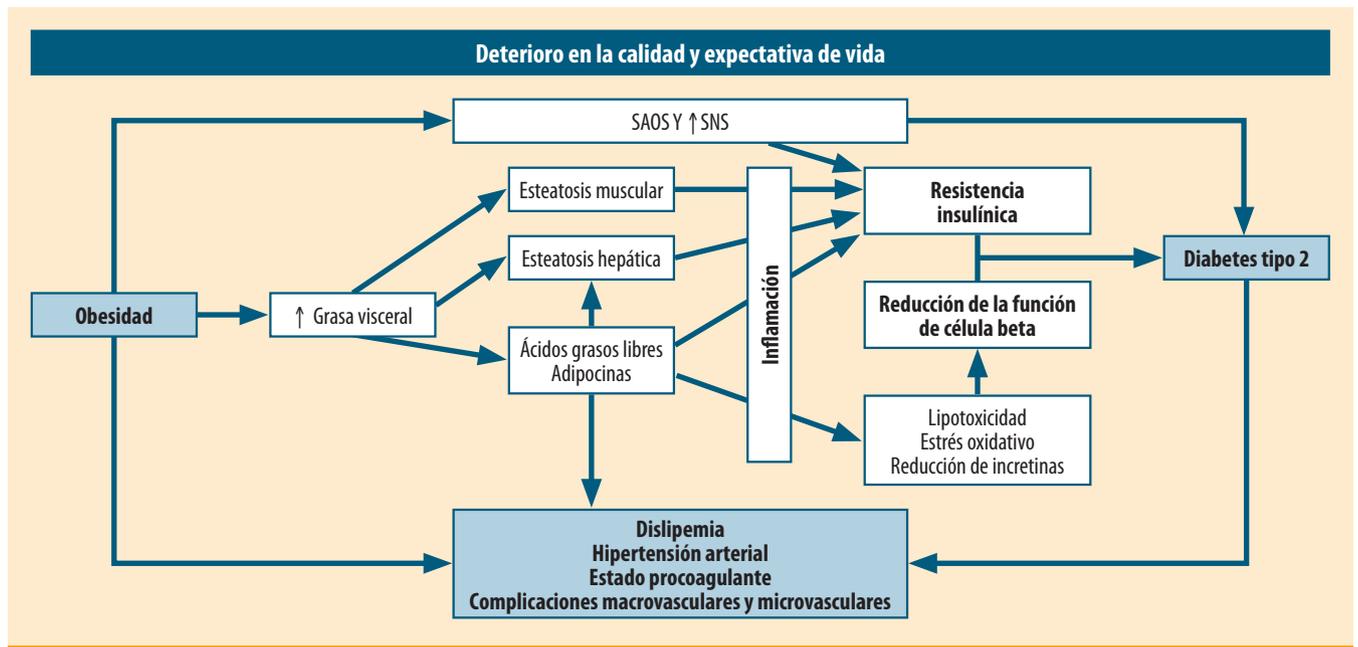


Figura 1. Factores implicados en la conexión fisiopatológica entre obesidad y diabetes tipo 2. SAOS: síndrome de apneas obstructivas del sueño; SNS: sistema nervioso simpático

mación, resistencia a la insulina, dislipemia, disfunción endotelial y estrés oxidativo, contribuyendo a deteriorar la capacidad secretora de la célula beta pancreática por toxicidad directa (figura 1). El desarrollo de hipertensión arterial y síndrome de apneas obstructivas del sueño (SAOS), que complica con tasas de prevalencia superiores al 80% la obesidad de algunos pacientes, especialmente varones y mujeres posmenopáusicas, añade nuevos mecanismos que redundan en el deterioro del metabolismo hidrocarbonado y en el aumento del riesgo cardiovascular⁷, lo que da lugar al síndrome metabólico que, en muchos casos, es la antesala de la DM2. La activación simpática generada por el SAOS conduce al aumento de citocinas proinflamatorias generadoras de resistencia insulínica. La deficiencia de GLP-1 y GIP que acompaña a la obesidad reduce la potencia incretínica posprandial, que es responsable en gran parte de la liberación de insulina por la célula beta tras la ingestión de alimentos⁸. Por tanto, la obesidad visceral, a través de efectos tanto mecánicos como metabólicos y hormonales, es un detonante del desarrollo de DM2 (figura 1) y su control constituye un elemento clave en el manejo terapéutico del trastorno de la tolerancia hidrocarbonada y sus complicaciones asociadas.

Estos aspectos se aplican también al impacto de la obesidad infantil sobre el desarrollo de alteraciones en la tolerancia hidrocarbonada. Hasta el 2,5% de la población adolescente muestra intolerancia hidrocarbonada o DM2. Sin embargo, el dato más preocupante es que en los últimos 20 años la tasa de DM2 se ha multiplicado por 10 en algunos segmentos de población infantil, todo ello coincidiendo con el extraordinario aumento de la prevalencia de la obesidad. Por ejemplo, en el Reino Unido, la prevalencia de obesidad ha pasado del 10 al 14% en los últimos 8 años, cifras superponibles a las observadas en nuestro país. Al

igual que en la edad adulta, hasta el 85% de los niños y adolescentes con DM2 presentan sobrepeso u obesidad⁹. El fenómeno inicial es la aparición de resistencia insulínica¹⁰, algo esperable, ya que el 55% de la variabilidad de la sensibilidad insulínica en niños puede explicarse por su masa grasa. Los factores etiopatogénicos que conectan obesidad y DM2 en la infancia son comunes a los de la edad adulta. Tanto las medidas dietéticas generales como la actividad física y el tratamiento con metformina inducen una mejoría de la resistencia insulínica¹⁰, admitiéndose que el tratamiento de la obesidad representa un escalón clave en la prevención y tratamiento de la DM2 en niños^{10,11}.

Así pues, los estudios observacionales tanto transversales como longitudinales, así como los derivados de los distintos tipos de intervención terapéutica sobre la obesidad, avalan, con un soporte etiopatogénico claro, la trascendencia del tratamiento de la obesidad en la prevención y control metabólico de la DM2.

Diagnóstico de obesidad en la diabetes tipo 2

Aunque parezca obvio, es necesario realizar algunas consideraciones referentes al diagnóstico de la obesidad. La necesidad de uniformar los métodos de medida y permitir su uso universal ha colocado al IMC como parámetro clave para establecer la existencia de obesidad con un valor de corte superior a 30 kg/m². Sin embargo, la propia definición de obesidad hace referencia a un exceso de grasa corporal, medida que no se corresponde necesariamente con el valor del IMC. Algunas observaciones ponen de manifiesto que un número significativo de pacientes con DM2 que antropométricamente presentan peso normal o sobrepeso (IMC entre 18,5 y 29,9 kg/m²) son realmente obesos cuando se aplican criterios de composición corporal, lo que expande aún

más la prevalencia de obesidad en la DM2, y corrobora la conexión fisiopatológica entre ambas entidades¹². Adicionalmente, la estimación directa o indirecta del compartimento graso abdominal se relaciona, incluso más que la masa grasa total, con el desarrollo de síndrome metabólico y de complicaciones asociadas¹³. Estos aspectos aportan connotaciones muy importantes relacionadas con el tratamiento integral de la DM2, que ha de incluir necesariamente una evaluación inicial, así como un seguimiento evolutivo de la magnitud y la distribución del tejido adiposo, a fin de modular la influencia de un factor clave en el control glucémico y de las complicaciones microvasculares y macrovasculares.

Efectos del tratamiento de la obesidad sobre el control de la diabetes mellitus

El núcleo del tratamiento de la obesidad comprende medidas dietéticas, actividad física, tratamiento farmacológico, educación nutricional y tratamiento cognitivoconductual. La cirugía bariátrica ofrece una ventana terapéutica de alto interés en los pacientes que, siguiendo los consensos establecidos, sean candidatos a ser tratados con las diferentes técnicas quirúrgicas.

Tratamiento de la obesidad y prevención de la diabetes tipo 2

Los estudios llevados a cabo para evaluar el efecto de la intervención terapéutica con medidas de estilo de vida concluyen que la reducción ponderal, la reducción de la masa grasa y la actividad física son los elementos predictivos más importantes que determinan la reducción del riesgo de desarrollar DM2¹⁴. En una población de 50,6 años de edad con un IMC medio de 33,9 kg/m² y con intolerancia hidrocarbonada, una pérdida de 5 kg en 3,2 años induce una reducción del riesgo de DM2 del 55%. Aquellos pacientes que pierden más peso que el valor medio del estudio y que, además, cumplen objetivos relacionados con la ingestión de grasa (inferior al 25% del aporte calórico) y con la realización de actividad física, alcanzan reducciones del riesgo de DM2 superiores al 90%. Por cada reducción del 5% en el porcentaje de masa grasa, la incidencia de DM2 disminuye en un 25%. De modo más práctico, se considera que por cada kilogramo de peso perdido se reduce en un 16% el riesgo de DM2. El cumplimiento de los objetivos de actividad física consigue una disminución del 44% en la incidencia de DM2, incluso en los pacientes que no alcanzan objetivos de reducción ponderal, corroborando el papel del ejercicio en la prevención de la DM2¹⁴.

Estos resultados son congruentes con los obtenidos en el Finnish Prevention Diabetes Study, que alcanza un 58% de reducción de la incidencia de DM2 en pacientes con un IMC de 31 kg/m² con medidas de estilo de vida¹⁵, y con el estudio Da Qing, que muestra reducciones del 31-46% con dieta, ejercicio o la combinación de ambos¹⁶.

La prolongación del seguimiento del estudio Diabetes Prevention Program (DPP) a 10 años muestra que la incidencia de DM2 en el grupo de intervención disminuye un 34%, mientras que en los tratados con metformina alcanza un descenso del 18% res-

pecto al grupo placebo, indicando que los efectos, aunque se atenúan, son duraderos en el tiempo a pesar de que se produzca una recuperación ponderal parcial¹⁷.

Así pues, la reducción ponderal y la de la masa grasa representan los elementos predictivos más importantes para prevenir la DM2 en pacientes obesos con intolerancia hidrocarbonada tratados con medidas de estilo de vida. La actividad física en sí, independientemente de la pérdida de peso, posee un claro efecto beneficioso¹⁸, lo que tiene una traducción clara en la práctica clínica al enfatizar la importancia del ejercicio en el tratamiento integral de la DM2 y la obesidad.

También se ha ensayado el papel del tratamiento farmacológico de la obesidad –en el marco de un abordaje integral– en la prevención de la DM2. En este sentido, el estudio XENDOS mostró que el tratamiento con orlistat (120 mg tres veces al día durante 4 años) induce una reducción de la incidencia de DM2 del 37% respecto a placebo, y consigue una disminución moderada aunque significativa del peso¹⁹. Probablemente los cambios favorables en la composición corporal u otros efectos atribuibles al tratamiento con orlistat, independientemente de la evolución ponderal, contribuyan a la reducción de la tasa de DM2²⁰. Los resultados del grupo tratado con metformina en el estudio DPP muestran un leve descenso del peso (2,1 kg), pese a lo cual obtienen una reducción de incidencia de DM2 del 31%, es decir, inferior al resultado obtenido con las modificaciones del estilo de vida²¹.

Tratamiento de la obesidad y control metabólico de pacientes con diabetes tipo 2

El consenso es unánime, y establece que el tratamiento de la obesidad resulta en una mejoría del control metabólico de la DM2^{22,23}. Pequeñas reducciones de peso, en torno al 5% del peso corporal, se siguen de efectos beneficiosos en el control metabólico de la DM2. El efecto es probablemente mediado, al menos en parte, por la reducción de los depósitos de tejido adiposo visceral.

Existen diferentes programas dietéticos para el tratamiento de la obesidad, que contemplan distintas proporciones en cuanto a principios inmediatos. En general, las comparaciones entre las dietas de bajo contenido en carbohidratos y las dietas clásicas pobres en grasas muestran que las primeras generan mayor reducción ponderal, superiores descensos en triglicéridos y aumentos del colesterol HDL con respecto a las dietas bajas en grasas^{24,25}. Asimismo, se ha observado que los índices de resistencia insulínica también mejoran más con la restricción hidrocarbonada. En cambio, la reducción del aporte de grasas cursa con una evolución más favorable del colesterol LDL. No obstante, a largo plazo, los efectos sobre el peso de ambos programas de alimentación se equiparan^{24,25}.

Cuando se evalúa el efecto de la dieta mediterránea, se advierten resultados comparativamente mejores –respecto a las dietas pobres en grasas o pobres en carbohidratos– en la mejoría de las cifras de glucemia en ayunas, la insulinemia, el índice HOMA y el colesterol LDL en pacientes con DM2²⁴. Igualmente, el patrón de dieta mediterránea resulta más beneficioso a la hora de mejo-

rar el valor de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) y reducir el perímetro de cintura y la necesidad de fármacos antihiperlipemiantes, respecto a la dieta pobre en grasas, en pacientes con DM2 de reciente diagnóstico²⁶. En lo que respecta a la evolución ponderal, la dieta mediterránea presenta un rendimiento intermedio entre las dietas pobres en carbohidratos (que son las que mayor pérdida de peso inducen) y las pobres en grasas²⁴. Las dietas con un bajo índice glucémico se han mostrado más eficaces a la hora de obtener reducción ponderal, pero sus efectos deben ser confirmados en otros estudios²⁵.

Por norma general, y exceptuando la indicación de las dietas de muy bajo contenido calórico que mejoran el control glucémico y la resistencia insulínica, la deficiencia calórica que se deberá programar es de 500-1.000 calorías diarias. Independientemente de la composición de la dieta, la adherencia es el factor más predictivo de su correcto cumplimiento²⁷, por lo que la intervención de un nutricionista es esencial a la hora de adaptar las preferencias individuales al programa dietético.

Estos resultados indican no sólo que la pérdida de peso desempeña un papel importante en la mejoría del control metabólico, sino también que la composición y el tipo de dieta muestran influencias significativas sobre aspectos puntuales del control de la DM2 que pueden plantear no sólo la individualización del abordaje nutricional, sino también la necesidad de su ajuste dependiendo de la evolución clínica o las características de cada paciente.

El papel del ejercicio físico habitual –y adaptado a las características de cada paciente– es esencial para evitar la recuperación ponderal y mantener una composición corporal saludable²², por lo que forma parte del tratamiento nuclear de la obesidad y la DM2. Tanto la práctica de ejercicio aeróbico como del de resistencia se han mostrado eficaces en mejorar el control metabólico en la DM2, siendo la combinación de ambos la más eficaz en este sentido¹⁸. La actividad física promueve el incremento de la sensibilidad insulínica, atenúa la inflamación propia del síndrome metabólico, favorece la reducción de las dosis de tratamiento farmacológico y mejora el perfil metabólico y cardiovascular, contribuyendo así al tratamiento integral de la DM2 y a la mejora en la calidad de vida.

El tratamiento farmacológico y quirúrgico de la obesidad ofrece lecciones interesantes para deducir el efecto deletéreo de la obesidad sobre el control de la DM2. Por una parte, orlistat, el único fármaco autorizado hoy en día en Europa para su uso en el tratamiento de la obesidad, mejora el control metabólico de la DM2 con un efecto superior al esperado por la reducción ponderal. Adicionalmente, posee eficacia demostrada en la prevención del desarrollo de DM2 en pacientes con intolerancia hidrocabonada¹⁹. La cirugía bariátrica revela conclusiones aún más interesantes, pues mientras una técnica restrictiva como la banda gástrica ajustable induce remisión de la DM2 en un 50% de los casos, los procedimientos derivativos con capacidad malabsortiva alcanzan tasas superiores al 85%²⁸. Estos datos indican que, además de la pérdida de peso, las derivaciones intestinales poseen un valor añadido probablemente mediado en parte por la potencia-

Tabla 1. Bases que sustentan la relación entre obesidad y diabetes tipo 2

- Los efectos biológicos derivados del aumento de grasa visceral están fisiopatológicamente relacionados con la resistencia insulínica y la DM2
- Los estudios poblacionales muestran una evolución paralela de ambas enfermedades
- El aumento de peso en la DM2 conlleva un deterioro del control metabólico
- Las medidas higienicodietéticas que reducen el peso corporal mejoran el control de la DM2
- La actividad física, que reduce la grasa visceral, mejora la resistencia insulínica y el control de la DM2
- Los fármacos que favorecen la reducción de peso en la obesidad inducen mejoría en el control glucémico de la DM2
- El tratamiento convencional de la obesidad y, sobre todo, la cirugía bariátrica mejoran significativamente e incluso inducen la remisión de la DM2
- El tratamiento de algunas comorbilidades asociadas a la obesidad, como el SAOS, mejora el control de la DM2

ción de la capacidad incretínica. Todo ello continúa señalando a la obesidad como uno de los elementos etiopatogénicos más importantes en el desarrollo de la DM2.

Con frecuencia los pacientes que son sometidos a tratamientos encaminados a la reducción de peso experimentan una trayectoria oscilante, con pérdidas y recuperaciones ponderales, en lo que se ha venido a denominar evolución cíclica o efecto «yo-yo» si la recuperación es superior al peso inicial. La falta de criterios uniformes para definir la ciclicidad dificulta muy significativamente el impacto de este comportamiento sobre las complicaciones metabólicas, aunque los datos sugieren que puede tener un efecto perjudicial sobre el control metabólico, así como favorecedor del desarrollo de DM2²⁹.

La fisiopatología y el tratamiento de la DM2 han variado desde una perspectiva inicial excesivamente glucocéntrica a un panorama integral que contempla el control de otros factores de riesgo cardiovascular que originan altas tasas de morbimortalidad, como son la hiperlipemia, la hipertensión arterial y, por encima de todos ellos, la obesidad (que a su vez es, en gran medida, el origen de dichos factores). Es, pues, bienvenido el establecimiento de objetivos terapéuticos combinados en los que, además de incluirse el control glucémico, se valoren las cifras de presión arterial, el perfil lipídico, el IMC y la composición corporal, así como la distribución adiposa. De forma adicional, pero no menos importante, debe tenerse muy en cuenta el efecto beneficioso que la reducción ponderal ejerce sobre la calidad de vida de los pacientes con DM2³⁰. En consecuencia, la atención preferencial al IMC y al perímetro de cintura debe formar parte de la valoración evolutiva del paciente con DM2. La individualización de su tratamiento llevará a obtener las máximas garantías de éxito en su control, lo que conducirá a la optimización metabólica y, consecuentemente, a la prevención y tratamiento de las complicaciones macroangiopáticas y microangiopáticas y, en algunos casos, a la remisión de la enfermedad.

Consideraciones prácticas

- Se ha acuñado el término «diabesidad» para definir las interrelaciones etiopatogénicas existentes entre la DM2 y la obesidad. La obesidad visceral, a través de efectos mecánicos, metabólicos y hormonales, es un detonante del desarrollo de DM2.
- Actualmente, la tasa de DM2 se ha multiplicado por 10 en algunos segmentos de la población infantil, coincidiendo con el aumento en la prevalencia de obesidad respecto a hace tan sólo 20 años.
- Por cada reducción del 5% en el porcentaje de masa grasa la incidencia de DM2 disminuye un 25%. De forma similar, por cada kilogramo de peso perdido se reduce el riesgo de DM2 en un 16%.

Conclusiones

Todos los datos y la experiencia acumulada demuestran que la obesidad desempeña un papel crucial en el desarrollo y progresión de la DM2 (tabla 1). Su adecuada valoración evolutiva y su tratamiento específico adaptado a las características individuales de cada paciente se presentan como elementos clave en el tratamiento integral de la DM2 para mejorar el control metabólico y la calidad de vida, reducir el desarrollo de complicaciones y, en algunos casos, obtener la remisión de la enfermedad. ■

Declaración de potenciales conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses en relación con el contenido del presente artículo.

Bibliografía

1. Costacou T, Mayer-Davis EJ. Nutrition and prevention of type 2 diabetes. *Annu Rev Nutr.* 2003;23:147-70.
2. Daousi C, Casson IF, Gill GV, MacFarlane IA, Wilding JP, Pinkney JH. Prevalence of obesity in type 2 diabetes in secondary care: association with cardiovascular risk factors. *Postgrad Med J.* 2006;82:280-4.
3. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, et al. Prevalence of obesity, diabetes and obesity-related health risk factors. *JAMA.* 2001;289:76-9.
4. Field AE, Coakley EH, Must A, Spadano JL, Laird N, Dietz WH, et al. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. *Arch Intern Med.* 2001;161:1581-6.
5. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates and projections. *Diabetes Care.* 1998;21:1414-31.
6. Salvador J, Silva C, Pujante P, Frühbeck G. Obesidad abdominal: un estandarte del riesgo cardiometabólico. *Endocrinol Nutr.* 2008;55:420-32.
7. Tasali E, Mokhlesi B, Van Cauter E. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes. Interacting epidemics. *Chest.* 2008;133:496-506.
8. Carr RD, Larsen MO, Jelic K, Lindgren O, Vikman J, Holst JJ, et al. Secretion and dipeptidyl peptidase-4-mediated metabolism of incretin hormones after a mixed meal or glucose ingestion in obese compared to lean, nondiabetic men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:872-8.
9. Matyka KA. Type 2 diabetes in childhood: epidemiological and clinical aspects. *Br Med Bull.* 2008;86:59-75.
10. Chiarelli F, Marcovecchio ML. Insulin resistance and obesity in childhood. *Eur J Endocrinol.* 2008;159:S67-74.
11. Fleischman A, Rhodes ET. Management of obesity, insulin resistance and type 2 diabetes in children: consensus and controversy. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy.* 2009;2:185-202.
12. Laguna S, Príncipe RM, Botella S, Santos S, Pizarro M, Frühbeck G, et al. La diabesidad existe. El índice de masa corporal y la circunferencia abdominal infraestiman el diagnóstico de obesidad en pacientes con diabetes tipo 2. *Av Diabetol.* 2009;25 Suppl 1:85-6.
13. Shen W, Punyanitya M, Chen J, Gallagher D, Albu J, Pi-Sunyer X, et al. Waist circumference correlates with metabolic syndrome indicators better than percentage fat. *Obesity.* 2006;14:727-36.
14. Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL, Lachin JM, Bray GA, Delahanty L, et al. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29:2102-7.
15. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001;344:1343-50.
16. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effect of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care.* 1997;20:537-44.
17. Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet.* 2009;374:1677-86.
18. Zanuso S, Jiménez A, Pugliese G, Corigliano G, Balducci S. Exercise for the management of type 2 diabetes: a review of the evidence. *Acta Diabetol.* 2010;47:15-22.
19. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöstöm L. XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care.* 2004;27:155-61.
20. Jacob S, Rabbia M, Meier MK, Hauptman J. Orlistat 120 mg improves glycaemic control in type 2 diabetic patients with or without concurrent weight loss. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11:361-71.
21. The Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346:393-403.
22. Klein S, Sheard NF, Pi-Sunyer X, Daly A, Wylie-Rosett J, Kulkarni K, et al. Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies. *Diabetes Care.* 2004;27:2067-73.
23. Look AHEAD Research Group. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one year results of the Look AHEAD trial. *Diabetes Care.* 2007;30:1374-83.
24. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, et al. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean or low-fat diet. *N Engl J Med.* 2008;359:229-41.
25. Clifton PM. Dietary treatment for obesity. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2008;5:672-81.
26. Espósito K, Maiorino MI, Ciotola M, Di Palo C, Scognamiglio P, Gicchino M, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on the need for antihyperglycemic drug therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;151:306-14.
27. Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL, Selker HP, Schaefer EJ. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. *JAMA.* 2005;293:43-53.
28. Buchwald H, Estok R, Fährbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2009;122:248-56.
29. Aucott LS. Influence of weight loss on long-term diabetes outcomes. *Proc Nut Soc.* 2008;67:54-9.
30. Curtis B, Hayes RP, Fehnel S, Zografos L. Assessing the effect of weight and weight loss in obese persons with type 2 diabetes. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and therapy.* 2008;1:13-23.

Seminarios de diabetes

Comparativa entre los diversos tratamientos de la hiperglucemia: estrategias para minimizar la ganancia ponderal en la diabetes tipo 2

Comparison between several antihyperglycemic treatments: strategies to minimize weight gain in type 2 diabetes

R. Tirado, A. Caixàs

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de Sabadell. Instituto Universitario Parc Taulí. Universitat Autònoma de Barcelona

Resumen

La pérdida de peso es fundamental para el tratamiento de los pacientes con diabetes tipo 2, dado que se asocia a disminución de la resistencia a la insulina y a mejoría del control metabólico. Sin embargo, los fármacos disponibles para el tratamiento de la hiperglucemia tienen un efecto variable sobre el peso: los análogos del GLP-1 lo disminuyen; el tratamiento con sulfonilureas, meglitinidas, tiazolidindionas e insulina se asocia a ganancia ponderal, mientras que la metformina, los inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa IV y los inhibidores de la alfa-glucosidasa tienen un efecto neutral en el peso. Al mismo tiempo, la mayoría de guías de práctica clínica para el tratamiento de la hiperglucemia proponen escaladas terapéuticas sin tener en cuenta la ganancia ponderal. El objetivo de este seminario es revisar el efecto sobre el peso de los diversos tratamientos para la hiperglucemia y proponer estrategias terapéuticas para minimizar la ganancia ponderal asociada al tratamiento de la diabetes tipo 2.

Palabras clave: agentes orales, antihiperglucemiantes, diabetes tipo 2, ganancia ponderal.

Abstract

Weight loss is important for treatment of type 2 diabetic patients, because it is associated with a decrease in insulinresistance and with the improvement of metabolic control. However, the available antihyperglycemic treatments may have variable effects on body weight. GLP-1 analogues induce weight loss. Sulfonylureas, meglitinides, thiazolidinediones and insulin are associated with weight gain, whereas metformin, dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and alpha-glucosidase inhibitors are weight neutral. Concomitantly, most of the clinical practice guidelines for diabetes treatment propose therapeutical steps independently of their effect on weight. The aim of this seminary is to review the effect of different antihyperglycemic treatments on weight and propose strategies to minimize weight gain in type 2 diabetes.

Keywords: oral agents, antihyperglycemic agents, type 2 diabetes, weight gain.

Introducción

La obesidad desempeña un papel importante tanto en la aparición como en la progresión de la diabetes mellitus tipo 2. La mayoría de pacientes diabéticos son obesos o padecen sobrepeso en el momento del diagnóstico. En estos pacientes la pérdida ponderal es fundamental, dado que se asocia a disminución de la resistencia a la insulina¹ y del riesgo cardiovascular², así como a mejoría del control metabólico y necesidad de menor número de fárma-

cos para alcanzar un buen control³. Sin embargo, los fármacos utilizados en el tratamiento de la diabetes tienen distintos efectos sobre el peso corporal: algunos lo incrementan significativamente, mientras que otros lo reducen o ejercen un efecto neutral sobre él. El objetivo de este seminario es revisar cuál es el efecto sobre el peso de cada uno de los fármacos disponibles en España para el tratamiento de la diabetes, así como proponer estrategias de tratamiento que puedan minimizar la ganancia ponderal.

Efectos de los distintos fármacos sobre el peso

El tratamiento con metformina en monoterapia o terapia combinada con otros fármacos antihiperglucemiantes se ha asociado a un efecto neutral sobre el peso⁴, aunque cabe mencionar que en algunos estudios se ha asociado a disminución del mismo⁵. En el UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)⁶ los pacientes tratados con metformina no experimentaron cambios en su peso después de 3 años de tratamiento, y a los 6 y 10 años de

Fecha de recepción: 12 de marzo de 2010
Fecha de aceptación: 28 de marzo de 2010

Correspondencia:

R. Tirado. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de Sabadell. Instituto Universitario Parc Taulí. Taulí, s/n. 08208 Sabadell. Correo electrónico: rtirado@tauli.cat

Lista de acrónimos citados en el texto:

ADA: American Diabetes Association; EASD: European Association for the Study of Diabetes; HbA_{1c}: hemoglobina glicosilada; IDPP-IV: inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa IV; TZD: tiazolidindionas; UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study.

seguimiento ganaron menos peso que los pacientes tratados con sulfonilureas o insulina. Al mismo tiempo, la adición de metformina al tratamiento con dosis máximas de sulfonilureas en diabéticos tipo 2 con mal control metabólico no se ha asociado a ganancia ponderal⁷. Se desconoce el mecanismo de acción exacto del fármaco sobre el peso corporal, pero se ha descrito que disminuye el aporte calórico⁸ y la grasa visceral, especialmente a nivel hepático⁵. Algunos autores han demostrado que la metformina es un inhibidor de la enzima dipeptidilpeptidasa IV⁹, y otros que actúa incrementando directamente los niveles de GLP-1, pudiendo ser ésta una explicación de sus efectos anorexígenos.

Los inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa IV (IDPP-IV) ejercen también un efecto neutral sobre el peso. La adición de sitagliptina a pacientes tratados con metformina¹⁰ o pioglitazona no se ha asociado a ganancia ponderal⁷. El tratamiento con vildagliptina tampoco se ha asociado a cambios en el peso¹¹.

El tratamiento con tiazolidindionas (TZD), sulfonilureas, meglitinidas e insulina se acompaña de ganancia ponderal. Las TZD producen incremento de peso, en monoterapia y en terapia combinada. El tratamiento con pioglitazona en monoterapia, comparado con placebo, se asoció a incremento de peso en un estudio de 23 semanas, doble ciego y aleatorizado. La ganancia de peso fue mayor en aquellos pacientes con mayor índice de masa corporal basal y en los tratados con dosis más altas del fármaco. Así pues, pioglitazona produce ganancia ponderal dosisdependiente¹². Se han observado efectos similares sobre el peso corporal con el tratamiento combinado de pioglitazona con metformina, sulfonilureas o insulina, siendo el incremento de menor magnitud cuando la terapia combinada es con metformina⁷. La ganancia ponderal asociada al tratamiento con pioglitazona es equivalente a la producida por glibenclamida, pero con menor número de hipoglucemias y episodios cardiovasculares¹³. El tratamiento en monoterapia con rosiglitazona, metformina o gliburida en pacientes diabéticos tipo 2 de reciente diagnóstico fue comparado en el Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). Los pacientes tratados con rosiglitazona ganaron una media de 2,5 kg a los 4 años de seguimiento, siendo el incremento mayor que en los pacientes tratados con metformina o gliburida¹⁴. Resultados similares se han obtenido en estudios en los que se ha utilizado rosiglitazona en monoterapia o en tratamiento combinado⁷. No está claro el mecanismo por el que las TZD incrementan el peso. Podría estar relacionado con su efecto en el tejido adiposo, incrementando la diferenciación de nuevos adipocitos, especialmente a nivel del tejido adiposo subcutáneo^{12,15}, o con la retención hídrica que producen en algunos pacientes.

Las sulfonilureas, en general, producen también ganancia ponderal. El incremento de peso que ocasionan es variable, y depende del tipo de sulfonilurea empleada y del tiempo de duración del tratamiento. Las sulfonilureas de tercera generación ofrecen un perfil más favorable que las de primera generación, con menor ganancia ponderal. Mientras que glimepirida, glipicida y gliclazida tienen un efecto neutro sobre el peso durante el primer año de tratamiento⁷, glibenclamida y clorpropamida lo incrementan. En el UKPDS¹⁶, los pacientes tratados con las sulfonilureas gli-

benclamida o clorpropamida ganaron una media de 5 kg durante 6 años de seguimiento, siendo el incremento más importante durante el primer año. En algunos estudios, de corta duración, el tratamiento con sulfonilureas se ha asociado a pérdida de peso o a estabilidad ponderal¹⁷. Éste es el caso de un estudio que comparó el tratamiento con glimepirida frente a glibenclamida durante un año, y que mostró que los pacientes tratados con glimepirida presentaban mayor pérdida ponderal que los tratados con glibenclamida. En comparación con otras terapias antihiperglucemiantes, el tratamiento con sulfonilureas en monoterapia causa mayor incremento de peso que el tratamiento con metformina o repaglinida⁷. La ganancia ponderal que producen es similar a la causada por pioglitazona¹³ y menor que la causada por insulina¹⁶. Las sulfonilureas causan incremento de peso por su efecto insulino-trópico y por la ingestión de *snacks* para compensar o prevenir la hipoglucemia. Como hemos comentado, aunque en menor grado que las sulfonilureas, las meglitinidas también ocasionan ganancia ponderal por sus efectos insulino-trópicos, tanto en monoterapia como en tratamiento combinado con metformina¹⁸, insulina NPH, gliclazida o TZD⁷.

La insulina es el fármaco antihiperglucemiante que se asocia a una mayor ganancia ponderal. Ésta se debe a los efectos anabolizantes que ejerce sobre el músculo¹⁹ y el tejido adiposo²⁰. Como en el caso de las sulfonilureas, la ingestión de *snacks* para resolver o prevenir la hipoglucemia puede contribuir al incremento de peso. El 50% de la ganancia ponderal por insulina se produce durante el primer año de tratamiento. En el UKPDS, a los 10 años de seguimiento, la insulina fue el fármaco con un mayor efecto sobre el peso, con un incremento medio de 4 kg. La ganancia ponderal producida por la insulina es mayor si se utiliza junto a TZD o sulfonilureas que en monoterapia, y es variable en función del tipo de insulina y el tipo de pauta utilizada⁷. La insulina detemir es la insulina que induce una menor ganancia ponderal en pacientes diabéticos tipo 1 y tipo 2⁷. El incremento de peso que produce en monoterapia es menor que el producido por el tratamiento con insulina glargina o NPH en monoterapia²¹. Al mismo tiempo, el tratamiento con insulina glargina se ha asociado a un menor incremento de peso que el tratamiento con NPH a las 16 y 28 semanas de tratamiento, pero estas diferencias no se han confirmado en otros trabajos de 36 y 52 semanas de seguimiento⁷. La monodosis nocturna de NPH junto con fármacos orales es la pauta que se ha asociado a un menor incremento de peso²¹. Por último, las insulinas aspártica, lispro y glulisina inducen el mismo incremento ponderal que la insulina regular, y las insulinas lispro y aspártica en combinación con su análogo lento producen mayor incremento de peso que la insulina glargina en monoterapia⁷. No está clara la razón por la que la detemir produce menor ganancia ponderal.

Del arsenal terapéutico disponible para el tratamiento de la hiperglucemia, los únicos fármacos que producen una clara pérdida ponderal son los análogos del GLP-1, de los que actualmente sólo está comercializada exenatida. Así, la adición de exenatida al tratamiento con metformina²², sulfonilurea, o metformina y sulfonilurea⁷ se ha asociado a pérdida de peso, con una media de

-4,7 kg a los 2 años de tratamiento, siendo ésta de mayor magnitud con la dosis de 10 µg/12 h que con la de 5 µg/12 h, y cuando la combinación es únicamente con metformina⁷. En terapia combinada con TZD también se ha asociado a disminución de peso⁷. Existen estudios que han evaluado la adición de exenatida frente a insulina al tratamiento en pacientes con control metabólico subóptimo tratados con metformina y sulfonilureas. En estos pacientes el tratamiento con exenatida se asoció a pérdida ponderal, mientras que el tratamiento con insulina ocasionó ganancia ponderal²³ (a igual mejoría del control metabólico).

Por último, los estudios que han evaluado el efecto sobre el peso de los inhibidores de la alfa-glucosidasa han obtenido resultados controvertidos, pues mientras que en unos ejercen un efecto neutro sobre el peso, en otros lo reducen²⁴. Un posible mecanismo para justificar la pérdida ponderal sería la pérdida de energía que producen por el incremento en la fermentación colónica. En la tabla 1 se recoge el efecto de los fármacos antihiper glucemiantes sobre el peso y el control metabólico.

Estrategias para minimizar la ganancia ponderal

Actualmente no existe suficiente evidencia científica para recomendar el tratamiento con una combinación de fármacos en concreto. La guía de práctica clínica para el tratamiento de la hiperglucemia en el paciente diabético tipo 2 de la ADA/EASD²⁵ propone una escalada terapéutica que no tiene en cuenta el efecto de los fármacos sobre la ganancia ponderal. La primera opción de tratamiento son los cambios en el estilo de vida, junto con metformina. Esta opción es correcta para los posibles efectos sobre el peso. Sin embargo, si tras 3 meses de tratamiento con ambas medidas no se alcanza un control metabólico correcto (HbA_{1c} <7%), la citada guía recomienda añadir sulfonilureas o insulina. Asimismo, propone como fármacos que usar en segunda línea pioglitazona o análogos del GLP-1, mientras que los IDPP-IV y acarbose no se contemplan en el algoritmo de tratamiento. Sin duda, el tratamiento con sulfonilureas y/o insulina constituye la opción más económica y efectiva pero, como ya hemos comentado, es la que se asocia a una mayor ganancia ponderal. Está claro que la mayoría de guías abogan por el uso de la combinación de fármacos con mayor poder antihiper glucemiante y mejor relación coste-efectividad, con el objetivo prioritario de conseguir niveles de HbA_{1c} óptimos y evitar complicaciones microvasculares. No obstante, para conseguir un control glucémico óptimo, en la mayoría de pacientes es necesario utilizar fármacos que producen aumento de peso.

No está claro si la ganancia ponderal debida al tratamiento farmacológico de la diabetes se asocia a un incremento del riesgo cardiovascular²⁶, pero sí se sabe que el incremento del índice de masa corporal en los pacientes con diabetes tipo 2 se asocia a bajo rendimiento físico, empeoramiento de la calidad de vida y repercusiones psicológicas negativas²⁷, y que además la obesidad dificulta el manejo de la enfermedad²⁸.

Considerando las repercusiones que tiene la obesidad en el manejo de la diabetes y la dificultad que ofrece para conseguir un

Tabla 1. Tratamientos para la hiperglucemia: efecto sobre el peso y sobre el control metabólico (descenso esperado de la HbA_{1c} en monoterapia)

Intervención	Efecto sobre el peso	Descenso de la HbA _{1c} en monoterapia (%)
Modificación del estilo de vida	± / ↓	1,0-2,0
Metformina	± / ↓	1,0-2,0
IDPP-IV	±	0,5-0,8
TZD	↑	0,5-1,4
Sulfonilureas	↑	1,0-2,0
Meglitinidas	↑	0,5-1,5
Insulina	↑	1,5-3,5
Análogos del GLP-1	↓	0,5-1,0
Inhibidores de la alfa-glucosidasa	± / ↓	0,5-0,8

±: efecto neutral; ↑: incremento de peso; ↓: descenso de peso.

Tabla 2. Combinación de tratamientos para la diabetes con efecto favorable y desfavorable sobre el peso

Efecto favorable	Efecto desfavorable
<ul style="list-style-type: none"> • Metformina • Metformina + IDPP-IV • Metformina + análogo del GLP-1 • Metformina + inhibidor de la alfa-glucosidasa 	<ul style="list-style-type: none"> • Metformina + pioglitazona • Metformina + sulfonilurea^a • Metformina + insulina^b • Metformina + meglitinida • Metformina + sulfonilurea + pioglitazona • Metformina + sulfonilurea + pioglitazona + insulina

^aGlimepirida, glibenclámda y gliclacida se asocian a menor ganancia ponderal, comparado con glibenclámda y clorpropramida. ^bLa insulina detemir es la que se asocia a menor ganancia ponderal.

control metabólico correcto, habría que considerar pautas farmacológicas que, sin comprometer el control glucémico, minimizaran los efectos negativos sobre el peso corporal (tabla 2). Sin duda, el pilar del tratamiento de la diabetes tipo 2 con obesidad es la modificación en el estilo de vida, junto con metformina. Si el tratamiento con metformina no se tolera correctamente o es insuficiente, proponemos iniciar o añadir un IDPP-IV, por el efecto neutro que éstos ejercen sobre el peso. Si el objetivo es perder peso, se puede añadir un análogo del GLP-1 a la metformina. Sin embargo, algunos pacientes pueden ser reacios a la vía de administración subcutánea.

Cuando los pacientes tratados con modificaciones en el estilo de vida, metformina y/o IDPP-IV requieran otro fármaco, deberá valorarse la adición de pioglitazona o sulfonilureas. Dado que la ganancia ponderal asociada al tratamiento con sulfonilureas se considera equivalente a la asociada a pioglitazona, los pacientes con una importante resistencia a la insulina y sin contraindicaciones para el tratamiento con TZD probablemente se beneficiarán

Consideraciones prácticas

- En los pacientes obesos con diabetes tipo 2 la pérdida ponderal es fundamental, dado que se asocia a disminución de la resistencia a la insulina y del riesgo cardiovascular, así como a mejoría del control metabólico y necesidad de menor número de fármacos para alcanzar un buen control.
- El tratamiento con sulfonilureas, meglitinidas, tiazolidindionas e insulina se asocia a ganancia ponderal; la metformina, los inhibidores de la DPP-IV y los de la alfa-glucosidasa tienen un efecto neutro sobre el peso, y los análogos del receptor de GLP-1 lo disminuyen.
- Es preciso marcar como objetivo de tratamiento en la diabetes tipo 2 la pérdida de peso, pues es una forma alternativa de conseguir una mejoría del control metabólico, una menor necesidad de fármacos y una mejoría del riesgo cardiovascular.

más de la adición de pioglitazona que de sulfonilureas. Al mismo tiempo, obtendrán beneficios a nivel de perfil lipídico sin riesgo de hipoglucemia. Recomendamos iniciar y mantener el tratamiento con dosis bajas de pioglitazona, por su efecto dosisdependiente en el peso. Sin embargo, en los pacientes con control metabólico subóptimo tratados con modificación del estilo de vida, metformina y análogos del GLP-1, sólo podremos añadir tratamiento con sulfonilureas, ya que no se ha aprobado en nuestro país el uso de TZD en combinación con exenatida.

Si se requiere el uso de un secretagogo, es preferible utilizar siempre que se pueda una meglitinida, debido a que el tratamiento con éstas produce menor incremento de peso que las sulfonilureas. Sin embargo, como sólo está aprobado el tratamiento combinado de glicinas con metformina, creemos que su uso en el paciente diabético con obesidad está limitado. Si se requiere una sulfonilurea, recomendamos escoger una de tercera generación por su perfil más favorable, con menor ganancia ponderal que las de primera generación. Creemos recomendable, en el paciente obeso sin síntomas de insulinopenia, retrasar el tratamiento con insulina tanto como sea posible. Y cuando sea necesario su uso, utilizar la pauta y el tipo de insulina que mejore el control metabólico con la menor ganancia ponderal. En los pacientes tratados con sulfonilureas, TZD y meglitinidas, se debe insistir en las modificaciones en el estilo de vida, dado que con una correcta adaptación dietética y un incremento del ejercicio se puede llegar a contrarrestar la ganancia ponderal.

