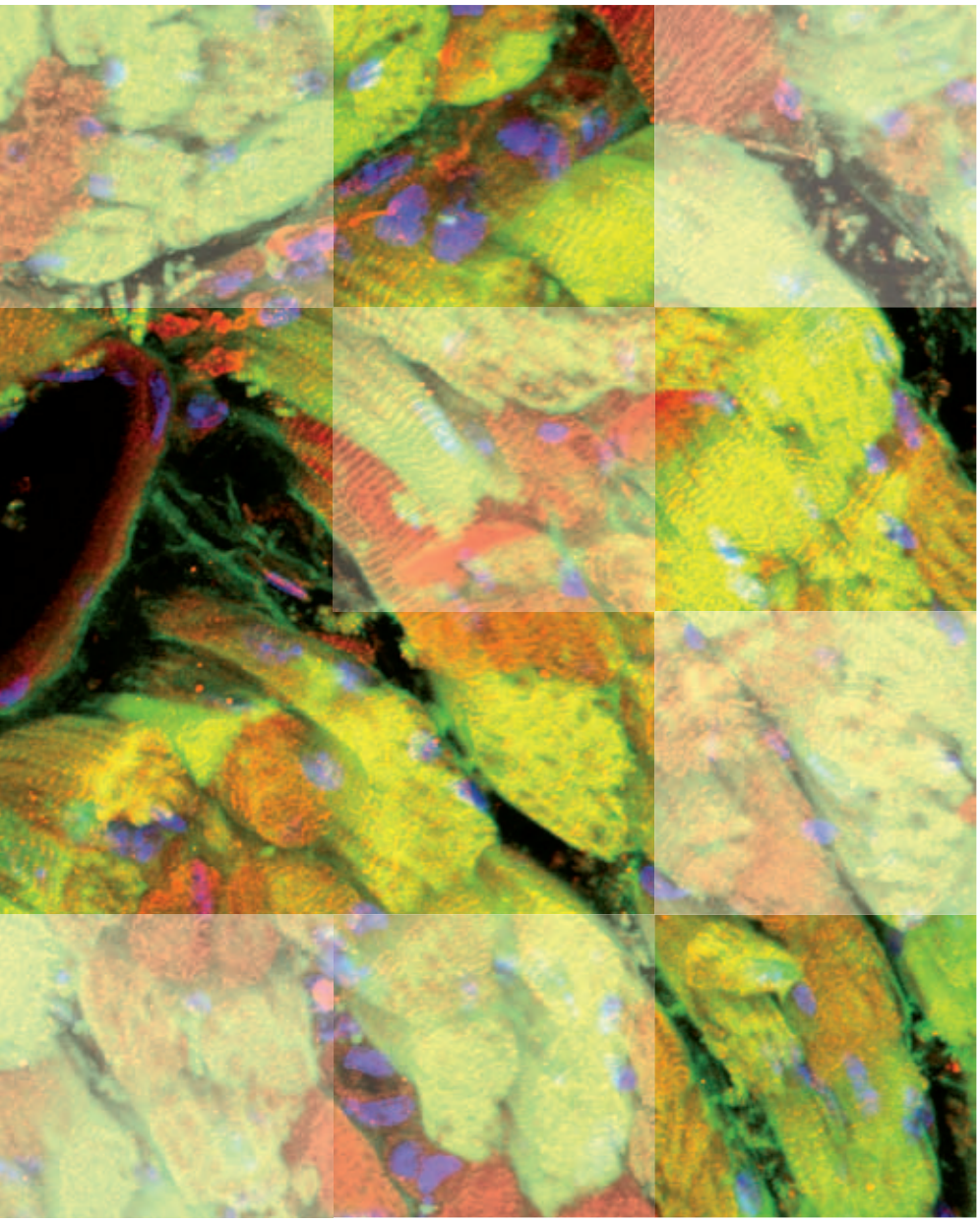
redGDPS
Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud

Suplemento n.º 3 - 2013

SUPLEMENTO EXTRAORDINARIO

Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria



Congresos de la ADA y de la EASD de 2012: nuevas evidencias

Coordinador:
José Manuel Millaruelo Trillo

Autores:
José Javier Mediavilla Bravo
José Manuel Millaruelo Trillo
Manel Mata Cases
Joan Barrot de la Puente
Francisco Javier García Soidán
Jorge Navarro Pérez
Xavier Mundet Tudurí
José Manuel Comas Samper
Patxi Ezkurra Loiola
Mateu Seguí Díaz
Javier Sangros González
Rosario Serrano Martín
Belén Benito Badorrey
Lourdes Carrillo Fernández
Ana M.ª Cebrián Cuenca
Francisco Carramiñana Barrera

euromedice

SUPLEMENTO EXTRAORDINARIO
Diabetes práctica
Actualización y habilidades en Atención Primaria

redGDPS
Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud

Director:
José Manuel Millaruelo Trillo

Secretario de redacción:
Josep Franch Nadal

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

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

Web redGDPS:
www.redgdps.org

euromedice

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

Depósito legal: B-21312-2012
ISSN: 2013-9071

© Copyright 2013: De los autores.
© Copyright de la edición 2013: EUROMEDICE, Ediciones Médicas, S.L.
Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa del propietario del copyright.

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

Como ilustración general de la temática tratada en esta publicación, la portada muestra el músculo cardíaco: objetivo de atención preferente en diabetes.

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

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

Sumario:

ADA

Nuevos conceptos en la fisiopatología de la hipoglucemia. *Hot topics* en dislipemia, diabetes y enfermedad cardiovascular 2
José Javier Mediavilla Bravo

Mujer, diabetes y enfermedad cardiovascular: la tormenta perfecta 5
José Manuel Millaruelo Trillo

En el estudio ORIGIN la insulina glargina confirmó su seguridad cardiovascular y en cáncer 7
Manel Mata Cases

Relación diabetes y cáncer. Retinopatía 10
Joan Barrot de la Puente

Actualización en insulinoterapia 14
Francisco Javier García Soidán

EASD

Symposium Sanofi: Hacia un enfoque integral del manejo de la diabetes 17
Jorge Navarro Pérez

Diabetes tipo 2. Los efectos de la intervención en la realidad 21
Xavier Mundet Tudurí

Diabetes tipo 2: de los modelos de riesgo a la supervivencia 24
José Manuel Comas Samper

Diabetes y cáncer 27
Patxi Ezkurra Loiola

Diabetes y síndrome coronario agudo 30
Mateu Seguí Díaz

Hipoglucemia y mortalidad en diabetes 33
Javier Sangros González

La importancia del control glucémico. Resultados de estudios de gran tamaño 37
Rosario Serrano Martín

Consenso de la diabetes tipo 2: posicionamiento de la Asociación Americana de Diabetes y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes 39
Belén Benito Badorrey

Novedades en educación diabetológica 42
Lourdes Carrillo Fernández

Resumen de los pósteres del 48th Annual Meeting de la European Association for the Study of Diabetes. Berlín, 1-5 octubre de 2012 45
Ana M.ª Cebrián Cuenca, Francisco Carramiñana Barrera

Nuevos conceptos en la fisiopatología de la hipoglucemia. *Hot topics* en dislipemia, diabetes y enfermedad cardiovascular

José Javier Mediavilla Bravo
Médico de familia. Centro de Salud Burgos Rural Sur, Burgos. RedGDPS

Este año se celebró en Filadelfia (Pensilvania) la 72ª reunión de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) entre los días 8 y 12 de junio. En este pequeño comentario voy a enumerar alguna de las mesas que más me impactaron de este congreso.

ASPECTOS CLÍNICOS DE LA HIPOGLUCEMIA EN DIABETES. CONSECUENCIAS Y PREVENCIÓN

El tatamiento estricto de la glucemia puede dar lugar a una mayor presencia de hipoglucemias. Dado que la hipoglucemia se ha considerado como un factor de riesgo para el aumento de la morbimortalidad de las personas con diabetes, su presencia sigue siendo un motivo de preocupación. En el congreso de la ADA 2012, tuvo lugar el jueves día 8 un simposio en el que se trató este tema y su correlación con la enfermedad cardiovascular.

La primera ponente en intervenir en este simposio fue la Dra. Gabriela Gruden, de la Universidad de Turín (Italia), que comentó el estudio Eurodiab IDDM Complications Study (*Diabetologia* 1994;37:278-85), en el que participaron 3.250 personas con diabetes tipo 1, en el que se encontró que un 32 % de las personas participantes había presentado algún episodio de hipoglucemia grave en el año anterior. De ellas, un 19 % tuvo de uno a dos episodios, y un 13 % más de tres episodios. Los pacientes con hipoglucemias se caracterizaban por ser los de mayor edad, mayor duración de la diabetes y mejor control metabólico.