Para finalizar, a pesar de que los inhibidores de la alfa-glucosidasa tienen un efecto neutro sobre el peso, no los consideramos como fármacos útiles para el tratamiento por la poca mejoría que producen en el control metabólico. De todas formas, estas recomendaciones no dejan de ser sugerencias que hay que valorar en el contexto global de cada paciente, en función del tiempo de evolución de su diabetes y del grado de control metabólico de ésta.

Conclusiones

La mayoría de los fármacos de los que disponemos para el control de la diabetes ocasionan incremento de peso. Las guías clínicas abogan por líneas de tratamiento que priorizan el control de la HbA_{1c} a expensas, la mayoría de las veces, de una ganancia ponderal. Existen nuevos fármacos, con efectos menos negativos sobre el peso, que deberían considerarse como primeras opciones en el tratamiento combinado, siempre que ello no comprometa el control metabólico. Marcar como objetivo de tratamiento la pérdida de peso es una forma alternativa de conseguir una mejoría del control metabólico, con la necesidad de un menor número de fármacos y con una mejoría del riesgo cardiovascular. ■

Declaración de potenciales conflictos de intereses

R. Tirado Godàs y A. Caixàs Pedragós declaran no tener conflictos de intereses en relación con el presente artículo.

Bibliografía

1. Hamdy O, Ledbury S, Mullooly C, Jarema C, Porter S, Ovalle K, et al. Lifestyle modification improves endothelial function in obese subjects with the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care*. 2003;26:2119-25.
2. Williams KV, Kelley DE. Metabolic consequences of weight loss on glucose metabolism and insulin action in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2000;2:121-9.
3. Hamdy O, Carver C. The Why WAIT program: improving clinical outcomes through weight management in type 2 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2008;8:413-20.
4. DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333:541-9.
5. Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, Dailey G, Gerich JE. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1995;333:550-4.
6. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). 13: Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. *BMJ*. 1995;310:83-8.
7. Mitri J, Hamdy O. Diabetes medications and body weight. *Expert Opin Drug Saf*. 2009;8:573-84.
8. Lee A, Morley JE. Metformin decreases food consumption and induces weight loss in subjects with obesity with type II non-insulin-dependent diabetes. *Obes Res*. 1998;6:47-53.
9. Green BD, Irwin N, Duffy NA, Gault VA, O'Harte FP, Flatt PR. Inhibition of dipeptidyl peptidase-IV activity by metformin enhances the antidiabetic effects of glucagon-like peptide-1. *Eur J Pharmacol*. 2006;547:192-9.
10. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP. Sitagliptin Study 024 Group. Efficacy and safety on the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9:194-205.
11. Pi-Sunyer FX, Schweizer A, Mills D, DeJager S. Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;76:132-8.
12. Smith SR, De Jonge L, Volaufova J, Li Y, Xie H, Bray GA. Effect of pioglitazone on body composition and energy expenditure: a randomized controlled trial. *Metabolism*. 2005;54:24-32.
13. Jain R, Osei K, Kupfer S, Perez AT, Zhang J. Long-term safety of pioglitazone versus glyburide in patients with recently diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy*. 2006;26:1388-95.
14. Viberti G, Kahn SE, Greene DA, Herman WH, Zinman B, Holman RR, et al. A diabetes outcome progression trial (ADOPT): an international multicenter study of the comparative efficacy of rosiglitazone, glyburide, and metformin in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:1737-43.
15. Gosset P, Charbonnier AS, Delerive P, Fontaine J, Staels B, Pestel J. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activators affect the maturation of human monocyte-derived dendritic cells. *Eur J Immunol*. 2001;31:2857-65.

16. UKPDS 33. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet*. 1998;352:837-53.
17. Martin S, Kolb H, Beuth J, van Leendert R, Schneider B, Scherbaum WA. Change in patients' body weight after 12 months of treatment with glimepiride or glibenclamide in type 2 diabetes: a multicenter retrospective cohort study. *Diabetologia*. 2003;46:1611-7.
18. Moses R, Slobodniuk R, Boyages S, Colagiuri S, Kidson W, Carter J. Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22:119-24.
19. Cederholm T, Sylven C, Esbjornsson-Liljedahl M, Jansson E. Insulin treatment increases skeletal muscle fiber area in patients with diabetes mellitus type 2. *Clinic Physiol*. 2000;20:354-9.
20. Jacob AN, Salinas K, Adams Huet B, Raskin P. Potential causes of weight gain in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2006;8:404-11.
21. Yki-Järvinen H, Kauppila M, Kujansuu E, Lahti J, Marjanen T, Niskanen L, et al. Comparison of insulin regimens in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1992;327:1426-33.
22. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:1092-100.
23. Glass LC, Qu Y, Lenox S, Kim D, Gates JR, Brodows R, et al. Effects of exenatide versus insulin analogues on weight change in subjects with type 2 diabetes: a pooled post-hoc analysis. *Curr Med Res Op*. 2008;24:639-44.
24. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, Rutten GE, Van Weel C. Alpha-glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes: results from a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2005;28:154-63.
25. Nathan D, Buse J, Davidson M, Ferrannini E, Homan R, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care*. 2009;32:193-203.
26. Cho E, Manson JE, Stampfer MJ, Solomon CG, Colditz GA, Speizer FE, et al. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease among diabetic women. *Diabetes Care*. 2002;25:1142-8.
27. Hänninen J, Takala J, Keinänen-Kiukkaanniemi S. Quality of life in NIDDM patients assessed with the SF-20 questionnaire. *Diabetes Res Clin Pract*. 1998;42:17-27.
28. Snoek FJ. Barriers to good glycaemic control: the patient's perspective. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24 Suppl 3:S12-20.

Seminarios de diabetes

Utilidad de los fármacos antiobesidad en la diabetes mellitus tipo 2

Anti-obesity drugs in the treatment of type 2 diabetes mellitus

J. Quevedo¹, J. Tur², G. Serra¹, B. Burguera^{1,2}

¹Servicio de Endocrinología. ²Unidad de Investigación-IUNICS. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca

Resumen

Tanto la obesidad como la diabetes mellitus tipo 2 son dos problemas de salud crecientes en nuestra sociedad que muchas veces van unidos, siendo el segundo consecuencia del primero en muchos casos. La terapia farmacológica de la obesidad puede ser de utilidad en pacientes con diabetes, ya que reducciones importantes en el peso se asocian a una mejoría significativa del control glucémico y otros parámetros metabólicos. El objetivo de esta revisión es ofrecer un análisis de los fármacos que se utilizan en el tratamiento de la obesidad y que pueden ser de utilidad en pacientes obesos con diabetes tipo 2. Para ello, analizaremos las diferentes perspectivas terapéuticas que ofrecen y revisaremos el limitado arsenal terapéutico disponible actualmente para abordar el grave problema de la obesidad en el contexto del paciente diabético. Además, se presentan los fármacos antiobesidad que actualmente se encuentran en fase III de desarrollo, como posibles candidatos para el tratamiento de la obesidad y la diabetes.

Palabras clave: diabetes, obesidad, medicamentos antiobesidad.

Abstract

Both obesity and diabetes mellitus type 2 are major health problems in our society that often go together, being in most cases the second consequence of the first. Obesity drugs may be useful in diabetic patients, since important weight loss is associated with a significant improvement of glycemic control, as well as other metabolic parameters. The objective of this manuscript is to offer an analysis of the drugs currently used for the treatment of obesity and that may be useful for obese patients with type 2 diabetes. We will analyze different therapeutic perspectives and review the limited armamentarium currently available to approach the serious problem of the obesity in the context of the diabetic patient. Furthermore, anti-obesity drugs currently in phase III of development will be presented as possible candidates for treatment of obesity and diabetes.

Keywords: obesity, diabetes, anti-obesity drugs.

Introducción

La obesidad está alcanzando proporciones epidémicas, y lleva asociadas importantes comorbilidades, como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la hipertensión arterial, la dislipemia y las enfermedades cardiovasculares¹⁻³. Las causas de este aumento en la prevalencia de la obesidad son multifactoriales. Pero, sin duda, el cambio a hábitos de vida más sedentarios con menor gasto energético durante las labores diarias, unido a modificaciones en las pautas de alimentación, con consumo de comidas de alto contenido energético y bajo valor nutricional, son factores importantes que están contribuyendo a la consolidación de la obesidad como

uno de los más graves problemas de salud global. Consideramos obesidad cuando los índices de masa corporal (IMC) son iguales o superiores a 30 kg/m², y sobrepeso cuando el IMC se encuentra entre 25 y 29,9 kg/m².

Nuestro dilema en la consulta

Cuando como endocrinólogos nos enfrentamos a diario al tratamiento del paciente obeso con diabetes, se nos plantea un importante dilema: ¿nos concentramos en el control glucémico o invertimos más esfuerzo en apoyar a este paciente para que pierda peso? Aunque el abordaje correcto debería englobar ambos aspectos, la realidad es que es más sencillo y reconfortante, tanto para el médico como para el paciente, plantearse metas en el control de la diabetes que en el de la obesidad. Consecuentemente, nuestras consultas se van llenando de pacientes con diabetes tratados con hipoglucemiantes orales e insulina (que en muchos casos causan ganancia de peso) y que presentan «obesidad creciente».

Varios factores podrían contribuir a que cada vez dediquemos menos tiempo a hablar de obesidad con nuestros pacientes. En primer lugar, muchos de nuestros pacientes con obesidad no consideran que deban perder peso y desconocen que, en la gran ma-

Fecha de recepción: 19 de abril de 2010
Fecha de aceptación: 3 de mayo de 2010

Correspondencia:

B. Burguera. Unidad de Investigación-IUNICS. Edificio de Gerencia 1. Hospital Universitario Son Dureta. Andrea Doria, 55. 07014 Palma de Mallorca. Correo electrónico: bartolome.burguera@ssib.es

Lista de acrónimos citados en el texto:

CB: cirugía bariátrica; CV: cardiovascular, cardiovasculares; DM2: diabetes mellitus tipo 2; DPP-IV: dipeptidilpeptidasa IV; ECV: enfermedad cardiovascular; EMEA: Agencia Europea del Medicamento; FDA: Food and Drug Administration; GLP-1: glucagon-like peptide 1; HbA_{1c}: hemoglobina glicosilada; IMC: índice de masa corporal; OXM: oxintomodulina; POMC: proopiomelanocortina.

yoría de los casos, su diabetes está causada por su sobrepeso e inactividad física, por lo que carecen de intención/motivación para proponerse perder peso. De la misma forma, muchos pacientes tienen un alto grado de frustración, ya que han intentado –sin éxito– muchos métodos para perder peso y han terminado por «tirar la toalla». Curiosamente, aunque en muchos casos han probado métodos de medicina alternativa, muy pocos han seguido un programa médico de pérdida de peso supervisado que incluyera medicamentos antiobesidad.

El médico también tiene su parte de culpa, ya que muchos facultativos no consideran la obesidad como una enfermedad, en ocasiones carecen de conocimientos sobre nutrición, y no pocas veces no disponen del tiempo suficiente para abordar temas de nutrición, actividad física y aspectos psicológicos en el tratamiento de un paciente con obesidad. De la misma forma, tenemos en general poca confianza en los medicamentos antiobesidad, ya que a lo largo de los años hemos sido testigos de importantes fracasos en este campo. Véase la retirada del mercado de fármacos como dexfenfluramina, rimonabant y sibutramina después de figurar durante años en nuestro elenco terapéutico.

Nuestro sistema sanitario tampoco piensa que invertir en el tratamiento de la obesidad sea demasiado importante. La mayoría de nuestros hospitales carecen de unidades de obesidad, dotadas del personal y de las herramientas necesarias para el óptimo diagnóstico y tratamiento de nuestros pacientes obesos. A la falta de dietistas incorporados en el sistema sanitario se unen el insuficiente apoyo psicológico especializado y la ausencia de cobertura para medicamentos antiobesidad, así como el hecho de que la cirugía bariátrica no esté incluida, en general, en el contrato de gestión y nuestros pacientes con obesidad mórbida lleguen a esperar hasta 3 años antes de ser intervenidos. A todo esto se une la Iniciativa NAOS⁴, principalmente centrada en la prevención de la obesidad infantil, aunque olvidándose de aspectos terapéuticos, y que actualmente carece de un presupuesto económico asignado. Por último, debemos señalar la falta de regulación sobre métodos alternativos, productos de herboristería y métodos no demostrados para el tratamiento de la obesidad, que crea todavía más confusión entre nuestros pacientes.

Ante este panorama poco alentador no sorprende que las compañías farmacéuticas hayan preferido centrar sus esfuerzos en desarrollar medicamentos para el tratamiento de la diabetes. Es posible que, además de las limitaciones científicas para encontrar una diana terapéutica, las trabas burocrático-legales que los fármacos para la obesidad sufren para ser aprobados también hayan contribuido a que en el momento actual sólo tengamos un medicamento para su tratamiento. Es interesante observar cómo incluso con medicamentos que han demostrado tener un efecto beneficioso en la pérdida de peso, como los inhibidores del receptor cannabinoide y los análogos de GLP-1, las compañías farmacéuticas han tratado de distanciarse de estos «efectos adelgazantes» para centrarse en efectos «más asépticos y políticamente correctos», como la mejora de la hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) o del perfil lipídico.

Panorama actual del tratamiento farmacológico de la obesidad

Pese a los grandes progresos en el conocimiento de los mecanismos implicados en el balance energético y la regulación del apetito a nivel hipotalámico, y probablemente en parte debido a las razones ya señaladas, no se ha avanzado en la ampliación del *armamentarium* de fármacos útiles para el tratamiento de la obesidad. De hecho, la lista realmente sólida es la que incluía medicamentos para el tratamiento de la obesidad que han sido eliminados del mercado. En este contexto de evidente pesimismo acabamos de ser testigos, hace unas semanas, de la retirada de sibutramina del mercado europeo, mientras que el horizonte de cara a identificar algún «blockbuster terapéutico» no es muy halagüeño.

Orlistat (Xenical®, Roche, Basilea, Suiza)

Orlistat es el único medicamento autorizado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para el tratamiento de la obesidad. Es un medicamento eficaz y seguro que actúa inhibiendo de forma irreversible la lipasa intestinal, lo que se traduce en una reducción de la absorción de hasta el 30% de la grasa ingerida. El estudio XENDOS (Xenical® en la prevención de la diabetes en pacientes obesos)^{5,6} evaluó el efecto del tratamiento con orlistat en 3.300 pacientes obesos con tolerancia alterada a la glucosa. Este estudio mostró que los pacientes tratados con orlistat consiguieron una pérdida de peso de 11 kg al final del primer año, que se mantuvo con un ligero incremento hasta el final del estudio, con un peso final de 7 kg menos que al inicio. Además, el uso de orlistat permitió reducir en un 45% el desarrollo de DM2 en pacientes obesos con tolerancia alterada a la glucosa. El tratamiento con orlistat también mejora la sensibilidad a la insulina y los parámetros que definen el síndrome metabólico⁵. Sus efectos adversos más frecuentes incluyen las molestias gastrointestinales y la urgencia fecal. A más largo plazo, existe el riesgo de deficiencia de vitaminas liposolubles. En 2007, Glaxo SmithKline (GSK), bajo licencia de Roche, lanzó una dosis baja de orlistat (Alli®) para la cual no es necesaria receta médica.

Sibutramina

Sibutramina había sido, desde su comercialización en España 10 años atrás hasta hace unos meses, una herramienta eficaz en la práctica clínica diaria, que había contribuido positivamente al control de la obesidad y a la mejoría del perfil metabólico de muchos de nuestros pacientes. El efecto en cuanto a reducción de peso se conseguía por la sensación de saciedad precoz que causaba, aunque como efectos adversos podíamos encontrar ligeros aumentos de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial.

El 21 de enero de 2010 la EMA procedió a la suspensión cautelar de su comercialización, basándose en los resultados de seguridad del estudio SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcomes Trial)^{7,8}. Es importante señalar que en este estudio participaban pacientes mayores de 55 años con elevado riesgo cardiovascular y que, en la gran mayoría de los casos, no correspondían al tipo de pacientes para los que estaba autorizado este fármaco. En dicho estudio, tras 6 años de tratamiento, los indivi-

duos que tomaron sibutramina presentaron un incremento del riesgo de padecer enfermedad cardiovascular (ECV) (infarto de miocardio o ictus no mortal) de un 11,4%, frente al 10,0% del grupo control tratado con placebo.

Esta decisión no deja de ser sorprendente si tenemos en cuenta que la mayoría de los pacientes incluidos en el SCOUT no cumplían criterios para recibir tratamiento con sibutramina, ya que tenían historia de ECV o estaban en alto riesgo de padecerla⁸. Parte de la decisión estaba también basada en la poca pérdida de peso que habían experimentado estos pacientes. Sin embargo, existen varios estudios en la bibliografía que muestran una pérdida de peso significativa inducida por sibutramina en pacientes con un IMC >30 kg/m² y sin ECV^{9,10}. Fuera del ámbito europeo, en países como Estados Unidos o Australia, las autoridades sanitarias no han retirado el fármaco del mercado. En concreto, la Food and Drug Administration (FDA) proporcionó datos adicionales del estudio SCOUT¹¹ para apoyar su decisión, señalando que sólo individuos con historia de ECV mostraron un incremento significativo del riesgo de eventos cardiovasculares (CV) mientras tomaban sibutramina. Y lo que es más importante, los pacientes con DM2 pero sin historia de eventos CV no mostraron ninguna diferencia entre el grupo tratado con placebo y el grupo que recibió sibutramina en lo que se refiere a la tasa de acontecimientos CV. Basándose en estos datos, la FDA sigue manteniendo la prescripción de sibutramina –respetando siempre las indicaciones establecidas– tras añadir al prospecto del medicamento que éste no debe emplearse en pacientes con ECV, y ha pospuesto el tomar una decisión final hasta la aparición de los datos definitivos a finales de año¹¹.

La retirada de sibutramina del mercado español ha dejado en situación de indefensión a muchos pacientes y ha dañado el imprescindible diálogo y entendimiento entre la administración y las sociedades científicas, al habernos enterado de esta decisión por los medios de comunicación y sin haberse puesto en marcha ninguna comisión de expertos que evaluase la situación y diseñase un plan de contingencia para los más de 100.000 pacientes que recibían sibutramina anualmente en España.

Metformina

Metformina también ayuda en la pérdida de peso. Aunque no puede considerarse un fármaco antiobesidad, es muy útil en pacientes con obesidad y resistencia insulínica. El estudio UKPDS objetivó un menor aumento de peso en los pacientes tratados con metformina en comparación con los tratados con insulina durante 10 años, que ganaban una media de 5 kg¹².

Hábitos de vida saludables

Es importante resaltar que la terapia farmacológica de la obesidad siempre debe acompañarse de una dieta adecuada, incremento de la actividad física habitual y cambios en el estilo de vida. En la evaluación inicial del paciente debemos determinar, aparte del IMC, la circunferencia abdominal, que se ha correlacionado con el riesgo CV.

Tabla 1. Fármacos antiobesidad en fase III de desarrollo y análogos de incretinas con efecto antiobesidad

Fármacos en fase III	Mecanismo periférico	Empresa farmacéutica
Cetilistat	Inhibidor de la lipasa	Alizyme
Lorcaserina	Agonista selectivo 5-HT _{2c} Activa vías de supresión del apetito hipotalámicas y mesolímbicas	Arena Pharmaceuticals
Qnexa®	Combinación de topiramato y fentermina	Vivus
Contrave®	Combinación de bupropión y naltrexona	Orexigen® Therapeutics
Fármacos basados en el efecto incretina con efecto antiobesidad	Mecanismo	Empresa farmacéutica
Exenatida	Análogo GLP-1 de larga duración y agente anorexígeno hipotalámico	Amylin, Eli Lilly
Liraglutida	Análogo GLP-1 de larga duración	Novo Nordisk
Pramlintida-metreleptina	Análogos sintéticos de amilina y leptina	Amylin

Medicamentos en fase III para el tratamiento de la obesidad

En la actualidad tenemos cuatro fármacos en fase III de desarrollo como posibles candidatos para el tratamiento de la obesidad (tabla 1).

Cetilistat

Cetilistat (Alizyme, Cambridge, Reino Unido) es un inhibidor de la lipasa intestinal con una eficacia comparable a orlistat pero con un perfil más favorable en lo que se refiere a efectos gastrointestinales adversos¹³. Salvo este medicamento, hay pocos fármacos en fases avanzadas de desarrollo utilizando mecanismos de acción periféricos tales como la inhibición de la absorción de nutrientes o la regulación del metabolismo de los ácidos grasos.

Existen sin embargo varios fármacos contra la obesidad en fase III, que actúan a nivel central sobre la regulación de apetito.

Agonistas 5-HT_{2c}

Lorcaserina (San Diego, CA, Estados Unidos) es un agonista del receptor de la serotonina con gran especificidad por el receptor 5-HT_{2c} y un importante efecto anorexígeno. Su perfil es más seguro que el de otros agonistas serotoninérgicos menos selectivos, como dexfenfluramina, que fue retirada del mercado en la década de los noventa después de establecerse su relación con el desarrollo de enfermedad cardíaca valvular (mediada por el receptor subtipo 5-HT_{2b})¹⁴. Los estudios en fase III con lorcaserina (BLOOM trial) mostraron una pérdida de peso de 5,7 kg en el grupo tratado con lorcaserina después de 1 año, en comparación

con la pérdida de peso de 2,14 kg en el grupo placebo. No se describió ningún caso de enfermedad cardíaca valvular¹⁵.

Qnexa®

La empresa farmacéutica Vivus (Mountain View, CA, Estados Unidos) está desarrollando Qnexa®, una combinación de dosis bajas de fentermina y del agente anticonvulsivante topiramato para el tratamiento a largo plazo de la obesidad. Topiramato inhibe la neurotransmisión excitatoria, actuando en los sistemas GABA y glutamato, y se utiliza para el tratamiento de las convulsiones refractarias y las migrañas. El ensayo en fase III EQUATE evaluó el efecto de Qnexa® frente a placebo en 756 sujetos obesos, durante 28 semanas. Los pacientes tratados con una dosis completa de Qnexa® lograron una pérdida de peso promedio del 9,2%, comparado con el 1,7% reportado por el grupo placebo¹⁶. También hubo mejoras significativas en la HbA_{1c} en el subgrupo de pacientes diabéticos tratados con Qnexa®. En lo que se refiere a efectos secundarios, en este grupo el 20% reportó parestesias, el 18% sequedad de boca y el 15% alteraciones del gusto, frente al 3, 0 y 0% (respectivamente) en el grupo placebo, pero no hubo diferencias en los datos relativos al estado de ánimo. El mecanismo exacto por el cual Qnexa® promueve la pérdida de peso no está del todo elucidado¹⁷.

Contrave®

Contrave® es una combinación de bupropión (un inhibidor de la recaptación de noradrenalina y dopamina) con naltrexona (un antagonista opiáceo utilizado para tratar trastornos adictivos), y ha sido desarrollado por la compañía Orexigen (La Jolla, CA, Estados Unidos). Bupropión es un fármaco aceptado para el tratamiento de la depresión y también para la prevención de la ganancia ponderal cuando se está abandonando el hábito tabáquico. Estos dos agentes parecen actuar de forma sinérgica en las neuronas proopiomelanocortina (POMC), induciendo un aumento de la actividad neuronal de los péptidos hipotalámicos anorexígenos. Los resultados del ensayo clínico NB-302, de 56 semanas, en el que participaron 793 pacientes, mostraron que el grupo tratado con Contrave® perdió entre 9,2 y 11,4 kg, en comparación con 7,3 kg en el grupo placebo. Ambos grupos recibieron consejo nutricional y sobre actividad física¹⁸. Contrave® no se asoció a una mayor incidencia de síntomas depresivos, pero el 4,6% de los pacientes suspendió el medicamento debido a las náuseas.

Fármacos basados en el efecto incretina con efecto antiobesidad «Glucagon-like peptide 1» (GLP-1)

El GLP-1 es secretado por las células L intestinales al mismo tiempo que el PYY y la oxintomodulina (OXM). Se libera rápidamente tras la ingesta (especialmente de nutrientes ricos en grasas e hidratos de carbono) y sus niveles se mantienen elevados durante varias horas. Junto a la OXM y el polipéptido insulino-trópico dependiente de glucosa (GIP), es una incretina que estimula la liberación de insulina posprandial. La forma activa del GLP-1, el GLP₁₋₃₉amida, también inhibe la ingesta de alimentos en

un número de especies cuando se administra a nivel central o periférico. Además, el GLP-1 reduce el apetito en humanos^{19,20}. Su vida media es de 2 minutos, y su desactivación se produce después de su desdoblamiento N-terminal mediante la enzima dipeptidilpeptidasa (DPP) IV²¹.

El exendín₁₋₃₉amide, un péptido purificado a partir de la saliva del monstruo de Gila, fue desarrollado por Amylin Pharmaceuticals, en colaboración con Eli Lilly (Indianápolis, IN, Estados Unidos), en el medicamento exenatida (Byetta®). Exenatida es un agonista de acción prolongada del GLP-1 con licencia como complemento de tratamientos orales para la diabetes tipo 2. Además del control glucémico, los metaanálisis de ensayos clínicos revelan una pérdida de peso promedio de 2,13 kg en los grupos tratados con exenatida sobre placebo, y una pérdida de peso de 4,76 kg en comparación con la insulina²². Su administración es subcutánea, dos veces al día. Amylin y Eli Lilly están en proceso de aprobación por la FDA para la formulación de exenatida LAR semanal, que ha demostrado conseguir un control glucémico superior a Byetta® administrada dos veces al día y con efectos similares sobre la pérdida de peso a largo plazo²³. El efecto secundario más común con exenatida es la náusea²⁴, que en general mejora con el ajuste de la dosis y se mitiga con el uso continuo.

Un segundo análogo del GLP-1 recientemente desarrollado por Novo Nordisk (Bagsværd, Dinamarca) es liraglutida (Victoza®). Liraglutida es en un 97% idéntico al péptido nativo humano, y esta circunstancia parece reducir su inmunogenicidad. Victoza® ya está aprobado en la Comunidad Europea para el tratamiento de la DM2 y se administra de forma subcutánea una vez al día. Los estudios LEAD 1-6 (Liraglutide Effect and Action in Diabetes) han comparado el efecto de liraglutida en monoterapia frente a antidiabéticos orales o insulina, así como en combinación con antidiabéticos orales. Estos estudios muestran un importante efecto de liraglutida reduciendo la HbA_{1c} de 0,48-1,84 puntos, y reducciones de peso de 2,5-4 kg^{25,26}.

Otros análogos del GLP-1 de acción prolongada en fase III de desarrollo son lixisenatida, de Zealand Pharma (Copenhague, Dinamarca); albiglutida (Syncría®), de GSK (Filadelfia, PA, Estados Unidos), y taspoglutida, de Roche (Basilea, Suiza).

Amilina

La amilina (*islet amyloid polypeptide*) es un péptido 37-amino co-secretado con la insulina por las células beta pancreáticas tras la ingestión de nutrientes²⁷. Administrada crónicamente, la amilina reduce el apetito y causa pérdida de peso en humanos. Amylin Pharmaceuticals (San Diego, CA, Estados Unidos) ha desarrollado un análogo, pramlintida, como complemento de la insulina para el tratamiento tanto de la DM tipo 1 como de la DM tipo 2. Su análogo de segunda generación, davalintida, acaba de entrar en ensayos clínicos fase II para estudiar su seguridad, tolerabilidad y eficacia como agente para perder peso en sujetos obesos.

Amylin Pharmaceuticals está también desarrollando un nuevo tratamiento para la obesidad, metreleptina, que es una combinación de pramlintida con leptina humana recombinante que surgió tras la observación de que la amilina aumenta el efecto adelga-

Consideraciones prácticas

- Orlistat es el único medicamento autorizado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para el tratamiento de la obesidad. Orlistat ha demostrado que es capaz de prevenir la aparición de diabetes tipo 2 en individuos obesos con tolerancia alterada a la glucosa.
- Existen varios fármacos en investigación en fase III, como cetilistat (un inhibidor de la lipasa intestinal), lorcaserina (un agonista del receptor de la serotonina 5-HT_{2C}), Qnexa[®] (una combinación de dosis bajas de fentermina y topiramato) y Contrave[®] (una asociación de bupropión y naltrexona).
- Otros fármacos con efecto relevante sobre el peso y que se utilizan para el tratamiento de la diabetes son los análogos del receptor de GLP-1 y pramlintida (un análogo de la amilina).

zante de la leptina en estudios con ratas obesas²⁸. Diversos estudios en fase II evaluando el efecto de pramlintida y metreleptina, solas y en combinación, comparadas con placebo, han mostrado datos muy alentadores relativos a pérdida de peso²⁹.

Cirugía bariátrica

La cirugía bariátrica (CB) es hasta ahora la terapia más eficaz para conseguir una pérdida de peso significativa en pacientes obesos. Está indicada en pacientes con un IMC ≥ 40 kg/m² y en pacientes con un IMC >35 kg/m² con comorbilidades³⁰. Existen diferentes técnicas quirúrgicas (banda gástrica, tubulización gástrica, *bypass* gástrico, derivación biliopancreática) que además de causar importantes pérdidas de peso llegan a curar la DM2, que en muchos casos se asocia a la obesidad³¹. La mejoría en la resistencia insulínica ocurre antes de la pérdida de peso, y actualmente se desconoce el mecanismo responsable de esta circunstancia. Es posible que ciertos cambios en la secreción de incretinas tales como el PYY y el GLP-1, secundarios a las modificaciones anatómicas inherentes a la cirugía bariátrica, estén implicados en la curación de la DM2 tras la cirugía.

La identificación de este mecanismo es un área importante de investigación que potencialmente permitiría la administración de un tratamiento médico, evitando así la CB. Alternativamente, se podría argumentar que, si con la CB tenemos un tratamiento que cura la diabetes, ¿por qué someter a nuestros pacientes a tratamientos paliativos de por vida? La puesta en marcha de un ensayo clínico prospectivo en pacientes con obesidad y DM2, aleatorizados a tratamientos médicos frente a CB, podrá dar una respuesta a esta importante controversia.

Conclusiones

La obesidad es un grave problema de salud pública responsable, en muchos casos, de la aparición de diabetes tipo 2. Aunque contamos con un grupo importante de medicamentos para el tratamiento de la diabetes, carecemos sin embargo de una lista signifi-

cativa de tratamientos efectivos para la obesidad. Actualmente orlistat es el único fármaco autorizado para el tratamiento de la obesidad. En un futuro próximo es posible que lleguemos a contar con varios fármacos que, actuando a nivel central principalmente, podrán ser útiles para ayudar a perder peso a nuestros pacientes con obesidad. Hasta que esta circunstancia ocurra, es importante tener en cuenta que los nuevos tratamientos para la diabetes, como los análogos del receptor de GLP-1 y pramlintida, tienen efectos relevantes reduciendo el peso. ■

Declaración de potenciales conflictos de intereses

Ninguno de los autores de este manuscrito tiene conflicto de intereses con los medicamentos revisados en este artículo.

Bibliografía

1. Lobstein T. The prevention of obesity in children. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2004;1 Suppl 3:471-5.
2. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA.* 2002;288:1723-7.
3. Jung RT. Obesity as a disease. *Br Med Bull.* 1997;53:307-21.
4. Iniciativa NAOS. Available on: <http://www.naos.aesan.msp.es>
5. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care.* 2004;27:155-61.
6. Chanoine JP, Hampl S, Jensen C, Boldrin M, Hauptman J. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;293:2873-83.
7. European Medicines Agency. Press release 21 January 2010. Available on: www.ema.europa.eu/pdfs/human/referral/sibutramine/3940810en.pdf
8. Caterson I, Coutinho W, Finer N, Van Gaal L, Maggioni A, Torp-Pedersen C, et al. Early response to sibutramine in patients not meeting current label criteria: preliminary analysis of SCOUT Lead-in Period. Obesity (Silver Spring). 2010;18:987-94.
9. James WP, Astrup A, Finer N, Hilsted J, Kopelman P, Rössner S, et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. STORM study group. Sibutramine trial of obesity reduction and maintenance. *Lancet.* 2000;356:2119-25.
10. Arterburn DE, Crane PK, Veenstra DL. The efficacy and safety of sibutramine for weight loss: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2004;164:994-1003.
11. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm198221.htm>
12. Ong CR, Molyneaux LM, Constantino MI, Twigg SM, Yue DK. Long-term efficacy of metformin therapy in nonobese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29:2361-4.
13. Bryson A, De la Motte S, Dunk C. Reduction of dietary fat absorption by the novel gastrointestinal lipase inhibitor cetilistat in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;67:309-15.
14. Thomsen WJ, Grottick AJ, Menzaghi F, Reyes-Saldana H, Espitia S, Yuskin D, et al. Lorcaserin, a novel selective human 5-hydroxytryptamine_{2C} agonist: in vitro and in vivo pharmacological characterization. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008;325:577-87.
15. Salem V, Bloom SR. Approaches to the pharmacological treatment of obesity. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2010;3:73-88.
16. Vivus Pharmaceuticals. Results from Phase 3 EQUATE trial of VIVUS' Qnexa Highlighted at European Congress on Obesity. 2009. Available on: <http://ir.vivus.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=382339>
17. Bray GA, Hollander P, Klein S, Kushner R, Levy B, Fitchet M, et al. A 6-month randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial of topiramate for weight loss in obesity. *Obes Res.* 2003;11:722-33.
18. Orexigen Therapeutics. Orexigen[®] Therapeutics presents additional NB-302 Contrave[®] data at American Diabetes Association (ADA). 69th Scientific Sessions. Available on: <http://ir.orexigen.com/phoenix.zhtml?c=207034&p=irol-newsArticle&ID=1296807&highlight>
19. Verdich C, Flint A, Gutzwiller JP, Näslund E, Beglinger C, Hellström PM, et al. A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide-1 (7-36)amide on ad libitum energy intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4382-9.

20. Naslund E, King N, Mansten S, Adner N, Holst JJ, Gutniak M, et al. Prandial subcutaneous injections of glucagon-like peptide-1 cause weight loss in obese human subjects. *Br J Nutr.* 2004;91:439-46.
21. Kieffer TJ, McIntosh CH, Pederson RA. Degradation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and truncated glucagon-like peptide 1 in vitro and in vivo by dipeptidyl peptidase IV. *Endocrinology.* 1995;136:3585-96.
22. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2007;298:194-206.
23. Kim D, MacConell L, Zhuang D, Kothare PA, Trautmann M, Fineman M, et al. Effects of once-weekly dosing of a long-acting release formulation of exenatide on glucose control and bodyweight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30:1487-93.
24. Barnett AH, Burger J, Johns D, Brodows R, Kendall DM, Roberts A, et al. Tolerability and efficacy of exenatide and titrated insulin glargine in adult patients with type 2 diabetes previously uncontrolled with metformin or a sulfonylurea: a multinational, randomized, open-label, two-period, crossover noninferiority trial. *Clin Ther.* 2007;29:2333-48.
25. Blonde L, Russell-Jones D. The safety and efficacy of liraglutide with or without oral antidiabetic drug therapy in type 2 diabetes: an overview of the LEAD 1-5 studies. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11 Suppl 3:26-34.
26. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, et al. LEAD-6 Study Group Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet.* 2009;374:39-47.
27. Aronne L, Fujioka K, Aroda V, Chen K, Halseth A, Kesty NC, et al. Progressive reduction in bodyweight after treatment with the amylin analog pramlintide in obese subjects: a phase 2, randomized, placebo-controlled, dose-escalation study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2977-83.
28. Trevaskis JL, Lei C, Koda JE, Weyer C, Parkes DG, Roth JD. Interaction of leptin and amylin in the long-term maintenance of weight loss in diet-induced obese rats. *Obesity (Silver Spring).* 2010;18:21-6.
29. Ravussin E, Smith SR, Mitchell JA, Shringarpure R, Shan K, Maier H, et al. Enhanced weight loss with pramlintide/metreleptin: an integrated neurohormonal approach to obesity pharmacotherapy. *Obesity (Silver Spring).* 2009;17:1736-43.
30. Buchwald H. Consensus Conference Panel. Bariatric surgery for morbid obesity: health implications for patients, health professionals, and third-party payers. *J Am Coll Surg.* 2005;200:593-604.
31. Schauer PR, Burguera B, Ikramuddin S, Cottam D, Gourash W, Hamad G, et al. Effect of laparoscopic Roux-en Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg.* 2003;238:467-84.

Seminarios de diabetes

Indicaciones de la cirugía bariátrica en sujetos con diabetes mellitus tipo 2

Indications for bariatric surgery in type 2 diabetic subjects

J. Vidal^{1,2}, J. Blanco¹, A. Jiménez¹, L. Flores¹

¹Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínic. Barcelona. ²CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM)

Resumen

En pacientes con diabetes tipo 2, la cirugía bariátrica permite conseguir la remisión de la diabetes o una importante mejoría del control metabólico. Muchos endocrinólogos son reticentes a aconsejarla, incluso en los pacientes con diabetes y un IMC >35 kg/m², esgrimiendo para ello la falta de estudios de calidad, la percepción de que la cirugía no es más que un medio para motivar al paciente a modificar unos hábitos de vida poco saludables, y los riesgos inherentes a la cirugía bariátrica. Por el contrario, para el cirujano la diabetes tipo 2 es una enfermedad operable independientemente del IMC del paciente. En esta revisión discutimos los datos disponibles sobre la evolución de pacientes con un IMC por encima o por debajo de 35 kg/m². Los datos sugieren que la cirugía bariátrica podría considerarse como una opción en el algoritmo terapéutico de la diabetes tipo 2 en pacientes con un IMC >35 kg/m². Dado el carácter epidémico del aumento de la diabetes tipo 2, es muy poco probable que la cirugía se convierta en el tratamiento de elección. De todos modos, si los estudios lo demuestran, también podría ser una opción para pacientes seleccionados con un IMC entre 30 y 35 kg/m².

Palabras clave: diabetes tipo 2, obesidad, pérdida de peso, cirugía bariátrica, banda gástrica ajustable, *bypass* gástrico.

Abstract

Remission of type 2 diabetes or a marked improvement of the metabolic control could be accomplished after bariatric surgery. Most endocrinologists are reluctant to recommend bariatric surgery to type 2 diabetic patients with a BMI >35 kg/m² based on: lack of high quality data, perception that surgery offers nothing but a motivation to change the unhealthy lifestyle habits, and inherent risks of bariatric surgery. In contrast, from the surgeon's perspective, type 2 diabetes is a surgical disease irrespective of the BMI prior to surgery. In this review, we discuss the available data on the diabetes outcomes for patients with a BMI above or below the 35 kg/m² threshold. Data would suggest that bariatric surgery should be considered as an option in the therapeutic algorithm of the type 2 diabetic patient with a BMI >35 kg/m². Given the expanding nature of the type 2 diabetes epidemics, it is very unlikely that surgery will become the treatment of choice for type 2 diabetes. Nonetheless, future studies should demonstrate if it could be also a valuable tool also for selected patients with a BMI between 30 and 35 kg/m².

Keywords: type 2 diabetes mellitus, obesity, weight loss, bariatric surgery, adjustable gastric banding, gastric bypass.

Introducción

¿Tratar quirúrgicamente la diabetes? La respuesta es diametralmente opuesta si se pregunta a un endocrinólogo o a un cirujano. Los algoritmos de tratamiento de la diabetes tipo 2 (DM2) de las principales sociedades científicas médicas relacionadas con la diabetes no plantean la opción quirúrgica¹. Por primera vez, en la edición de 2010, la American Diabetes Association propone el tratamiento quirúrgico como una opción que considerar en los pacientes con DM2 y un índice de masa corporal (IMC) >35 kg/m², de manera especial si médicamente resultan difíciles de controlar la hiperglucemia u otras comorbilidades asociadas; aun así, no lo

incluye en la figura del algoritmo terapéutico². Por el contrario, para un cirujano la diabetes tipo 2 es una enfermedad operable. Ya desde 1991, las guías de tratamiento para la obesidad recogen que la cirugía es una opción para pacientes con un IMC >35 kg/m² si presentan comorbilidades asociadas, como la DM2, sin hacer mención expresa de las dificultades para su control³. Para el cirujano la cirugía ofrece la posibilidad de remisión de la DM2 y este efecto no se limita a los pacientes con IMC >35 kg/m². ¿A quién da la razón la evidencia científica? ¿Cuál es, si existe, el punto medio?

Cirugía bariátrica en pacientes con diabetes tipo 2 con IMC >35 kg/m²

El endocrinólogo considera a menudo la opción quirúrgica como el último eslabón terapéutico. La DM2 es una enfermedad crónica para la que disponemos de múltiples fármacos. Sólo después del fracaso del tratamiento médico, incluso en el paciente con IMC >35 kg/m², debería plantearse la cirugía. Genéricamente, ello corresponde a un paciente de más de 50 años, con un tiempo

Fecha de recepción: 6 de abril de 2010
Fecha de aceptación: 14 de abril de 2010

Correspondencia:

J. Vidal. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínic. Villarreal, 170. 08036 Barcelona. Correo electrónico: jovidal@clinic.ub.es

Lista de acrónimos citados en el texto:

DM2: diabetes tipo 2; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; IMC: índice de masa corporal; SOS: Swedish Obese Subjects.