Posteriormente mostró datos de un subestudio del Eurodiab IDDM Complications Study (*Diabetes Care* 2012;35:125-7) sobre la relación entre muerte súbita, hipoglucemia, alargamiento del espacio QTc y arritmia cardíaca, que sugería que la presencia de QTc podría no solo ser el ser el mecanismo que desarrolla las arritmias mortales, sino que se podría considerar como un factor de riesgo de padecerlas.

Por ultimo, la ponente revisó los datos del estudio DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial), en el que no se pudo encontrar relación entre hipoglucemia y enfermedad cardiovascular, al igual que en el estudio Eurodiab Prospective Complications Study (*Diabetes Care* 2012;35:1598-604).

La Dra. Gruden concluyó su exposición diciendo que con los datos actuales en la mano, aunque la hipoglucemia grave en diabéticos tipo 1 se asocia con prolongación del espacio QTc, no se ha encontrado una relación de la hipoglucemia con la enfermedad cardiovascular.

A continuación, David J. Brillon, de la Universidad de Cornell (Nueva York) e investigador del ACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), revisó el papel de la hipoglucemia en la diabetes tipo 2 y expuso resultados de los diferentes subestudios del ACCORD. Así, presentó datos del estudio de Bonds et al. (*BMJ* 2010;340:b4909) y de Miller et al. (*BMJ* 2010;340:b5444), en los que se encontró que la hipoglucemia sintomática y grave se asociaba con mayor riesgo de muerte dentro de cada uno de los brazos del estudio. Sin embargo, entre los participantes que habían experimentado al menos un episodio de hipoglucemia, el riesgo relativo de muerte fue menor en los participantes que pertenecían al brazo intensivo que entre los del grupo estándar, por lo que la diferencia de mortalidad entre grupos no puede ser achacada a la presencia de hipoglucemias (tabla 1). Los pacientes con peor control glucémico tuvieron un riesgo superior de presentar hipoglucemias. Igualmente, destacó que los subgrupos de personas que presentaron un mayor riesgo de hipoglucemias en el estudio ACCORD fueron mujeres, de origen africano, bajo nivel de educación, de mayor edad, larga duración de la diabetes, en tratamiento con insulina y que presentaban neuropatía periférica o enfermedad renal.

A continuación expuso datos del ACCORD MINd (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes-Memory in Diabetes) (*Diabetes Care* 2012;35:787-93), en el que las personas con peor función cognitiva de inicio tienen incrementado el riesgo de hipoglucemia, e igualmente el empeoramiento de la función cognitiva en estas personas se asocia con mayor tasa de hipoglucemia.

Acabó su exposición recordando que los episodios de hipoglucemia pueden suceder en aquellas personas que tienen una elevación persistente de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1C}) a pesar del tratamiento de la hiperglucemia y que las hipoglucemias no explican el aumento de la mortalidad en la rama de tratamiento intensivo del estudio ACCORD.

Tabla 1. Tasas brutas de mortalidad por año y cociente de riesgo dentro de los grupos de tratamiento según la aparición de episodios de hipoglucemia. Tomada de Bonds et al. BMJ 2010;340:b4909

	Tasa de mortalidad (n = 451 muertes)		Comparación del *hazard ratio* entre casos sin eventos previos frente a casos con al menos un evento, estratificado según el brazo de glucemia* (HR [IC 95 %])
	Sin eventos previos	Un evento previo como mínimo	
Eventos hipoglucémicos que necesitaron asistencia, médica o no médica (HA)			
Intensiva	1,2 % un año (201 muertes/16.315 años de vida de las personas)	2,8 % un año (53 muertes/564 años de vida de las personas)	Sin ajust: 1,79 (1,32 a 2,44) Ajust: 1,41 (1,03 a 1,93)
Convencional	1,0 % un año (176 muertes/17.297 años de vida de las personas)	3,7 % un año (21 muertes/564 años de vida de las personas)	Sin ajust: 2,93 (1,86 a 4,63) Ajust: 2,30 (1,46 a 3,65)
Eventos hipoglucémicos que necesitaron asistencia médica (HAM)			
Intensiva	1,3 % un año (220 muertes/17.031 años de vida de las personas)	2,8 % un año (34 muertes/1.208 años de vida de las personas)	Sin ajust: 1,72 (1,19 a 2,47) Ajust: 1,28 (0,88 a 1,85)
Convencional	1,0 % un año (180 muertes/17.516 años de vida de las personas)	4,9 % un año (17 muertes/345 años de vida de las personas)	Sin ajust: 3,88 (2,35 a 6,40) Ajust: 2,87 (1,73 a 4,76)