Tabla 1. Características de los pacientes y tasas de remisión de la enfermedad en los principales estudios de cirugía bariátrica en sujetos con DM2 e IMC >35 kg/m²

Estudio	Pontioli et al., 2002 ⁸	Dixon et al., 2008 ⁷	Sjöström et al., 2004 ¹¹	Pories et al., 1995 ¹⁰	Schauer et al., 2003 ⁹	Sugerman et al., 2003 ¹²	Scopinaro et al., 2005 ¹³
Evaluación GRADE	Moderada	Alta	Alta	Muy baja	Muy baja	Muy baja	Muy baja
Técnica	BGA	BGA	Diversas	BPG	BPG	BPG	DBP
(n)	66	30	112	165	191	50	443
Seguimiento (meses)	156	24	240	12-168	20	48	288
Edad (años)	ND	47	ND	37	48	46	43
IMC precirugía (kg/m ²)	ND	37	ND	50	50,4	50	49,9
Glucemia en ayunas (mg/dL)	ND	157	ND	ND	187	ND	179
HbA _{1c} (%)	ND	7,8	ND	ND	8,2	ND	ND
Duración de la DM (años)	ND	<2	ND	ND	53	ND	ND
Tratamiento con insulina (%)	ND	0,5	ND	ND	27	39	5
Remisión de la DM tras la cirugía (%)	60	73	ND	89	83	83	100

BGA: banda gástrica ajustable; BPG: *bypass* gástrico; DBP: derivación biliopancreática; DM: diabetes mellitus; DM2: diabetes mellitus tipo 2; GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation; IMC: índice de masa corporal; ND: información no disponible.

de evolución de su diabetes superior a 10 años y, por definición, en tratamiento con insulina, en el que no se ha conseguido una hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) <7%⁴. En el metaanálisis de Buchwald et al., al que desde el ámbito quirúrgico se alude como demostrativo de la remisión de la DM2 tras la cirugía, la tasa de remisión de la diabetes en el conjunto de la población analizada (aproximadamente 8.000 pacientes) fue del 78,1%⁵. Esta tasa varió en función de la técnica quirúrgica (banda gástrica ajustable, 56,5%; *bypass* gástrico, 80,3%; derivación biliopancreática, 95,1%). Además, los resultados fueron similares cuando se analizó la tasa de remisión en los estudios con menos o más de 2 años de seguimiento. Aunque a primera vista estos resultados parecen espectaculares, no contestan a la pregunta que plantea el endocrinólogo. En el metaanálisis de Buchwald et al., la edad media de los pacientes fue de 40 años y no se dan datos sobre el tiempo de evolución de la DM2, el tipo de tratamiento ni el grado de control metabólico⁵. En una revisión sistemática, Vetter et al. concluyen que la mayor parte de los estudios que reportan resolución de la DM2 tras cirugía tienen problemas metodológicos importantes⁶. Muy pocos son los estudios aleatorizados y con grupo control, y en muchos de ellos hay un elevado porcentaje de pacientes perdidos durante el seguimiento.

Según estándares de calidad propuestos por la Cochrane (GRADE) y una tasa de pacientes perdidos en el seguimiento inferior al 20%, Vetter et al. seleccionan una serie de estudios que describen en conjunto a un total de unos 1.500 sujetos con DM2 sometidos a cirugía bariátrica⁷⁻¹³. El análisis de las características de los pacientes incluidos en esos estudios demuestra que, realmente, en ninguno se aborda la población de interés (tabla 1). El estudio que recibe mejor calificación según los criterios GRADE es el estudio aleatorizado de Dixon et al. en el que se compara la evolución de la DM2 en pacientes tratados con dieta o con banda gástrica ajustable⁷. La tasa de resolución de la DM2 en el grupo

quirúrgico fue del 73%, y en el grupo con tratamiento médico del 13%. Siendo un estudio de alta calidad, se refiere a pacientes con una DM2 de menos de 2 años de evolución, de los que únicamente el 0,5% seguía tratamiento con insulina y con una HbA_{1c} media previa al inicio del estudio de 7,2%. De entre todas las seleccionadas, sólo en la serie de casos de Schauer et al. se describe un subgrupo de pacientes que pueden ayudarnos a resolver nuestra cuestión⁹. Se trata de un subgrupo de 72 pacientes (sobre un total de 191 incluidos en la serie) que tienen una evolución de la DM2 superior a 6 años, una edad media de 51 años y una duración de la enfermedad de 11,3 años, con un 60% en tratamiento con insulina, y con una HbA_{1c} media de 8,2%. En esta serie de pacientes el descenso en la HbA_{1c} fue del 1,9% (del 8,0 al 6,1%) para aquellos con un tiempo de evolución de la enfermedad superior a 10 años y del 2,7% (del 8,7 al 6,0%) en aquellos que recibían tratamiento con insulina (figura 1). Así pues, existe evidencia, aunque limitada, sobre el hecho de que el tratamiento quirúrgico puede ser útil en los pacientes con DM2 que fracasan con el tratamiento médico.

Más allá de disponer de una serie de pacientes que sean de interés para la pregunta del endocrinólogo, ¿importan las características del paciente para predecir si va a mejorar tras la cirugía? La respuesta es sí. En la serie global de Schauer et al., la tasa de remisión de la DM2 fue menor en aquellos pacientes con duración de la diabetes superior a 10 años, con peor control metabólico preoperatorio, y en aquellos que antes de la cirugía seguían tratamiento con insulina⁹. En la serie de Torquati et al., el tratamiento con insulina y una menor duración de la diabetes se asociaron a una evolución más favorable de la enfermedad. La cirugía de la obesidad se asocia a una importante pérdida de peso y, con ello, fundamentalmente a una mejoría en la sensibilidad a la insulina¹⁴. A la luz de los conocimientos actuales sobre la fisiopatología de la DM2, consideramos que los pacientes con mayor

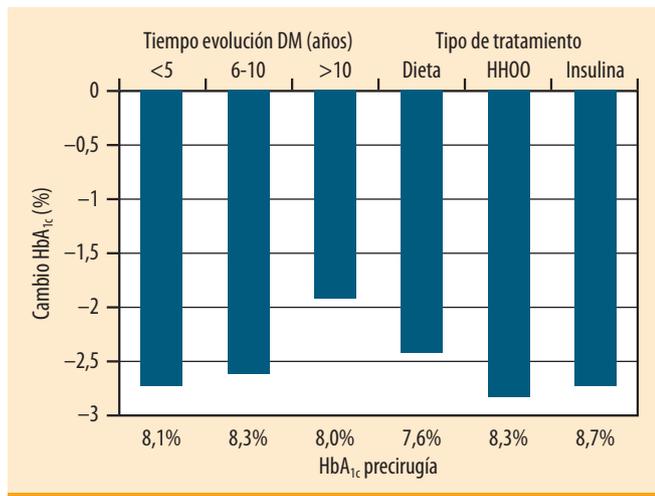


Figura 1. Cambios en la HbA_{1c} tras *bypass* gástrico en pacientes con DM2 en función del tiempo de evolución y el tipo de tratamiento (adaptada de Schauer, et al.⁹)

tiempo de evolución y en tratamiento con insulina son aquellos con una menor función beta pancreática residual¹⁵. Por tanto, no es de extrañar que en ellos sean menos evidentes los beneficios asociados a la mejoría en la acción periférica de la insulina. De todos modos, estas matizaciones centradas en la remisión de la enfermedad no deberían hacernos perder de vista el valor de la cirugía para disminuir la HbA_{1c} en el paciente con una DM2 evolucionada, en comparación con otras alternativas terapéuticas disponibles.

Con lo expuesto hasta el momento parecería claro que la opción quirúrgica es algo que, como endocrinólogos, deberíamos considerar en aquellos pacientes con DM2 y un IMC >35 kg/m² en los que el tratamiento médico ha fracasado. Sin embargo, el endocrinólogo aún tiene otras barreras que vencer. Una de ellas es la percepción de que la cirugía no es más que una herramienta que obliga (condena) al paciente a hacer aquello (cambios en el estilo de vida) que debería ser capaz de hacer por propia voluntad. Sin duda la restricción gástrica y las modificaciones anatómicas del intestino que conlleva la cirugía son cambios mecánicos que condicionan cuantitativa y cualitativamente la ingesta del paciente. A ello el cirujano responde que, aunque los mecanismos por los que la cirugía se asocia a una pérdida importante y sostenida de peso no están todavía bien establecidos, determinados tipos de cirugía conllevan cambios en las hormonas gastrointestinales que favorecen la saciedad y la disminución del apetito (véase más adelante). Como endocrinólogos, deberíamos reconocer también que nuestra habilidad para conseguir pérdidas de peso significativas sostenidas más allá de 1 año en pacientes con DM2 es más bien limitada¹⁶. Por ello, la cirugía es una opción cuando ha fracasado el tratamiento médico dirigido a la pérdida de peso.

Otra barrera relacionada con el abordaje quirúrgico es la percepción del elevado (injustificado) riesgo que conlleva. La mortalidad global asociada al tratamiento quirúrgico en los centros de excelencia para cirugía bariátrica en Estados Unidos es del 0,3%¹⁷. En los 1.198 que fueron sometidos a banda gástrica ajus-

table no se produjo ningún caso de mortalidad. Para el *bypass* gástrico laparoscópico, fue del 0,2% (sobre 2.975 casos), y del 2,1% para el *bypass* laparoscópico abierto (437 pacientes). Globalmente, la tasa de complicaciones en los primeros 30 días tras la intervención fue del 4,1%. En esta serie, al igual que en la valoración de DeMaria et al.¹⁸, la DM2 no se identificó como un factor de riesgo para mortalidad o complicaciones quirúrgicas. Estas tasas de mortalidad serían comparables a las asociadas a la colecistectomía en Estados Unidos (0,3 a 0,6%)¹⁹. Ciertamente se trata de dos enfermedades y de dos indicaciones quirúrgicas distintas. Sin embargo, la mortalidad asociada a la diabetes, especialmente en el paciente en el que no se consigue un buen control metabólico, no es despreciable.

El paciente con DM2 y obesidad a menudo presenta hipertensión arterial, colesterol HDL bajo, hipertrigliceridemia, apneas del sueño y otras comorbilidades^{3,11}. El paradigma de prevención de la enfermedad cardiovascular en el paciente con diabetes se basa en el abordaje simultáneo de factores de riesgo². Diversos estudios han demostrado que todas estas comorbilidades mejoran con la pérdida de peso asociada a la cirugía¹¹. Esta pérdida de peso asociada a la cirugía va a incidir positivamente además sobre la reducción de la circunferencia abdominal, otro factor de riesgo cardiovascular independiente.

En diversos estudios se ha demostrado un efecto beneficioso de la cirugía bariátrica sobre marcadores plasmáticos de riesgo cardiovascular²⁰. Dos estudios han demostrado un efecto beneficioso de la cirugía sobre un marcador precoz de enfermedad cardiovascular como es la progresión del grosor de la íntima media carotídea^{21,22}, aunque ninguno de los dos planteó específicamente la pregunta en una población con DM2. En el estudio de Sarmiento et al., el efecto beneficioso se observó ya a los 6 meses tras la cirugía²¹. En el estudio de Habib et al., el tratamiento quirúrgico se asoció a una reducción del grosor de la íntima media carotídea desde 0,84 a 0,50 mm a los 24 meses después de la intervención²².

Además, en el estudio Swedish Obese Subjects (SOS) se demostró una reducción significativa de la mortalidad global en el grupo de pacientes sometidos a cirugía bariátrica, en comparación con una población control²³. Sin embargo, sólo un 10% de la población participante en el estudio SOS presentaba DM2. Finalmente, Adams et al. demostraron una reducción significativa de la mortalidad asociada a la diabetes (en un 92%) en comparación con un grupo control²⁴. No sólo es el beneficio sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular, sino que también la incidencia y la mortalidad por cáncer son menores en los pacientes sometidos a *bypass* gástrico, en comparación con un grupo control no operado²⁵.

Estas razones apoyan más si cabe la indicación de cirugía de la obesidad en pacientes con DM2 y un IMC >35 kg/m². Aun en presencia de un control metabólico aceptable, la coexistencia de otras comorbilidades susceptibles de mejorar con la pérdida de peso debería llevarnos a discutir esta opción con nuestros pacientes. Como endocrinólogos, tal vez tendemos a ver al paciente como diabético con otras enfermedades asociadas, entre ellas

la obesidad. Y no debemos olvidar que otra opción es ver al paciente como obeso con otras enfermedades asociadas, entre ellas la DM2.

Cirugía bariátrica en pacientes con diabetes tipo 2 con IMC <35 kg/m²

A los ojos de un cirujano, lo discutido hasta aquí es poco relevante, ya que el consenso para el tratamiento de la obesidad de 1991 ya recogía³ la indicación de tratamiento quirúrgico para el paciente con DM2 y un IMC >35 kg/m². Sin embargo, la discrepancia entre endocrinólogos y cirujanos queda recogida en el documento de consenso de la primera cumbre sobre el tratamiento quirúrgico de la diabetes, que tuvo lugar en Roma en 2007²⁶. Cirujanos y endocrinólogos sólo acordaron que, para este grupo de pacientes, la cirugía «debe considerarse» si el riesgo quirúrgico es aceptable. La pregunta que se debate actualmente en el ámbito quirúrgico es: ¿importa el IMC para indicar tratamiento quirúrgico en pacientes con DM2? En otras palabras, ¿debemos excluir a un paciente diabético de la opción quirúrgica basándonos en su IMC? La cuestión tiene varias derivadas.

El grupo de Pories mostró, en la década de los noventa, que la resolución de la DM2 tras el *bypass* gástrico ocurre prácticamente de forma inmediata tras la cirugía, mucho antes de que se produzca una pérdida significativa de peso¹⁰. Una situación similar se produce tras la derivación biliopancreática. La demostración de Rubino y Marescaux de la mejoría de la diabetes mediante *bypass* duodenoyeyunal en un modelo de rata diabética no obesa apoyaría estas observaciones²⁷. El mecanismo responsable de esta situación no está bien establecido, si bien diversos estudios han sugerido que las hormonas gastrointestinales podrían desempeñar un papel fundamental²⁸. En líneas generales, podría decirse que técnicas como el *bypass* gástrico o la derivación biliopancreática facilitarían el contacto precoz del alimento con las células L del intestino distal, aumentando así la secreción de GLP-1 y facilitando por tanto el efecto incretínico sobre la secreción de insulina. Asimismo, de acuerdo con la hipótesis defendida por Rubino y Marescaux, la falta de contacto del alimento con el duodeno y el yeyuno proximal evitaría la secreción de un factor no identificado con efecto antiincretínico, favoreciendo así un mejor control glucémico. La pérdida de peso tras la cirugía sería un fenómeno secundario. Participaría en la mejoría de la sensibilidad a la insulina y, por ende, de la glucosa plasmática, pero únicamente en un estadio posterior. Con estas bases, ni el punto de corte de 35 kg/m² ni probablemente ningún punto de corte tendrían sentido.

Las evidencias sobre la eficacia de las técnicas quirúrgicas actualmente aceptadas para el tratamiento de la obesidad en el grupo de pacientes con un IMC entre 30 y 35 kg/m² son escasas. Para la banda gástrica ajustable, el estudio que se usa como referencia es el de Dixon et al.⁷. Ciertamente, en este estudio el criterio de inclusión para el IMC fue presentar un valor entre 30 y 40 kg/m²; sin embargo, sólo tres de los pacientes presentaban un IMC inferior a 35. Además, los efectos de la cirugía sobre los distintos factores hormonales no han podido ser demostrados en

los pacientes sometidos a banda gástrica ajustable. Cohen et al.²⁹ demostraron una mejoría de la glucemia plasmática en ayunas, el colesterol total, el colesterol LDL y los triglicéridos, y un aumento en el colesterol HDL, en un grupo de 37 pacientes con DM2 y un IMC <35 kg/m². Lee et al. reportaron la resolución de la DM2 en un 90% de los 44 pacientes con un IMC <35 kg/m² incluidos en su serie. Los autores no describen la duración media de la enfermedad ni el tipo de tratamiento seguido. La HbA_{1c} media de estos pacientes antes de la cirugía era de 7,3 ± 2,2%. En un 77% de ellos, no sólo se consiguió una HbA_{1c} <7%, sino además un colesterol LDL <100 mg/dL y unos triglicéridos <150 mg/dL³⁰. Estos porcentajes fueron inferiores a los observados en pacientes con un IMC >35 kg/m² en el mismo estudio, con una remisión de la DM2 del 98%, y un cumplimiento de objetivos en diversos factores de riesgo cardiovascular del 92%. Finalmente, Shah et al. describieron la remisión en el 100% de 15 pacientes con un IMC <35 kg/m², con un tiempo de evolución de la DM2 de 8,7 años, y en tratamiento con insulina en un 80% de los casos³¹. La raza asiática de los sujetos de los dos últimos estudios los hace poco comparables con la población caucásica, predominante en nuestro medio. La consideración de las características de los pacientes con DM2 candidatos a cirugía bariátrica es más importante si cabe que en la población con un IMC más elevado. Éste es un grupo con una menor presencia de otras enfermedades asociadas y, por tanto, éstas no justificarían la cirugía en estadios precoces de la enfermedad. Además, el menor grado de obesidad debería suponer una mayor dominancia del defecto secretor de insulina respecto al defecto en la acción periférica de la misma, en comparación con el grupo con un IMC superior.

El tercer aspecto que debe considerarse sobre el tratamiento quirúrgico en pacientes con DM2 y un IMC <35 kg/m² tiene que ver con la aparición de nuevas técnicas quirúrgicas. Desde nuestro punto de vista, ello ha acrecentado la confusión. En los últimos años se han publicado resultados sobre el *bypass* duodenoyeyunal, la tubulización gástrica con transposición ileal, o la tubulización gástrica con modificación del drenaje y transposición ileal^{32,33}. La justificación para estas nuevas técnicas quirúrgicas se basa en los conocimientos del mecanismo de acción de la cirugía. En el *bypass* duodenoyeyunal, el estómago se mantiene intacto y se realiza una anastomosis término-terminal entre duodeno (en su primera porción) y yeyuno. El objetivo de esta cirugía sería impedir el contacto del alimento con el duodeno y el yeyuno proximal, evitándose así la secreción del factor antiincretínico propuesto por Rubino y Marescaux. En la tubulización gástrica con transposición ileal se busca, por una parte, reducir la secreción de ghrelina al resecar parte del estómago, y, por otra, facilitar la secreción de GLP-1 al interponer el segmento con más concentración de células L (el íleon distal) en una situación más proximal. Finalmente, la tercera de las técnicas busca combinar ambos objetivos. El diseño de todas ellas es buscar la máxima eficacia con el mínimo riesgo para el paciente. Desde nuestro punto de vista, estas técnicas quirúrgicas tienen hoy día poca justificación. Con las evidencias actuales, parece prematuro considerar que la DM2 se resuelve tras el tratamiento quirúrgico gracias a que las modificaciones

Consideraciones prácticas

- Las guías de tratamiento para la obesidad recogen que la cirugía es una opción para los pacientes con un IMC >35 kg/m² si presentan comorbilidades asociadas como la DM2. Sin embargo, en las guías internacionales sobre tratamiento de la DM2 aún no figura esta opción terapéutica.
- La cirugía de la obesidad se asocia a una importante pérdida de peso y, con ello, a una mejoría en la sensibilidad a la insulina. Además, determinados tipos de cirugía inducen cambios en las hormonas gastrointestinales que favorecen la saciedad y la disminución del apetito.
- La cirugía bariátrica debería ser introducida ya en el algoritmo terapéutico de la diabetes tipo 2, en pacientes con un IMC >35 kg/m² en los que fracasara el tratamiento médico dirigido a la pérdida de peso.

anatómicas facilitan la secreción de GLP-1 o se evita la secreción de un factor antiincretínico. Además, parecería que en una población de pacientes con DM2, necesariamente más numerosa que la de sujetos con IMC >35 kg/m², las técnicas que aplicar deberían ser aquellas sobre las que existe un mayor conocimiento sobre su seguridad a corto y largo plazo. La posición de las sociedades científicas en relación con el tratamiento quirúrgico en pacientes diabéticos con IMC <35 kg/m² es conservadora, aunque expresada con distintos matices. La American Diabetes Association opina que no hay suficiente evidencia científica que lo justifique³. La American Society for Metabolic and Bariatric Surgery³⁴ y la European Association for Endoscopy Surgery³⁵ adoptan una posición similar y limitan su justificación al contexto de ensayos clínicos controlados. Desde nuestro punto de vista, estos ensayos clínicos no deberían tener como objetivo primario la mejoría de parámetros metabólicos, sino la progresión de la enfermedad cardiovascular. La DM2 es una enfermedad en expansión y con una repercusión importante sobre la morbilidad y la mortalidad. En todo el mundo hay más de 240 millones de afectados. En España, la prevalencia de DM2 en población adulta se sitúa entre el 5 y el 10%. De ellos, la mayoría tienen un IMC <35 kg/m². Aunque la cirugía permita cumplir con el paradigma actual de tratamiento de la DM2, basado en el control de la glucemia y otros factores de riesgo cardiovascular, no creemos razonable plantear la cirugía como medida generalizable para limitar el problema sociosanitario que representa esta enfermedad.

Conclusiones

En resumen, aunque existen preguntas por responder, parece claro que el tratamiento quirúrgico de la obesidad debe considerarse en el paciente con DM2 y un IMC >35 kg/m². Algunos pudieran pensar que ello también es aplicable al paciente con un grado de obesidad menor (IMC 30-35 kg/m²). Desde nuestro punto de vista, en el marco de nuestro sistema público de salud no hay ningun-

na premura para aplicar este segundo criterio. La cirugía bariátrica es un tratamiento más bien escaso en nuestro país. Los mejores resultados han sido demostrados para pacientes con grados de obesidad mayores, e incluso para ellos hay limitaciones para el acceso al tratamiento quirúrgico. Para llegar a los pacientes con obesidad de grado I hay tiempo para realizar ensayos clínicos y determinar quiénes van a beneficiarse más de este abordaje terapéutico. Sin duda la cirugía bariátrica tiene un potencial importante para inducir la remisión de la DM2³⁶, pero no creemos que sea, hoy día, la medida terapéutica principal para un problema de salud pública como es la diabetes. ■

Declaración de potenciales conflictos de intereses

Los autores no tienen ningún conflicto de intereses en relación con el contenido del presente artículo.

Bibliografía

1. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2009;52:17-30.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2010. *Diabetes Care*. 2010;33:S11-61.
3. NIH Conference. Gastrointestinal surgery for severe obesity. Consensus development conference panel. *Ann Intern Med*. 1991;115:956-61.
4. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, Levy JC, Darbyshire JL, Keenan JF, et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;361:1736-47.
5. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. 2009;122:248-56.
6. Vetter ML, Cardillo S, Rickels MR, Iqbal N. Narrative review: effect of bariatric surgery on type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2009;150:94-103.
7. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, Chapman L, Schachter LM, Skinner S, et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299:316-23.
8. Pontiroli AE, Pizzocri P, Librenti MC, Vedani P, Marchi M, Cucchi E, et al. Laparoscopic adjustable gastric banding for the treatment of morbid (grade 3) obesity and its metabolic complications: a three-year study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:3555-61.
9. Schauer PR, Burguera B, Ikramuddin S, Cottam D, Gourash W, Hamad G, et al. Effect of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg*. 2003;238:467-84.
10. Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, Long SB, Morris PG, Brown BM, et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg*. 1995;222:339-50.
11. Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med*. 2004;351:2683-93.
12. Sugerma HJ, Wolfe LG, Sica DA, Clore JN. Diabetes and hypertension in severe obesity and effects of gastric bypass-induced weight loss. *Ann Surg*. 2003;237:751-6.
13. Scopinaro N, Marinari GM, Camerini GB, Papadia FS, Adami GF. Specific effects of biliopancreatic diversion on the major components of metabolic syndrome: a long-term follow-up study. *Diabetes Care*. 2005;28:2406-11.
14. Torquati A, Lutfi R, Abumrad N, Richards WO. Is Roux-en-Y gastric bypass surgery the most effective treatment for type 2 diabetes mellitus in morbidly obese patients? *J Gastrointest Surg*. 2005;9:1112-6.
15. Bagust A, Evans M, Beale S, Home PD, Perry AS, Stewart M. A model of long-term metabolic progression of type 2 diabetes mellitus for evaluating treatment strategies. *Pharmacoeconomics*. 2006;24 Suppl 1:5-19.
16. Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Brown TJ, Schmid CH, et al. Long-term non-pharmacologic weight loss interventions for adults with type 2 diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;2:CD004095.

17. LABS Consortium. Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery. *N Engl J Med.* 2009;361:445-54.
18. DeMaria EJ, Murr M, Byrne TK, Blackstone R, Grant JP, Budak A, et al. Validation of the obesity surgery mortality risk score in a multicenter study proves it stratifies mortality risk in patients undergoing gastric bypass for morbid obesity. *Ann Surg.* 2007;246:578-82.
19. Khuri SF, Daley J, Henderson W, Krasnicka B, Hossain M, Henderson WG, et al. Comparison of surgical outcomes between teaching and non-teaching hospitals in the Department of Veterans Affairs. *Ann Surg.* 2001;234:370-82.
20. Morinigo R, Casamitjana R, Delgado S, Lacy A, Deulofeu R, Conget I, et al. Insulin resistance, inflammation, and the metabolic syndrome following Roux-en-Y gastric bypass surgery in severely obese subjects. *Diabetes Care.* 2007;30:1906-8.
21. Sarmiento PL, Plavnik FL, Zanella MT, Pinto PE, Miranda RB, Ajzen SA. Association of carotid intima-media thickness and cardiovascular risk factors in women pre- and post-bariatric surgery. *Obes Surg.* 2009;19:339-44.
22. Habib P, Scrocco JD, Terek M, Vanek V, Mikolich JR. Effects of bariatric surgery on inflammatory, functional and structural markers of coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 2009;104:1251-5.
23. 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.
24. 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.
25. Adams TD, Stroup AM, Gress RE, Adams KF, Calle EE, Smith SC, et al. Cancer incidence and mortality after gastric bypass surgery. *Obesity (Silver Spring).* 2009;17:796-802.
26. Rubino F, Kaplan LM, Schauer PR, Cummings DE. Diabetes surgery summit delegates. The diabetes surgery summit consensus conference: recommendations for the evaluation and use of gastrointestinal surgery to treat type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg.* 2010;251:399-405.
27. Rubino F, Marescaux J. Effect of duodenal-jejunal exclusion in a non-obese animal model of type 2 diabetes: a new perspective for an old disease. *Ann Surg.* 2004;239:1-11.
28. Thaler JP, Cummings DE. Minireview: hormonal and metabolic mechanisms of diabetes remission after gastrointestinal surgery. *Endocrinology.* 2009;150:2518-25.
29. Cohen R, Pinheiro JS, Correa JL, Schiavon CA. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for BMI <35 kg/m²: a tailored approach. *Surg Obes Relat Dis.* 2006;2:401-4.
30. Lee WJ, Wang W, Lee YC, Huang MT, Ser KH, Chen JC. Effect of laparoscopic minigastric bypass for type 2 diabetes mellitus: comparison of BMI >35 and <35 kg/m². *J Gastrointest Surg.* 2008;12:945-52.
31. Shah SS, Todkar JS, Shah PS, Cummings DE. Diabetes remission and reduced cardiovascular risk after gastric bypass in Asian Indians with body mass index <35 kg/m². *Surg Obes Relat Dis.* 2009 Sep 3; [Epub ahead of print].
32. Cohen RV, Schiavon CA, Pinheiro JS, Correa JL, Rubino F. Duodenal-jejunal bypass for the treatment of type 2 diabetes in patients with body mass index of 22-34 kg/m²: a report of 2 cases. *Surg Obes Relat Dis.* 2007;3:195-7.
33. DePaula AL, Macedo AL, Rassi N, Machado CA, Schraibman V, Silva LQ, et al. Laparoscopic treatment of type 2 diabetes mellitus for patients with a body mass index less than 35. *Surg Endosc.* 2008;22:706-16.
34. Mechanick JI, Kushner RF, Sugerman HJ, González-Campoy JM, Collazo-Clavell ML, Spitz AF, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery medical guidelines for clinical practice for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient. *Obesity (Silver Spring).* 2009;17 Suppl 1:S1-70.
35. Sauerland S, Angrisani L, Belachew M, Chevallier JM, Favretti F, Finer N, et al. Obesity surgery: evidence-based guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES). *Surg Endosc.* 2005;19:200-21.
36. Buse JB, Caprio S, Cefalu WT, Ceriello A, Del Prato S, Inzucchi SE, et al. How do we define cure of diabetes? *Diabetes Care.* 2009;32:2133-5.



Actividad acreditada por la Comisión de Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud y por el Consell Català de Formació Continuada de les Professions Sanitàries con **2 créditos**



Para obtener los créditos deberán responder correctamente al 80% del test de evaluación disponible en www.aulamayo.com

Para ello debe acceder y registrarse en la web de Formación Médica Continuada www.aulamayo.com donde están disponibles los contenidos de cada uno de los seminarios, la respectiva evaluación y los diplomas de acreditación

Importante: La evaluación de los seminarios **solamente** podrá responderse mediante el formulario online



aula mayo

Aula Mayo acredita tu formación

www.aulamayo.com

Más información:

Secretaría técnica de Ediciones Mayo

secretaria@aulamayo.com

tel. 93 209 02 55

(horario de atención: 9:00-11:30; 15:30-17:30)



Sociedad Española de Diabetes

Artículo original

El índice de masa corporal y la circunferencia abdominal infraestiman el diagnóstico de obesidad en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

The diagnosis of obesity is infraestimated by body mass index and abdominal circumference in patients with type 2 diabetes mellitus

S. Laguna, R.M. Príncipe, S. Botella, G. Frühbeck, J. Escalada, J. Salvador

Departamento de Endocrinología y Nutrición. Clínica Universidad de Navarra

Resumen

Objetivos: Cuantificar la prevalencia de obesidad en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), comparando criterios por índice de masa corporal (IMC), circunferencia abdominal (CA) y pletismografía por desplazamiento de aire. **Métodos:** Estudio transversal de 80 pacientes con DM2, mediante valoración antropométrica y pletismografía, estudiando la correlación entre IMC, CA y porcentaje de grasa corporal. Se define obesidad según el IMC mediante criterios estándar ($>30 \text{ kg/m}^2$), por una CA mayor de 102 cm y de 88 cm en varones y mujeres, respectivamente, y por un porcentaje de grasa por encima del 25% en varones y del 35% en mujeres. Se analizó también la correlación existente con distintos parámetros del síndrome metabólico, la edad, el sexo, el tabaco, el tratamiento insulínico, los años de evolución de la diabetes y la hemoglobina glucosilada. **Resultados:** La prevalencia de obesidad según IMC, CA y pletismografía fue la siguiente: por IMC, 38 pacientes (47,5%); por CA, 50 (62,5%), y por pletismografía, 74 (92,5%); se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el IMC y la pletismografía ($p < 0,05$) y entre la CA y la pletismografía ($p < 0,01$). El tener un IMC $>30 \text{ kg/m}^2$ presentó una especificidad del 100% para el diagnóstico de obesidad, pero la sensibilidad fue del 51%. El presentar una CA por encima del rango de normalidad mostró una especificidad del 100% pero una sensibilidad del 66%. El IMC presentó buena correlación con el porcentaje de grasa ($R = 0,65$; $p < 0,01$). Otras variables asociadas con presentar mayor porcentaje de grasa fueron el sexo (mujer, $p < 0,01$), la circunferencia abdominal ($p < 0,01$) y la circunferencia de la cadera ($p < 0,01$). **Conclusiones:** En pacientes con DM2, el IMC y la CA infraestiman el diagnóstico de obesidad. Por ello consideramos necesario el uso de técnicas de composición corporal en pacientes con DM2, especialmente en los diabéticos con criterios antropométricos dentro de la normalidad.

Palabras clave: obesidad, índice de masa corporal, porcentaje de grasa corporal, diabetes mellitus tipo 2.

Fecha de recepción: 21 de marzo de 2010
Fecha de aceptación: 27 de abril de 2010

Correspondencia:

S. Laguna Muro. Departamento de Endocrinología y Nutrición. Clínica Universidad de Navarra. Avenida Pío XII, 36. 31008 Pamplona. Correo electrónico: slaguna@unav.es

Lista de acrónimos citados en el texto:

ADO: antidiabéticos orales; CA: circunferencia abdominal; DM2: diabetes mellitus tipo 2; IMC: índice de masa corporal.

Abstract

Objective: The purpose of this study was to quantify obesity prevalence in type 2 diabetes (T2D) comparing criteria based on body mass index (BMI), abdominal circumference (AC) and air displacement pletismography (BOD POD®). **Methods:** A cross sectional study of 80 patients with T2D, studying the correlation among BMI, AC and body fat percentage after anthropometric assessment and BOD POD®. Obesity was defined using standard criteria as IMC $>30 \text{ kg/m}^2$, AC $>102 \text{ cm}$ in men or IMC $>88 \text{ cm}$ in women, or fat percentage $>25\%$ or $>35\%$ in women. The correlation with several parameters of metabolic syndrome, age, gender, tobacco, insulin treatment, diabetes duration and glycosylated hemoglobin has been also analyzed. **Results:** 38 patients were classified as obese (47.5%) according to BMI, 50 (62.5%) by AC, and 74 (92.5%) by BOD POD®. Statistically significant differences were found between BMI and BOD POD® ($p < 0.05$), and between AC and BOD POD® ($p < 0.01$). Having a BMI $>30 \text{ kg/m}^2$ has a specificity of 100% in the diagnosis of obesity, and a sensitivity of 51%. An AC superior to normality has a 66% of sensitivity and a 100% of specificity. BMI has a good correlation with body fat percentage ($R = 0.65$; $p < 0.01$). Other variables associated with higher fat percentage were: gender (female, $p < 0.01$); AC ($p < 0.01$) and hip circumference ($p < 0.01$). **Conclusions:** In patients with T2D, both BMI and AC infraestimate the diagnosis of obesity. Therefore we believe that corporal composition techniques should be used in the diagnosis of obesity in patients with T2D, specially in those with normal anthropometric criteria.

Keywords: obesity, body fat, body mass index, type 2 diabetes mellitus.

Introducción

El sobrepeso y la obesidad son factores de riesgo para presentar insulinoresistencia, glucemia basal anómala, intolerancia hidrocárbica, diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipemia, síndrome de apnea obstructiva del sueño, artritis, colestiasis, hiperuricemia, algún tipo de cáncer y aumento de marcadores de

función endotelial, como el fibrinógeno, el factor Von Willebrand y la proteína C reactiva¹. Además, están asociados con enfermedad arterial coronaria, fallo cardíaco, arritmia, accidente cerebrovascular e irregularidad menstrual². Estas complicaciones hacen relevante la correcta evaluación del grado de obesidad que presentan los pacientes.

Aunque la obesidad, según la Organización Mundial de la Salud, se define como el exceso de grasa corporal (por encima del 25% en varones y por encima del 35% en mujeres)³, el índice de masa corporal (IMC) es la medida comúnmente utilizada para el diagnóstico de obesidad. Dado que el presentar obesidad tiene connotaciones diagnóstico-terapéuticas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), es importante determinar la relación existente entre el IMC y el porcentaje de grasa corporal en estos pacientes.

La hipótesis del estudio es establecer en qué medida el IMC refleja la composición corporal en pacientes con DM2, especialmente en aquellos con normopeso o sobrepeso según el IMC. El objetivo, por tanto, es valorar las discrepancias en la calificación de obesidad en pacientes con DM2, comparando criterios por IMC, circunferencia abdominal (CA) y composición corporal mediante pletismografía por desplazamiento de aire.

Pacientes y métodos

Se ha realizado un estudio transversal con 80 pacientes diagnosticados de DM2 seguidos regularmente en consultas ambulatorias. La técnica de composición corporal y las variables antropométricas (peso, talla, IMC y CA) fueron evaluadas el mismo día.

Como técnica de composición corporal se ha utilizado la pletismografía por desplazamiento de aire mediante BOD POD® (Life Measurements Inc., Concord, CA, Estados Unidos)⁴. Para realizar el test el paciente se coloca, con ropa y gorro de baño, dentro de la cabina previamente calibrada, respirando con normalidad. El aparato mide el volumen corporal utilizando el concepto de desplazamiento de aire por parte del paciente y la relación entre presión y volumen de la ley de Boyle y Mariotte. Con la medición del volumen y añadiendo el peso corporal (masa) se obtiene la densidad. Siri derivó una ecuación para estimar la proporción de grasa corporal al usar densidades conocidas de la masa grasa (0,9 g/cm³) y de la masa libre de grasa (1,1 g/cm³), dando como resultado un modelo bidimensional, porcentaje de grasa y masa libre de grasa. Antropométricamente, definimos obesidad según el IMC mediante criterios estándar (>30 kg/m²), por CA mayor de 102 cm y de 88 cm en varones y mujeres, respectivamente, y usando como referencia el criterio de la Organización Mundial de la Salud para el porcentaje de grasa (por encima del 25% en varones y del 35% en mujeres)³.

Para el análisis estadístico se ha utilizado el SPSS/PC (SPSS para Windows, v. 13.0). Los datos son presentados como media \pm desviación estándar para las variables continuas, y como número y porcentaje para las variables cualitativas. Se ha estudiado la correlación existente entre el porcentaje de grasa corporal y el IMC y la CA mediante el coeficiente de correlación de Pearson, así como con la edad, el diámetro del cuello, el diámetro de la cadera, el índice cintura-cadera, los años de evolución de la enfer-

medad, los valores de hemoglobina glucosilada, los triglicéridos y el cHDL. Se ha usado la prueba de la ji al cuadrado para comparar el porcentaje de obesidad detectado por los tres métodos. Se ha valorado, en el análisis crudo, la asociación estadística entre porcentaje de grasa y sexo, edad (dividida en dos grupos, mayores de 60 años y menores de 60 años), hipertensión arterial, hipertrigliceridemia y dislipemia mediante la t de Student, además de con el tratamiento hipoglucemiante y el hábito tabáquico mediante análisis de la varianza (ANOVA).

Finalmente, usando como definición de obesidad el porcentaje de grasa corporal con sus valores de referencia (por encima del 25 y el 35% en varones y mujeres, respectivamente), se ha estimado la capacidad del IMC y la CA para medir la obesidad, calculando la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo negativo y positivo, el índice kappa y la curva ROC.

Resultados

Las características de los 80 pacientes incluidos en el estudio se resumen en la tabla 1. El 78,8% fueron varones y el 21,2% mujeres. La edad media fue de 59,2 \pm 11,5 años.

La prevalencia de obesidad detectada según el IMC, la CA y la pletismografía está representada en la figura 1 y fue la siguiente: por IMC, 8 pacientes presentaban normopeso (10,0%), 34 sobrepeso (42,5%) y 38 obesidad (47,5%); tomando como referencia la CA, 50 pacientes (62,5%) tenían obesidad; por pletismografía, 2 pacientes presentaron normopeso (2,5%), 4 sobrepeso (5,0%) y 74 obesidad (92,5%). Hubo diferencias estadísticamente significativas entre los porcentajes de obesidad medidos por IMC y pletismografía ($p < 0,05$) y entre los medidos por CA y pletismografía ($p < 0,001$).

Se observa una correlación positiva entre el IMC y el porcentaje de grasa (coeficiente de correlación de Pearson= 0,65, $p < 0,001$; en varones 0,74, $p < 0,001$, y en mujeres 0,79, $p < 0,001$) (figura 2). Otras variables asociadas con presentar mayor porcentaje de grasa son el sexo (mujer, $p < 0,001$), la CA ($R = 0,627$, $p < 0,001$) y la circunferencia de la cadera ($R = 0,620$, $p < 0,001$) (tabla 2). Las variables que se asocian con presentar mayor IMC son el perímetro de cintura y el índice cintura-cadera.

No hemos encontrado una relación estadísticamente significativa entre la edad, el tabaco, el tratamiento con insulina, los años de evolución de la DM2, la hipertensión, la dislipemia o los niveles de hemoglobina glucosilada con el IMC, la CA o el porcentaje de grasa corporal. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de obesidad definidos por los tres métodos.

En los datos obtenidos se comprueba que tener un IMC >30 kg/m² presenta una especificidad del 100% para el diagnóstico de obesidad, pero la sensibilidad es del 51% ($p < 0,05$ respecto a la pletismografía). El valor predictivo positivo es del 100%, pero el valor predictivo negativo es del 14%. El índice kappa para valorar la concordancia entre el IMC y la pletismografía fue muy bajo, de 0,137, y el área bajo la curva ROC usando como referencia la pletismografía fue de 0,757, con un intervalo de confianza del 95% de 0,621-0,893.