* Los *hazard ratios* se ajustan en función de las siguientes covariables basales: edad, sexo, tabaquismo, antecedentes de enfermedad cardiovascular, antecedentes de fallo cardíaco, neuropatía periférica cociente de albumina/creatinina, frecuencia cardíaca, intervalo QT (de electrocardiología), agudeza visual, uso de estatinas, uso de sulfonilurea, intervención por glucemia, participación en un ensayo de lípidos frente a presión arterial, grupo de control intensivo de la presión arterial, y grupo de fibratos.
P = 0,076 para la interacción entre una historia de hipoglucemia que necesitó cualquier tipo de asistencia y una intervención por glucemia. P = 0,009 para la interacción entre una historia de hipoglucemia que necesitó asistencia médica y una intervención por glucemia.

El último ponente fue el Dr. Simon Heller, de la Universidad de Sheffield (Reino Unido), que revisó los vínculos fisiopatológicos entre hipoglucemia y mortalidad cardiovascular y señaló las diferencias entre el efecto de la hipoglucemia en los estudios de terapia intensiva frente a terapia convencional publicados en 2010 (ADVANCE [Action in diabetes and Vascular disease], ACCORD y VADT [Veterans Affairs Diabetes Trial]), por lo que concluyó que la hipoglucemia parece más un marcador que un agente casual en su asociación con la morbimortalidad cardiovascular.

Tras esto, presentó diversos trabajos que relacionaban la hipoglucemia con la muerte súbita y señaló causas de esta posible relación, como la generación de arritmias, la alteración de la coagulación y el aumento de los procesos inflamatorios.

Para finalizar, explicó que existen datos que sugieren que episodios de hipoglucemia recurrentes en pacientes con buen control metabólico conducirían a episodios de neuroglucopenia, mientras que en los pacientes mal controlados episodios aislados de hipoglucemia podrían dar lugar a eventos cardiovasculares.

Concluyó su exposición diciendo que, según distintos estudios, la hipoglucemia incrementa la morbilidad y quizás la mortalidad, aunque hoy se desconoce la naturaleza exacta de esta conexión.

HOT TOPICS EN DIABETES, DISLIPEMIA Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Las estatinas son eficaces en la reducción del colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) y del riesgo cardiovascular, pero también pueden presentar riesgos potenciales relacionados con la diabetes. Cuatro expertos analizaron estos temas.

En primer lugar, intervino el Dr. Naveed Sattar, Profesor de Medicina Metabólica de la Universidad de Glasgow (Reino Unido), que habló sobre la relación entre estatinas y diabetes. El ponente señaló que existen fuertes evidencias que relacionan el tratamiento con estatinas con un aumento del riesgo de desarrollar diabetes de entre un 10 % y un 30 %, aunque matizó que este riesgo es modesto comparado con los beneficios obtenidos y que es dependiente de las dosis empleadas.

El Dr. Sattar presentó el estudio SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) (*J Am Coll Cardiol* 2011), en el que se encontró que el tratamiento con atorvastatina 80 mg llevó a la aparición de 166 casos de diabetes en 1.905 personas que tomaron atorvastatina, frente a 115 de 1.898 en el grupo que fue aleatorizado a placebo (8,71 % frente a 6,06 %, *hazard ratio* [HR]: 1,37, intervalo de confianza [IC] del 95 %: 1,08 a 1,75; P = 0,011).

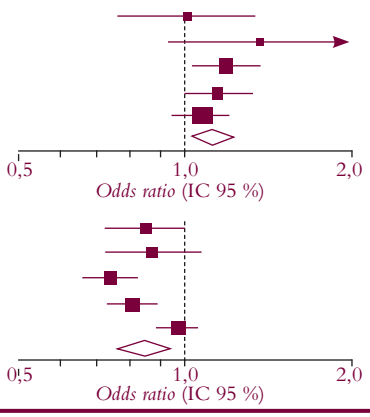
Igualmente comentó datos del estudio de Preiss et al. (*JAMA* 2011;305:2556-64), en el que el riesgo de iniciar una diabetes se asoció con la toma de mayores dosis de estatinas (figura 1).