Tabla 1. Características de los pacientes incluidos. Los valores se muestran como media \pm desviación estándar, o como n (%)

Variable	Todos (n= 80)	Obesos por IMC (n= 38)	Obesos por circunferencia abdominal (n= 50)	Obesos por BOD POD® (n= 74)
Edad (años)	59,2 \pm 11,5	58 \pm 10,4	58,6 \pm 10,9	59,2 \pm 11,5
Sexo				
Varones	63 (78,8)	29 (76,3)	35 (70)	57 (77)
Mujeres	17 (21,2)	9 (23,7)	15 (30)	17 (23)
Tabaco				
No fumadores	25 (31,3)	11 (28,9)	15 (30)	23 (31,1)
Fumadores	33 (41,3)	5 (13,2)	8 (16)	18 (24,3)
Ex fumadores	18 (22,5)	21 (55,3)	24 (48)	30 (40,5)
Perdidos	4 (4,9)	1 (2,6)	3 (6)	3 (4,1)
Tratamiento				
Ninguno	21 (26,25)	7 (18,4)	13 (26)	19 (25,7)
ADO	40 (50)	19 (50)	23 (46)	37 (50)
Insulina	9 (11,25)	5 (13,2)	6 (12)	9 (12,15)
Insulina + ADO	10 (12,5)	7 (18,4)	8 (16)	9 (12,15)
Años de duración de la diabetes	7,2 \pm 7,9	7,0 \pm 7,8	7,3 \pm 7,4	7,2 \pm 7,9
Hipertensos				
Sí	51 (63,8)	24 (63,2)	33 (66)	48 (64,9)
No	25 (31,3)	10 (26,3)	13 (26)	22 (29,8)
Perdidos	4 (4,9)	4 (10,5)	4 (8)	4 (5,3)
Triglicéridos (mg/dL)	156,3 \pm 101,4	157,2 \pm 81,4	166,2 \pm 89,2	156,3 \pm 101,4
Hipertrigliceridemia				
<150 mg/dL	47 (58,8)	23 (60,5)	28 (56)	42 (56,8)
>150 mg/dL	28 (35)	15 (39,5)	21 (42)	27 (36,5)
Perdidos	5 (6,2)	0 (0)	1 (2)	5 (6,7)
LDL (mg/dL)	113,3 \pm 32,9	115,9 \pm 30,2	113,1 \pm 31,6	113,3 \pm 33
Rango objetivo de LDL				
<100 mg/dL	28 (35)	12 (31,6)	19 (38)	27 (36,5)
>100 mg/dL	47 (58,8)	26 (68,4)	30 (60)	42 (56,8)
Perdidos	5 (6,2)	0 (0)	1 (2)	5 (6,7)
Hemoglobina glucosilada (%)	7,8 \pm 1,7	7,9 \pm 1,5	7,8 \pm 1,5	7,8 \pm 1,7
Peso (kg)				
Varones	90,2 \pm 14,8	101,7 \pm 11,6	100,2 \pm 11,1	92,0 \pm 14,1
Mujeres	80,5 \pm 16,3	93,0 \pm 9,5	83,0 \pm 15,8	80,5 \pm 16,3
IMC (kg/m ²)	30,6 \pm 4,8	34,7 \pm 3,3	32,8 \pm 4,6	30,6 \pm 4,9
Circunferencia de cintura (cm)				
Varones	105,1 \pm 10,7	113,6 \pm 8,7	112,5 \pm 8,2	106,5 \pm 10
Mujeres	106,9 \pm 14,6	118,9 \pm 6,6	109,7 \pm 13,3	106,9 \pm 14,6
Porcentaje de grasa	35,5 \pm 8,4	39,9 \pm 7,9	39,3 \pm 7,5	35,5 \pm 8,4

ADO: antidiabéticos orales.

El presentar una CA >102 cm en varones y >88 cm en mujeres para el diagnóstico de obesidad también tiene una especificidad del 100% pero una sensibilidad del 66%. EL valor predictivo positivo es del 100% y el valor predictivo negativo del 20% (p <0,001 respecto a la pletismografía). El valor de kappa fue de 0,238 y el del área bajo la curva ROC de 0,838, con un intervalo de confianza del 95% de 0,737-0,939.

Discusión

La obesidad se define como la excesiva acumulación de grasa corporal, y es este exceso de grasa lo que se relaciona con el desarrollo de comorbilidades asociadas⁵. Actualmente, el tejido adiposo se está definiendo como un nuevo órgano endocrino con actividad secretora de moléculas bioactivas con funciones auto-crininas, paracrininas y endocrinas, como la leptina, la resistina, el

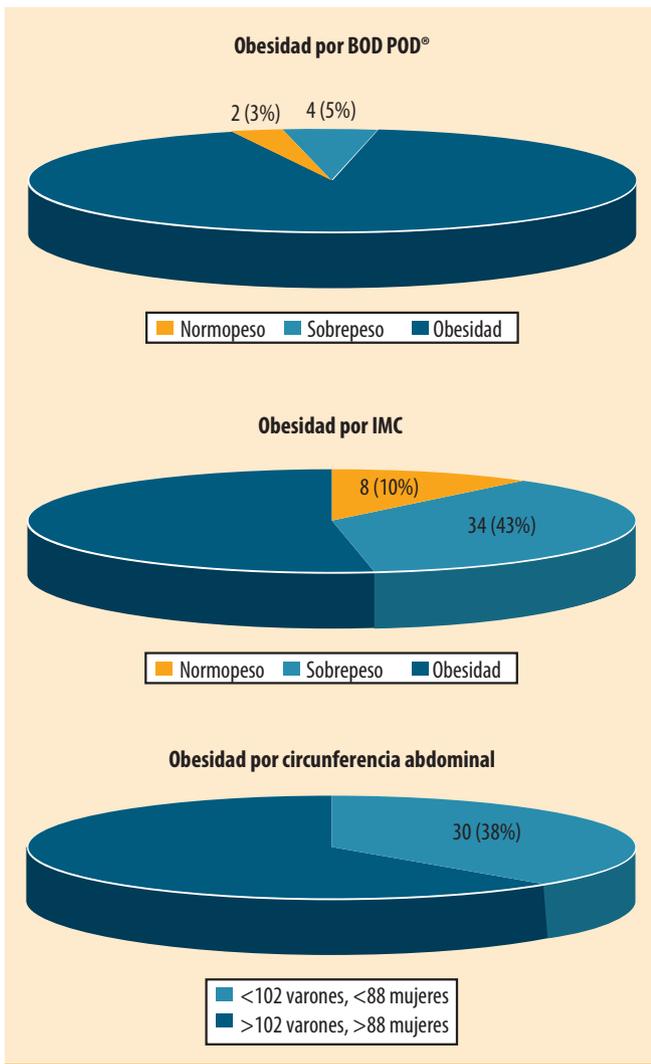


Figura 1. Porcentajes de pacientes con obesidad, sobrepeso y normopeso obtenidos con los tres métodos

Tabla 2. Variables que presentan una relación significativa con el porcentaje de grasa

	Coefficiente de correlación	Valor de p
IMC (kg/m ²) todos	0,65	<0,001
IMC varones	0,74	<0,001
IMC mujeres	0,79	<0,001
Circunferencia abdominal	0,63	<0,001
Circunferencia de cadera	0,62	<0,001

PAI-1, el TNF- α , la interleucina 6, los ácidos grasos y los estrógenos, entre otras. Además, existen diferencias específicas en la secreción de alguna de las moléculas dependiendo del tipo y la localización de los adipocitos, lo cual puede explicar la mayor patogenicidad de la grasa intraabdominal. De todos modos, la producción parece ser proporcional al número total de adipocitos.

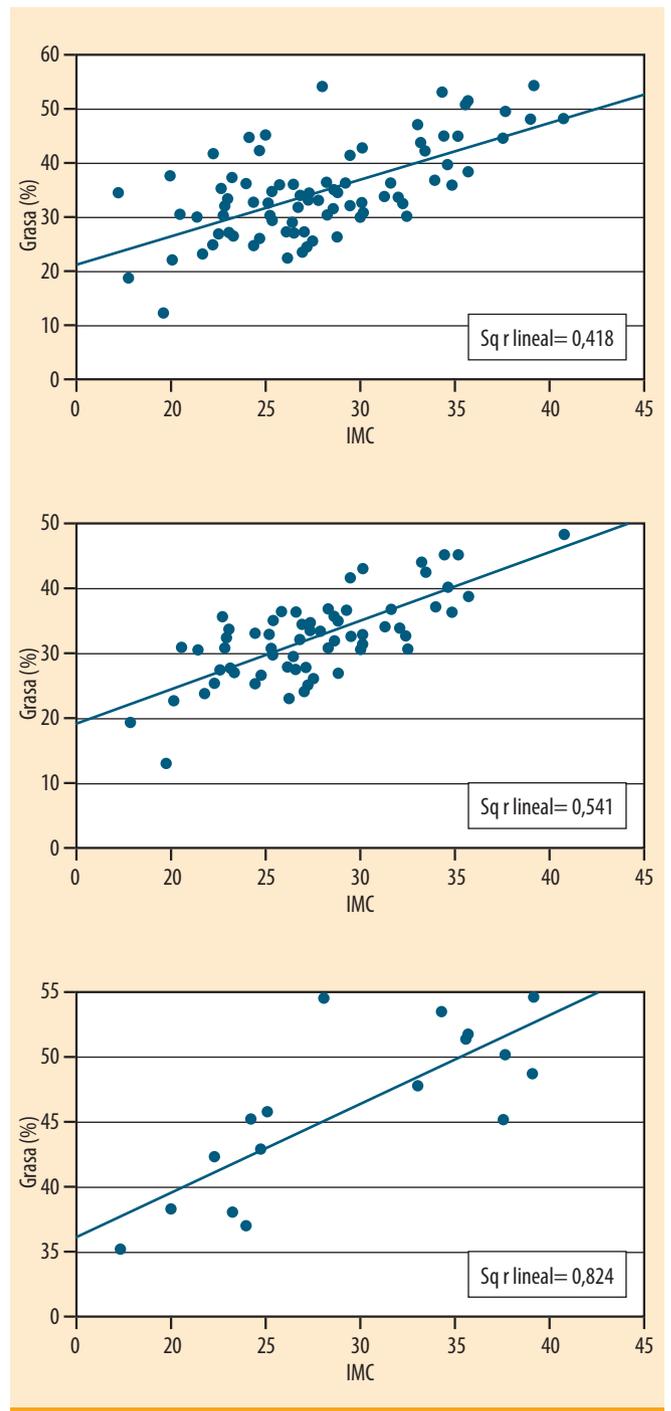


Figura 2. Coeficientes de correlación entre porcentaje de grasa e IMC en: A) la población total estudiada (n= 80; R= 0,646, R²= 0,418, p <0,001); B) varones (n= 63; R= 0,735, R²= 0,541, p <0,001), y C) mujeres (n= 17; R= 0,79, R²= 0,624, p <0,001)

El IMC es una medida sencilla, barata y reproducible para determinar la relación entre el peso y la altura, pero no mide directamente la grasa corporal. Varios estudios han aceptado el IMC como buen predictor del porcentaje de grasa⁶. Sin embargo, el uso del IMC como predictor del porcentaje de grasa y para el diagnóstico de obesidad tiene algunas limitaciones. En otros estudios

se ha demostrado que algunos factores, como la etnia, la edad, el ejercicio físico y el sexo, influyen significativamente en la relación entre el porcentaje de grasa y el IMC^{5,7,8}.

Wellens et al. demostraron que, en mujeres blancas de entre 20 y 45 años de edad, existía una mayor correlación entre el IMC y el porcentaje de grasa corporal en el tercil más alto del IMC, en comparación con el tercil más bajo⁹.

Nuestros resultados muestran que, en pacientes con DM2, el IMC y la CA se correlacionan con el porcentaje de grasa corporal pero infraestiman el número real de pacientes con obesidad, perdiendo casi la mitad de los casos de obesidad. Los valores kappa de concordancia del IMC y la CA con la pletismografía son muy bajos, de 0,137 y 0,238, respectivamente. La discrepancia se sitúa especialmente en pacientes con un rango de IMC menor de 30 kg/m². En el estudio realizado, el hecho de tener un IMC >30 kg/m² presenta una especificidad del 100% para el diagnóstico de obesidad; sin embargo, la sensibilidad es del 51% (p <0,05 respecto a la pletismografía), lo cual quiere decir que un 49% de los pacientes que tienen obesidad por porcentaje de grasa según el IMC se clasifican como pacientes con normopeso o sobrepeso.

Hallazgos similares se han observado en otros subgrupos de pacientes. Romero-Corral et al. estudiaron 95 pacientes con cardiopatía isquémica, y hallaron, para un IMC >30 kg/m², una sensibilidad del 43% y una especificidad del 95% para el diagnóstico de obesidad, usando como referencia un porcentaje de grasa también del 25% en varones y del 35% en mujeres¹⁰.

Blew et al. estudiaron a 317 mujeres posmenopáusicas con una edad media de 54 años, y demostraron que un IMC por encima de 30 kg/m² tenía una sensibilidad del 25,6% para detectar obesidad (definida como un porcentaje de grasa por encima del 38% mediante absorciometría con rayos X de doble energía), subrayando la idea de que el IMC tiene muy poca sensibilidad para detectar obesidad, especialmente en mujeres mayores¹¹.

La limitación principal de este estudio es el número reducido de pacientes, sobre todo de mujeres. Cabría esperar que con un número superior de pacientes existiera una mayor potencia estadística para detectar relaciones significativas con otras variables, como el tratamiento insulínico, la edad o el hábito tabáquico, con las cuales se ha objetivado una variación en el porcentaje de grasa en otros estudios^{12,13}. Otras limitaciones de nuestro estudio son que la pletismografía no permite discriminar entre los compartimentos adiposos subcutáneo y visceral, los cuales tienen distinta trascendencia clínica, y que tampoco se ha analizado la actividad física de los pacientes, que puede ser un parámetro determinante de la composición corporal.

Dado el número limitado de mujeres a las que se realizó el estudio, y que todas, excepto una, eran mayores de 50 años, no se ha podido analizar el efecto de la menopausia en el porcentaje de grasa corporal.

Conclusión

En pacientes con DM2, el IMC, aunque tiene una buena correlación con el porcentaje de grasa corporal, infraestima el porcenta-

je real de obesidad. Por ello, consideramos necesario el uso de técnicas de composición corporal, especialmente en pacientes con normo/sobrepeso, para llevar a cabo un diagnóstico correcto, ya que la obesidad está asociada a más comorbilidades y a posibles implicaciones terapéuticas, como la cirugía metabólica, el uso de nuevos fármacos indicados sólo en pacientes diabéticos con obesidad, o la no prescripción de fármacos que aumenten el porcentaje de grasa corporal.

En los pacientes con DM2, y sobre todo en los que presentan un IMC por debajo de 30 kg/m², se necesita la aplicación de técnicas de composición corporal y medidas de evaluación de la obesidad central para la correcta evaluación de la obesidad y la estratificación del riesgo de acuerdo con los niveles de grasa corporal.

Agradecimientos

A Manuela Pizarro, técnica responsable de la realización del estudio de composición corporal, por su meticulosa labor en la medición de las variables antropométricas y la pletismografía. ■

Declaración de potenciales conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses en relación con la elaboración del presente artículo.

Bibliografía

- Gómez-Ambrosi J, Salvador J, Silva C, Pastor C, Rotellar F, Gli MJ, et al. Increased cardiovascular risk markers in obesity are associated with body adiposity: role of leptin. *Thromb Haemost*. 2006;95:991-6.
- Pi-Sunyer FX. Comorbidities of overweight and obesity: current evidence and research issues. *Med Sci Sports Exerc*. 1999;31:602-8.
- Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1995;854:1-452.
- Collins AL, Saunders S, McCarthy HD, Williams JE, Fuller NJ. Within- and between-laboratory precision in the measurement of body volume using air displacement plethysmography and its effect on body composition assessment. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28:80-90.
- Prentice AM, Jebb SA. Beyond body mass index. *Obes Rev*. 2001;2:141-7.
- Deurenberg P, Weststrate JA, Seidell JC. Body mass index as a measure of body fatness: age- and sex-specific prediction formulas. *Br J Nutr*. 1991;65:105-14.
- Deurenberg P, Yap M, Van Staveren WA. Body mass index and percent body fat: a meta-analysis among different ethnic groups. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998;22:1164-71.
- Macdonald FC. Quetelet index as indicator of obesity. *Lancet*. 1986;1:1043.
- Wellens RI, Roche AF, Khamis HJ, Jackson AS, Pollock ML, Siervogel RM. Relationships between body mass index and body composition. *Obes Res*. 1996;4:35-44.
- Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Jensen MD, Thomas RJ, Squires RW, et al. Diagnostic performance of body mass index to detect obesity in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2007;28:2087-93.
- Blew RM, Sardinha LB, Milliken LA, Teixeira PJ, Going SB, Ferreira DL, et al. Assessing the validity of body mass index standards in early postmenopausal women. *Obes Res*. 2002;10:799-808.
- Sallé A, Ryan M, Guilloteau G, Bouhanick B, Berrut G, Ritz P. "Glucose control-related" and "non-glucose control-related" effects of insulin on weight gain in newly insulin-treated type 2 diabetic patients. *Br J Nutr*. 2005;94:931-7.
- Sinha A, Formica C, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, Hendrich E, De Luise M, et al. Effects of insulin on body composition in patients with insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes. *Diabet Med*. 1996;13:40-6.

Artículo original

Evaluación longitudinal de la exploración del pie en una cohorte de pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Longitudinal evaluation of the foot examination in a cohort of patients with type 2 diabetes mellitus

N. Colomo¹, N. Acero², F. Muñoz², M. Ramírez², S. Yan Xia Ye², R. Cuenca², L. Pérez²

¹Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga.

²Centro de Salud El Palo. Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria. Málaga

Resumen

Introducción: El pie diabético es un problema de salud frecuente y representa una causa importante de morbimortalidad. **Objetivos:** Analizar la evolución de la exploración de pies de pacientes diabéticos y determinar factores asociados al desarrollo de pie patológico. **Material y método:** Estudio observacional prospectivo en el que se incluyeron pacientes con diabetes tipo 2 seguidos en un centro de salud entre 2003 y 2008. Se recogieron datos sociodemográficos, clínicos y analíticos. Se realizó un análisis descriptivo de los datos de evaluaciones sucesivas, y un análisis multivariante mediante regresión logística binaria para relacionar las variables con el desarrollo de pie patológico. **Resultados:** Se incluyeron 161 pacientes con una edad media de 66 años. Un 87% presentaba hipertensión arterial, un 88% dislipemia, un 20% tenía antecedentes de enfermedad cardiovascular y un 11% de enfermedad vascular periférica. Un 9% presentaba retinopatía, un 21% neuropatía sintomática y un 0,6% antecedente de úlcera o amputación. En las evaluaciones anuales se objetivó una disminución de pulsos palpables (77,4% normales en la primera evaluación y 62,8% en la cuarta evaluación; $p < 0,0001$), manteniéndose estable la sensibilidad al monofilamento (81,2-85,9%). El porcentaje de sujetos con pie de riesgo aumentó del 30 al 42% ($p < 0,001$), el de pie normal se mantuvo estable (de 39,5 a 42,3%) y el de pie patológico pasó del 30,6% en la primera evaluación al 23,1% en la última ($p < 0,01$). Los niveles medios de HbA_{1c} se mantuvieron alrededor de 7,4% a lo largo de los 4 años. El análisis multivariante relaciona significativamente con pie diabético: edad avanzada, niveles elevados de HbA_{1c} en la primera evaluación, presencia de nefropatía al inicio del seguimiento, alteración basal en la exploración de pulsos, y menor número de puntos sensibles al monofilamento. **Conclusiones:** Al final del estudio se objetiva una disminución del porcentaje de pies normales, fundamentalmente por la ausencia/disminución de los pulsos. El perfil de mayor riesgo para el desarrollo de pie diabético lo constituiría la persona de mayor edad, con nefropatía, niveles elevados de HbA_{1c} y alteraciones en la exploración (sensibilidad y/o pulsos distales).

Palabras clave: pie diabético, ulceración, prevención, atención primaria.

Abstract

Introduction: Diabetic foot is a frequent health problem and it represents an important cause of morbidity and mortality. **Objectives:** To analyze the evolution of foot examination in diabetic people and to determinate risk factors associated with diabetic foot. **Material and methods:** We performed an observational prospective study. Patients with type 2 diabetes between the years 2003-2008 and from a primary health care center were included. Measurements: sociodemographic, clinical data and test results. Descriptive analysis and logistic regression to relate the variables with development of diabetic foot were used. **Results:** 161 patients were included, with a mean age of 66 years old. 87% of them had hypertension, 88% dyslipidemia, 20% had history of cardiovascular disease and 11% of peripheral arterial disease. 9% had retinopathy, 21% symptomatic neuropathy and 0.6% a history of ulcer or amputation. Successive annual assessments showed reduction of pedal pulse palpation (77.4% normal at 1st evaluation and 62.8% at 4th evaluation, $p < 0.0001$). Sensation in the feet kept stable (81.2-85.9%). Proportion of patients with foot-at-risk increased from 30 to 42% ($p < 0.001$), % of those with normal foot did not change (from 39.5 to 42.3%) and % of those with pathologic diabetic foot changed from 30.6% at first evaluation to 23.1% in the last one ($p < 0.01$). Mean HbA_{1c} levels remained about 7.4% through the four years of follow-up. Multivariate analysis shows find a significant relationship of diabetic foot to advanced age, higher HbA_{1c} levels at the beginning, presence of nephropathy at first evaluation, basal alteration of pedal pulses, and a low number of sensitive points in the monofilament evaluation. **Conclusions:** At study end, we observe a diminution of the proportion of healthy feet, basically because of absence/deterioration of artery pulses. The patient with higher risk would be an old patient, with nephropathy, high levels of HbA_{1c} and alterations in clinical evaluation (sensitivity and/or distant pulses).

Keywords: diabetic foot, ulceration, prevention, primary health care.

Fecha de recepción: 5 de marzo de 2010
Fecha de aceptación: 22 de abril de 2010

Correspondencia:

N. Colomo. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Civil. Plaza del Hospital, s/n. 29009 Málaga. Correo electrónico: nataliacolomo@gmail.com

Lista de acrónimos citados en el texto:

ADO: antidiabético oral; DL: dislipemia; DM: diabetes mellitus; ECV: enfermedad cardiovascular; EVP: enfermedad vascular periférica; HTA: hipertensión arterial.

Introducción

El pie diabético es un problema de salud frecuente a escala mundial y representa una causa importante de morbilidad y mortalidad. La diabetes continúa siendo la principal causa de amputación no traumática de miembros inferiores en países occidentales¹.

El término «pie diabético» engloba cualquier lesión del pie que aparece como resultado de la diabetes y sus complicaciones. Existen múltiples factores que contribuyen al desarrollo de úlceras en los pies de los pacientes diabéticos, y entre ellos se encuentran la neuropatía periférica, la enfermedad vascular periférica, los traumatismos y las deformidades de los pies¹.

La incidencia anual de úlceras en los pies se encuentra entre el 2 y el 6%, con una prevalencia del 3 al 8% y una tasa de recurrencia entre el 50 y el 70% a los 5 años. Se estima que las amputaciones están precedidas de úlceras en el 75-85% de los casos¹. De acuerdo con Singh et al., hasta el 25% de los pacientes con diabetes desarrollarán una úlcera en el pie a lo largo de su vida³ y hasta un 2% de los pacientes han sufrido ya una amputación². Estudios que han revisado el porcentaje de población diabética que presenta factores de riesgo para padecer una ulceración en el pie han determinado que entre el 40 y el 70% de los sujetos se encuentran en una categoría de alto riesgo².

Crawford et al. realizaron un metaanálisis para evaluar el valor predictivo de las pruebas diagnósticas y los signos en la exploración física que se asocian a la aparición de úlceras en el pie. Encontraron que los test y los signos que detectaban neuropatía (alteraciones en la sensibilidad en la exploración con el monofilamento o ausencia de reflejo aquileo) y exceso de presión plantar (presencia de callosidades o de deformidades articulares) se asociaban significativamente al desarrollo de úlceras en el pie⁴. Por tanto, los pacientes con un alto riesgo de ulceración pueden ser fácilmente identificados mediante la exploración física de los pies.

En un análisis de coste-utilidad se concluyó que las medidas de prevención podrían reducir la incidencia de úlceras en el pie y amputaciones hasta en un 25%, sobre todo si dichas medidas se centran en pacientes con factores de riesgo para desarrollar úlceras⁵.

La Asociación Americana de Diabetes recomienda realizar anualmente a todos los pacientes diabéticos una exploración del pie para identificar factores de riesgo de aparición de úlceras y amputación, así como impartir educación diabetológica, en especial sobre los autocuidados de los pies. La exploración debe incluir la inspección de ambos pies, la palpación, la medición del índice tobillo-brazo, la evaluación de la sensibilidad con el monofilamento de 5,07 (10 g) de Semmes-Weinstein, y al menos otro de los siguientes: valoración de la sensibilidad vibratoria con un diapason de 128 Hz, o valoración de los reflejos. Aquellos sujetos con uno o más factores de riesgo deben ser evaluados con mayor frecuencia. Está recomendado un abordaje multidisciplinar en aquellos pacientes con úlceras o con pie de alto riesgo, sobre todo aquellos con antecedente de úlcera o amputación⁶.

Como se ha comentado anteriormente, las medidas más efectivas para prevenir las complicaciones del pie diabético son los programas estructurados de cribado y tratamiento del pie de riesgo, junto con el control de los factores de riesgo y la educación diabetológica⁷⁻¹⁰. Sin embargo, la exploración del pie en los diabéticos es una de las actividades de bajo cumplimiento en las visitas de control y una de las intervenciones educativas menos realizadas¹¹⁻¹³. Ya desde atención primaria se debe evaluar la presencia de factores de riesgo para el desarrollo de lesiones en los pies y clasificar a los pacientes en grupos de riesgo a fin de planificar la intervención^{6,14,15}.

Este estudio tiene como objetivo analizar la evolución de la exploración de pies en una cohorte de paciente con diabetes mellitus (DM) tipo 2 y determinar los factores asociados al desarrollo de pie patológico.

Metodología

Se diseñó un estudio observacional prospectivo de cohorte dinámica en el que se incluyeron los pacientes con diagnóstico de DM tipo 2 adscritos al Centro de Salud El Palo (Málaga), y atendidos en una consulta de atención primaria durante los años 2003-2008. Se excluyeron los pacientes incapacitados en domicilio.

El tiempo de seguimiento fue variable para cada paciente. La entrada en el estudio se produjo a partir de 2003 (año de formación del cupo de atención primaria), bien en la fecha de adscripción al cupo o desde el momento del diagnóstico de DM. La salida del grupo de estudio se debió a alguna de las siguientes circunstancias: pacientes que cambiaron de médico, pacientes que cambiaron de zona básica de salud y *exitus*.

Se recogieron las siguientes variables:

- Edad (años).
- Sexo.
- Hábito tabáquico en cada una de las evaluaciones.
- Hipertensión arterial (HTA) en la primera evaluación, considerando como tal cifras de presión arterial $\geq 130/80$ mmHg, con o sin tratamiento farmacológico.
- Dislipemia (DL) en la primera evaluación, considerando como tal cifras de colesterol LDL ≥ 100 mg/dL o triglicéridos ≥ 150 mg/dL, con o sin tratamiento farmacológico.
- Antecedente de enfermedad cardiovascular (ECV) en la primera evaluación: presencia de complicaciones macroangiopáticas tales como cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica.
- Presencia de enfermedad vascular periférica (EVP) en la primera evaluación: clínica de claudicación intermitente.
- Tipo de tratamiento hipoglucemiante en cada evaluación, clasificado en cinco categorías: medidas dietéticas, antidiabéticos orales (ADO) en monoterapia, ADO combinados, ADO con insulina, e insulina.
- Clínica de neuropatía periférica, con presencia de alguno de los siguientes síntomas: dolor urente, dolor incisivo, parestesias, sensaciones de calor y frío, hiperestesia.
- Presencia de retinopatía diabética, evaluada anualmente mediante retinografía realizada por el servicio de oftalmología.

- Antecedente de úlcera o amputación en miembros inferiores al inicio del estudio.
- Nivel de HbA_{1c} (%).
- Presencia de microalbuminuria, determinada anualmente. Se consideró positivo un valor entre 30 y 299 mg/g constatado en tres ocasiones en un periodo de 6 meses.
- Número de puntos sensibles a la exploración con monofilamento de 5,07 (10 g) de Semmes-Weinstein, que se realizó anualmente.
- Presencia de pulsos pedios y tibiales posteriores sensibles en cada evaluación.

La exploración de los pies se realizó anualmente. Incluyó, en primer lugar, la inspección para valorar alteraciones tróficas de la piel y/o las uñas, heridas, deformidades, nivel de cuidados e higiene y tipo de calzado. A continuación, se llevó a cabo la palpación de los pulsos pedios y tibiales posteriores, valorando su intensidad y simetría respecto a la otra extremidad. La sensibilidad se evaluó mediante la exploración con el monofilamento de 5,07 (10 g) de Semmes-Weinstein. El explorador presionó el filamento perpendicularmente a la piel en la zona plantar hasta que éste se dobló en parte durante 1-2 segundos y se preguntó al paciente si lo sentía. Las zonas exploradas fueron cinco puntos de la planta del pie: falange distal del primer dedo, falange distal de quinto dedo, cabeza del primer metatarsiano, cabeza del quinto metatarsiano, y calcáneo. La exploración fue realizada por varios profesionales médicos y de enfermería.

Según el resultado de la exploración, los pacientes fueron asignados a tres categorías: pie patológico o pie diabético, pie de riesgo, y pie normal.

Se considera pie patológico o pie diabético aquella situación en la que la exploración del pie está alterada por falta de sensibilidad en algún punto, falta de pulsos pedios y/o aparición de úlceras. Se considera pie de riesgo aquel que no cumple criterios de pie patológico pero presenta alteraciones anatómicas o estructurales –como deformidades (dedos en martillo, dedos en garra, *hallux valgus* o cabezas metatarsianas prominentes, artropatía de Charcot), callosidades, xerosis, patología ungueal o alteraciones tróficas–, o bien factores de riesgo para el desarrollo de lesiones (uso de calzado inadecuado y falta de higiene o cuidados). Se considera pie normal aquel que no presenta ninguna alteración.

Se realizó un análisis descriptivo de los datos, que se presentan como media, desviación típica y proporciones. Se utilizaron los test de contraste de hipótesis de la ji al cuadrado (variables cualitativas) y de Wilcoxon (variables cuantitativas) para comparar las variables «exploración física del pie», «tipo de tratamiento» y «media de HbA_{1c} entre la primera y la cuarta evaluación». Se definió como variable dependiente el desarrollo de pie patológico en alguna de las evaluaciones sucesivas, utilizándose como variables predictoras las mediciones correspondientes a la primera evaluación. El análisis bivalente para el estudio de la relación entre las variables y el desarrollo de pie patológico se calculó mediante la U de Mann-Whitney para muestras independientes en el caso de variables independientes cuantitativas, y el test

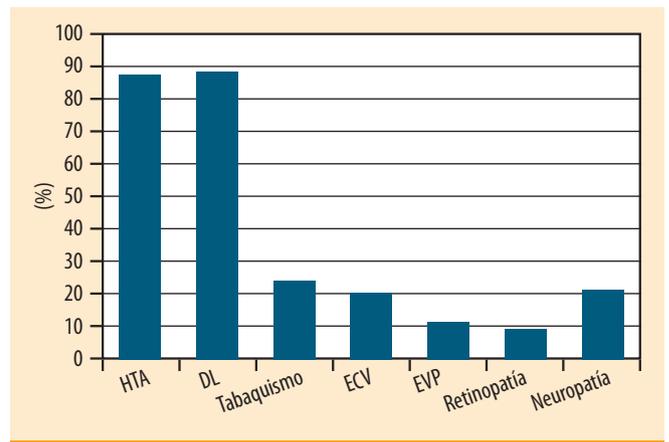


Figura 1. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y de complicaciones de la diabetes mellitus

de la ji al cuadrado para variables independientes cualitativas. El análisis multivariante se realizó mediante regresión logística para la variable dependiente «pie patológico en alguna valoración». El nivel de significación considerado fue $\alpha \leq 0,05$. El software utilizado para el análisis estadístico fue el SPSS 11.5 para Windows.

Resultados

Se incluyeron 161 pacientes, 96 hombres y 65 mujeres, con una edad media de $66 \pm 0,85$ años. Existía una alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (HTA, DL, tabaquismo) al inicio del estudio (figura 1). Asimismo, encontramos alguna complicación macrovascular (ECV y/o EVP) o microvascular (retinopatía diabética y/o neuropatía diabética) en el 10-25% de los sujetos (figura 1). Tan sólo un 0,6% de los pacientes tenían el antecedente de úlcera o amputación de miembros inferiores.

Se realizaron cuatro evaluaciones anuales sucesivas ($n_1=132$, $n_2=125$, $n_3=102$, $n_4=73$), en las que se recogieron los siguientes datos: tipo de tratamiento hipoglucemiante, nivel de HbA_{1c}, valor de microalbuminuria y exploración del pie.

Respecto al tratamiento hipoglucemiante (tabla 1), durante el periodo de estudio disminuyó el porcentaje de pacientes en tratamiento exclusivo con medidas dietéticas a favor del tratamiento combinado, tanto en el caso de la asociación de distintos ADO como en el de la administración de ADO junto con insulina.

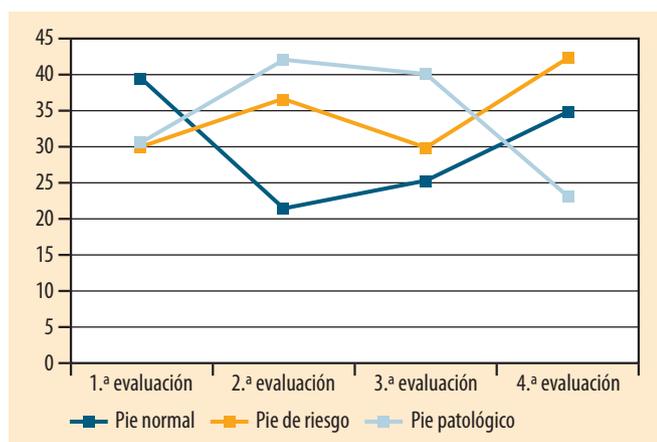
El nivel de HbA_{1c} media, al igual que el porcentaje de pacientes con microalbuminuria positiva, se mantuvo estable a lo largo del seguimiento (tabla 1).

En la exploración de los pies destaca un incremento del 15% en el porcentaje de sujetos con disminución de pulsos distales a la palpación ($p < 0,0001$), mientras que la alteración de la sensibilidad evaluada mediante filamento aumenta sólo un 5% (tabla 1). Por tanto, encontramos una reducción del porcentaje de pacientes con pies sanos, fundamentalmente debido al aumento del pie de riesgo (incremento del 12%) y, en menor medida, del pie diabético (tabla 1, figura 2). No se detectó la aparición de nuevas úlceras durante el estudio.

Tabla 1. Evolución del tratamiento hipoglucemiante, los parámetros analíticos y la exploración de los pies, y comparación de dichas variables entre la primera y la cuarta evaluación

	Primera evaluación	Segunda evaluación	Tercera evaluación	Cuarta evaluación	p
Dieta (%)	25,4	14,6	12,7	6,4	<0,0001
ADO en monoterapia (%)	39,5	36,4	36,4	29,5	<0,0001
ADO combinados (%)	15,5	20	21	24,4	<0,0001
ADO con insulina (%)	15,8	22,7	24,6	28,2	<0,0001
Insulina (%)	8,8	6,4	5,5	11,5	ns
HbA _{1c} (%)	7,39 ± 0,13	7,53 ± 0,13	7,25 ± 0,13	7,38 ± 0,15	ns
Microalbuminuria positiva (%)	13	19,4	14,6	27,8	0,01
Sensibilidad normal (%)	81,2	80,6	84,7	85,9	ns
Pulsos presentes (%)	77,4	73,4	70,6	62,8	<0,0001
Pie normal (%)	39,5	21,4	29,7	42,3	ns
Pie de riesgo (%)	29,9	36,5	29,7	42,3	<0,001
Pie patológico (%)	30,6	41,9	40	23,1	<0,001

ADO: antidiabético oral; ns: no significativo.

**Figura 2.** Evolución en la exploración de los pies

El análisis bivalente muestra una relación significativa entre las variables edad, HTA, nefropatía diabética, exploración al monofilamento, palpación de pulsos distales, presencia de clínica neuropática o vascular, nivel de HbA_{1c} y presencia de pie patológico. El análisis multivariante (tabla 2) relaciona con el desarrollo de pie diabético la mayor edad, un mayor nivel basal de HbA_{1c}, la presencia de microalbuminuria positiva en la primera valoración, un menor número de puntos sensibles al monofilamento, y pulsos distales débiles o ausentes en la valoración inicial. El modelo explica el 52% de la variancia del desarrollo de pie patológico (coeficiente R cuadrado 0,519).

Discusión

En cuanto a las características demográficas de la muestra de estudio, la edad media coincide con la encontrada en otros trabajos¹⁶⁻²⁰. Sin embargo, en nuestra muestra existe un mayor porcentaje de varones (59,6%), frente al predominio de mujeres en otros estudios realizados en pacientes con DM tipo 2¹⁶⁻²⁰. Respecto a

los factores de riesgo cardiovascular, hallamos una mayor prevalencia de HTA y de DL que en otros estudios¹⁶⁻²⁰. Esto podría explicarse por tratarse de pacientes en seguimiento, sometidos a revisiones periódicas en las que se incluye de forma protocolizada la detección y tratamiento de los factores de riesgo según las recomendaciones de las guías de práctica clínica^{6,14,15}.

Según Boulton et al., el 40-70% de los pacientes diabéticos presentan pies catalogados como de alto riesgo para el desarrollo de úlceras², resultado similar al que obtenemos en nuestro estudio. Por el contrario, el porcentaje de sujetos con antecedente de amputación o de úlcera establecida es muy pequeño en nuestra muestra.

En distintos estudios se consideran factores de riesgo clínicamente relevantes para la evolución negativa del pie las alteraciones neuropáticas como la reducción de la sensibilidad al monofilamento en uno o más puntos, y también la disminución de los pulsos, el hábito tabáquico, el tiempo de evolución de la diabetes, un mal control glucémico (HbA_{1c} >7%), niveles de colesterol HDL <50 mg/dL, niveles de colesterol LDL >100 mg/dL, un índice de masa corporal elevado, el desarrollo de retinopatía, la edad avanzada^{1,4,21,22}, la presión arterial (cifras de sistólica ≥130 mmHg y de diastólica ≥80 mmHg)²³, la presencia de úlceras previas, deformidades en los pies o callosidades, una inadecuada limpieza y cuidado de los pies y el uso de calzado no apropiado^{24,25}. Kästenbauer et al. asocian el desarrollo de pie diabético al hábito enólico, al aumento del umbral de la sensibilidad vibratoria (medido mediante biotensiómetros), a las zonas de elevada presión plantar y a la ausencia de reflejo aquileo²⁶.

En nuestro trabajo encontramos algunos de estos elementos, siendo especialmente relevantes la alteración de los pulsos periféricos y el déficit de sensibilidad al monofilamento en la primera valoración, lo que pone de manifiesto la importancia de la exploración como modo para determinar la evolución desfavorable y el riesgo de ulceración^{27,28}. No obstante, hay que considerar que

Tabla 2. Análisis multivariante para relacionar las variables con la evolución a pie diabético

Variables	B	SE	Significación	Exp. (B)	Intervalo de confianza del 95%
Hipertensión arterial ^a	1,85	1,22	0,13	6,37	0,59-69,15
Nefropatía ^b	2,01	0,95	0,04	7,43	1,15-47,89
Clínica de neuropatía periférica ^a	-0,30	1,06	0,78	0,74	0,09-5,87
Clínica de claudicación intermitente ^a	0,73	1,46	0,62	2,08	0,12-36,03
Número de puntos sensibles al monofilamento ^b	-1,98	0,55	<0,001	0,14	0,05-0,41
Edad ^b	0,08	0,03	0,01	1,08	1,02-1,15
HbA _{1c} ^b	0,42	0,21	0,04	1,53	1,02-2,29
Pulsos ausentes ^b	5,35	1,41	<0,001	210,19	13,19-3.359,04

^aDatos referidos a cualquier evaluación. ^bDatos referidos a la primera evaluación. B: coeficiente B; SE: error estándar; Exp. (B): exponencial del coeficiente B (OR)

ambos factores se utilizan para definir el pie patológico, por lo que la asociación quedaría ya predicha por la descripción de la variable «resultado». Otras variables como la presencia de algún grado de nefropatía o el mal control metabólico inicial inciden en la necesidad de alcanzar los objetivos de control para prevenir el desarrollo de pie diabético.

Entre las limitaciones del estudio encontramos que la muestra se tomó del grupo de pacientes adscritos a una consulta de atención primaria, así como las pérdidas de sujetos durante el seguimiento, si bien tendríamos la ventaja de acercarnos a las condiciones reales de seguimiento. Al excluir a pacientes incapacitados podemos tener una menor prevalencia de amputación y otras complicaciones que otros estudios. Como sesgos de información pueden considerarse las variaciones producidas en la exploración —al ser realizada por varios profesionales—, así como la falta de medición de todas las variables relacionadas (según la bibliografía revisada) con el desarrollo de pie diabético y que serán tenidas en cuenta en sucesivos análisis: índice de masa corporal, tiempo de evolución de la diabetes y niveles de colesterol LDL.

La principal aplicación práctica de nuestro estudio es el establecimiento de planes precoces de actuación para la prevención del desarrollo del pie diabético en personas de mayor riesgo.

Como líneas futuras de actuación, destacamos el interés de incorporar el uso del Doppler para determinar el índice tobillo-brazo, y complementar la exploración del pie mediante la valoración de los reflejos, una herramienta sencilla y al alcance en las consultas que puede aportarnos mayor información de cara a valorar el desarrollo de neuropatía.

Como conclusión fundamental de nuestro estudio, podemos resumir que el perfil de mayor riesgo para el desarrollo de pie diabético representa una persona de avanzada edad, con nefropatía, niveles elevados de HbA_{1c} y alteración en la exploración de los pies (ausencia de puntos sensibles al monofilamento y, sobre todo, de pulsos distales). ■

Declaración de potenciales conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses en relación con el contenido del presente artículo.