En este sentido, propuso emplear estatinas en personas con riesgo alto y en aquellos pacientes con enfermedad cardiovascular, pero sugirió que deberíamos considerar inicialmente implementar cambios en el estilo de vida en las personas con riesgo alto de presentar diabetes y riesgo cardiovascular bajo.

Acabó su intervención diciendo que, aunque lógicamente las recomendaciones sobre el uso de estatinas no van a cambiar,

Figura 1. Nuevos casos de diabetes y aparición de eventos cardiovasculares en cinco ensayos clínicos que comparan dosis altas de estatinas con dosis moderadas. Tomada de Preiss D et al. JAMA 2011;305:2556-64

	Casos/N.º total (%)		
Incidentes diabetes	**Dosis intensiva**	**Dosis moderada**	**OR (IC 95 %)**
PROVE IT-TIMI 22,[18] 2004	101/1.707 (5,9)	99/1.688 (5,9)	1,01 (0,76-1,34)
A to Z,[17] 2004	65/1.768 (3,7)	47/1.736 (2,7)	1,37 (0,94-2,01)
TNT,[15] 2005	418/3.798 (11,0)	358/3.797 (9,4)	1,19 (1,02-1,38)
IDEAL,[10] 2005	240/3.737 (6,4)	209/3.724 (5,6)	1,15 (0,95-1,40)
SEARCH,[5] 2010	625/5.398 (11,6)	597/5.399 (10,9)	1,07 (0,95-1,21)
***Odds-ratio* agrupadas**	**1.449/16.408 (8,8)**	**1.300/16.344 (8,0)**	**1,12 (1,04-1,22)**
Heterogeneidad: I^2 = 0 %; P = 0,60			
Incidentes enfermedad cardiovascular			
PROVE IT-TIMI 22,[18] 2004	315/1.707 (18,4)	355/1.688 (21,0)	0,85 (0,72-1,01)
A to Z,[17] 2004	212/1.768 (12,0)	234/1.736 (13,5)	0,87 (0,72-1,07)
TNT,[15] 2005	647/3.798 (17,0)	830/3.797 (21,9)	0,73 (0,65-0,82)
IDEAL,[10] 2005	776/3.737 (20,8)	917/3.724 (24,6)	0,80 (0,72-0,89)
SEARCH,[5] 2010	1.184/5.398 (21,9)	1.214/5.399 (22,5)	0,97 (0,88-1,06)
***Odds-ratio* agrupadas**	**3.134/16.408 (19,1)**	**3.550/16.344 (21,7)**	**0,84 (0,75-0,94)**
Heterogeneidad: I^2 = 74 %; P = 0,004			



los nuevos datos sobre la incidencia de diabetes pueden hacer que los médicos soliciten pruebas para conocer la glucemia y la HbA_{1C} de las personas en tratamiento con estatinas, que adviertan a sus pacientes en tratamiento con estatinas sobre el riesgo de aparición de diabetes y que se utilice toda esta información como un incentivo adicional para promover los cambios en los estilos de vida.

En segundo lugar, intervino el Dr. Marshall B. Elam, de la Universidad de Tennessee Health Sciences Center (Memphis), con una presentación titulada «Los fibratos y niacina. La controversia continúa».

El Dr. Marshall indicó que ni el ACCORD ni el AIM-HIGH (Niacin Plus Statin to Prevent Vascular Events), en el que se utilizó niacina y simvastatina, lograron demostrar una reducción significativa en el conjunto de eventos cardiovasculares arterioscleróticos en los sujetos incluidos. Aunque añadió que en el estudio ACCORD de lípidos (*N Engl J Med* 2010;362:1563-74) se demostró que el riesgo cardiovascular puede ser reducido en un 31 % adicional en el subgrupo de diabéticos tipo 2 con dislipemia aterogénica, triglicéridos elevados y niveles bajos de c-HDL mediante la adición de fenofibrato a la simvastatina.