Bibliografía

- Boulton A, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet*. 2005;366:1719-24.
- Boulton A. The diabetic foot: grand overview, epidemiology and pathogenesis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24:S3-6.
- Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA*. 2005;293:217-28.
- Crawford F, Inkster M, Kleijnen J, Fahey T. Predicting foot ulcers in patients with diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Q J Med*. 2007;100:65-86.
- Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. Prevention of diabetes-related foot ulcers and amputations: a cost-utility analysis based on Markov model simulations. *Diabetologia*. 2001;44:2077-87.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2010. *Diabetes Care*. 2010;32:S11-61.
- McCabe CJ, Stevenson RC, Dolan AM. Evaluation of a diabetic foot screening and protection programme. *Diabet Med*. 1998;15:80-4.
- Donohoe ME, Fletton JA, Hook A, Powell R, Robinson I, Stead JW, et al. Improving foot care for people with diabetes mellitus. A randomized controlled trial of an integrated care approach. *Diabet Med*. 2000;17:581-7.
- Lavery LA, Wunderlich RP, Tredwell JL. Disease management for the diabetic foot: effectiveness of a diabetic foot prevention program to reduce amputations and hospitalizations. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005;70:31-7.
- Anichini R, Zecchini F, Cerretini I, Meucci G, Fusilli D, Alviggi L, et al. Improvement of diabetic foot care after the implementation of the International Consensus on the Diabetic Foot (ICDF): results of a 5-year prospective study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;75:153-8.
- Cuenca del Moral R, Muñoz Cobos F, Vega Gutiérrez P, Ortiz Fernández MD, Acero Guash N. Mejora de la calidad de la atención prestada a los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en atención primaria. ¿Actualizamos nuestra práctica? *Med Fam Andal*. 2009;10:119-27.
- Montoya JA, Ballesteros AM, Fontcuberta J, García A, Santiago C, Moreno MA. Atención al paciente diabético en un área de salud: ciclo de mejora. *Rev Calidad Asistencial*. 2003;18:203-8.
- Carral San Laureano F, Ballesta García MJ, Aguilar Diosdado M, Ortego Rojo J, Torres I, García Veleiro A, et al. Evaluación de la calidad asistencial en pacientes con diabetes tipo 2 del Área Sanitaria Cádiz-San Fernando. *Av Diabetol*. 2005;21:52-7.
- McIntosh A, Peters J, Young R, Hutchinson A, Chiverton R, Clarkson S, et al. Prevention and management of foot problems in type 2 diabetes: clinical guidelines and evidence. Sheffield: University of Sheffield, 2003.
- Diabetes mellitus tipo 2: proceso asistencial integrado. Consejería de Salud de la Junta de Andalucía, 2002.
- Sender Palacios MJ, Vernet Vernet M, Larrosa Sáez P, Tor Figueras E, Foz Sala M. Características sociodemográficas y clínicas de una población de pacientes con diabetes mellitus. *Aten Primaria*. 2002;29:474-80.
- Zafra Mezcuca JA, Méndez Segovia JC, Novalbos Ruiz JP, Costa Alonso MJ, Failde Martínez I. Complicaciones crónicas en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en un centro de salud. *Aten Primaria*. 2000;25:529-35.

18. Martínez V, Gomis R, Parra R, Garijo Y, Barragán A, Cánovas A. Evaluación del perfil del paciente diabético en Atención Primaria de Salud de la Región de Murcia. *An Cir Card Vasc.* 2002;8:210-5.
19. Gallego Fuentes RJ. Calidad de la asistencia al paciente con diabetes mellitus tipo II en el ámbito de una consulta de atención primaria. *Av Diabetol.* 2002;18:84-93.
20. Díaz Grávalos GJ, Palmeiro Fernández G, Casado Górriz I, Arandia García M, Portuburu Izaguirre M, Vázquez Fernández LA. Cumplimiento de los objetivos de control metabólico en diabetes mellitus en el medio rural de Ourense. *Rev Esp Salud Pública.* 2006;80:67-75.
21. Abbott CA, Carrington AL, Ashe H, Bath S, Every LC, Griffiths J, et al. The North-West Diabetes Foot Care Study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort. *Diabet Med.* 2002;19:377-84.
22. Morbach S, Lutale JK, Viswanathan V, Möllenberg J, Ochs HR, Rajashekar S, et al. Regional differences in risk factors and clinical presentations of diabetic foot lesions. *Diabet Med.* 2004;21:91-5.
23. Monami M, Vivarelli M, Desideri CM, Colombi C, Marchionni N, Mannucci E. Pulse pressure and prediction of incident foot ulcers in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32:897-9.
24. Ledoux WR, Shofer JB, Smith DG, Sullivan K, Hayes SG, Assal M, et al. Relationship between foot type, foot deformity, and ulcer occurrence in the high-risk diabetic foot. *J Rehabil Res Dev.* 2005;42:665-72.
25. Lord M, Hosein R. A study of in-shoe plantar shear in patients with diabetic neuropathy. *Clin Biomech (Bristol, Avon).* 2000;15:278-83.
26. Kästenbauer T, Sauseng S, Sokol G, Auinger M, Irsigler K. A prospective study of predictors for foot ulceration in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2001;91:343-50.
27. Armstrong DG, Lavery LA, Vela SA, Quebedeaux TL, Fleischli JG. Choosing a practical screening instrument to identify patients at risk for diabetic foot ulceration. *Arch Intern Med.* 1998;158:289-92.
28. Pham H, Armstrong DG, Harvey C, Harkless LB, Giurini JM, Vevés A. Screening techniques to identify people at high risk for diabetic foot ulceration. *Diabetes Care.* 2000;23:606-11.

Artículo original

Asociación del SNP19 del gen «calpaína 10» a diabetes mellitus tipo 2 y factores de riesgo en población peruana

*Association of SNP19 in the "calpain 10" gene to type 2 diabetes mellitus and risk factors in Peruvian population*M. Paredes¹, F. Lizaraso², R. Lissón³, E. Giovanna Rodríguez⁴, J. Calderón⁴, J. Huapaya²¹Instituto de Investigación de la Facultad de Medicina Humana. Universidad de San Martín de Porres. Lima (Perú). ²Facultad de Medicina Humana. Universidad de San Martín de Porres. Lima (Perú). ³Servicio de Endocrinología. Hospital Edgardo Rebagliati Martins. Lima (Perú). ⁴Servicio de Endocrinología. Hospital Arzobispo Loayza. Lima (Perú)

Resumen

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se define genéticamente como una enfermedad compleja originada por la interacción del medio ambiente y los genes, que se encuentran ubicados en diferentes regiones del genoma humano. El gen *calpaína 10* (*CAPN10*), localizado en 2q37.3, constituye un gen de susceptibilidad para esta enfermedad. La asociación alélica y haplotípica observada de los polimorfismos de nucleótido simple (SNP) 19, 43 y 63 en poblaciones amerindias y algunas europeas confirmaría estos resultados.

En esta investigación se postuló que los SNP 19, 43 y 63 del gen *CAPN10* estaban asociados a DM2 en la población peruana. Se analizaron 45 pacientes diabéticos y 58 familiares no diabéticos. Además de los factores de riesgo como la obesidad, el índice de masa corporal (IMC), la hipertrigliceridemia (HTG), la hipertensión arterial (HTA) y la hipercolesterolemia (HC), se identificaron —mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR)— los SNP 19, 43 y 63 del *CAPN10*. Se analizaron los resultados utilizando las pruebas de equilibrio de Hardy-Weinberg y el análisis de regresión logística condicional.

Se observó asociación del SNP19 a DM2 ($\chi^2 = 8,31$; $p = 0,01$) e IMC, HTG e HC en familias diabéticas peruanas. El aporte de la investigación radica en haber detectado estas asociaciones en la población diabética peruana.

Palabras clave: DM2, *calpaína 10*, SNP19, población peruana.

Abstract

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is genetically defined as a complex disease caused by the interaction of environment and genes, which are located in different regions from the human genome. *Calpain 10* (*CAPN10*) is a susceptibility gene for the disease, located in 2q37.3. The allelic and haplotypic association observed of SNP's 19, 43 and 63 in Amerindian and some European populations would confirm these results.

In this research, it has been postulated that SNP's 19, 43 and 63 of *CAPN10* gene were associated with T2DM in Peruvian population. It has been analyzed 45 diabetic patients and 58 non-diabetic relatives. Among other risk factor for obesity, such body mass index (BMI), hypertriglyceridemia (HTG), arterial hypertension (HTA), and hypercholesterolemia (HC), it has been identified by polymerase chain reaction (PCR) SNP's 19, 43 and 63 of *CAPN10*. The Hardy-Weinberg test and conditional regression logistic were used to analyze the results.

The results showed association of SNP19 with T2DM ($\chi^2 = 8.31$; $p = 0.01$) and BMI, HTG, HC in Peruvian diabetic families. The main contribution of this research is having detected these associations in the diabetic Peruvian population.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, *calpain 10*, SNP19, Peruvian population.

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es la forma más frecuente de diabetes (corresponde aproximadamente al 90% del total de casos), y se caracteriza por resistencia a la insulina y deficiencia relativa en la acción y en la secreción de dicha hormona¹.

Fecha de recepción: 18 de enero de 2010

Fecha de aceptación: 23 de abril de 2010

Correspondencia:

M. Paredes. Instituto de Investigación de la Facultad de Medicina Humana. Universidad de San Martín de Porres. Lima (Perú). Correo electrónico: myparedes@yahoo.com; mparedes@usmp.edu.pe

Lista de acrónimos citados en el texto:

CAPN10: *calpaína 10*; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HC: hipercolesterolemia; HTA: hipertensión arterial; HTG: hipertrigliceridemia; H-W: equilibrio de Hardy-Weinberg; IMC: índice de masa corporal; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; SNP: polimorfismo de nucleótido simple.

Al igual que otras enfermedades complejas, la tasa de prevalencia de DM2 depende del grupo étnico en estudio y también de los genes candidatos de esta enfermedad. Seclen et al.² realizaron estudios en población peruana sobre prevalencia de la DM2, que resultó ser mayor en la población urbana de la costa (7,6%) comparado con la población urbana de la sierra (1,3%). Los estudios en población peruana confirman lo observado en otras investigaciones, relacionando la prevalencia de DM2 y el componente genético de la población: 20% en mexicano-americanos, 15% en personas de origen africano y 11,9% en poblaciones de origen caucásico³.

Los estudios genéticos de asociación han permitido encontrar aproximadamente 21 genes candidatos de DM2⁴, si bien sólo tres o cuatro de ellos han presentado resultados reproducibles en diferentes poblaciones^{4,5}.

De los estudios llevados a cabo hasta la fecha, uno de los más interesantes fue realizado por Hanis⁶, quien encontró evidencias de ligamiento y, en consecuencia, la presencia de un gen de susceptibilidad en el cromosoma 2, que fue observado en población mexicana.

Posteriormente, Horikawa et al.⁷ delimitaron aún más la región y encontraron que, de los tres genes candidatos, sólo *calpaína 10* (*CAPN10*) presentó asociación entre las frecuencias haplotípicas de los polimorfismos de nucleótido simple (SNP) 19, 43 y 63 y la DM2 en un 20-30% de la población pima y mexicano-americana, y en un 3% en población finlandesa y alemana. Esto llevó a postular el *CAPN10* como un gen de susceptibilidad de DM2.

Se ha comprobado, a nivel celular, que *CAPN10* interviene en la regulación de varias funciones celulares, incluyendo señales reguladas por calcio, proliferación, diferenciación y apoptosis⁸, expresándose en los tejidos fetales y adultos⁹. Se conoce que una de las funciones más importantes del *CAPN10* es facilitar la translocación del transportador de glucosa 4 que responde a insulina (GLUT4), e interviene en la liberación de insulina actuando sobre la glucosa en tejidos periféricos. El gen *CAPN10* interviene en un proceso esencial para mantener la homeostasis de la glucosa¹⁰, corroborando su función y su relación con la etiología de la DM2.

Asimismo, otros antecedentes demuestran que los mexicano-americanos son más propensos a la obesidad, la DM2, las dislipidemias y otras complicaciones metabólicas³, y que esta población, al igual que la peruana, está caracterizada por un incremento de la adiposidad y la distribución centralizada de la grasa corporal².

Considerando la cercanía filogenética entre las poblaciones pima, mexicano-americana¹¹ y peruana, así como los antecedentes que relacionan la DM2 y los factores de riesgo, se postula al *CAPN10* como un gen de susceptibilidad de DM2 en la población peruana.

Por lo anteriormente expuesto, se propuso analizar 45 personas diabéticas y 58 familiares no diabéticos que presentaban factores de riesgo asociados a esta enfermedad. Además, se analizaron las 45 personas diabéticas frente a 123 individuos control sin antecedentes de DM2 u otro factor de riesgo.

Material y método

Población en estudio

Se obtuvo la participación de 45 diabéticos y 58 familiares no diabéticos con más de un familiar afectado y diagnosticado de DM2, provenientes del Hospital Arzobispo Loayza y el Hospital Edgardo Rebagliati Martins, además de 123 individuos control (personas sin relación de parentesco con los afectados y sus familiares y, a su vez, sin antecedentes familiares de DM2 u otros factores de riesgo). Los pacientes, familiares y controles llenaron una ficha de captación de datos y el consentimiento informado aprobado por los comités de ética de la Universidad de San Martín de Porres (USMP) y los respectivos hospitales. Los participantes en esta investigación fueron mayoritariamente mestizos (amerindios y caucásicos).

Al mismo tiempo, se analizaron el índice de masa corporal (IMC) (≥ 25 kg/m² según criterios de la OMS)¹², la obesidad abdominal (definida como un valor del perímetro abdominal >102

cm en el hombre y >88 cm en la mujer)³, la hipertensión arterial (HTA) (definida como presión arterial $\geq 140/90$ mmHg según criterios de la OMS)¹³, la hipercolesterolemia (HC) (definida como colesterol total >200 mg/dL) y la hipertrigliceridemia (HTG) (definida como triglicéridos >150 mg/dL)¹⁴.

Análisis molecular

A partir de una muestra de ADN, se realizó la amplificación de los SNP 19 (intrón 6), 43 (intrón 3) y 63 (intrón 13) del gen *CAPN10* utilizando los protocolos de amplificación descritos por Evans et al.¹⁵ y que fueron los siguientes:

SNP-19 (CAPN10-g.7920 indel 32bp). Se realizó la mezcla de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en un volumen de 10 μ L que contenía *buffer* de PCR 1X, 200 μ mol de cada dNTP, 1,5 mmol de MgCl₂, 5% de dimetilsulfóxido, 250 nmol de cada *primer*, 0,25 UI de AmpliTaq Gold® (Applied Biosystems) y 40 ng de ADN genómico. Las condiciones del protocolo de PCR fueron 94 °C durante 12 minutos, 35 ciclos de 94 °C durante 30 segundos, 60 °C durante 30 segundos y 72 °C durante 30 segundos, y 72 °C durante 10 minutos. Los productos de PCR se separaron en un gel de agarosa al 2%. El alelo 1 mostró dos repeticiones de una secuencia de 32 pb y el amplificado tenía un tamaño de 155 pb, y el alelo 2 presentó tres repeticiones que sumaban 187 pb.

SNP-43 (CAPN10-g.4852 G/A). Se realizó el protocolo de PCR en un volumen total de 10 μ L que contenía *buffer* de PCR 1X, 200 μ mol de cada dNTP, 1,5 mol de MgCl₂, 0,25 UI de AmpliTaq Gold® (Applied Biosystems) y 40 ng de ADN genómico. Las condiciones de PCR fueron 96 °C durante 12 minutos, 35 ciclos de 94 °C durante 30 segundos, 57 °C durante 30 segundos y 72 °C durante 30 segundos y 72 °C durante 10 minutos. Los productos de PCR fueron separados en un gel de agarosa al 2%. El alelo 1(G) fue de 134 pb y el alelo 2(A) de 152 pb.

SNP-63 (CAPN10-g.16378 C/T). Las condiciones de PCR fueron similares a las del SNP-19, excepto en que la temperatura de alineamiento fue de 62 °C. Los productos de PCR se digirieron con 2 UI de la enzima de restricción HhaI (NEB) en *buffer plus* NE4 1X y albúmina de suero bovino al 1X, a 37 °C durante 2 horas. Luego, estos productos de digestión fueron separados en gel de agarosa al 2%. El alelo 1(C) fue de 162 pb y el alelo 2(T) de 192 pb.

Este análisis fue obtenido en el Centro de Genética y Biología Molecular del Instituto de Investigación de la Facultad de Medicina Humana de la USMP.

Análisis estadístico

Se realizó la prueba de equilibrio de Hardy-Weinberg (H-W), validada con una ji al cuadrado (χ^2) de Pearson y de razón de verosimilitud, para determinar si las poblaciones eran genéticamente homogéneas en estos marcadores. Asimismo, se realizó el análisis de frecuencias alélicas y de regresión logística condicional

Tabla 1. Equilibrio de Hardy-Weinberg (H-W) en familiares no diabéticos, utilizando los polimorfismos de nucleótido simple (SNP) 19, 43 y 63 del gen *calpaína 10* (*CAPN10*)

SNP	H-W (χ^2 de Pearson)	H-W (χ^2 razón de verosimilitud)
SNP19 (n= 58)	3,050 (p= 0,08) ^a	3,050 (p= 0,08) ^a
SNP43 (n= 58)	21,941 (p= 0,00)	21,971 (p= 0,00)
SNP63 (n= 58)	32,775 (p= 0,00)	32,836 (p= 0,00)

^ap >0,05 (equilibrio de H-W). n: número de individuos.

entre los diabéticos y sus familiares, y entre los diabéticos y los controles. En ambos casos se llevó a cabo con el programa STATA 8.0 (StataCorp., 2003).

Resultados

Las tablas 1 y 2 presentan los resultados de la prueba de equilibrio de Hardy-Weinberg (H-W) en los individuos diabéticos y no diabéticos (familiares de primer grado del individuo afectado) para los SNP 19, 43 y 63, observándose que solamente el SNP19 se encontraba en equilibrio H-W tanto en los individuos diabéticos como en los familiares no diabéticos. Estos resultados permitieron demostrar que los diabéticos y sus familiares eran genéticamente homogéneos para el SNP19, y se continuó con los posteriores análisis sólo para este SNP.

La tabla 3 presenta la frecuencia alélica del SNP19 en individuos diabéticos frente a familiares no diabéticos, y en diabéticos frente a controles. Al comparar las frecuencias alélicas de los diabéticos frente a las de los familiares no diabéticos, se demostró una diferencia estadísticamente significativa en el alelo 2 (p= 0,028), pero no en el alelo 1. Además, se observa que el análisis de frecuencias alélicas de diabéticos frente a controles presenta una diferencia estadísticamente significativa en el alelo 1 (p= 0,013) y en el alelo 2 (p= 0,001). Esto indicaría que el SNP19 del *CAPN10* estaría asociado a DM2 y que el problema observado en el alelo 1 al comparar diabéticos frente a familiares no diabéticos se debería al tamaño de la muestra; esto fue corroborado al comparar con el grupo control poblacional.

Posteriormente se realizó el análisis de regresión logística entre 45 individuos diabéticos y 58 familiares no diabéticos, observándose una asociación entre el SNP19 y la DM2 ($\chi^2= 8,31$; p= 0,01). Además, se comparó a los 45 diabéticos con los 123 individuos control, analizándose la población control peruana con la prueba de equilibrio de H-W para el SNP19 ($\chi^2= 1,176$; p= 0,758; $\chi^2= 1,545$; p= 0,672). Los resultados de homogeneidad genética del SNP19 permitieron continuar con el análisis de regresión logística, observándose la asociación significativa entre el SNP19 y la DM2 ($\chi^2= 17,99$; p= 0,001).

La tabla 4 presenta la asociación del SNP19 con los factores de riesgo asociados a DM2. El análisis de regresión logística permitió analizar el SNP19 asociado a obesidad, HTG, HTA e HC, encontrándose una asociación del IMC ($\chi^2= 6,46$; p= 0,03), la HTG ($\chi^2= 7,70$; p= 0,02) y la HC ($\chi^2= 6,82$; p= 0,03) con el SNP19.

Tabla 2. Equilibrio de Hardy-Weinberg (H-W) en diabéticos, utilizando los polimorfismos de nucleótido simple (SNP) 19, 43 y 63 del gen *calpaína 10* (*CAPN10*)

Microsatélite	H-W (χ^2 de Pearson)	H-W (χ^2 razón de verosimilitud)
SNP19 (n= 45)	0,556 (p= 0,456) ^a	0,575 (p= 0,448) ^b
SNP43 (n= 45)	19,281 (p= 0,000)	19,517 (p= 0,000)
SNP63 (n= 45)	58,203 (p= 0,000)	56,989 (p= 0,000)

^ap >0,05 (equilibrio de H-W). n: número de individuos.

Discusión

Se considera importante la prueba de H-W porque permite realizar una adecuada estratificación de la población¹⁶ y determinar si ésta es genéticamente homogénea. Los resultados del H-W del SNP19 permitieron continuar con los estudios de asociación entre este marcador y la DM2.

Un aporte de esta investigación ha sido determinar que el SNP19 está asociado a la DM2 en la población peruana (un hecho observado tanto para el alelo 1 como para el alelo 2), indicando que este marcador intrónico se encuentra en el gen *CAPN10*, el cual está asociado a la enfermedad pero que ninguno de los dos alelos puede ser discriminado como alelo de susceptibilidad o de protección (tabla 3). Publicaciones recientes señalan que las frecuencias alélicas de los SNP pueden variar drásticamente entre diferentes grupos étnicos. Spielman et al.¹⁷ sostienen que la expresión de genes individuales varía en diferentes grupos étnicos y que el cambio en la frecuencia de estos genes modificaría la expresión génica de los mismos. Incluso, se ha estimado que altos niveles del índice de fijación (F_{ST}) están relacionados con una mejor adaptación y conservación de este marcador, y bajos niveles de F_{ST} con una selección neutral o negativa. En consecuencia, los SNP mejor adaptados se encuentran más frecuentemente en regiones codificantes que en no codificantes¹⁸. Es probable que altos valores de F_{ST} tengan una selección positiva y una mayor conservación de las frecuencias alélicas de un marcador molecular asociado a una enfermedad, y que las variaciones de estas frecuencias se relacionen con la prevalencia o la progresión de la enfermedad. En cambio, el marcador SNP19, al encontrarse en una región intrónica (no codificante), tendría una presión de selección neutral o negativa en la población peruana y, a su vez, esto podría explicar que no se observen diferencias entre los alelos 1 y 2 de este marcador.

El análisis de regresión logística presenta la asociación entre la DM2 y el SNP19 en población peruana (tabla 4). Antecedentes similares han sido observados entre este marcador y la DM2 en población mexicano-americana⁶. Otros autores, en cambio, han encontrado asociación entre el SNP43 y la DM2 en población europea¹⁹, y del SNP44 en población turca²⁰. Sin embargo, los SNP 19, 43, 44 y 63 no estarían asociados a esta enfermedad en población finlandesa²¹. Estos resultados aparentemente contradictorios se relacionan con el origen étnico de las poblaciones estudiadas,

Tabla 3. Análisis de frecuencias alélicas del SNP19 en diabéticos, familiares no diabéticos y controles de la población peruana

SNP19	Individuos diabéticos (n= 45)	Familiares no diabéticos (n= 58)	Controles (n= 123)	Valor de p (DM2 frente a familiares)	Valor de p (DM2 frente a controles)
Alelo 1	62 (68,8%)	69 (59,5%)	107 (43,5%)	0,54	0,013 ^a
Alelo 2	28 (31,1%)	47 (40,5%)	139 (56,5%)	0,028 ^a	0,001 ^a

^ap <0,05 (significativo).

Tabla 4. Asociación entre SNP19 del gen *calpaína 10* (*CAPN10*) y factores de riesgo en pacientes diabéticos (n= 45) y familiares no diabéticos (n= 58)

DM2	IMC	HTG	HTA	HC
$\chi^2= 8,31; p= 0,01$	6,46	7,70	5,58	6,82
	p= 0,03	p= 0,02	p= 0,06	p= 0,03

p <0,05 (significativo).
HC: hipercolesterolemia; HTA: hipertensión arterial; HTG: hipertrigliceridemia; IMC: índice de masa corporal.

el tamaño de la muestra y la posición del marcador en el gen a estudiar¹⁸.

Otros investigadores han relacionado el gen *CAPN10* con la función microvascular²², el metabolismo de los adipocitos, la función del adrenorreceptor beta y la liberación de glucosa^{23,24}. En algunas poblaciones, los SNP 43 y 44 están asociados a obesidad y a obesidad abdominal en diabéticos²⁵, pero en otras poblaciones no²⁶. Asimismo, el genotipo 1/1 del SNP19 estaría asociado a una disminución de la actividad lipolítica, y el genotipo 2/2 a un IMC elevado²⁷. Estos antecedentes sustentan la asociación de los SNP dependiendo del origen étnico de la población. Esto indicaría que no todos los SNP localizados en *CAPN10* estarían asociados a la DM2, y que para algunas poblaciones este gen sería importante en la etiología de la enfermedad y para otras no^{7,26}. Los resultados (recogidos en la tabla 4) que asocian el IMC y la HC al SNP19 se sustentan en lo observado en población japonesa, pero la asociación del SNP19 con la HTA no ha sido demostrada en otra población; por tanto, sería necesario realizar un análisis con una mayor población para confirmar estos resultados.

Los antecedentes anteriormente expuestos relacionan el gen *CAPN10* con la DM2 y el IMC, la HTA y la HC; esto, a su vez, indica que este gen es compartido en vías metabólicas comunes que involucran a estas enfermedades.

En resumen, el SNP19 estaría asociado a la DM2 y a los factores de riesgo IMC, HTA y HC en población diabética peruana. Estos resultados se explicarían por el origen multifactorial de esta enfermedad y por las diferencias genéticas entre los grupos étnicos. La asociación observada en distintas poblaciones y en la peruana sustentaría la idea del *CAPN10* como un gen candidato de DM2^{4,5,28}. Es probable que las variaciones en los intrones de *CAPN10* (que modifican la expresión del ARNm en el músculo esquelético²⁹) sustentan la idea de una variación similar del SNP19 asociando así esta variación con la expresión diferencial del *CAPN10* en los pacientes diabéticos estudiados.

Agradecimientos

Este proyecto ha sido financiado por la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres y el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONCYTEC), PROCYT-N.º 155 (2006-2007). ■

Declaración de potenciales conflictos de intereses

M. Paredes, F. Lizaraso, R. Lissón, E. Giovanna Rodríguez, J. Calderón y J. Huapaya declaran que no existen conflictos de intereses en relación con el contenido del presente artículo.

Bibliografía

- Cowie CC, Rust KF, Ford ES, Eberhardt MS, Byrd-Holt DD, Li C, et al. Full accounting of diabetes and pre-diabetes in the US population in 1988-1994 and 2005-2006. *Diabetes Care*. 2009;32:287-94.
- Seclen S, Leey J, Villena A, Herrera B, Menacho J, Carrasco A, et al. Prevalencia de diabetes, hipertensión arterial, hipercolesterolemia y obesidad como factor de riesgo coronario y cerebrovascular en población adulta de la costa, sierra y selva del Perú. Informe del Premio Roussel. Lima (Perú), 1997; 32.
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: finding from the third national Health and Nutrition examination survey. *JAMA*. 2002;287:356-9.
- Florez JC. The genetics of type 2 diabetes: a realistic appraisal in 2008. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:4633-42.
- Qi L, Hu FB, Hu G. Genes, environment, and interactions in prevention of type 2 diabetes: a focus on physical activity and lifestyle changes. *Curr Mol Med*. 2008;8:519-32.
- Hanis CL. A genome-wide search for human non insulin dependent (type 2) diabetes genes reveals a major susceptibility locus on chromosome 2. *Nat Genet*. 1996;13:161-6.
- Horikawa Y, Oda N, Cox NJ, Li X, Orho-Melander M, Hara M, et al. Genetic variation in the gene encoding calpain-10 is associated with type 2 diabetes. *Nat Genet*. 2000;26:163-75.
- Suzuki K, Hata S, Kawabata Y, Sorimachi H. Structure, activation, and biology of calpain. *Diabetes*. 2004;53 Suppl 1:12-8.
- Paul DS, Harmon AW, Winston CP, Patel YM. Calpain facilitates GLUT4 vesicle translocation during insulin-stimulated glucose uptake in adipocytes. *Biochem J*. 2003;376(Pt 3):625-32.
- Brown AE, Yeaman SJ, Walker M. Target suppression of calpain-10 expression impairs insulin-stimulated glucose uptake in cultured primary human skeletal muscle cells. *Mol Genet Metab*. 2007;91:318-24.
- Fullerton SM, Bartoszewicz A, Ybazeta G, Horikawa Y, Bell GI, Kidd KK, et al. Geographic and haplotype structure of candidate type 2 diabetes susceptibility variants at the calpain-10 locus. *Am J Hum Genet*. 2002;70:1096-106.
- WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet*. 2004;363:157-63.
- Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens*. 1999;17:151-83.
- Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). National Cholesterol Education Program. Executive Summary of the third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA*. 2001;285:2486-97.

15. Evans JC, Frayling TM, Cassell PG, Saker PJ, Hitman GA, Walker M, et al. Studies of association between the gene for Calpain-10 and type 2 diabetes in the United Kingdom. *Am J Hum Genet.* 2001;69:544-52.
16. Cooper DN, Nussbaum RL, Krawczak M. Proposes guidelines for papers describing DNA polymorphism-disease associations. *Hum Genet.* 2002;110:207-8.
17. Spielman RS, Bastone LA, Burdick JT, Morley M, Ewens WJ, Cheung VG. Common genetics variants account for differences in gene expression among ethnic groups. *Nat Genet.* 2007;39:226-31.
18. Mattei J, Parnell LD, Lai CQ, Garcia-Bailo B, Adiconis X, Shen J, et al. Disparities in allele frequencies and population differentiation for 101 disease-associated single nucleotide polymorphisms between Puerto Ricans and non-Hispanic whites. *BMC Genet.* 2009;10:45.
19. Tsuchiya T, Schwarz PE, Bosque-Plata LD, Geoffrey Hayes M, Dina C, Froguel P, et al. Association of the calpain 10 gene with type 2 diabetes in Europeans: results of pooled and meta-analyses. *Mol Genet Metab.* 2006;89:174-84.
20. Demirci H, Yurtcu E, Ergun MA, Yazisi AC, Karasu C, Yetkin I. Calpain 10 SNP44 gene polymorphism affects susceptibility to type 2 diabetes mellitus and diabetic-related conditions. *Genet Test.* 2008;12:305-9.
21. Fingerlin TE, Erdos MR, Watanabe RM, Wiles KR, Stringham HM, Mohlke KL, et al. Variation in three single nucleotide polymorphisms in the calpain-10 gene not associated with type 2 diabetes in a large Finnish cohort. *Diabetes.* 2002;51:1644-8.
22. Shore AC, Evans JC, Frayling TM, Clark PM, Lee BC, Horikawa Y, et al. Association of calpain 10 gene with microvascular function. *Diabetologia.* 2002;45:899-904.
23. Hoffstedt J, Naslund E, Arner P. Calpain-10 gene polymorphism is associated with reduced beta(3)-adrenoreceptor function in human fat cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:3362-7.
24. Hoffstedt J, Rydén M, Löfgren P, Orho-Melander M, Groop L, Arner P. Polymorphism in the calpain-10 gene influences glucose metabolism in human fat cells. *Diabetologia.* 2002;45:276-82.
25. Pihlajamäki J, Salmenniemi U, Vääntinen M, Ruotsalainen E, Kuusisto J, Vauhkonen I, et al. Common polymorphism of calpain-10 are associated with abdominal obesity in subjects at high risk of type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2006;49:1560-6.
26. Hinney A, Antwerpen B, Geller F, Schäfer H, Siegfried W, Goldschmidt H, et al. No evidence for involvement of calpain-10 gene "high risk" haplotype combination for non-insulin-dependent diabetes mellitus in early onset obesity. *Mol Genet Metab.* 2002;76:152-6.
27. Shima Y, Nakanishi K, Odawara M, Kobayashi T, Ohta H. Association of the SNP19 genotype 22 in the calpain-10 gene with elevated body mass index and hemoglobin A1c levels in Japanese. *Clin Chim Acta.* 2003;336:89-96.
28. Hayes MG, Del Bosque-Plata L, Tsuchiya T, Hanis CL, Bell GI, Cox NJ. Patterns of linkage disequilibrium in the type 2 diabetes gene calpain-10. *Diabetes.* 2005;54:3573-6.
29. Carlsson E, Poulsen P, Storgaard H, Almgren P, Ling C, Jensen CB, et al. Genetic and nongenetic regulation of CAPN10 mRNA expression in skeletal muscle. *Diabetes.* 2005;54:3015-20.

Nota clínica

Insulinización intensiva de choque en el debut de la diabetes mellitus tipo 2, seguida de tratamiento oral posterior

Intensive insulinization at the beginning of type 2 diabetes mellitus followed by subsequent oral treatment

L.E. López Cortés¹, C. Morales Portillo², J. Sojo Dorado¹, J. Olmo Montes¹, I. Fernández Peña²

¹UGC Medicina Interna. ²Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

Resumen

Paciente varón de 32 años, fumador y con un estilo de vida sedentario, que fue remitido a nuestro hospital de día de diabetes, desde atención primaria, por una glucemia al azar superior a 300 mg/dL, para estudio y seguimiento posterior. Se diagnosticó debut de diabetes mellitus tipo 2, obesidad de grado 1, dislipemia, hipertensión arterial y síndrome metabólico. Se realizó consejo de tipo dietético, antitabáquico y acerca de aspectos relacionados con el estilo de vida; se inició insulinización intensiva de choque con pauta en bolo basal, tratamiento de la hipertensión arterial y prevención primaria de episodios cardiovasculares. La introducción escalonada posterior del tratamiento con anti diabéticos orales (metformina y repaglinida) permitió afianzar los resultados obtenidos y poder retirar el tratamiento insulínico. Destaca en este caso la utilización de una terapia insulínica intensiva en el debut de la diabetes mellitus tipo 2 —en concordancia con los resultados de estudios publicados en los últimos años— con el objetivo de mejorar la función de las células beta y quizá conseguir mantener su función de forma prolongada.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2, insulina, debut, tratamiento oral.

Abstract

A 32-year-old male patient, smoker and with a sedentary lifestyle, was referred to our Diabetes-Day-Care Center from Primary Care due to a random blood sugar level greater than 300 mg/dl for evaluation and subsequent follow-up. An onset of type 2 diabetes mellitus, grade 1 obesity, dyslipidemia, arterial hypertension and metabolic syndrome were diagnosed. In addition to nutritional counselling, advice regarding tobacco cessation and certain lifestyle-related aspects, intensive insulinization was initiated based on a basal-bolus approach, along with antihypertensive treatment and primary prevention of cardiovascular events. The subsequent, gradual introduction of oral antidiabetic drugs (metformin and repaglinide) allowed us to sustain good glycemic results and withdraw insulin treatment. Noteworthy in this case is the use, in accordance with in recent years published study results, of an intensive insulin therapy at the onset of type 2 diabetes mellitus aiming at improving beta-cell function and possibly achieving prolonged maintenance of their function.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, insulin, debut, oral treatment.

Caso clínico

Varón de 32 años sin hábitos tóxicos conocidos. Obesidad de grado 1. Gota en tratamiento con alopurinol (100 mg). Fumador activo de 10 paquetes/año. Estilo de vida sedentario. Como antecedente familiar de interés presentaba una herencia diabética tipo 2 por parte materna. El paciente consultó en atención primaria por aftas bucales, pérdida de más de 15 kg de peso (haciendo dieta), poliuria y polidipsia. Su médico de atención primaria le había objetivado una glucemia al azar superior a 300 mg/dL, motivo por el que remitió al paciente a nuestra consulta del hospital de día de diabetes (HDD) para estudio y seguimiento posterior.

Exploración física: peso 102 kg, altura 182 cm (IMC 30,79 kg/m²), perímetro de cintura 105 cm; presión arterial 143/75 mmHg. Ex-

ploración cardiopulmonar, abdominal y de miembros sin hallazgos patológicos. En la palpación no se apreció bocio.

Se solicitó hemograma, perfil bioquímico de factores de riesgo cardiovascular, examen básico de orina y estudio de función tiroidea. Los datos fueron los siguientes: HbA_{1c} capilar 14,3%; glucemia basal 294 mg/dL; ácido úrico sérico 7,1 mg/dL; c-HDL 33 mg/dL; c-LDL 124 mg/dL; c-VLDL 27 mg/dL; cociente colesterol total/HDL 5,58. Resto de parámetros bioquímicos dentro de la normalidad. Microalbuminuria ausente. Hemograma y función tiroidea sin alteraciones. También se solicitó cuantificación de insulina y péptido C, además de determinaciones de autoinmunidad, con los siguientes resultados: anticuerpos (Ac) anti-GAD65, Ac anti-IA2, Ac antiinsulina y péptido C en rangos de normalidad. La retinografía digital no mostró alteraciones.

Diagnóstico

De acuerdo con la clínica presentada por el paciente y las determinaciones analíticas llevadas a cabo, realizamos los siguientes diagnósticos: debut de diabetes mellitus tipo 2, obesidad de gra-

Fecha de recepción: 14 de febrero de 2010
Fecha de aceptación: 12 de abril de 2010

Correspondencia:

L.E. López Cortés. Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen Macarena. Dr. Fedriani, 3, 7-8.ª planta. 41009 Sevilla. Correo electrónico: luiselopezcortes@gmail.com

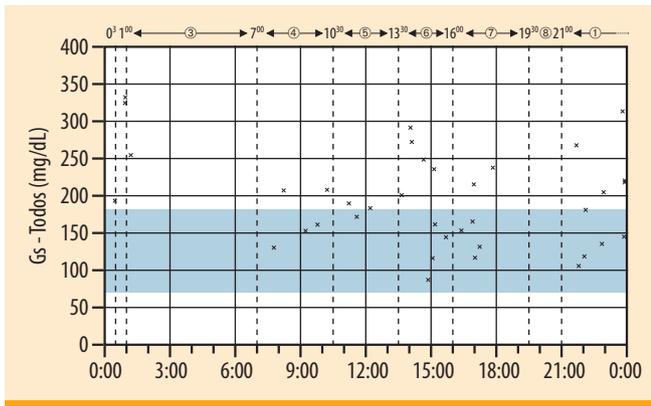


Figura 1. Representación gráfica de los valores glucémicos del paciente durante 24 horas en la primera visita

do 1, dislipemia, hipertensión arterial no conocida y síndrome metabólico.

Evolución

En la primera visita a las consultas del HDD se aconsejó al paciente realizar dieta diabética, ejercicio físico de forma regular y deshabituación tabáquica. Además, se inició tratamiento con 18 UI de insulina glargina al acostarse, insulina aspártica ajustada a pauta según glucemia en el desayuno, el almuerzo y la cena, ácido acetilsalicílico (100 mg), olmesartán (20 mg) y simvastatina (20 mg).

Citamos de nuevo al paciente 5 días después para comprobar su adaptación al tratamiento, descartar posibles efectos adversos o intolerancia y realizar modificaciones en función de los controles glucémicos obtenidos. Describimos una muestra de estos últimos: antes del desayuno (AD) 180-200 mg/dL, después del desayuno (DD) 210-270 mg/dL, antes del almuerzo (AA) 145-250 mg/dL, después del almuerzo (DA) 160-237 mg/dL, antes de la cena (AC) 180-267 mg/dL y después de la cena (DC) 243-312 mg/dL (figura 1). Se ajustó la pauta insulínica: 22 UI de insulina glargina por la noche, 6 UI de insulina aspártica en el desayuno, el almuerzo y la cena (con ajuste en función de la pauta correctora), y metformina 850 en dosis ascendente cada 8 horas. Fue necesario citar al paciente en dos ocasiones más para llevar a cabo el ajuste de las pautas insulínicas en bolo basales y confirmar la buena tolerancia al tratamiento con metformina. Un mes después de la primera visita, procedimos a sustituir el tratamiento con insulina de acción rápida por repaglinida 1 mg cada 8 horas, con la intención de iniciar la progresiva retirada del tratamiento insulínico en pauta bolo basal. Aproximadamente a los 2 meses del debut diabético, en vista de los buenos controles glucémicos que aportaba el paciente, decidimos retirar el tratamiento insulínico totalmente, continuando sólo con los antidiabéticos orales (metformina más repaglinida), manteniendo los resultados obtenidos. El paciente fue dado de alta del HDD 3 meses después, tras reafirmar el buen control de las cifras glucémicas (figura 2) y el resto de los parámetros de riesgo cardiovascular: hemoglobina glicada 5,9%, glucemia basal 88 mg/dL,

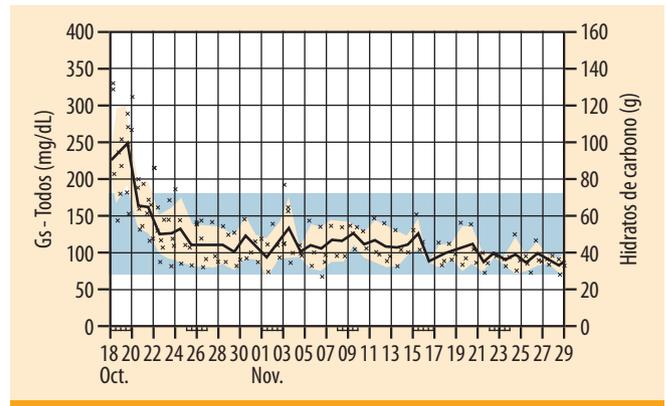


Figura 2. Evolución de la media de los valores glucémicos en los dos primeros meses de tratamiento intensivo

c-HDL 42 mg/dL, c-LDL 83 mg/dL, c-VLDL 26 mg/dL y cociente colesterol total/HDL 3,95. Para asegurar un seguimiento apropiado del paciente, le citamos en consultas externas de nuestra unidad de endocrinología.

Discusión

El interés del caso clínico presentado radica fundamentalmente en dos aspectos. El primero de ellos está en relación con la relativa dificultad que supone clasificar algunos casos de debut de diabetes mellitus en la práctica clínica diaria. Nos referimos a estos casos no poco frecuentes en que el paciente debuta sin ceptoacidosis, a una edad limítrofe entre la característica de debut de cada tipo y con un índice de masa corporal moderadamente elevado, datos que podrían plantear dudas a la hora de clasificar el debut diabético. No hay que olvidar que se han descrito diabetes mellitus tipo 1 de debut hasta en la octava década de la vida, correspondiendo estos casos a formas autoinmunitarias de lenta evolución (hasta un 15% de las DM tipo 1 diagnosticadas en mayores de 35 años). Es en este escenario donde entra en juego la determinación de autoanticuerpos (antiinsulina, anti-células insulares u otros, como los anti-GAD65 o los anti-IA2), ya que éstos están presentes en el 85-90% de los pacientes con DM1. En última instancia, puede resultar esencial conocer los niveles séricos de insulina y péptido C, para concluir ante qué tipo de diabetes nos encontramos, como es nuestro caso¹⁻³.

El segundo –y quizás aún más interesante aspecto por su novedad y trascendencia– es la utilización de una terapia insulínica en el debut de una diabetes mellitus tipo 2, con el objetivo de mejorar la función de las células beta y quizá conseguir preservar su función de forma prolongada, con lo cual sean suficientes las medidas dietéticas y la realización de ejercicio de forma regular para mantener las cifras glucémicas^{1,2}. La probabilidad de que ocurra esto último parece ser inversamente proporcional al tiempo de evolución de la diabetes, al índice de masa corporal del paciente y a los valores glucémicos basales. Esta nueva tendencia en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y su eficacia se han visto reflejadas en numerosos estudios⁴⁻⁹, entre los que se encuentra uno realizado con 382 pacientes *naive* de entre 25 y 70 años con

diabetes mellitus tipo 2 de debut, confirmándose que la utilización de pautas insulínicas cortas (ya sea basadas en multiinyecciones, ya con bomba de insulina) como primer escalón terapéutico frente al tratamiento convencional con antidiabéticos orales no sólo facilita conseguir los objetivos glucémicos en un menor tiempo, sino que además puede restaurar parcialmente la secreción insulínica por parte de las células beta de forma mantenida en el tiempo⁴. Parece ser que la hiperglucemia mantenida en el tiempo es la responsable de la toxicidad generada sobre las células beta y, por tanto, la causante de la progresiva disminución en su función secretora. Es por ello que la pronta recuperación y el posterior mantenimiento de dichos valores glucémicos en el rango de objetivo permiten alargar la vida útil de dichas células y, por tanto, retrasar su agotamiento⁴.

No nos cansaremos de resaltar la enorme trascendencia de llevar a cabo un tratamiento integral en el paciente diabético, debido al alto riesgo cardiovascular que conlleva dicha patología en sí misma y a la alta comorbilidad de la que se acompaña. Como reflejan los resultados del estudio Steno-2, la utilización de tratamientos intensivos que incluyan un fármaco antagonista de los receptores de angiotensina II, ácido acetilsalicílico y un hipolipemiante puede reducir de forma significativa la aparición de episodios cardiovasculares y la mortalidad global secundaria a causa cardiovascular (hasta en un 25% en pacientes con DM tipo 2)^{10,11}. Este tratamiento integral al que nos referimos no sólo debe ser farmacológico, sino que debe incluir, además, medidas dietéticas, realización de ejercicio físico diario y la consecuente pérdida de peso, que facilitará en gran medida alcanzar los objetivos glucémicos propuestos. ■

Declaración de potenciales conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses en relación con el contenido del presente artículo.

Bibliografía

1. Canadian Diabetes Association 2008 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Canadian J Diabetes*. 2008;32 Suppl 1:S1-201.
2. Standards of Medical Care in Diabetes 2010. *Diabetes Care*. 2010;33:S11-100.
3. García Fernández E, Requejo Salinas H, González Fuentes R, Torres Macho J. Diabetes mellitus. En: *Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica*, 6th ed. Madrid: 2007.
4. Wajchenberg BL. β -cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocr Rev*. 2007;28:187-218.
5. Ilkova H, Glaser B, Tunckale A, Bagriadk N, Cerasi E. Induction of long-term glycaemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients by transient intensive insulin treatment. *Diabetes Care*. 1997;20:1353-6.
6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-53.
7. Sánchez Malo C, Mantilla Morató T. Insulinización progresiva en la diabetes tipo 2. *Av Diabetol*. 2009;25:497-500.
8. Jianping W, Yanbing L, Wen X, Lixin S, Qiao Z, Dalong Z, et al. Effect of intensive insulin therapy on [beta]-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet*. 2008;371:1753-60.
9. Seguí Díaz M, Goñi Iriarte MJ. Diabetes tipo 2 e intolerancia a la metformina. *Av Diabetol*. 2009;25:44-52.
10. Gæde P, Lund-Andersen H, Parving H, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:580-91.
11. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, 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.

Caso clínico comentado por expertos

Diabetes tipo 2 y neuropatía invalidante

Type 2 diabetes and invalidating neuropathy

Anamnesis

Hombr e de 68 años que acude a la consulta de endocrinología, enviado por su médico de atención primaria, por presentar molestias invalidantes en los miembros inferiores, con sensación urente en las plantas, que le impiden dormir y caminar de manera normal.

Como antecedentes personales destacan hipertensión (HTA), hiperuricemia, hipercolesterolemia y diabetes tipo 2 desde hace aproximadamente 10 años. Ha presentado también varios episodios de cólicos nefríticos y una intervención quirúrgica del túnel carpiiano derecho. Sigue tratamiento con metformina (1.700 mg/día), glimepirida (4 mg/día), simvastatina (40 mg), trandolapril (2 mg/día), verapamilo (180 mg/día) e indapamida (1,5 mg/día). Lleva 3 años sin fumar y sólo bebe vino con las comidas. Está jubilado y nunca ha practicado deporte.

Entre los antecedentes familiares señala el fallecimiento de su padre a los 62 años por motivos cardiacos, y la HTA y obesidad de su madre. Desconoce la causa de los fallecimientos de sus abuelos, aunque sabe que a su abuelo paterno «le cortaron una pierna». Tiene un hermano que ha padecido varios cólicos nefríticos y presenta también HTA y diabetes. No se realiza controles glucémicos.

La exploración física actual revela un morfotipo normal, con peso de 87 kg, talla de 168 cm, presión arterial de 143/92 mmHg y perímetro de cintura de 108 cm. Presenta una facies enrojecida. No se palpa bocio ni adenopatías. La auscultación cardiopulmonar es normal. Abdomen prominente, sin visceromegalias. Presenta varices en ambos miembros inferiores, con existencia de lagos venosos, edemas foveolares discretos, piel seca e hiperqueratosis plantar. Se palpan pulsos periféricos muy débiles, y al aplicársele la escala de cribado de neuropatía de Michigan (Michigan Neuropathy Screening Instrument) se obtiene una puntuación de 7 en el pie derecho y de 5 en el izquierdo.

En la analítica destacan: potasio 5,9 mEq/L; glucemia basal 218 mg/dL; HbA_{1c} 9,7%; ácido úrico 9,4 mg/dL; colesterol total 225 mg/dL; triglicéridos 210 mg/dL, y colesterol HDL 38 mg/dL. En el sistemático de orina se observa la presencia de cristales de oxalato cálcico y de ácido úrico. Además, destaca la existencia de microalbuminuria de 240 µg/min. El resto de parámetros, como el hemograma, la coagulación, la función renal y hepática, el calcio y el fósforo, se encuentran dentro de los límites de la normalidad.

Respuesta del Dr. Domingo Ly Pen

¿Qué otras pruebas diagnósticas estarían indicadas en el paciente que nos ocupa?

Sería conveniente disponer de tres exploraciones complementarias asequibles en atención primaria:

- **Fondo de ojo.** Esta exploración objetiva el estado vascular del paciente. En caso de no poder hacerla personalmente, derivar a oftalmología o remitir para retinografía.
- **Electrocardiograma.** Para poder valorar, entre otros aspectos, si existe hipertrofia ventricular izquierda (tiene buena especificidad, pero mala sensibilidad).

- **Índice tobillo-brazo.** Es la prueba objetiva más efectiva y sencilla para documentar enfermedad arterial periférica en miembros inferiores¹. Es un marcador de la existencia de enfermedad arteriosclerótica en otros territorios vasculares.

Menos prioritario sería solicitar:

- **Electromiograma.** Nuestro paciente padece una polineuropatía diabética. No obstante, convendría descartar que no padezca además un síndrome del túnel tarsiano. Esta neuropatía por compresión es poco conocida, y se asocia al síndrome del tú-

Fecha de recepción: 12 de marzo de 2010
Fecha de aceptación: 26 de marzo de 2010

Correspondencia:

D. Ly Pen. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Centro de Salud Gandhi. Área 4, IMSALUD. Gandhi, 30. 28017 Madrid.
Correo electrónico: domingoly@gmail.com

Lista de acrónimos citados en el texto:

ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; DM: diabetes mellitus; DPP-4: dipeptidilpeptidasa 4; ESC: Sociedad Europea de Cardiología; ESH: Sociedad Europea de Hipertensión; GLP-1: *glucagon-like peptide 1* (péptido 1 similar al glucagón); HbA_{1c}: hemoglobina glicosilada; HI K: hiperpotasemia; HLP: hiperlipemia; HTA: hipertensión arterial; IDF: Federación Internacional de Diabetes; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; MNSI: Michigan Neuropathy Screening Instrument (escala de cribado de neuropatía de Michigan); PA: presión arterial.

nel carpiano². La importancia de su diagnóstico radica en que es curable mediante descompresión quirúrgica.

¿Qué modificaciones haría usted en el estilo de vida y en el tratamiento farmacológico de este paciente?

Es absolutamente primordial individualizar los objetivos en cada paciente y situación clínica (tabla 1).

Modificaciones en el estilo de vida

Tratamiento dietético

Se debe explicar detenidamente al paciente la imperiosa necesidad de seguir una dieta hipocalórica (debería perder más de 15 kg). Inicialmente, sería un objetivo realista marcarse como meta una pérdida de 8-9 kg. La cantidad de grasa saturada debe suponer menos del 7% del total de calorías, evitando en lo posible las grasas *trans*³. Deberá también evitar alimentos ricos en potasio (dátiles, plátanos, aguacates, legumbres, nueces, setas, patatas, etc.), por la hiperpotasemia (Hi K) que presenta³. Limitar la ingestión de vino en las comidas a medio vaso de buen vino tinto, pues aunque nuestro paciente padece hiperuricemia no ha presentado nunca gota.

Ejercicio físico

Hay que concienciar al paciente de los beneficios de pasear diariamente. Aunque la pauta debe individualizarse según las características de cada paciente, se recomienda a todos realizar 150 minutos semanales de ejercicio físico aeróbico de moderado a intenso, y ejercicios de resistencia tres veces por semana³. En los pacientes con neuropatía periférica grave no se deben recomendar ejercicios en los que se cargue peso, por la predisposición a lesiones dérmicas en los pies. Caminar no predispone a dichas lesiones³.

Refuerzo positivo para que continúe sin fumar

Se evita así un importantísimo factor de riesgo cardiovascular.

Modificaciones en el tratamiento farmacológico

En primer lugar debemos asegurarnos de que realmente toma la medicación que se le prescribe. Podemos hacernos una idea comprobando si viene a recoger periódicamente las recetas. Suponiendo que realmente tome la medicación, no está siendo eficaz: tanto la hipertensión arterial (HTA) como la diabetes mellitus (DM) y la hiperlipemia (HLP) están mal controladas. El paciente padece un síndrome metabólico, pues cumple todos los criterios propuestos por la Federación Internacional de Diabetes (IDF)⁴.

Es fundamental estratificar su grado de riesgo cardiovascular. Según las guías de la ESH-ESC (Sociedad Europea de Hipertensión-Sociedad Europea de Cardiología) 2007⁵, nuestro paciente, con una albuminuria de 240 µg/min (360 mg/24 h), padece una nefropatía establecida con un riesgo añadido muy alto de presentar un episodio cardiovascular (mortal o no) a los 10 años⁵. Esto quiere decir que debemos ser especialmente exigentes en el tratamiento de todos y cada uno de los factores de riesgo.

Tabla 1. Objetivos de control del paciente

- Control de la PA <130/80 mmHg⁵
- Control de la HbA_{1c} <7%³
- Control del colesterol LDL <100 mg/dL⁵
- Control del peso; intentar³ IMC <25 kg/m²

Hipertensión arterial

Para el control de su HTA el objetivo sería mantener cifras <130/80 mmHg; por lo tanto, su presión arterial (PA) está mal controlada. Podría mantenerse su anterior medicación (trandolapril 2 mg/día, verapamilo 180 mg/día e indapamida 1,5 mg/día), pero añadiría fármacos antihipertensivos de otros grupos terapéuticos, según eficacia y tolerancia: alfabloqueadores (doxazosina), betabloqueadores (carvedilol o nebivolol), inhibidores directos de la renina (aliskiren) o antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II), no para aumentar el efecto hipotensor, sino para disminuir la proteinuria⁵.

Control glucémico

El paciente tiene una HbA_{1c} de 9,7% (media de glucemia plasmática en los últimos 3 meses de aproximadamente 230 mg/dL). El objetivo terapéutico sería una HbA_{1c} <7%³. Para el tratamiento de su DM deberíamos mantener el tratamiento con metformina, pudiendo continuar con glimepirida y añadir o sustituirla por gli-tazonas, glinidas o inhibidores de la DPP-4 (dipeptidilpeptidasa 4). Si la medicación oral continúa siendo ineficaz, deberíamos valorar el tratamiento con insulina³. Por su obesidad podría valorarse exenatida (análogo del GLP-1 [péptido 1 similar al glucagón]), aunque por los 10 años de evolución de su DM probablemente no sea el tratamiento de elección.

Dislipemia

La HLP también está mal controlada. El objetivo terapéutico en nuestro paciente es un valor de colesterol LDL <100 mg/dL. Aunque no se aporta dicho valor, puede calcularse mediante la fórmula {colesterol total - [(triglicéridos / 5) + colesterol HDL]}; el resultado es un colesterol LDL= 145 mg/dL. Para el control de su HLP, sustituiría simvastatina por otra estatina más potente, tipo atorvastatina o rosuvastatina, en dosis convenientes, y si fuera necesario asociaría ezetimiba 10 mg/día.

Dolor neuropático

Para tratar su dolor neuropático iniciaría tratamiento con pregabalina en dosis bajas (p. ej., 25 mg/12 h), para ir aumentando la dosis según la eficacia y tolerancia. Otros fármacos que también podrían emplearse son antidepresivos tricíclicos, gabapentina o topiramato.

Lo fundamental en toda neuropatía diabética es prevenir las complicaciones asociadas: ulceraciones e infecciones de extremidades inferiores y, finalmente, amputaciones. Valores superiores a 2,5 (sobre un máximo de 8) en la escala MNSI (escala de cribado de neuropatía de Michigan) ya indican un mayor riesgo de desarrollar úlceras plantares.

Hiperuricemia

El tratamiento con hipouricemiantes no es prioritario en la actualidad.

Indapamida puede aumentar discretamente la uricemia, pero es razonable esperar que las modificaciones en el estilo de vida puedan disminuir los valores iniciales.

Ácido acetilsalicílico

Éste es un paciente con elevado riesgo cardiovascular (>10% a 10 años), además de ser mayor de 50 años, por lo que se debe asociar al tratamiento ácido acetilsalicílico (100 mg/día), acompañado de alimentos³.

Nefropatía diabética

Para el tratamiento de su nefropatía diabética, si se observara una progresión de la enfermedad renal crónica (estadios 4 y 5), debería iniciarse una dieta pobre en proteínas³. Al trandolapril (un IECA [inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina]) que ya tomaba, podría añadirse un ARA II para disminuir la proteinuria⁵.

Hiperpotasemia

Los ARA II y los IECA pueden producir una leve Hi K; en cambio, las tiazidas disminuyen el potasio sérico. Como ya se indicó más arriba, este paciente debe realizar una dieta pobre en potasio. Puesto que la función renal es normal, la Hi K se normalizará. Con mucho, la causa más frecuente de Hi K en los pacientes con síndrome metabólico es la insuficiencia renal (que nuestro paciente no padece). Se debería repetir otro análisis para descartar que el paciente no presente una pseudohiperpotasemia (hemólisis del suero en la extracción). También se podrían indicar, eventualmente, diuréticos de asa (furosemida) para disminuir sus edemas y su Hi K, vigilando estrechamente la glucemia.

¿Qué pronóstico le augura a este paciente?

El pronóstico de un paciente con diabetes viene en gran parte marcado por un tratamiento precoz y eficaz de los valores glucé-

micos, puesto que el organismo tiene «efecto memoria»⁶ (*legacy effect*) en lo referente al nivel glucémico. En caso de mal control glucémico durante los primeros años de la DM2, el resultado será un mal pronóstico a largo plazo, independientemente de que más tarde el abordaje mejore, al contrario de lo que ocurre con otros factores de riesgo como la HTA. Desconocemos cómo fue tratado nuestro paciente en los primeros años del diagnóstico de su DM2. Además, padece una neuropatía diabética importante, por lo que debemos prestar la máxima atención a la prevención de las úlceras plantares.

Nuestro paciente ya padece proteinuria franca (estadio IV de la nefropatía diabética en la escala de Mogensen), que representa el marcador de riesgo más potente de mortalidad, especialmente cardiovascular, en la DM2. Como ya dijimos anteriormente, posee un riesgo añadido muy elevado de padecer un episodio cardiovascular (mortal o no) a los 10 años⁵. Hasta cierto punto, este fatal destino puede mejorarse. El pronóstico final dependerá de lo estrictos que seamos (médico y paciente) en controlar con la mayor firmeza todos los factores de riesgo (tabla 1). ■

Declaración de potenciales conflictos de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Belch JF, Topol EJ, Agnelli G, Bertrand M, Califf RM, Clement DL, et al. Critical issues in peripheral arterial disease detection and management. *Arch Intern Med.* 2003;163:884-92.
2. Mondelli M, Cioni R. Electrophysiological evidence of a relationship between idiopathic carpal and tarsal tunnel syndromes. *Neurophysiol Clin.* 1998;28:391-7.
3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33 Suppl 1:11-61.
4. IDF. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome 2009. Available on: www.idf.org
5. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force of the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2007;25:1105-87. Available on: http://www.swisshypertension.ch/docs/2007_hypertension_practice_guidelines.pdf
6. Chalmers J, Cooper ME. UKPDS and the Legacy Effect. *N Engl J Med.* 2008;359:1618-20.

Respuesta de la Dra. Antonia Pérez-Lázaro

Introducción

Se trata de un varón de 68 años con diabetes tipo 2 (DM2), clínica de polineuropatía (PND) sensitivomotora distal grave, mal control glucémico (HbA_{1c} 9,8%) y dislipemia diabética, con hipertrigliceridemia (TG 210 mg/dL), aumento del colesterol LDL

(colesterol LDL calculado 145 mg/dL) y disminución del colesterol HDL (38 mg/dL), a pesar del tratamiento con estatinas. Padece una hipertensión arterial (HTA) en tratamiento con tres fármacos sin conseguir un adecuado control, obesidad de grado I (IMC 30,5 kg/m²) y perímetro abdominal de riesgo cardiometabólico.

Fecha de recepción: 9 de marzo de 2010
Fecha de aceptación: 23 de marzo de 2010

Correspondencia:

A. Pérez-Lázaro. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario La Fe. Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia. Correo electrónico: aperezlazaro@ono.com

Lista de acrónimos citados en el texto:

ADA: American Diabetes Association; AHA: American Heart Association; ATP III: Adult Treatment Panel III; DM2: diabetes tipo 2; ECV: enfermedad cardiovascular; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; HTA: hipertensión arterial; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IDF: International Diabetes Federation; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; MNSI: Michigan Neuropathy Screening Instrument; PA: presión arterial; PND: polineuropatía diabética; RCV: riesgo cardiovascular.

bólico alto. Además, nuestro paciente presenta una microalbuminuria secundaria a una nefropatía de doble etiología, tanto hipertensiva como diabética. Asimismo, podemos observar que tiene antecedentes familiares de HTA, obesidad, diabetes y nefrolitiasis. El paciente cumpliría los criterios diagnósticos de síndrome metabólico definidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹, la International Diabetes Federation (IDF)², el Adult Treatment Panel III (ATP III)³ o la American Heart Association (AHA)⁴.

Las evidencias clínicas actuales y las recomendaciones de consenso apoyan que la diabetes debe considerarse de muy alto riesgo cardiovascular en las siguientes situaciones: enfermedad cardiovascular clínica o subclínica, resistencia a la insulina y síndrome metabólico con 4 o 5 componentes, presencia de múltiples factores de riesgo como dislipemia, HTA y tabaquismo, o bien existencia de insuficiencia renal o de albuminuria. Estaríamos ante un paciente con riesgo cardiometabólico muy alto.

¿Qué otras pruebas diagnósticas estarían indicadas en el paciente que nos ocupa?

La información sobre el paciente es limitada. Entre las pruebas complementarias solicitaría las siguientes:

- **Examen de fondo de ojo y presión intraocular.** Recomendada su realización anual en pacientes con DM2 desde el momento del diagnóstico. El diagnóstico de retinopatía diabética es muy probable en un paciente con otra manifestación de microangiopatía como es la microalbuminuria⁵.
- **Valoración del índice tobillo-brazo.** Los pacientes con PND deben evaluarse para descartar la presencia de enfermedad vascular periférica, que constituye un factor de riesgo determinante en la evolución de las lesiones del pie. La palpación de pulsos periféricos muy débiles nos hace sospechar la existencia de afectación arterial periférica. Un índice <0,9 confirmaría este diagnóstico⁵.
- **Estudio de la neuropatía diabética.** El Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI) se basa en datos obtenidos de la inspección, la valoración de la sensibilidad vibratoria con diapasón estándar y de los reflejos aquileos (tabla 2). Un valor superior a 2-2,5 sobre un máximo de 8 aumenta el riesgo de desarrollar úlceras plantares. En nuestro paciente el riesgo es elevado, ya que la puntuación es de 7 en el pie derecho y de 5 en el izquierdo. La exploración más objetiva de la sensibilidad vibratoria se consigue con el neurotensiómetro. Se puede explorar a cualquier nivel, pero generalmente se utiliza la punta del primer dedo del pie. Podemos calcular el umbral de percepción vibratoria. Se ha demostrado que cuando es superior a 20 mV, incrementa el riesgo de desarrollar úlceras plantares. También se puede utilizar el diapasón graduado de Rydel, considerando que existe alteración si se pierde la percepción de la sensibilidad al nivel ≤ 4 octavos. Para valorar la sensibilidad superficial, se utiliza el monofilamento de Semmes-Weinstein de 10 g. También deberemos excluir otras posibles causas de neuropatía, como el hipoti-

Tabla 2. Michigan Neuropathy Screening Instrument para el cribado de la neuropatía²⁶

Inspección de los pies	Derecho		Izquierdo	
	Sí (0) / No (1)		Sí (0) / No (1)	
Normal	Sí (0) / No (1)		Sí (0) / No (1)	
Sí / No, indicar:	Deformidad	<input type="checkbox"/>	Deformidad	<input type="checkbox"/>
	Sequedad cutánea	<input type="checkbox"/>	Sequedad	<input type="checkbox"/>
	Callosidad	<input type="checkbox"/>	Callosidad	<input type="checkbox"/>
	Infeción	<input type="checkbox"/>	Infeción	<input type="checkbox"/>
	Fisura	<input type="checkbox"/>	Fisura	<input type="checkbox"/>
	Otro	<input type="checkbox"/>	Otro	<input type="checkbox"/>
	Especificar:		Especificar:	
Ulceración	Ausente	(0)	Ausente	(0)
	Presente	(1)	Presente	(1)
Reflejo aquileo^a	Presente	(0)	Presente	(0)
	Presente con refuerzo	(0,5)	Presente con refuerzo	(0,5)
	Ausente	(1)	Ausente	(1)
Sensibilidad vibratoria (1.º dedo)^b	Presente	(0)	Presente	(0)
	Disminuida	(0,5)	Disminuida	(0,5)
	Ausente	(1)	Ausente	(1)
SUMA TOTAL	/ 8			

^aSe considera reflejo presente con refuerzo cuando sólo es evidente con la maniobra de Jendrassik. ^bSe considera disminuida cuando el explorador siente la vibración en su dedo de la mano durante ≥ 10 segundos que el paciente.

roidismo, el déficit de vitamina B₁₂, la uremia, etc. Con la exploración clínica completa no es necesaria la realización de electromiografía.

- **Sería aconsejable descartar la coexistencia de neuropatía autónoma cardiovascular** mediante la respuesta de la presión arterial (PA) al ortostatismo y la respuesta de la frecuencia cardíaca a las maniobras de Valsalva, la respiración profunda y el ortostatismo. La presencia de neuropatía autonómica cardiovascular confiere un mayor riesgo de isquemia miocárdica silente^{6,7}.
- **Electrocardiograma y ecocardiografía.** Nos informará de la existencia de cardiopatía isquémica, hipertrofia ventricular izquierda (HVI) o bloqueo de rama. En pacientes hipertensos con HVI en el electrocardiograma, el bloqueo de rama izquierda del haz identifica a los individuos con un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular⁸. La realización de ecografía cardíaca es más sensible y específica en estos pacientes.
- **Otros:**
 - Automonitorización de la PA o monitorización ambulatoria de la PA (MAPA).
 - Resulta controvertido si se recomienda un cribado sistemático de cardiopatía isquémica en pacientes con DM asintomáticos. Se establece que si el riesgo cardiovascular (RCV) es muy elevado, debería someterse a evaluación cardiológica.
 - Una ecografía carotídea y renal completarían el estudio.

¿Qué modificaciones haría usted en el estilo de vida y en el tratamiento farmacológico de este paciente? Dieta y estilo de vida

Las recomendaciones dietéticas están presentes en todas las guías de práctica clínica sobre HTA y DM2^{5,9}.

La presencia de diabetes, HTA, obesidad e hiperlipemia aconseja una dieta hipocalórica pobre en sal (<3 g /día), grasas (especialmente saturadas) e hidratos de carbono de rápida absorción. El objetivo sería una reducción de 8 kg (10% del peso basal) en 6 meses. Esta reducción tiene un efecto favorable sobre la DM, la HTA y la dislipemia. Prescribiría una dieta de 1.200 kcal/día, con un aporte de hidratos de carbono de 50-55% y 20-30 g de fibra, un aporte de proteínas de 0,8 g/kg de peso ideal (el 50-75% de ellas de alto valor biológico) y un porcentaje de grasa total del 30% (grasas saturadas <7%, grasas poliinsaturadas <7%, grasas *trans* <2% y grasas monoinsaturadas 15-20%).

El paciente presenta hiperuricemia. El aumento de ácido úrico se reconoce como un hallazgo común en sujetos con síndrome metabólico. Los niveles de urato sódico pueden ser considerados como un marcador de inflamación, isquemia y estrés oxidativo en pacientes con obesidad, HTA o diabetes con elevado RCV¹⁰. Así pues, la dieta será pobre en purinas y la ingestión de alcohol estará prohibida. Aunque se necesitan ensayos clínicos aleatorizados para aclarar si los pacientes con alto RCV e hiperuricemia se benefician o no del tratamiento con inhibidores de la xantina oxidasa, en nuestro caso estaría indicado el tratamiento por la presencia de litiasis renal, ya que existen estudios que demuestran que alopurinol disminuye la probabilidad de recurrencia de cálculos de oxalato cálcico en pacientes con hiperuricemia¹¹.

La restricción calórica debe acompañarse de un incremento de la actividad física cotidiana y de la realización de ejercicio físico programado de forma regular para evitar la pérdida de masa muscular. Teniendo en cuenta la existencia de PND sensitivomotora grave, la programación de ejercicio debe ser muy gradual y basarse en ejercicios en los que el apoyo en los pies sea menor (para minimizar el riesgo de úlceras), como la natación, la bicicleta estática o los ejercicios de brazos y tronco. Se debe instruir al paciente para el aseo y cuidado de los pies y la inspección diaria para evitar las lesiones o descubrirlas precozmente.

Tratamiento farmacológico Neuropatía

El dolor neuropático es el resultado de una lesión con alteración de la transmisión de la información nociceptiva en el sistema nervioso central o periférico. Una de sus principales características es la alodinia, es decir, la aparición de dolor en respuesta a estímulos que habitualmente no son dolorosos. Los antidepresivos tricíclicos constituyen el primer escalón terapéutico en el tratamiento farmacológico de la neuropatía diabética dolorosa⁵ (figura 1). La mayor evidencia disponible en cuanto a eficacia se refiere a amitriptilina. Como inconveniente, este fármaco presenta un estrecho margen terapéutico y una elevada incidencia de efectos secundarios, como estreñimiento, mareos, sequedad oral,

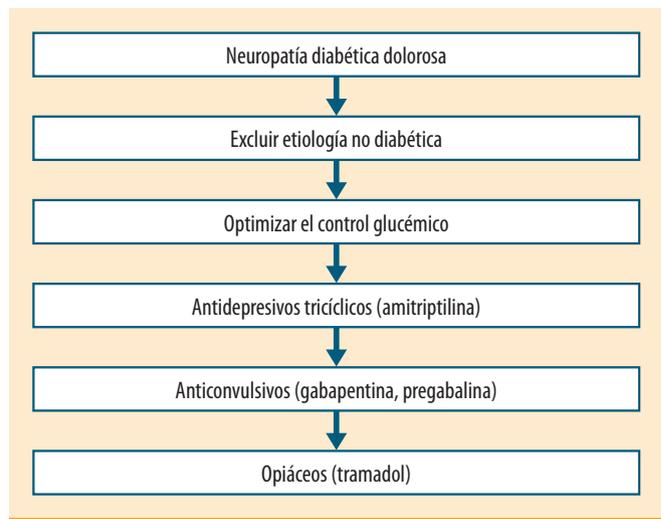


Figura 1. Algoritmo de tratamiento de la neuropatía diabética propuesto por la American Diabetes Association (ADA)⁵

aumento de peso, retención urinaria, hipotensión ortostática, trastornos de la conducción cardiaca, etc. La dosis de inicio es 25 mg/día administrados en el momento de acostarse, y se aumentará progresivamente según la tolerancia y eficacia hasta 75-125 mg/día.

El siguiente escalón terapéutico está ocupado por los anticonvulsivos análogos del GABA (ácido gammaaminobutírico). Entre ellos contamos con gabapentina, 300-400 mg administrados inicialmente antes de acostarse y aumentando la frecuencia hasta 3 veces al día. También con pregabalina¹², que ofrece como ventajas sobre la anterior el presentar una menor variabilidad interpersonal y que su administración es 2 veces al día. Finalmente, duloxetina es un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina que muestra una buena tolerancia; se administra una vez al día.

Podemos añadir al tratamiento analgésicos convencionales como ibuprofeno, AAS (ácido acetilsalicílico) o tramadol. La aplicación tópica de capsaicina al 0,075%, 4-5 veces al día durante 4-6 semanas, puede ser útil.

La electroterapia puede asimismo beneficiar a algunos pacientes que no toleran o no responden adecuadamente al tratamiento farmacológico.

Hipertensión arterial

El objetivo diana de las cifras de presión arterial en pacientes con DM se establece en cifras inferiores a 130/80 mmHg¹³. Dado que el paciente mantiene cifras de PA por encima del límite recomendado y además tiene microalbuminuria, necesitaríamos optimizar el tratamiento. El tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) es el más apropiado en este caso, y las dosis utilizadas no son las máximas, pero no estaría indicado aumentar la dosis por la hiperpotasemia⁵. Deberíamos suspender el tratamiento con indapamida por la hiperuricemia. El antagonista del calcio se puede mantener si los edemas en miem-

bros inferiores son leves-moderados. Como alternativa podemos considerar el tratamiento con betabloqueadores, pues han demostrado reducir la morbimortalidad en pacientes con DM2¹⁴. Presentan problemas como el enmascaramiento de los síntomas hipoglucémicos y la posible exacerbación de la enfermedad vascular periférica. Sería interesante conocer el resultado del índice tobillo-brazo. Los más utilizados son atenolol, bisoprolol, nebivolol y carvedilol. Este último combina un efecto bloqueador beta no selectivo y antagonista alfaadrenérgico, con algunas ventajas sobre los bloqueadores betaadrenérgicos clásicos, especialmente en cuanto a tolerancia y ausencia de efectos perjudiciales en el metabolismo hidrocarbonado. Otro fármaco que considerar es doxazosina, un alfabloqueador con un excelente perfil metabólico; sin embargo, su principal efecto secundario, que es la hipotensión ortostática, puede limitar su uso, ya que es especialmente poco tolerada en pacientes con neuropatía autonómica cardiovascular. Otros fármacos que pueden utilizarse son los agentes de acción central como monoxidina, que actúa sobre los receptores imidazólicos que modulan la actividad del sistema simpático.

Dislipemia

El colesterol ligado a las lipoproteínas de baja densidad (colesterol LDL) calculado mediante la fórmula de Friedewald nos da un valor de 145 mg/dL, que es superior al valor de referencia aconsejado (<100 mg/dL). El colesterol ligado a las lipoproteínas de alta densidad (colesterol HDL) es de 38 mg/dL, inferior al recomendado (>45 mg/dL), y la cifra de triglicéridos (TG), 210 mg/dL, superior a la recomendada (<150 mg/dL)¹⁵. El objetivo fundamental del tratamiento se debe centrar en reducir los valores de colesterol LDL, ya que es el predictor más importante de RCV en el paciente diabético. Un aumento de 1 mmol (38,7 mg/dL) de colesterol LDL eleva un 57% el riesgo de episodios cardiovasculares. Por tanto, los hipolipemiantes de primera elección son las estatinas. La intensificación del tratamiento hipolipemiante en nuestro paciente consistiría en cambiar a atorvastatina 80 mg/día¹⁶. En caso de mantener los triglicéridos elevados y el colesterol HDL bajo, añadiríamos fenofibrato o ácido nicotínico al tratamiento. Los hipolipemiantes más potentes para reducir la trigliceridemia son los fibratos, que además aumentan el colesterol HDL, aunque su utilidad para prevenir la enfermedad cardiovascular (ECV) no está bien establecida¹⁷. El ácido nicotínico es el fármaco más eficaz para elevar el colesterol HDL, y las nuevas formulaciones de liberación retardada no empeoran el control glucémico y mejoran la tolerabilidad¹⁸.

Control glucémico

El paciente presenta una DM2 de larga evolución con mal control metabólico (HbA_{1c} 9,7%). Actualmente recibe tratamiento con antidiabéticos orales (ADO), metformina en dosis máximas y sulfonilureas.

Cuando los ADO no logran mantener los objetivos de HbA_{1c} es necesario iniciar la insulino terapia¹⁹. Se ha demostrado que el porcentaje de contribución a la HbA_{1c} es diferente según la cifra de HbA_{1c}²⁰. En nuestro paciente, con una HbA_{1c} de 9,7%, la con-

tribución de las glucemias basales y posprandiales sería del 60 y el 40%, respectivamente. Nuestro primer objetivo sería tratar la glucemia en ayunas, añadiendo insulina basal a la metformina y sustituyendo glimepirida por repaglinida por su duración de acción más corta y su menor riesgo de hipoglucemias. Como insulina basal podríamos utilizar glargina o detemir en administración nocturna por su menor riesgo de hipoglucemias frente a la insulina NPH, en dosis de 16 UI (0,2 UI/kg/día). Sería conveniente disponer de automonitorización diaria de la glucemia, enseñando al paciente un algoritmo sencillo para titular dosis de insulina, aumentando 2 UI cada 3 días hasta conseguir los objetivos de glucemia en ayunas (70-130 mg/dL). Si no conseguimos el objetivo metabólico, el paciente realizará automonitorización de las glucemias posprandiales y se administrará un análogo rápido de insulina antes de una o de varias comidas, a razón de 0,05-0,15 UI/kg en cada dosis prandial²¹.

Antiplaquetarios

Se recomienda utilizar AAS (75-162 mg/día), ya que estamos ante un paciente con alto riesgo cardiovascular²². En la mayoría de ensayos clínicos las dosis oscilan entre 75 y 325 mg/día. Aunque no hay datos que apoyen el uso de una dosis concreta, si se utiliza la dosis más baja posible puede ayudar a reducir los efectos secundarios. Por el contrario, un ensayo aleatorizado de AAS 100 mg/día mostró un escaso efecto en un subgrupo de pacientes diabéticos^{23,24}.

¿Qué pronóstico le augura a este paciente?

Por el hecho de tratarse de un paciente con DM2, ya es un paciente con alto riesgo cardiovascular. Para realizar un cálculo más preciso podemos utilizar modelos como el SCORE, el REGIDOR, el Framingham o el derivado del UKPDS (Risk Engine). Este último pondera dos factores que tienen gran importancia a la hora de predecir episodios cardiovasculares, como son la duración de la diabetes y el grado de control metabólico medido por la HbA_{1c}. Además, también calcula el riesgo de padecer enfermedad cerebrovascular. Nuestro paciente tendrá un riesgo, en los próximos 10 años, del 54% de padecer un episodio coronario, del 43,4% de un episodio coronario mortal, del 19% de ictus y del 2,9% de ictus mortal. Presenta asimismo un alto riesgo de úlceras en los pies al obtener una puntuación elevada en la escala MNSI, y un riesgo 20 veces superior de desarrollar insuficiencia renal terminal por la presencia de microalbuminuria^{25,26}. ■

Declaración de potenciales conflictos de intereses

La autora declara no tener conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143-421.
2. World Health Organization. WHO definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: Bull. 199; 1-59. Available on: www.who.it
3. IDF. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome 2005. Available on: www.idf.org

4. Grundy SM, Cleeman JL, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association Natural Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Cardiol Rev.* 2005;13:322-7.
5. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2009. *Diabetes Care.* 2009;32 Suppl 1:S13-61.
6. Li Z, Dahlöf B, Okin PM. Bundle branch block and cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *J Hypertens.* 2008;26:1244-9.
7. Bax JJ, Young LH, Frye RL. Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30:2729-36.
8. Cabezas-Cerrato J. Metodología para el diagnóstico y seguimiento de la neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes con diabetes. *Av Diabetol.* 2005;21:266-72.
9. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force of the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2007;25:1105-7.
10. Hjortnaes J, Algras A. Serum acid uric levels and risk for vascular diseases in patients with metabolic syndrome. *J Rheumatol.* 2007;9:1882-7.
11. Ettinger B, Tang A, Citron JT. Randomized trial of alopurinol in the prevention of calcium oxalate calculi. *N Engl J Med.* 1986;315:1386-9.
12. Boix Carreño E, Picó Alfonso AM. Utilidad de la pregabalina en el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa. *Endocrinol Nutr.* 2007;54:307-14.
13. Guidelines European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2009;27:2121-58.
14. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH, et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens.* 2002;4:393-405.
15. Turner RC, Mills H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 23). *Br Med J.* 1998;316:823-8.
16. Sever PS, Poulter NR, Dahlöf B, Wedel H, Collins R, Beevers G, et al. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-lipid lowering arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care.* 2005;28:1151-7.
17. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1849-61.
18. Linke A, Sonnabend M, Fasshauer M, Höllriegel R, Schuler G, Niebauer J, et al. Effects of extended-release niacin on lipid profile and adipocyte biology in patients with impaired glucose tolerance. *Atherosclerosis.* 2009;205:207-13.
19. Hirsch B, Richard M. A real-world approach to insulin therapy in primary care practice. *Clin Diabetes.* 2005;23:257-64.
20. Monnier L, Lapinski H. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2003;26:881-5.
21. Ampudia Blasco FJ, Rosenstock J. Estrategias de insulinización en la diabetes tipo 2. *Av Diabetol.* 2008;21:7-20.
22. ADA. Aspirin therapy in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care.* 2004;27 Suppl 1:S72-3.
23. Campbell CL, Smyth S, Montalescot G. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA.* 2007;297:1018-24.
24. Sacco M, Pellegrini F, Rocanglioni MC. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2003;26:3264-72.
25. Parving HH, Mauer M, Ritz E. Diabetic nephropathy. In: Brenner BM, ed. *The Kidney*, 7th ed. Philadelphia: Saunders, 2004; 1177-218.
26. Feldman EL, Stevens MJ. Clinical testing in diabetic peripheral neuropathy. *Can J Neurol Sci.* 1994;21:S3-7.

Nuevos retos en la práctica clínica

Inhibidores de la DPP-4 frente a análogos del receptor de GLP-1 tras el fracaso de la monoterapia con metformina en la diabetes tipo 2

DPP-4 inhibitors vs GLP-1 receptor agonists after failure of metformin monotherapy in type 2 diabetes

A. Hernández Mijares

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia. Departamento de Medicina. Universitat de València

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad que comienza con resistencia a la insulina y en la que, en su evolución, se va desarrollando progresivamente una pérdida de función de las células beta. El control metabólico puede verse agravado por diferentes circunstancias, como el sedentarismo, la ganancia de peso, las situaciones de estrés, los fármacos, etc. Todas estas situaciones confieren a la enfermedad cierto grado de predictibilidad. También presenta heterogeneidad, ya que aparece a cualquier edad, con o sin complicaciones crónicas, habitualmente en pacientes obesos pero también en delgados. Además, en su desarrollo están implicados un gran número de genes.

Se han planteado diferentes algoritmos de tratamiento, con tendencia a la uniformidad y sin tener en cuenta aspectos como la edad, el tiempo de evolución, la presencia o no de obesidad, ni, en definitiva, el grado de resistencia a la insulina o de deficiencia de ésta. Por otra parte, sabemos que, según el tipo de fármaco utilizado, podemos encontrarnos con importantes consecuencias, no sólo clínicas, sino también económicas. Por estas razones, la selección de un determinado algoritmo de tratamiento en la diabetes tipo 2 debe basarse en los siguientes puntos: eficacia hipoglucemiante, efectos sobre factores no estrictamente glucémicos (riesgo cardiovascular, peso, sensibilidad a la insulina, mantenimiento de células beta, etc.), seguridad, tolerancia y costes.

La estrategia terapéutica actual¹ se fundamenta en la intervención precoz, comenzando con una dieta adecuada, ejercicio físi-

co y evitación del tabaco, junto a la administración de metformina. Si ello no es suficiente, en un plazo máximo de 3 meses se pasa a la segunda etapa, que consiste en añadir sulfonilureas (SU), insulina basal, tiazolidindionas (TZD) o glitazonas, o incretínicos, según las particularidades de cada paciente. Si no se consigue una hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) <7%, se añade un tercer fármaco oral (SU o TZD) o, si el paciente ya estaba con insulina, se intensifica su administración con múltiples dosis de insulina, manteniendo metformina o la TZD².

Sabemos que los pacientes con diabetes tipo 2, además del defecto de secreción de insulina, no suprimen la secreción de glucagón posprandial. Sólo los fármacos con efecto incretina tienen reconocida acción sobre el glucagón. El efecto incretina viene dado por la acción del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) que, liberado por las células intestinales tras la ingesta, incrementa la secreción de insulina y frena la de glucagón, además de retrasar el vaciamiento gástrico y producir sensación de saciedad. Este péptido tiene una semivida corta (<2 minutos), al ser inactivado por la dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4). Por ello, una de las estrategias utilizadas consiste en el uso de análogos de GLP-1 resistentes a la acción de la DPP-4 y de semivida más prolongada. La segunda estrategia terapéutica consiste en la administración de inhibidores de la DPP-4. Los análogos de GLP-1 más conocidos son exenatida y liraglutida. Los inhibidores de la DPP-4 de que disponemos actualmente son sitagliptina y vildagliptina.

Análogos de GLP-1 Exenatida

Es un agonista del receptor GLP-1. Se trata de un péptido sintético de 39 aminoácidos que presenta una homología del 53% con el GLP-1 y es resistente a la acción de la DPP-4. Se elimina por filtración glomerular, por lo que su uso está limitado en la insuficiencia renal. Existen ensayos clínicos que han evaluado la terapia adyuvante de exenatida con todos los hipoglucemiantes orales, así como con insulina³. En ellos se demuestra un descenso de la HbA_{1c} de entre el 0,7 y el 1,1%, que el 40% de pacientes consiguen una HbA_{1c} ≤7%, y una pérdida de peso media de 2,1 kg,

Fecha de recepción: 12 de marzo de 2010
Fecha de aceptación: 23 de marzo de 2010

Correspondencia:

A. Hernández Mijares. Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Universitario Dr. Peset. Av. Gaspar Aguilar, 90. 46017 Valencia.
Correo electrónico: hernandez_antmij@gva.es

Lista de acrónimos citados en el texto:

DM2: diabetes tipo 2; DPP-4: *dipeptidyl peptidase-4* (dipeptidilpeptidasa 4);
GLP-1: *glucagon-like peptide-1* (péptido 1 similar al glucagón); HbA_{1c}: hemoglobina glicosilada; IMC: índice de masa corporal; LEAD: Liraglutide Effect and Action in Diabetes; SU: sulfonilureas; TZD: tiazolidindionas.

Tabla 1. Modos de acción de los análogos del receptor de GLP-1 y de los inhibidores de la DPP-4

Acción biológica	Análogos del receptor de GLP-1	Inhibidores de la DPP-4
Descenso del apetito	Sí	No
Reducción de peso	Sí	No
Enlentecimiento del vaciamiento gástrico	Sí	No
Incremento de la secreción de insulina mediada por glucosa	Sí	Sí
Supresión de la secreción inadecuada de glucagón posprandial	Sí	Sí
Descenso de la producción hepática de glucosa	Sí	Sí
Mejora de la sensibilidad a la insulina	No	No

que llega hasta los 5,3 kg a los 3 años de seguimiento⁴. Los efectos secundarios más comunes fueron las náuseas (57%) y los vómitos (17%), que aparecieron sobre todo en las primeras semanas y tendieron a desaparecer posteriormente. En estos estudios se describen también episodios de pancreatitis aguda. También se detectan anticuerpos antiexenatida en el 49% de los pacientes, aunque parecen carecer de influencia en el control glucémico⁵.

Liraglutida

Es un análogo GLP-1 de larga actividad, con una homología del 97% con el GLP-1 y resistente a la acción de la DPP-4. Los estudios con este fármaco se recogen en el programa LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes), que consta de seis ensayos aleatorizados (4.456 pacientes), doble ciego y controlados con placebo. El descenso medio de HbA_{1c} fue del 1,1%, y el 50% de los pacientes consiguieron una HbA_{1c} ≤7% y una pérdida de peso de entre 2,3 y 3,0 kg a los 2 años de seguimiento⁶. Los efectos secundarios más frecuentes fueron las náuseas y los vómitos (40%), que tuvieron una presentación precoz. También se han descrito casos de pancreatitis con este fármaco⁷. La presencia de anticuerpos antiliraglutida es muy escasa, y no se asocia a pérdida de eficacia^{3,7}. En estudios realizados en roedores se demuestra un incremento de hiperplasia y de tumores de las células parafooliculares con el uso de liraglutida en dosis muy superiores a las utilizadas en humanos. En los estudios controlados se han comprobado discretas elevaciones de la calcitonina en pacientes tratados con liraglutida; sin embargo, estos incrementos siempre estuvieron en el rango de la normalidad, manteniéndose en ese nivel tras más de 2 años de seguimiento⁸.

Inhibidores de la DPP-4

Sitagliptina

Es un potente inhibidor que consigue más del 80% de reducción de la actividad de la DPP-4. Su semivida es de 8 a 14 horas. El 80% se excreta inalterado por orina, por lo que se recomienda el ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal moderada o grave y

en pacientes en hemodiálisis. En monoterapia o en asociación, se obtienen descensos de HbA_{1c} de entre el 0,3 y el 0,9%^{3,9}. No tiene efectos sobre el peso. Las hipoglucemias son raras y se asocian al tratamiento con SU. Se han descrito nasofaringitis, dermatitis, infecciones urinarias y cefaleas. No se han descrito efectos gastrointestinales de importancia^{10,11}.

Vildagliptina

Consigue una inhibición competitiva del 98% de la actividad de la DPP-4 a los 45 minutos y del 60% a las 24 horas. El 85% se metaboliza en el hígado por hidrólisis en metabolitos inactivos, mientras que el 15% restante se elimina intacto por la orina. Asociada a hipoglucemiantes o a insulina, obtiene descensos de HbA_{1c} de entre el 0,5 y el 1%. Posee un efecto neutro sobre el peso. Los efectos secundarios son similares a los de sitagliptina¹¹.

Respuestas y propuestas al uso de fármacos con efecto incretina

Estos fármacos son una alternativa real para el tratamiento de la DM2. Los análisis disponibles indican que son efectivos en el control de la glucemia y poseen acción favorable o neutra sobre el peso (tabla 1). La baja incidencia de hipoglucemias confiere a este grupo de fármacos un claro valor añadido, aunque el riesgo de esta complicación deberá ser considerado cuando se asocian a secretagogos de insulina.

La acción sobre el control glucémico parece ser más acentuada en el caso de la glucemia posprandial, lo que se considera una ventaja de este tipo de fármacos debido a las limitadas opciones de que disponemos actualmente sobre este aspecto del control de la glucemia. La auténtica eficacia de estos fármacos se consigue más como terapia adyuvante que cuando se utilizan en monoterapia.

Exenatida y liraglutida consiguen una sostenida reducción de la HbA_{1c}, con un número importante de pacientes en rango de control adecuado, además de una significativa pérdida de peso. Sus mayores inconvenientes son sus efectos secundarios y su administración por vía parenteral (subcutánea). El uso de estos fármacos debe ser considerado en los casos siguientes:

- Pacientes con un índice de masa corporal (IMC) ≥35 kg/m² con terapia oral (metformina y/o SU) y control metabólico inadecuado, especialmente si presentan problemas psicológicos o problemas asociados a la obesidad.
- También estarían indicados con un IMC <35 kg/m² cuando la terapia insulínica no esté aconsejada o se presenten comorbilidades de la obesidad¹².
- Finalmente, cuando exista un inadecuado control con terapia oral múltiple, el uso de estos análogos constituye una buena alternativa a la terapia insulínica.

Los inhibidores de la DPP-4 tienen la ventaja de su administración oral y sus escasos efectos secundarios. Consiguen un descenso de la HbA_{1c} algo inferior que con los fármacos anteriores. Al igual que con los agonistas del receptor de GLP-1, carecemos de datos definitivos sobre su eficacia y seguridad a largo plazo¹³.

- En pacientes con hiperglucemia moderada, la combinación de metformina con inhibidores de la DPP-4 puede ser una iniciativa adecuada en el tratamiento en pacientes de edad o con tendencia a las hipoglucemias.
- En pacientes que no toleran inicialmente la metformina, los inhibidores de la DPP-4 asociados a TZD representan una interesante alternativa, ya que esta asociación mejora considerablemente el control metabólico¹⁴.
- Si no se consigue un control metabólico adecuado, la asociación con SU también sería una alternativa si no se tolera la metformina, aunque esta asociación parece la menos eficaz^{4,15}.
- En cuanto a la utilización de estos fármacos en las fases iniciales de la enfermedad como monoterapia, aunque teóricamente podría ser absolutamente adecuada, carecemos de datos suficientes para generalizar esta práctica. ■

Declaración de potenciales conflictos de intereses

El Dr. A. Hernández Mijares ha recibido honorarios por charlas y/o consultoría de GSK, Lilly, Novo Nordisk, Pfizer, sanofi-aventis y Solvay. Asimismo, ha participado en ensayos clínicos patrocinados por GSK, Lilly, Novo Nordisk, Pfizer y sanofi-aventis.

Bibliografía

- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: update regarding thiazolidinediones: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31:173-5.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2009;52:17-30.
- Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes. Systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007;298:194-206.
- Chia CW, Egan JM. Incretin-based therapies in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3703-16.
- Gilbert MP, Pratley RE. Efficacy and safety of incretin-based therapies in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Intern Med*. 2009;20:S309-18.
- Deacon CF. Potential of liraglutide in the treatment of patients with type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:199-211.
- Liraglutide (injection) for the treatment of patients with type 2 diabetes. April 2009. Available on: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM148659.pdf>
- Parks M, Rosebraugh C. Weighing risks and benefits of liraglutide –The FDA's review of a new antidiabetic therapy. *N Engl J Med*. 2010;362:774-6.
- Wani JH, Jhon-Kalarickal J, Fonseca VA. Dipeptidyl peptidase-4 as a new target of action for type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Cardiol Clin*. 2008;26:639-48.
- Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch CL. Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) para la diabetes mellitus tipo 2 (revisión Cochrane traducida). In: *La Biblioteca Cochrane Plus*. 2008; 4. Oxford: Update Software Ltd. Available on: <http://www.update-software.com>, (translate from: The Cochrane Library, 2008, Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Pratley RE, Gilbert M. Targeting incretins in type 2 diabetes: role of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. *Rev Diabet Stud*. 2008;5:73-94.
- NICE short clinical guideline 87. Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes. Issue date: May 2009. Available on: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG87ShortGuideline.pdf>
- Ascaso JF, Aguillo E, Calvo F, Carmena R, Cepero D, Ibarra JM, et al. Diabetes mellitus y riesgo cardiovascular. Recomendaciones del Grupo de Trabajo de Diabetes Mellitus y Enfermedad Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes, 2009. *Av Diabetol*. 2009;25:449-54.
- Rosenstock J, Kim SW, Baron MA, Camisasca RP, Cressier F, Couterier A, et al. Efficacy and tolerability of initial combination therapy with vildagliptin and pioglitazone compared with component monotherapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9:175-85.
- Penformis A, Borot S, Raccach D. Therapeutic approach of type 2 diabetes mellitus with GLP-1 based therapies. *Diabetes Metab*. 2008; 34 Suppl 2:S78-90.

Educación terapéutica en diabetes

Desarrollo de un programa educativo estructurado en diabetes para pacientes pediátricos

Developing a structured educational program on diabetes for pediatric patients

E. Armengol, M. Losada

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Infantil Vall d'Hebron. Barcelona

Resumen

La diabetes mellitus tipo 1 es una enfermedad crónica que requiere un tratamiento complejo y que genera cambios en el estilo de vida personal y familiar. El paciente/familia debe adquirir una serie de conocimientos, habilidades y conductas saludables que le permitan comprender su enfermedad y autogestionarla. Para ayudar a conseguir estos objetivos, es necesario disponer de programas educativos estructurados que faciliten el aprendizaje. Cuando estos programas están diseñados para aplicarse en la edad pediátrica, los objetivos, el material y las actividades deben adecuarse a la edad del paciente y a las características propias de la infancia. Para conseguir que el niño llegue a la etapa adulta sabiendo autogestionar correctamente su diabetes, es muy importante la actitud y formación de los padres/tutores, así como la habilidad en el traspaso progresivo de responsabilidades.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 1, pediatría, educación.

Abstract

Type 1 diabetes mellitus is a chronic disease that requires a complex treatment and that generates changes in the patient's personal and family lifestyle. In order to understand and self-manage the disease, the patient/family needs to acquire certain knowledge, skills and healthy habits. Structured educational programs must be available to facilitate the learning process and help patients achieving these objectives. When those programs are designed for pediatric patients objectives, material and activities must be adapted to patient's age as well as the distinctive characteristics of childhood. To make sure that children are able to adequately self-manage their diabetes by the time they reach adulthood, parents/tutors' attitude and training are of fundamental importance, as well as providing progressive transfer of responsibilities to them.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, pediatrics, education.

Introducción

La diabetes tipo 1 (DM1) es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la infancia y adolescencia. La incidencia actual en España es de 11,3 individuos cada 100.000 habitantes de 0 a 15 años, y de 9,9 individuos cada 100.000 habitantes de 15 a 29 años. El mantenimiento del registro ha permitido detectar un aumento progresivo de la incidencia en los últimos años¹.

La complejidad de las técnicas de administración del tratamiento y control de la glucemia, las pautas de alimentación, la actuación para prevenir o tratar algunas complicaciones agudas y la necesidad de saber adaptarse ante algunas situaciones especiales y a los cambios que genera la enfermedad, hacen necesaria una educación terapéutica al paciente y su familia para ayudar a conseguir que sean capaces de llevar a cabo su propio tratamien-

to y autocuidado. Cuando el paciente está en edad pediátrica, deben tenerse en cuenta, además, otros factores como la edad y la madurez, tanto a nivel biológico como psicológico y social.

Las necesidades y capacidades de autocuidado en la infancia son muy diferentes según la etapa del desarrollo, y en la mayoría de ellas implican la necesidad de trabajar con la familia/cuidadores. Diversas características de la infancia dificultan el manejo de la diabetes, como el temor al dolor, el consumo frecuente de golosinas, la actividad física imprevisible, la negación de la ingestión de alimentos «sin capacidad de razonamiento», la dificultad en la percepción y/o comunicación de las hipoglucemias, las enfermedades propias de la infancia, los importantes cambios hormonales en la fase puberal, la adolescencia y su rechazo a las normas, etc.

Fecha de recepción: 15 de marzo de 2010

Fecha de aceptación: 9 de abril de 2010

Correspondencia:

E. Armengol. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Infantil Vall d'Hebron. Paseo Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.
Correo electrónico: earmengo@vhebron.net

Lista de acrónimos citados en el texto:

ACD: Associació Catalana de Diabetis; ACM: Academia de Ciencias Médicas; DCCT: Diabetes Control and Complications Trial; DM1: diabetes mellitus tipo 1; FEAED: Federación Española de Asociaciones de Educadores en Diabetes; HbA_{1c}: hemoglobina glicosilada; SED: Sociedad Española de Diabetes.

Perspectiva histórica

Actualmente, nadie pone en duda la importancia y necesidad de la educación en el paciente con diabetes, pero ha sido un proceso largo y evolutivo. Su inicio coincidió con el descubrimiento de la insulina en 1921, que desencadenó la necesidad de adiestrar a los pacientes con diabetes para el aprendizaje de la autoadministración. A partir de este momento, algunos diabetólogos empezaron a educar sistemáticamente a sus pacientes. Entre los pioneros se encontraban Joslin (Estados Unidos), Roma (Portugal), Pirart

(Bélgica), Silvestrini (Italia) y Carrasco i Formiguera (Cataluña). Más tarde se vio la importancia de prevenir, reconocer y saber actuar ante las complicaciones agudas. En el año 1972, Leona Miller publicó un estudio donde demostraba la importancia de los programas educativos estructurados para prevenir las descompensaciones agudas y disminuir el coste sanitario.

A finales de la década de los setenta, se creó el Diabetes Education Study Group (DESG), que agrupa a los principales profesionales de Europa interesados en la educación de pacientes con diabetes. Assal, su primer presidente, ha sido un auténtico revolucionario en la formación de profesionales. En octubre de 1989 se reunieron en Saint Vincent (Italia) los representantes de veintinueve países europeos con la finalidad de analizar la situación de la diabetes mellitus en Europa. De esta reunión surgió la «Declaración de Saint Vincent», que marcó unos objetivos generales y específicos para las personas con diabetes. En 1993, el estudio DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) demostró que la terapia intensiva junto a un programa estructurado de educación diabetológica prevenía un porcentaje considerable de complicaciones crónicas de la diabetes^{2,3}.

La metodología didáctica y las técnicas educativas han ido evolucionando, pasando de una educación tradicional basada en métodos magistrales a utilizar métodos más participativos y bidireccionales. Actualmente, la educación deja de ser una transmisión de información para pasar a ser una movilización para la resolución de problemas o *empowerment*. La esencia del *empowerment* se apoya en tres puntos importantes: enseñar, educar y apoyar, inspirando al paciente/familia. Esta filosofía establece que una persona con diabetes (y/o su tutor) es totalmente responsable de su cuidado. El equipo de salud debe proporcionarle todas las herramientas para que sea capaz de tomar las mejores decisiones, y apoyarlo⁴.

Cambios y consecuencias del diagnóstico de la diabetes mellitus

El diagnóstico de una enfermedad crónica como la diabetes supone una serie de cambios que afectan al estilo de vida y a los planes de futuro del niño y su familia. Estos cambios pueden ser:

- **Psicológicos.** Tanto el niño como la familia pueden pasar por las distintas etapas emocionales: fase de *shock* inicial, protesta, ansiedad, negación y adaptación/resignación. Estas fases pueden variar de orden e incluso alguna de ellas puede no presentarse. Además, el niño puede estar en una etapa y la familia en otra distinta. Se debe tener en cuenta que, una vez alcanzada la aceptación o adaptación, pueden producirse regresiones.
- El control permanente de la DM causa estrés, tanto al niño como a la familia. La aparición de complicaciones graves conduce a menudo a la depresión y al descontrol terapéutico. Tanto las hiperglucemias como las hipoglucemias afectan al sistema nervioso central, a las emociones y a la conducta⁵.
- **Familiares.** A menudo implica una sobrecarga familiar. Suele requerir cambios de hábitos dietéticos, horarios y actividades.

Tabla 1. Temas que es necesario desarrollar en un programa de educación diabetológica en pediatría

- Diabetes: concepto y tipos
- Autoanálisis: técnica e interpretación
- Insulina: concepto, tipos, actuación, administración y manejo de la pauta
- Nutrición: concepto de alimentación equilibrada, conocimiento de los grupos de alimentos
- Manejo de los hidratos de carbono: cálculo e intercambio de raciones, interpretación de etiquetas nutricionales
- Hipoglucemia: identificación de síntomas, prevención y tratamiento
- Hiperglucemia: prevención y tratamiento
- Cetosis: manejo y corrección
- Ejercicio físico: adecuación de las dosis de insulina y/o estrategias compensatorias
- Enfermedades intercurrentes y diabetes: manejo y síntomas de alarma
- Celebraciones: consejos y estrategias
- Salidas y viajes: preparación, valoración del destino, actividad, adecuación de la pauta de insulina
- Escuela: conexión e información
- Información adicional para jóvenes: sexualidad, salidas nocturnas

Pueden aparecer conductas de manipulación, sobreprotección y celos de los hermanos.

- **Escolares.** Necesidad de información, formación y demanda de colaboración en la escuela. Integración del niño con diabetes en el entorno escolar, minimizando el sentirse «diferente» de sus compañeros.
- **Sociales.** Falta de información por parte de la población, lo cual implica reacciones de compasión, rechazo o temor.
- **Económicos.** La diabetes comporta siempre, en mayor o menor medida, una sobrecarga económica⁶.

Programa educativo estructurado

Para llevar a cabo el proceso de educación terapéutica es preciso disponer de un programa estructurado que contemple objetivos y estrategias que faciliten al niño y/o sus familiares/cuidadores los conocimientos, habilidades técnicas, actitudes y apoyo necesarios para que puedan autorresponsabilizarse de su enfermedad.

Este programa debe ser continuado, evaluado y reformulado con el tiempo. No debemos olvidar que el tratamiento puede cambiar, o aparecer nuevas técnicas, tanto médicas como educativas. Debe ser puesto en práctica por un equipo multidisciplinar que, a ser posible, incluya médicos endocrinólogos, enfermeras educadoras, nutricionistas, psicólogos, asistentes sociales y maestros. Este equipo necesita un entrenamiento pedagógico específico para llevar a cabo la educación terapéutica⁷. Los temas que es preciso desarrollar en un programa de educación diabetológica en pediatría se detallan en la tabla 1.

Cuando el programa está dirigido a un paciente que acaba de ser diagnosticado, no es recomendable sobrecargar la información, ya que tanto el niño como la familia están afectados por el impacto del diagnóstico, lo que les sitúa en un estado emocional poco propicio para el aprendizaje. Una vez asumida lo que deno-

minamos «educación de supervivencia», el programa debe proseguir afianzando y optimizando conceptos y habilidades, resolviendo dudas y ofreciendo las nuevas técnicas que puedan surgir. Hay que tener presente que los efectos del aprendizaje desaparecen si no son reforzados periódicamente.

Fases de planificación

Análisis de las necesidades del niño y su familia

La primera entrevista del educador con el niño y la familia es de suma importancia. Mientras se procede a la presentación personal y a la información del objetivo del programa educativo, es conveniente crear un clima de confianza, y transmitir apoyo, seguridad y tranquilidad.

Es el momento en que se puede valorar:

- **El estado emocional:** posibles sensaciones de culpa, conocimiento de la enfermedad, creencias acerca del tratamiento, experiencias negativas, temores, expectativas, etc. El educador debería ofrecer tiempo y una actitud receptiva para que puedan manifestar sus emociones.
- **Capacidad de aprendizaje:** edad, nivel escolar y de madurez, nivel sociocultural del niño y sus cuidadores.
- **Actividad:** si realiza deporte, aficiones, dónde come (en el colegio, en casa, etc.), quién prepara la comida...
- **Situación familiar:** clima familiar, miembros implicados en el cuidado del niño (padres, abuelos, hermanos, otros familiares, «canguros», etc.) y grado de apoyo familiar.
- **Entorno social:** origen, raza, lengua materna, costumbres, hábitos dietéticos, etc.

Objetivos generales

- Mantener los niveles de glucemia próximos a la normalidad.
- Evitar las hipoglucemias (sobre todo en edades tempranas).
- Asegurar un crecimiento y desarrollo físico y psíquico adecuado.
- Conseguir la máxima integración en su entorno familiar/social.
- Conseguir la participación activa del niño⁸.

Objetivos específicos

Los objetivos específicos deben marcarse de forma realista, factible y pertinente, y ser pactados siempre con el paciente/familia. Cuando se desarrolla un programa educativo para niños, los profesionales de la salud deben ser conscientes de que las habilidades cognitivas y las capacidades de aprendizaje varían según la edad y el estadio de desarrollo, como demostraron Piaget e Inhelder⁹. Según la disposición en cada edad, se marcarán los objetivos específicos y la intervención educativa adecuada¹⁰ (tabla 2).

La actitud de los padres/tutores es fundamental para que el niño pueda aumentar progresivamente su autonomía de forma adecuada a la edad. Transmitir mensajes de seguridad y control de la situación ayudará al niño a evolucionar correctamente¹¹ (tabla 3).

Metodología de intervención

La intervención educativa debe basarse en métodos participativos, ya sea de forma individual o grupal, o mediante la combina-

Tabla 2. Disposición del niño según la edad

Edad	Disposición
2-4 años	Se forma el pensamiento simbólico (representación mediante dibujos) Colabora en las actividades dirigidas por los padres
4-6 años	Se reconoce diferente a los demás
6-8 años	Se inicia la construcción del pensamiento lógico formal. Puede realizar razonamientos simples. Aprende a leer y a escribir. Conoce el tiempo
8-12 años	Diferencia el bien del mal. Comprende las consecuencias de sus actos. Aumenta su sentido de responsabilidad
Adolescencia	Se muestra contradictorio e inseguro Aumento progresivo de la independencia Búsqueda de identidad en el grupo de iguales

Tabla 3. Actitud adecuada de los padres en las etapas madurativas del niño

Etapas	Actitud de los padres
Infancia	Son los responsables totales de su hijo
Pubertad	Sirven de guía para ir aconsejándolos
Adolescencia	Establecen apoyo
Edad adulta	Son observadores y consejeros

ción de ambas. La elección del método vendrá definida por el análisis de las necesidades del niño/familia y los objetivos que se quieran conseguir. La enseñanza individual permite centrarse en las necesidades específicas de forma personalizada, respetar la intimidad, conseguir un mejor conocimiento del paciente y adaptar la evolución del programa al ritmo de aprendizaje. Estas características hacen que sea el método más utilizado en el momento del debut.

La enseñanza grupal ofrece intercambio de experiencias, confrontación de creencias, estimulación y motivación. Asimismo, fomenta el aprendizaje basado en la discusión de problemas. Este método resulta útil cuando el niño/familia ya tiene unos conocimientos básicos. Por las características de la adolescencia, los grupos de «iguales» son un recurso muy útil para el abordaje de la diabetes.

Al finalizar cada sesión educativa, debe realizarse siempre un resumen y poner énfasis en las conclusiones a las que se ha llegado. En pediatría es muy importante el material educativo que se utiliza. Los educadores deben desarrollar la imaginación para preparar actividades y material apropiados a la edad y al objetivo. Con el fin de disponer de un material adecuado para aplicar un programa en la fase del debut, un grupo de educadores de Cataluña (GEDIC) elaboramos un documento que contemplara todos los tópicos del tratamiento, control y autocuidados recomendados por las sociedades científicas (SED, FEAED, ACM, ACD). Como objetivo nos marcamos que debía ser práctico, ágil, personalizable, atractivo, fácil, con rigor científico y consensado por todos los miembros del grupo.



Figura 1. Guía rápida de actuación. Hipoglucemia

El dossier incluye 16 guías temáticas con conceptos educativos expresados mediante esquemas y dibujos que actúan como recordatorio y consulta¹². Por un lado recoge la explicación en texto, y en el reverso los conceptos en imágenes (figuras 1 y 2).

La utilización de juguetes, cuentos, dibujos y material lúdico puede ser útil para conseguir que los niños expresen más abiertamente las dificultades de su vida cotidiana relacionadas con la diabetes, así como para transmitir conocimientos y habilidades¹³. Los campamentos y colonias son actividades muy utilizadas tanto en Europa como en Estados Unidos. Son un buen recurso para aumentar conocimientos compartiendo experiencias con un grupo de iguales.

Evaluación

Es una herramienta de análisis y mejora del programa; debe realizarse a lo largo de todo el proceso. El objetivo de la evaluación es comparar los resultados con los objetivos, valorando si son realistas y factibles. Se debe modificar el programa, mejorando las actividades y adecuando las intervenciones a las necesidades reales.

¿Qué se debe evaluar en relación con el programa? La aceptación, la participación, la forma de aprender, el grado de satisfacción, la utilidad y la relación con los profesionales. En relación con los resultados de salud, debe analizarse la hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}), el desarrollo ponderoestatural, el número de hi-

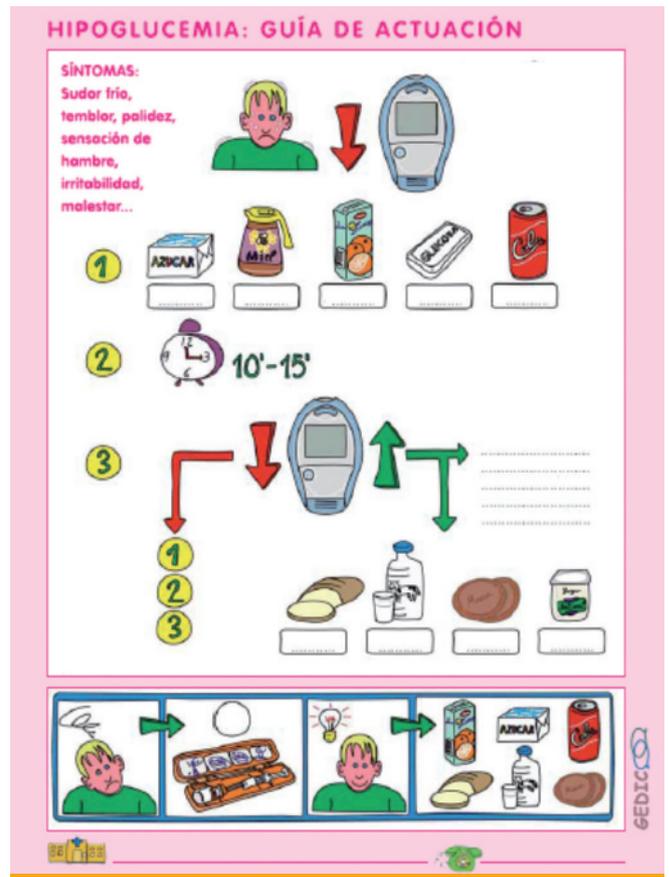


Figura 2. Guía rápida de actuación. Hipoglucemia

pogluemias, las complicaciones, la calidad de vida y la afectación psicológica.

Como instrumentos para la evaluación se utilizarán registros, cuestionarios, escalas de opinión, observación, debates y reuniones con el equipo¹⁴.

Conclusiones

Los programas de educación terapéutica dirigidos a pacientes pediátricos afectados de DM1 deben ser estructurados teniendo en cuenta que las habilidades cognitivas y la capacidad de aprendizaje varían según la edad y el estadio de desarrollo, lo cual implica una adaptación continua de los objetivos y las estrategias educativas.

La gran diferencia entre las distintas etapas pediátricas hace indispensable que los educadores desarrollen la imaginación para preparar actividades y material apropiados a cada una de ellas. El programa debe contemplar el entorno familiar/social del niño, implicando a padres/tutores, cuidadores y maestros.

Agradecimientos

Nuestro agradecimiento a la Dra. Pilar Isla Pera, por su asesoramiento y ayuda en la elaboración de este manuscrito. ■

Declaración de potenciales conflictos de intereses

E. Armengol y M. Losada declaran no tener ningún conflicto de intereses en relación con el contenido del presente artículo.

Bibliografía

1. Fundación para la Diabetes. La diabetes en números. Available on: <http://www.fundaciondiabetes.org/diabetes/cont03a.htm>
2. Figuerola D. Educación terapéutica de pacientes diabéticos. In: Figuerola D, ed. Diabetes, 4th ed. Barcelona: Masson, 2003; 257-8.
3. Moreno-León L. Educación para la salud aplicada a la diabetes mellitus: perspectiva histórica. In: Isla Pera P, ed. Curso de Educación Sanitaria en Diabetes. Barcelona: Press Line, 2002; 7-10.
4. Raposo JF. De la educación clásica al empowerment. In: Isla Pera P, Llansà M, Vidal M, eds. Estrategias para mejorar la eficacia de la educación terapéutica en personas con diabetes. Barcelona: Bayer Health Care, 2008; 10-4.
5. Laron Z, Phillip M, Kalter-Leibovici O. Complicaciones en la infancia y la adolescencia. In: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez E, eds. Tratado de Endocrinología pediátrica y de la adolescencia. Diabetes mellitus (III), 2nd ed. Barcelona: Doyma, 2000; 1267-88.
6. Jansà M, Vidal M, Úbeda J. Educació diabetològica. In: Gomis R, ed. Diabetes Mellitus, 1st ed. Tarragona: Edicions El Mèdol, 1996; 173-98.
7. Diabetes Education Study Group of the European Association for the Study of Diabetes, EASD. Available on: http://www.lides.unige.ch/publi/rech/teaching_letter.pdf
8. Swift PG. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2006-2007. Diabetes education. *Pediatr Diabetes*. 2007;8(2):103-9.
9. Piaget J, Inhelder B. La psychologie de l'enfant (The child's psychology). Paris: Ed. PUF, 1966.
10. Figuerola D, Torrubiano J, Armengol E. In: *Protocols d'actuació en Diabetes Mellitus*. Barcelona: Bayer, 1999.
11. Peralta G. Aspectos psicosociales en diabetes. In: Figuerola D, ed. Diabetes, 4th ed. Barcelona: Masson, 2003; 267-83.
12. Anguita C, Armengol E, Claveria M, Flores M, Gallach I, Losada M, et al. *Guías Gedic*. Barcelona: Bayer, 2010.
13. Pélicand J, Gagneyre R, Sandrin-Berthon B, Aujoulat I. A therapeutic education programme for diabetic children: recreational, creative methods, and use of puppets. *Patient Education and Counselling*. 2006;60:152-63. Available on: www.elsevier.com/locate/pateducou
14. Isla P, Doménech E. Planificación de programas de educación para la salud. In: Isla Pera P, ed. Curso de Educación Sanitaria en Diabetes. Barcelona: Press Line, 2002; 24-30.

BOLETÍN DE INSCRIPCIÓN

Rellena este formulario y remítelo por fax a M.^a Eugenia Ruiz (914 020 227)



Dirección particular

Apellidos _____ Nombre _____
 NIF _____ Fecha de nacimiento _____
 Domicilio _____ CP _____
 Población _____ Provincia _____ País _____
 Teléfono _____ Fax _____ E-mail _____

Centro de trabajo

Centro _____ CP _____
 Domicilio _____ País _____
 Población _____ Provincia _____ Servicio _____ Cargo _____
 Especialidad _____ Teléfono _____ Fax _____ E-mail _____

Presentado por

--

Domiciliación bancaria (cuota anual 42,06 €)

Entidad	Sucursal	D.C.	N.º cuenta

Firma

Diabetes en imágenes

Lipohipertrofia en una paciente diabética en tratamiento con insulina: una complicación olvidada

Lipohypertrophy in a diabetic woman treated with insulin: a forgotten complication

B. Hasbum-Fernández

Servicio de Medicina Interna. Unidad de Referencia de Diabetes. Hospital México. San José (Costa Rica)

Caso clínico

Mujer de 21 años, diabética tipo 1 desde los 10 años de edad. La paciente, que estuvo en control médico periódico durante 11 años, tenía un control metabólico regular, con hemoglobinas glucosiladas entre el 6,5 y el 8,5%. Durante su evolución las cifras tensionales fueron normales, y tanto la exploración oftalmológica retiniana como la evaluación de la proteinuria en orina de 24 horas descartaron la coexistencia de enfermedad microvascular en estos órganos diana. En relación con el tratamiento médico recibido, la paciente fue tratada con insulina regular cristalina e insulina NPH (*neutral protamine Hagedorn*) desde el inicio de la enfermedad. Las dosis medias diarias de insulina durante los últimos 5 años fueron de 42 UI/día de insulina cristalina y 25 UI/día de insulina NPH.

La paciente refería una historia de lipohipertrofia desde los 14 años de edad en los sitios de administración de la insulina. Inicialmente, la afectación de ambos miembros superiores y del abdomen fue discreta. Sin embargo, en los últimos 2 años la lipohipertrofia abdominal alcanzó proporciones deformantes (figura 1). Al trasladar –por indicación médica– los sitios de administración de la insulina a la región glútea, volvió a presentarse la misma complicación. Desde diciembre de 2009 se cambió la insulina cristalina por insulina lispro y la insulina NPH por insulina glargina, realizando además infiltraciones locales con esteroides de depósito tipo triamcinolona en el miembro superior izquierdo y el abdomen. Con este tratamiento la paciente ha obtenido una discreta mejoría clínica.

Comentario

Las complicaciones locales secundarias a la aplicación de insulina decayeron drásticamente desde la introducción de las insulinas humanas de origen recombinante. La lipohipertrofia es más frecuente que la lipoatrofia. Se presenta especialmente en diabéticos tipo 1 de corta edad, delgados y que utilizan con más fre-



Figura 1. Lipohipertrofia periumbilical en una paciente diabética de 21 años de edad. La lipohipertrofia, en esta paciente, está presente en cuatro localizaciones del área periumbilical, en relación con la administración frecuente de insulina regular e insulina NPH en estas zonas

cuencia el abdomen para la aplicación de insulina. El aumento local en el volumen del tejido adiposo se debe al efecto lipogénico de la insulina¹. El tratamiento consiste en rotar con mayor frecuencia los sitios de inyección de la insulina y evitar por completo las zonas de lipohipertrofia. Se han descrito casos de mejoría con el empleo de insulina lispro en sustitución de la insulina cristalina². Para casos más severos se ha recomendado, además, la liposucción³. ■

Bibliografía

- Richardson T, Kerr D. Skin-related complications of insulin therapy: epidemiology and emerging management strategies. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4:661-7.
- Roper NA, Bilous RW. Resolution of lipohypertrophy following change of short-acting insulin to insulin lispro (Humalog). *Diabet Med.* 1998;15:1063-4.
- Samdal F, Amland PF, Sandsmark M, Birkeland KI. Diabetic lipohypertrophy treated with suction-assisted lipectomy. *J Intern Med.* 1993;234:489-92.

Fecha de recepción: 28 de abril de 2010
Fecha de aceptación: 2 de mayo de 2010

Correspondencia:

B. Hasbum-Fernández. Servicio de Medicina Interna. Hospital México. La Uruca, San José. Costa Rica. Correo electrónico: benhasbum@doctor.com

Lista de acrónimos citados en el texto:

NPH: *neutral protamine Hagedorn*.

Artículos originales seleccionados y analizados por expertos

R. Barrio Castellanos

Unidad de Diabetes Pediátrica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Harris DL, Battin MR, Weston PJ, Harding JE

Continuous glucose monitoring in newborn babies at risk of hypoglycemia

J Pediatr. 2010 Mar 23 [Epub ahead of print]

La hipoglucemia (HG) es un problema muy frecuente en el periodo neonatal^{1,2}, que conlleva riesgo de secuelas neurológicas³. Su frecuencia podría estar mal estimada debido, por una parte, a la falta de consenso sobre la definición analítica de HG en el recién nacido (RN)⁴ y, por otra, a la dificultad técnica de la medición de la glucemia en los rangos más bajos. El *gold standard* consiste en determinar la glucosa plasmática por métodos enzimáticos en el laboratorio, pero esto requiere múltiples extracciones. En los neonatos con riesgo incrementado de HG, ésta se mide habitualmente de manera intermitente y en sangre capilar. Aunque la correlación de los niveles de glucosa –determinados mediante glucemia capilar o monitorización continua de glucosa intersticial (MCGI)– con los resultados del laboratorio es aceptable, en los rangos inferiores esta correlación no es tan buena^{5,6}.

En la actualidad existen dos tipos de métodos de determinación continua de glucosa: el método «ciego» o retrospectivo y el «abierto» o prospectivo (que permite la visión continuada de la glucosa en tiempo real)^{7,8}. Determinados cambios introducidos en el algoritmo de calibración de algunos de estos sistemas (Paradigm Veo®, Medtronic, Northridge, California, Estados Unidos) han mejorado la sensibilidad en rangos hipoglucémicos⁹. Ya en 2005, Beardsall et al.¹⁰, en su estudio de MCGI con un sistema «ciego» CGMS (MiniMed®, Medtronic, Northridge, California, Estados Unidos) realizado en 16 RN de <1.500 g, demostraron que esta tecnología podía ser aplicada en el periodo neonatal, incluso en prematuros. Posteriormente Iglesias et al.¹¹, en una población más amplia de 38 RN, también de bajo peso (≤1.500 g y ≤32 semanas de gestación), confirmaron esta aplicabilidad y encontraron una frecuencia de HG (definidas como glucemias

<40 mg/dL) del 36,8%, con una duración media de éstas de 2,45 ± 2,3 horas.

En el artículo que se valora, Harris et al.¹² realizaron un estudio observacional prospectivo de HG en 120 RN de >32 semanas de gestación ingresados en la UCI, mediante la determinación intermitente de glucemia capilar, comparándola con un sistema «ciego» de MCGI (CGMS® System Gold™, Medtronic, Northridge, California, Estados Unidos). Los RN fueron monitorizados desde las primeras horas de vida hasta que desapareció el riesgo de HG, o en su defecto hasta los 7 días (tiempo medio 80 horas), definiéndose las HG por debajo de 47 mg/dL (2,6 mmol/L). Estos autores encontraron una buena correlación entre glucosa sanguínea e intersticial. Detectaron HG en el 32% mediante determinación sanguínea y en el 44% con MCGI, y constataron que el 81% de los episodios de HG no se detectaban con mediciones sanguíneas. En 107 episodios de HG evidenciados en 34 niños la duración fue superior a 30 minutos. Además, señalaron que la incidencia de niveles bajos de glucemia fue similar en niños con diferentes factores de riesgo, pero no mostraron los datos.

Este estudio¹², además de mostrar que la MCGI con CGMS® System Gold™ fue segura y bien tolerada en un grupo mayor de pacientes y en todo tipo de recién nacidos, demuestra que dicha monitorización puede prolongarse con el mismo sensor hasta 7 días, lo que permite reducir el gasto y las molestias al paciente. El trabajo también evidencia que los episodios de HG fueron frecuentes y recurrentes, también en RN >32 semanas de gestación. Un punto débil del estudio es que se incluyó una población muy heterogénea, lo que dificulta la valoración del riesgo de HG, pues éste puede variar según el peso, la edad gestacional y la existencia de determinadas patologías neonatales.

En relación con trabajos similares previos^{10,11}, Harris et al. encontraron una mejor correlación entre la glucosa intersticial y la glucosa capilar. Aunque existen algunos estudios en animales¹³ y personas adultas¹⁴ que sugieren la precisión de los métodos de MCGI en los rangos bajos, esta precisión sigue estando cuestionada¹⁵, lo que podría condicionar una sobrestimación de la hipoglucemia. Estas dudas razonables deberían ser resueltas con nuevos estudios prospectivos utilizando ya las nuevas tecnologías de MCGI en tiempo real, más sensibles⁹, que además permitirían un diagnóstico y tratamiento más precoz de las hipoglucemias.

Es evidente que las alteraciones de la homeostasis de la glucosa son clínicamente relevantes en el periodo neonatal. Sin embargo, quedaría por definir de manera precisa su significación patológica ulterior, para lo cual son esenciales el seguimiento y la valoración evolutiva del desarrollo neurocognitivo de los niños con HG neonatal. ■

Fecha de recepción: 17 de mayo de 2010
Fecha de aceptación: 20 de mayo de 2010

Correspondencia:

Raquel Barrio Castellanos. Unidad de Diabetes Pediátrica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Ctra. de Colmenar Viejo, km 9,100. 28034 Madrid.
Correo electrónico: rbarrio.hrc@salud.madrid.org

Lista de acrónimos citados en el texto:

CGMS: *continuous glucose monitoring system*; DM1: diabetes tipo 1; HG: hipoglucemia; ISCI: infusión subcutánea continua de insulina; MCGI: monitorización continua de glucosa intersticial; MDI: múltiples dosis de insulina; RN: recién nacido.

Bibliografía

1. Stanley CA, Baker L. The causes of neonatal hypoglycemia. *N Engl J Med*. 1999;340:1200-1.
2. Ward Platt M, Deshpande S. Metabolic adaptation at birth. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2005;10:341-50.
3. Menni F, De Lonlay P, Sevin C, Touati G, Peigné C, Barbier V, et al. Neurologic outcomes of 90 neonates and infants with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatrics*. 2001;107:476-9.
4. Hay WW Jr, Raju TN, Higgins RD, Kalhan SC, Devaskar SU. Knowledge gaps and research needs for understanding and treating neonatal hypoglycaemia: workshop report from Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. *J Pediatr*. 2009;155:612-7.
5. Ho HT, Yeung WKY, Young BWY. Evaluation of "point of care" devices in the measurement of low glucose in neonatal practice. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004;89:F356-9.
6. Rosenthal M, Ugele B, Lipowsky G, Küster H. The Accutren sensor glucose analyzer may not be adequate in bedside testing for neonatal hypoglycaemia. *Eur J Pediatr*. 2006;165:99-103.
7. Cengiz E, Tamborlane WW. A tale of two compartments: interstitial versus blood glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther*. 2009;11 Suppl 1:S11-6.
8. Piper HG, Alexander JL, Shukla A, Pigula F, Costello JM, Laussen PC, et al. Real-time continuous glucose monitoring in pediatric patients during and after cardiac surgery. *Pediatrics*. 2006;118:1176-84.
9. Keenan DB, Cartaya R, Mastrototaro JJ. Accuracy of a new real-time continuous glucose monitoring algorithm. *J Diabetes Sci Technol*. 2010;4:111-8.
10. Beardsall K, Ogilvy-Stuart AL, Ahluwalia J, Thompson M, Dunger DB. The continuous glucose monitoring sensor in neonatal intensive care. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90:F307-10.
11. Iglesias I, Thió M, Pociello N, Morillo A, Iriando M, Krauel X. Continuous glucose monitoring in infants of very low birth weight. *Neonatology*. 2009;95:217-23.
12. Harris DL, Battin MR, Weston PJ, Harding JE. Continuous glucose monitoring in newborn babies at risk of hypoglycemia. *J Pediatr*. 2010 Mar 23 [Epub ahead of print].
13. Harris D, Battin M, Williams C, Weston P, Hardin J. Cost-side electroencephalography and interstitial glucose monitoring during insulin-induced hypoglycaemia in newborn lambs. *Neonatology*. 2009;95:271-8.
14. Conrad S, Mastrototaro J, Gitelman S. The use of continuous glucose monitoring system in hypoglycemic disorders. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004;17:281-8.
15. Kovatchev B, Anderson S, Heinemann L, Clarke W. Comparison of the numerical and clinical accuracy of four continuous glucose monitors. *Diabetes Care*. 2008;31:1160-4.

Sulmont V, Souchon PF, Guillard-Darnaud C, Fartura A, Salmon-Musial AS, Lambrecht E, Mauran P, Abely M

Metabolic control in children with diabetes mellitus who are younger than 6 years at diagnosis: continuous subcutaneous insulin infusion as a first line treatment?

J Pediatr. 2010 Mar 23 [Epub ahead of print]

La incidencia de diabetes tipo 1 (DM1) en los niños menores de 5 años se ha incrementado de manera ostensible en las últimas décadas, y las predicciones señalan que esta incidencia duplicará su número para el año 2020¹. Los beneficios del buen control glucémico han sido claramente demostrados², por lo que es un reto conseguirlo también en este grupo de edad, sin incrementar el riesgo de hipoglicemia grave (HG), que es más frecuente y tiene un mayor impacto en los niños más pequeños³. En la actualidad está bien establecida la seguridad y eficacia del tratamiento con infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) en adultos, adolescentes y escolares⁴. Su utilización en los niños más pequeños se ha ampliado en la última década⁵⁻⁷, también con buenos resultados⁸⁻¹¹. En general faltan estudios aleatorizados en niños pequeños, y los que existen cuentan con un número de pacientes reducido y un seguimiento corto. La utilización de la ISCI desde el diagnóstico de la diabetes en los preescolares está menos extendida, aunque ha ido aumentando en algunos países y ha demostrado también ser eficaz y segura, con disminución del riesgo de HG¹².

El objetivo del estudio de Sulmont et al.¹³ fue comparar el tratamiento con múltiples dosis de insulina (MDI) frente a la ISCI desde el diagnóstico, en una población pediátrica preescolar, y ver su impacto sobre las HG y la evolución a largo plazo. Se trata de un estudio retrospectivo de una cohorte de 66 niños con DM1 diagnosticados antes de los 6 años en los que se valoró, a largo plazo, el control metabólico (media de la HbA_{1c} capilar, DCA 2000 de Bayer) y la satisfacción familiar tras un seguimiento superior a 5 años. De la cohorte global, 34 niños fueron tratados inicialmente con MDI (grupo A), la mayoría sin análogos de insulina, de los que 31 pasaron posteriormente a ISCI por diversos motivos (tiempo medio de evolución 3,9 ± 3,3 años); los otros 32 niños fueron tratados con ISCI desde el inicio de la terapia (grupo B), algunos inicialmente con insulina regular y el resto con análogos de acción rápida. Entre los dos grupos sólo existía diferencia significativa en la duración de la diabetes, que era superior en el grupo A. Globalmente abandonaron la ISCI el 9,1% de los niños. Los niveles de HbA_{1c} fueron significativamente más bajos en el grupo B durante los 8 años de seguimiento. Un aspecto destacable es que la HbA_{1c} se elevó de manera continuada en el grupo A mientras los pacientes fueron tratados con MDI, mientras que en el grupo B permaneció estable. Dentro del grupo A, los que pasaron a ISCI (frente a los que mantuvieron las MDI) tuvieron una HbA_{1c} significativamente inferior durante los 4 años de seguimiento. En el total de los pacientes tratados con ISCI, la frecuencia de HG fue también inferior en este grupo frente al tratado inicialmente con MDI, como ya se había evidenciado en otros estudios. En parte, esta disminución puede estar también en relación con el tipo de insulina utilizada, que fue de análogos de acción rápida en la ISCI, frente a insulina NPH en las MDI. No se encontró diferencia significativa en la incidencia de cetoadicidosis entre los dos grupos.

Los puntos débiles del estudio incluyen no ser un estudio aleatorizado y comparar dos poblaciones heterogéneas, diagnosticadas en distintos periodos, lo que posiblemente conlleva diferentes pautas educativas y de exigencia de control glucémico. Además, existe heterogeneidad en el tipo de insulina utilizada, insulina humana frente a análogos de insulina con un perfil más fisiológico, como ya se ha mencionado. El grupo con MDI tenía mayor tiempo de evolución, lo que en general dificulta el control glucémico. En conclusión, y con respecto a estudios similares previos^{3,8-12,14}, Sulmont et al.¹³ corroboran que el tratamiento con ISCI es una

buena alternativa terapéutica en niños muy pequeños con DM1, confirmando que un adecuado control glucémico puede mantenerse a largo plazo. Además, confirman algo muy importante en este grupo etario infantil: que el tratamiento con ISCI consigue una disminución significativa del riesgo de hipoglucemia grave. ■

Bibliografía

1. Patterson CC, Dahlquist GC, Gyürüs E, Green A, Soltész G, EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood with type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet*. 2009;373:1999-2000.
2. DCCT Research Group. Effect of intensive treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr*. 1994;125:177-88.
3. De Beaufort CE. Hypoglycemia during intensified insulin therapy of young children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1998;11 Suppl 1:153-8.
4. Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2002;324:705.
5. Eugster EA, Francis G, and the Lawson-Wilkins Drugs and Therapeutics Committee. Position Statement: Continuous subcutaneous insulin infusion in very young children with type 1 diabetes. *Pediatrics*. 2006;118:e1244-9.
6. Berhe T, Postellon D, Wilson B, Stone R. Feasibility and safety of insulin pump therapy in children aged 2 to 7 years with type 1 diabetes: retrospective study. *Pediatrics*. 2006;117:2132-7.
7. DiMeglio LA, Pottorff TM, Boyd SR, France L, Fineberg N, Eugster EA. A randomized controlled study of insulin pump therapy in diabetic preschoolers. *J Pediatr*. 2004;145:380-4.
8. Mack-Fogg JE, Orłowski CC, Jospe N. Continuous subcutaneous insulin infusion in toddlers and children with type 1 diabetes mellitus is safe and effective. *Pediatr Diabetes*. 2005;6:17-21.
9. Pankowska E, Szypowska A, Lipka M, Skorka A. Sustained metabolic control and low rates of severe hypoglycaemic episodes in preschool diabetic children treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *Acta Paediatrica*. 2007;96:881-4.
10. Alemzadeh R, Palma-Sisto P, Holzum M, Parton E, Kicher J. Continuous subcutaneous insulin infusion attenuated glycemic instability in preschool children with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther*. 2007;9:339-47.
11. Rabbone I, Scaramuzza A, Bobbio A, Bonfanti R, Iafusco D, Lombardo F, et al. Insulin pump therapy management in very young children with type 1 diabetes using continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Technol Ther*. 2009;11:707-9.
12. Berghauser MA, Kapellen T, Heidtmann B, Haberland H, Klinkert C, Holl RW. Continuous subcutaneous insulin infusion in toddlers starting at diagnosis of type 1 diabetes mellitus. A multicenter analysis of 104 patients from 63 centres in Germany and Austria. *Pediatr Diabetes*. 2008;9:590-5.
13. Sulmont V, Souchon PF, Gouillard-Darnaud C, Fartura A, Salmon-Musial AS, Lambrecht E, et al. Metabolic control in children with diabetes mellitus who are younger than 6 years at diagnosis: continuous subcutaneous insulin infusion as a first line treatment? *J Pediatr*. 2010 Mar 23 [Epub ahead of print].
14. Weinzimmer S, Ahern J, Doyle E, Vincent M, Dziura J, Steffen A, et al. Persistence of benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in very young children with type 1 diabetes: a follow-up report. *Pediatrics* 2004;114:1601-5.

Carta al Director

Sistema Nacional de Salud en España. ¿Realmente es el mejor?

The National Health System in Spain: is really the best?

L. Bohigas

Roche Diagnostics SL - Diabetes Care. Sant Cugat del Vallès (Barcelona)

Sr. Director:

El Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de la Salud (CISNS) aprobó, en su última reunión del 18 de marzo, un documento de medidas contra la crisis denominado *Acciones y medidas para promover la calidad, la equidad, la cohesión y la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud*¹. Este documento dedica sus páginas iniciales a alabar el sistema sanitario español; en ellas afirma, literalmente, que «el sistema sanitario español es uno de los que tienen mejores resultados en salud de entre los países desarrollados del mundo» y presenta varios indicadores para justificar este aserto. El Sistema Nacional de Salud (SNS) es bueno, pero también es mejorable, y la autocomplacencia que a veces exhiben algunos políticos tiene el inconveniente que aplaza las reformas que siempre necesita cualquier sistema, pues al negar el problema piensan que ya no es necesario dedicarle ninguna atención. Los indicadores que utilizan las autoridades para justificar su afirmación se basan en la mortalidad de los españoles comparada con la de otros países. Es verdad que nuestra mortalidad es baja y por lo tanto la esperanza de vida es alta, pero se sabe que la mortalidad depende sólo en una parte del sistema sanitario, pues también depende, y mucho, del medio ambiente, la genética, la organización social, etc. Sería bueno que nuestras autoridades sanitarias mirasen cómo funcionan los servicios sanitarios antes de lanzar las campanas al vuelo.

*Fecha de recepción: 26 de abril de 2010
 Fecha de aceptación: 5 de mayo de 2010*

Correspondencia:

Lluís Bohigas. Director de Relaciones Institucionales.
 Roche Diagnostics SL - Diabetes Care.
 Correo electrónico: Lluís.bohigas@roche.com

Lista de acrónimos citados en el texto:

OCDE: Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico;
 SNS: Sistema Nacional de Salud.

¿Son válidas las afirmaciones de nuestras autoridades en el terreno de la diabetes? Para contestar a esta pregunta se han buscado evaluaciones neutrales realizadas por instituciones internacionales y, por lo tanto, más objetivas que nuestras autoridades. Examinamos dos de ellas, una evaluación de la atención al paciente diabético realizada por el instituto sueco Health Consumer Powerhouse, y los indicadores de calidad de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE). El instituto sueco elaboró en 2008 un *Euro Consumer Diabetes Index*² que valoraba la actuación respecto al paciente diabético en 29 países europeos en función de si cumplían una serie de criterios de calidad. Los criterios utilizados eran: a) información, derechos del consumidor y elección; b) generosidad; c) prevención; d) acceso a las prestaciones, y e) resultados. El país mejor valorado era Dinamarca, seguida por el Reino Unido y Francia, mientras que España se situaba en el puesto 17 y Bulgaria en el último (el 29).

La OCDE³ escogió la tasa de amputaciones del pie diabético como un indicador internacional de (mala) calidad y publicó los datos comparativos de los 20 países que la forman, referidos a 2007. España está situada en el número 19, con 26 amputaciones por 100.000 habitantes, muy por encima de la media (15 amputaciones por 100.000 habitantes); se encuentra también por encima de países semejantes, como Polonia, con 11 amputaciones por 100.000 habitantes, o Italia, también con 11 amputaciones por 100.000 habitantes, y lejos del mejor, Austria, con sólo 7 amputaciones por 100.000 habitantes. El peor en esta comparativa es Estados Unidos, el país que tiene un mayor gasto sanitario pero que logra una calidad más baja, y esto es cierto también en diabetes. Estados Unidos dobla la media de la OCDE, con 36 amputaciones por 100.000 habitantes. Al ser Estados Unidos un sistema poco orientado a la preven-

ción, con una cobertura del 85% de la población, la diabetes puede recibir poca atención preventiva y de ahí su elevada tasa, la más alta del mundo. Pero este argumento no explica que el penúltimo país de la tabla, justo antes de Estados Unidos, sea España.

Estas comparaciones internacionales no son favorables a la sanidad española, pero la reacción no debería ser negar la fuente sino investigar las causas. Nuestras autoridades sanitarias deberían preocuparse de la atención a los pacientes con diabetes, porque para ellos nuestro

sistema sanitario no es el mejor del mundo y en el cuidado de la diabetes todavía queda mucho por hacer. ■

Bibliografía

1. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de la Salud. Acciones y medidas para promover la calidad, la equidad, la cohesión y la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud. Consejo del 18 de marzo de 2010.
2. Euro Consumer Diabetes Index. Available on: www.healthpowerhouse.com
3. OECD Health 2009. Comparing health statistics across OECD countries. Available on: www.oecd.org

Noticias de la SED

Una nueva mutación genética reabre la investigación sobre futuros tratamientos para la diabetes

El hallazgo de una mutación en un gen de la enzima glucocinasa en dos pacientes afectados de hipoglucemia monogénica ha reabierto la investigación sobre futuros tratamientos para la diabetes. Se ha demostrado que esta mutación activa la producción de islotes pancreáticos de un tamaño 2,5 veces mayor que los de personas de la misma edad. Este hallazgo ha sido realizado en el Centro para el Estudio de las Enfermedades de Células Beta-Pancreáticas del IMABIS-Fundación Carlos Haya, liderado por el Dr. Antonio Luis Cuesta, junto con el equipo de investigadores básicos españoles del mismo centro y expertos de Estados Unidos, Bélgica e Israel. A los pacientes se les extirpó más del 95% del páncreas para poder superar las hipoglucemias y con el resto de la glándula se ha mantenido una eficacia metabólica suficiente para llevar una vida normal. Los niveles de insulina pudieron normalizarse con tan sólo 20.000 islotes pancreáticos. Los resultados de esta investigación están disponibles en el *New England Journal of Medicine* (N Engl J Med 362:1348, April 8, 2010).

Un nuevo análisis refuta la relación entre la terapia intensiva y un mayor riesgo de muerte

Según un estudio publicado en *Diabetes Care*, un nuevo análisis de datos procedentes del estudio ACCORD ha concluido que la reducción rápida de los niveles de glucosa no fue la causa del aumento en el riesgo de mortalidad, aunque todavía no se han esclarecido los factores que provocaron este aumento. Por lo tanto, según el Dr. David Kendall, director médico y científico de la American Diabetes Association (ADA), no hay razón para cambiar las recomendaciones sobre el objetivo para el control de la glucosa ($HbA_{1c} < 7\%$) para la mayoría de los pacientes. El profesor Matthew Riddle, otro de los autores de este análisis, añadió que no hay un método universal para conseguir los objetivos en cada paciente. Riddle aseguró que el mayor riesgo de problemas puede ocurrir en aquellos pacientes que no presentan mejoras significativas en el control de la diabetes en los primeros 6 meses desde el inicio del tratamiento intensivo. No obstante, los investigadores de este estudio continuarán tratando de determinar qué factores contribuyeron en mayor medida al aumento del riesgo de muerte. Mientras, Riddle señala que el tratamiento precoz de la diabetes tipo 2 debería seguir siendo una prioridad, precisamente al inicio de la enfermedad cuando más fácil es llegar a obtener un buen control de la glucosa. Agregó que a muchos de los que participaron en el ACCORD se les había diagnosticado diabetes años antes y presentaban complicaciones crónicas de la enfermedad.

Fuente: Matthew Riddle, M.D., professor, medicine, Oregon Health and Sciences University, Portland, Ore.; David Kendall, M.D., chief scientific and medical officers, American Diabetes Association; May 2010, *Diabetes Care*.

El páncreas artificial para los pacientes con diabetes tipo 1, cada vez más cerca

Los primeros ensayos humanos del último diseño de un páncreas artificial para las personas con diabetes tipo 1 parecen demostrar que el dispositivo funciona, sin causar hipoglucemias. Este mecanismo, producido por una colaboración de expertos de la Universidad de Boston, el Hospital General de Massachusetts y la Facultad de Medicina de Harvard, funciona a partir de un software automatizado que toma decisiones y usa fórmulas matemáticas para infundir varias cantidades de insulina y glucagón cuando sean necesarias. En la versión actual del dispositivo, los investigadores realizaron el seguimiento de la glucosa en sangre a través de un sensor especial que colocaron dentro de una vena. Las versiones futuras del dispositivo, en cambio, utilizarán los monitores continuos de glucosa (CGM) que ya están disponibles. Los investigadores aseguraron que las personas que usen este tipo de dispositivo se podrían liberar de las inyecciones diarias de insulina. Sin embargo, podrían necesitar cambiar la bomba de sitio cada tres días y el lugar de monitorización de la glucosa una vez a la semana. Aún no se ha desarrollado la integración en un mismo sitio de la administración de hormonas y la monitorización de la glucosa, aunque es el objetivo final. ■

Fuente: Edward Damiano, Ph.D., associate professor, biomedical engineering, Boston University; Steven Russell, M.D., Ph.D., assistant in medicine, Massachusetts General Hospital, and instructor in medicine, Harvard Medical School, Boston; Aaron Kowalski, Ph.D., assistant vice president, glucose control research, and research director, Artificial Pancreas Project, Juvenile Diabetes Research Foundation, New York City; April 14, 2010, *Science Translational Medicine*.

Fe de erratas

Erratas aparecidas en el suplemento 2 de *Avances en Diabetología* (año 2010, volumen 26), correspondiente al XXI Congreso de la Sociedad Española de Diabetes.

1. Adjuntamos el póster **P-150** que no se incluyó en el suplemento:

P-150. OSTEOCALCINA SÉRICA Y OTROS MARCADORES ÓSEOS EN LA DIABETES MELLITUS

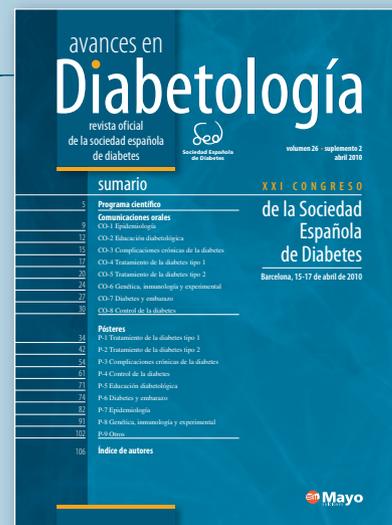
C. Vázquez (1), M. Piñera (1), F. Arrieta (1), P. Iglesias (2), T. Muñoz-Malo (3), C. Abreu (4), J. Botella-Carretero (1), J. Díez (1), J. Balsa (1), C. de la Puerta (1), I. Zamarrón (1)

(1) HU Ramón y Cajal, (2) HU Ramón y Cajal y HG Segovia, (3) HU Ramón y Cajal, (4) HG Segovia

Introducción: Los niveles bajos de osteocalcina (OC) sérica se han considerado como un marcador de diabetes tipo 2 (DM2) ya que se ha descrito una correlación negativa entre la OC sérica y los niveles de hemoglobina glicosilada A_{1c} (HbA_{1c}). Asimismo, se han observado niveles de OC sérica más bajos en la población con DM2 comparada con la población general. **Objetivo:** Conocer las concentraciones séricas de OC y otros marcadores óseos en pacientes con DM1 y DM2. **Materiales y métodos:** Hemos estudiado 30 mujeres con DM2 y 30 mujeres con DM1. En todas ellas se determinó la HbA_{1c}, OC, 25-hidroxivitamina D (25-OH-D), beta-CrossLaps y parathormona (PTH). Los resultados son expresados como media ± desviación estándar. Utilizamos como programa estadístico el SPSS 14.0. **Resultados:** Los pacientes diabéticos tipo 2 mostraron un mejor control glucémico comparado con los diabéticos tipo 1 (8,4±1,8% frente a 7,1±1,3%, p= 0,0001). Ambos grupos de diabéticos presentaron niveles de hipovitaminosis D, sin niveles de diferencias significativas entre DM1 y DM2 (19,5±8,0 frente a 16,7±8,1 ng/mL, p= 0,166). Las concentraciones séricas de beta-CrossLaps fueron similares en DM1 y DM2 (0,37±0,33 ng/mL frente a 0,28±0,17 ng/mL, p= 0,083). Finalmente, los diabéticos tipo 2 mostraron valores significativamente más elevados de PTH (55,0±20,5 pg/mL frente a 23,8±12,7 pg/mL, p= 0,0001) y más bajos de OC (24,8±16,1 ng/mL frente a 15,7±8,8 ng/mL, p= 0,001) que los diabéticos tipo 1. **Conclusión:** Los presentes resultados indican que la hiposteocalcinemia se podría considerar como un marcador de DM2, sobre todo cuando presentan niveles elevados de PTH. La hipovitaminosis D, deficiencia de 25-OHD, es frecuente en ambas poblaciones de diabéticos, planteándose la necesidad de suplementación en dicha población.

2. Existe también un error en el póster **P-003**, ya que el título correcto es «El sistema dual ICSI-MCG PRT 722 mejora la calidad de vida en pacientes diabéticos tipo 1».

3. Asimismo, por un error en el proceso de impresión, se omitió la página 93 de la publicación. En la página siguiente adjuntamos la información correspondiente a esta página.



Suplemento 2 de *Avances en Diabetología* año 2010, volumen 26

el comportamiento en los lipomas fue paralelo al de los lipomas no lipodistróficos, pero a un nivel de expresión más bajo. La expresión de *LMNA* fue mayor en el TA lipodistrófico no lipomatoso, estando reducida en los dos tipos de lipomas. En los lipomas LDPF2, los niveles de DNA mitocondrial y RNA mitocondrial (*COII* mRNA) estuvieron disminuidos respecto a los lipomas controles. **Conclusiones:** La proliferación celular en los lipomas parece estar relacionada con una menor expresión de *p53* y *LMNA*. Nuestros resultados indican que los genes responsables de la maduración adipocitaria en los lipomas son *C/EBP ϵ* y *GLUT4*. En contra de lo esperado, ni *PPARG* ni *LPL* parecen tener un papel preponderante en estas neoplasias. Las mutaciones en *LMNA* no alteran el perfil de expresión génica en los lipomas, pero reducen su nivel. *Estudio financiado por la Fundación Mutua Madrileña, ISCIII-FEDER P1081449 y Conselleira de Sanidade PS09/17.*

P-123. HETEROGENEIDAD FENOTÍPICA, ALÉLICA Y NO ALÉLICA EN LA LIPODISTROFIA PARCIAL FAMILIAR

B. Victoria-Martínez, A. Orois-Añón, M. Fernández-Grandal, A. Pañeda, B.I. González-Méndez, D. Araujo-Vilar
Universidade de Santiago, Facultade de Medicina

La lipodistrofia parcial familiar (LDPF) es una enfermedad autosómica dominante debida, generalmente, a mutaciones en los genes *LMNA* o *PPARG*. Se caracteriza por una pérdida de grasa en nalgas y extremidades, y se asocia a resistencia a la insulina (RI) y dislipemia. Aunque las formas clásicas (por mutaciones en el exón 8 del gen *LMNA*) no suelen presentar problemas diagnósticos, las formas atípicas a menudo pasan desapercibidas. **Objetivos:** Identificar los rasgos fenotípicos característicos de las formas atípicas de LDPF que faciliten el diagnóstico molecular. **Sujetos y métodos:** Estudiamos a 30 mujeres con sospecha clínica de LDPF (pérdida de grasa en nalgas y extremidades inferiores, RI y dislipemia). Como grupo control se estudiaron 100 mujeres sin distribución androide de la grasa (20 de ellas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y 11 mujeres con la forma clásica de LDPF2 (R482W)). La RI se cuantificó por el método HOMA. La distribución de la grasa se determinó mediante los perímetros corporales y los pliegues cutáneos. En todas las mujeres se realizaron determinaciones plasmáticas de insulina, leptina y colesterol fraccionado, y se realizó la secuenciación de los genes *LMNA* y *PPARG*. **Resultados:** De las 30 mujeres preseleccionadas, 12 presentaron un fenotipo más marcado (LAS) (pérdida de grasa en extremidades superiores, hipertrofia muscular, acúmulo de grasa en sotabarba, mayor RI y mayor trigliceridemia). Entre estas pacientes se identificaron dos mutaciones no descritas, una en el exón 5 de *LMNA* (I299V) y otra en el exón 6 de *PPARG2* (S410R). En las otras mujeres, con un fenotipo menos severo (LAL), no se encontraron mutaciones patógenas. Además, se identificaron los siguientes polimorfismos sinónimos en el gen *LMNA*: c.861T >C, c.1338T >C y c.1698C >T. Las pacientes con LAS comparadas con los controles presentaron mayor sobrepeso, una marcada distribución central del tejido adiposo, mayor incidencia de hipertrofia muscular en extremidades inferiores (EEII), mayor prevalencia de DM2, dislipemia e HTA, mayor RI y menor leptinemia. Las mujeres con LAL comparadas con el grupo control mostraron unas diferencias semejantes a las encontradas en las mujeres con LAS pero mucho me-

nos marcadas, no objetivándose diferencias en la RI ni en la leptinemia. Comparadas con la forma clásica, las mujeres con LAS presentaron mayor acumulación central de la grasa, menor hipertrofia muscular, mayor leptinemia y RI, y mayor prevalencia de DM2, dislipemia e HTA. Comparando las LAS con DM2 con las diabéticas control, las primeras presentaron una mayor distribución central de la grasa, mayor PAD, mayor RI, menor leptinemia y una mayor frecuencia de c.1338T >C. **Conclusiones:** Además de la pérdida de grasa en EEII, parece que la hipertrofia muscular, la severa RI y la hipoleptinemia en mujeres con obesidad central son rasgos que podrían facilitar el diagnóstico molecular (que en este estudio supuso el 16,7%). Las formas atípicas severas de lipodistrofia parcial constituyen una subpoblación de alto riesgo cardiometabólico que probablemente también esté relacionada con otros adipogénesis aún no identificados, y que, en algunos casos, podrían ser candidatas a nuevos tratamientos (p. ej., leptina recombinante humana). *Estudio financiado por el ISCIII-FEDER P1081449.*

P-124. EL POLIMORFISMO RS9939609 DEL GEN «FTO» INCREMENTA EL RIESGO DE OBESIDAD EN LAS PERSONAS NO OBESAS Y REDUCE EL DE INCREMENTO DE PESO EN LAS PERSONAS OBESAS

S. Morcillo Espina (1), G. Rojo-Martínez (1), G.M. Martín-Núñez (1), M.C. Almaraz (1), F.J. Chaves (2), J.M. Gómez-Zumaquero (1), F.J. Soriguer (1)

(1) Hospital Carlos Haya, Málaga, (2) Hospital Clínico Universitario de Valencia

Introducción: Recientemente varios estudios han relacionado variaciones genéticas en el gen *FTO* con la obesidad y caracteres relacionados (IMC, resistencia a la insulina, etc.). El gen *FTO* se localiza en el cromosoma 16q12.2 y se expresa en numerosos tejidos tales como el adiposo, cerebro, hígado, músculo, páncreas, etc. La función de este gen y los mecanismos en los que está implicado no se conocen suficientemente. Algunos estudios experimentales sugieren un potencial papel de este gen en el control central de la homeostasis energética. Por otro lado, la susceptibilidad genética a la obesidad puede ser modulada por factores ambientales, como el ejercicio físico y la dieta. **Objetivo:** En el presente estudio evaluamos la asociación entre el polimorfismo rs9939609 y la obesidad en un estudio prospectivo (estudio Pizarra) con base poblacional realizado en una población del sur de España, en el que se dispone de información detallada nutricional. También se explora el diferente efecto del rs9939609 en los cambios de peso en función del estado nutricional previo, así como la influencia de la ingesta dietética. **Metodología:** Estudio prospectivo en una cohorte de base poblacional. En 1997-1998 se estudiaron un total de 1.051 personas de la población de Pizarra (Málaga) y se reevaluaron 6 años después. Se realizó una fenotipación metabólica en los dos momentos del estudio. El tipo de grasa de la dieta, procedente de las muestras de aceites tomadas en los domicilios de los participantes, se midió por cromatografía de gases, al igual que la composición de ácidos grasos de los fosfolípidos plasmáticos. La resistencia a la insulina se midió por el HOMA. El polimorfismo rs9939609 se detectó con la tecnología de MassArray (Sequenom). Se consideraron sujetos obesos aquellos que tenían un índice de masa cor-

Normas de publicación

Información para los autores

Información General

Avances en Diabetología publica trabajos científicos, revisiones sistemáticas, consensos, notas clínicas y opiniones de expertos en el campo de la diabetes y enfermedades relacionadas, en castellano o en inglés. Los manuscritos enviados para su publicación en *Avances en Diabetología* serán evaluados al menos por 2 revisores independientes, elegidos a criterio del Comité Editorial. Los autores recibirán la valoración de su trabajo en el plazo de un mes y deberán realizar las modificaciones recomendadas en las 2 semanas siguientes a la recepción de las mismas. Si el artículo enviado a los autores para su modificación no se recibe en el plazo propuesto, se considerará a su llegada como un nuevo manuscrito.

- **Artículos de Revisión.** Estas colaboraciones tratarán temas de actualidad o de interés general en el campo de la diabetes. Serán solicitados por el Director de la revista a un experto de reconocido prestigio, nacional o extranjero. Extensión máxima: 4.000 palabras, contando título, texto y agradecimientos.
- **Seminarios de Diabetes.** Tratarán de temas relacionados directamente con la práctica clínica habitual en diabetes. Su finalidad es contribuir a la formación continuada en el campo de la diabetes. Serán solicitados por el Comité Editorial a especialistas destacados en el tema propuesto. Para su elaboración se seguirán las mismas normas que se detallan para los artículos originales. Extensión máxima: 3.000 palabras. Pueden incluirse 2-3 tablas o 1-2 figuras y un máximo de 30 citas bibliográficas.
- **Artículos Originales.** Hacen referencia a trabajos de investigación clínica o experimental sobre diabetes. Los manuscritos enviados serán valorados por su originalidad, diseño y claridad de exposición. No deben exceder de 8 páginas impresas a doble espacio o un máximo de 3.000 palabras que incluyan título, texto y agradecimientos (no incluir resumen, bibliografía, tablas o figuras). No se admitirán más de 30 referencias bibliográficas ni más de 4 tablas o figuras. El número de autores recomendado no debe exceder de 6.
- **Notas clínicas.** Estos manuscritos serán los más adecuados para describir uno o más casos de diabetes de interés excepcional. Deberán tener una extensión máxima de 3 páginas impresas o 1.200 palabras, incluidas título, texto y agradecimientos. No se admitirán más de 10 referencias bibliográficas ni más de 2 tablas o figuras. El número de autores recomendado no debe exceder de 4.
- **Cartas al Editor.** Recogerán tanto opiniones y observaciones como experiencias clínicas sobre aspectos diabetológicos de interés general. No deben exceder de 1 página o 400 palabras, incluidos título y texto. No se admitirán más de 3 referencias bibliográficas, más de 1 tabla o figura, ni más de 2 autores como firmantes del manuscrito.
- **Diabetes en imágenes.** Se tratará de incluir una foto en color de calidad (resolución mínima de 300 puntos por pulgada, preferiblemente en formato .tiff, .eps o .jpg, con un tamaño máximo de 9 x 12 cm), junto con un texto que no debe exceder las 400 palabras, en el que se comentará brevemente la historia relevante del caso y las lesiones o irregularidades que se observen en la fotografía. No es necesario incluir bibliografía.
- **Literatura médica comentada.** En esta sección se comentarán brevemente 2 artículos, previamente seleccionados, sobre diagnóstico y nuevas tecnologías en monitorización continua de glucosa. Se tratará de evaluar el diseño, impacto y aplicabilidad clínica del trabajo revisado. La extensión máxima de la sección será de 1-2 páginas DIN A4 a doble espacio, o un máximo de 400-600 palabras, por trabajo revisado.
- **Otras secciones.** *Avances en Diabetología* incluirá también otras secciones, como Editoriales, Documentos de Consenso, Documentos de los Grupos de Trabajo de la SED, Noticias, Comentarios de Congresos nacionales e internacionales, Críticas de libros y otras informaciones de interés. En general, el contenido de estas secciones será establecido por encargo del Director de la revista. Siempre que sea posible, se remitirán en el formato aceptado para el resto de los artículos.

Avances en Diabetología no publicará trabajos que hayan sido impresos con anterioridad o que simultáneamente estén siendo considerados para algún tipo de publicación.

Todos los manuscritos deben estar mecanografiados a doble espacio y el tipo de letra a utilizar no debe tener un tamaño inferior a 11 puntos.

Los manuscritos se remitirán a la siguiente dirección de correo electrónico: avancesendiabetologia@edicionesmayo.es. El documento matriz debe estar identificado como documento principal. Las tablas y figuras pueden remitirse, debidamente identificadas, en documentos separados. Las fotografías serán en blanco y negro y de excepcional calidad. El Comité de Redacción podría solicitar, en caso necesario, que el trabajo completo o alguna de sus partes se presente en otro formato específico.

Todos los manuscritos deberán ir acompañados de una carta escrita por el primer autor del trabajo, que será el responsable del mismo a todos los efectos. En ella debe constar expresamente que los demás firmantes del trabajo están de acuerdo con la publicación del manuscrito en la forma y contenido enviado al Director de la revista.

De acuerdo con la nueva política de la Sociedad Española de Diabetes, la revista *Avances en Diabetología* solicita a todos los autores de cualquier manuscrito que vaya a ser publicado en la misma que, junto al documento de transferencia del *copyright*, se rellene un documento de potenciales conflictos de

intereses. Deben declararse todos aquellos que pudieran introducir algún sesgo en el contenido del manuscrito presentado. La existencia de dichos conflictos no implica necesariamente un sesgo en la información.

Con esta finalidad, se enviará a cada autor un documento que deberá firmar, que incluye además la definición de potenciales conflictos de intereses. Asimismo, tanto este documento como el de transferencia del *copyright* estarán disponibles en la web de la SED para cualquier autor que quiera descargarlos.

No se admitirán manuscritos en papel, salvo en circunstancias excepcionales. En este caso, se remitirán un original y dos copias del manuscrito completo, incluidas tablas y figuras, a la siguiente dirección:

Dr. F. Javier Ampudia-Blasco
Director de *Avances en Diabetología*
Ediciones Mayo, S.A.
C/ Aribau, 185-187, 2.ª planta
08021 Barcelona

Información especificada para la elaboración de los artículos

En la primera página del manuscrito deben constar:

- El título del trabajo.
- Nombres de los autores (nombre y primer apellido completos).
- Institución donde se ha realizado.
- Título en inglés.
- Dirección para la correspondencia, dirección de correo electrónico y teléfono de contacto.
- Título reducido, para imprimir en la cabecera de las hojas interiores del artículo.
- Recuento de palabras, incluidos título, texto y agradecimientos.
- Listado de acrónimos.

En la segunda página, se incluirá el resumen, que no debe exceder las 180 palabras. En él se describirán de una forma clara y concisa el objetivo del trabajo, la metodología empleada, los resultados y las conclusiones alcanzadas. Sólo en la sección **artículos originales**, los resúmenes deben estructurarse en los siguientes apartados: introducción, objetivos, material y métodos, resultados y conclusiones. Al final del resumen, se incluirán de 3 a 6 palabras

clave que definan la temática fundamental del trabajo. En una página aparte, se incluirá además el resumen en inglés, incluyendo las palabras claves en inglés. Éstas deben ser equivalentes a los descriptores del *Index Medicus (Medical Subject Headings, MESH)*.

A partir de la tercera página, el artículo se describirá de acuerdo con los siguientes apartados:

Introducción, Materiales y métodos, Resultados, Discusión y Bibliografía. En la **Introducción**, se describirán de una forma clara las razones por las cuales se ha realizado el trabajo, evitando comentarios acerca de los hallazgos, y las conclusiones obtenidas. En **Materiales y métodos**, se debe informar de forma descriptiva de los pacientes incluidos en el estudio, materiales utilizados y su procedencia, y de los métodos estadísticos utilizados. Los **Resultados** se presentarán de forma clara y siguiendo un orden lógico en su exposición. No podrán presentarse simultáneamente en el texto y en tablas o figuras. En la **Discusión**, los autores deben realizar la interpretación y comparación de los resultados con la información pertinente disponible en la literatura científica, evitando especulaciones o repeticiones

de los resultados. Las **Conclusiones** se detallarán en el párrafo final del manuscrito. El Comité Editorial se reserva el derecho de resumir los 3 aspectos más relevantes del trabajo para que aparezcan en una tabla resumen al final del mismo.

Previo a la bibliografía, si se considera necesario, pueden resumirse brevemente en **Agradecimientos** aspectos como financiación del trabajo, presentación del trabajo en Congresos con anterioridad o agradecimientos.

Bibliografía

Las referencias bibliográficas se incluirán en el texto mediante números arábigos en superíndice y sin paréntesis, con numeración consecutiva según su aparición en el texto, tablas y figuras. Cuando se citen varias referencias correlativas se especificará el número de la primera y la última, separados por un guión. Cuando la cita se coloque junto a un signo de puntuación, la cita precederá al signo (ejemplo: ...observado con sulfonilureas², biguanidas³ y glitazonas⁴⁻⁸). Debe evitarse la utilización de hipervínculos en el procesador de texto para la citación de las referencias bibliográficas en el manuscrito.

La bibliografía se incluirá en hoja aparte después de los agradecimientos. Las referencias deben ser enumeradas consecutivamente en el mismo orden que han sido citadas en el manuscrito. Cuando las referencias se citen primero en las tablas o figuras deben ser numeradas, respetándose este orden en relación con las que se citen con posterioridad en el texto. El estilo y presentación de las referencias tendrá el formato propuesto por el grupo Vancouver (<http://www.icmje.org>), y las abreviaturas de las revistas se ajustarán a las utilizadas por el *Index Medicus*. Como ejemplo de ellas, citamos las siguientes:

1. Wolf JA, Yee JK, Skelly HF, Moores JC, Respass JG, Friedmann T, et al. Expression of retrovirally transduced genes in primary cultures of adult rat hepatocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987;84: 3344-8.
2. Moody AJ, Thim L. Glucagon, glycerin and related peptides. In: Lefebvre PJ, editor. *Glucagon*. Berlin: Springer Verlag; 1983. p. 139-74.

Si los autores fueran más de seis, se mencionan los seis primeros seguidos de la abreviatura et al.

No se aceptarán normalmente citas relacionadas con comunicaciones personales, datos no publicados ni manuscritos en preparación o enviados para su publicación. No obstante, si se considera esencial, ese material se puede incluir en el lugar apropiado del texto, detallando su interés y contenido.

Tablas

Las tablas se mecanografiarán a doble espacio, en páginas separadas a continuación de la bibliografía e identificables con números arábigos. Cada una de ellas debe poseer su título correspondiente, y leyenda en caso necesario. No se aceptarán tablas que incluyan un número elevado de datos.

Figuras

Las figuras se incluirán en páginas separadas a continuación de las tablas. Deben ser diseñadas profesionalmente y presentadas como fotografías en color. Los símbolos, letras y números deberán tener un trazado continuo y claro, y un tamaño lo suficientemente grande para que sea legible después de la reducción previa a su incorporación en las páginas de la revista. Si se utilizan fotografías de pacientes, debe evitarse su identificación, y si ello no fuese posible, adjuntar la autorización del paciente por escrito. Las leyendas se incluirán al final, juntas, en una hoja aparte, mecanografiadas a doble espacio.

Acrónimos

Se debe ser muy prudente en el uso de acrónimos, evitando utilizar más de 5-6 en todo el texto. Cuando se utilicen por primera vez, deben ir precedidos de las palabras que representan y citarse entre paréntesis.

Denominaciones para fármacos

En general, se deben utilizar los nombres genéricos, pero si los autores lo desean, pueden insertar en paréntesis y a continuación los nombres comerciales.

Autorizaciones

En aquellos casos en que se utilicen materiales procedentes de otras publicaciones, éstos se deben acompañar del permiso escrito de su autor y de la editorial correspondiente autorizando su reproducción en nuestra revista. ■