Anne C. Goldberg, de la Washington University School of Medicine, St. Louis, habló a continuación sobre «La evidencia para el tratamiento de los lípidos en pacientes con diabetes». Comenzó comentando que las personas con diabetes presentan un aumento en el riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares tanto a corto como a largo plazo y que, además, después de haber presentado un evento también muestran un aumento del riesgo de volver a presentar nuevos eventos.

Tras esto, expuso la gran cantidad de datos clínicos existentes sobre la disminución del riesgo cardiovascular en las personas con diabetes tratadas con estatinas. Mencionó en este sentido los resultados del estudio CARDS [Collaborative Atorvastatin Diabetes Study] y la rama de personas con diabetes del HPS (Heart Protection Study), ya que en ambos se mostró que había un beneficio en términos de disminución de la tasa de eventos en los pacientes tratados con estatinas. Después habló sobre algunos estudios y metaanálisis que han demostrado que el tratamiento con estatinas era beneficioso también en pacientes que ya habían sufrido un evento y otros estudios que encontraron que una mayor reducción en el c-LDL se relacionaba con una reducción de los eventos cardiovasculares.

Acabó diciendo que en la próxima publicación del ATP IV se recogerá la existencia de diversos estudios que resaltan la importancia del tratamiento agresivo hipolipemiante para reducir los eventos cardiovasculares en las personas con diabetes.

El último de los ponentes fue el Dr. Daniel J. Rader, Profesor de Medicina en la Universidad de Pensilvania (Filadelfia), que habló sobre el futuro de la terapia de la dislipidemia.

En primer lugar, resumió el estado actual de la cuestión y después habló de la realización de algunos ensayos importantes sobre terapias ya existentes que presentarán informes en el próximo año. Estos incluyen ensayos con ezetimiba y también un ensayo con niacina.

A continuación, habló sobre fármacos en desarrollo para reducir el c-LDL en personas que con el tratamiento estándar no pueden alcanzar los objetivos de colesterol, como son los Proproteína-Convertasa Subtilisina-Kexina tipo 9 inhibidores (PCSK9), que han conseguido reducciones incluso de un 81 % en sujetos en tratamiento con dosis de estatinas de bajas a moderadas. Igualmente comentó la existencia de fármacos que actuarían sobre la proteína de transferencia del éster de colesterilo, que serían muy eficaces para aumentar el c-HDL. Terminó refiriéndose al tratamiento de los triglicéridos, donde habló sobre los nuevos ácidos grasos omega 3 que se están desarrollando con la finalidad de lograr una disminución de la hipertrigliceridemia.

Mujer, diabetes y enfermedad cardiovascular: la tormenta perfecta

José Manuel Millaruelo Trillo
Médico de familia. Centro de Salud Torrero La Paz, Zaragoza.
RedGDPS Aragón

La sesión titulada «Mujeres con diabetes y enfermedad cardiovascular: una tormenta perfecta», desde su atractivo título, tenía todos los ingredientes para ser una de las más interesantes del congreso. Las expectativas se cumplieron solo en parte.

Se componía de cuatro ponencias:

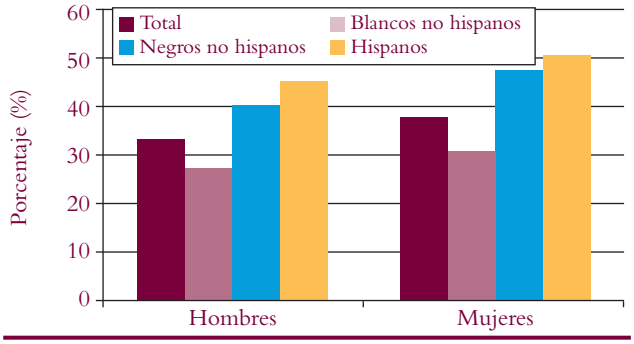
- Prevalencia y *burden* de la enfermedad cardiovascular (ECV) en las mujeres diabéticas, a cargo de la Dra. Barrett-Connor.
- Riesgo cardiovascular (RCV) en las mujeres con ovario poliquístico o diabetes gestacional (DG) previa, por la Dra. Alice Chang.
- Por qué la ECV afecta de una manera distinta en las mujeres con diabetes y cuáles son los agujeros en el conocimiento, por la Dra. Nannete Wenger.
- Implicaciones para la prevención y el tratamiento de la ECV en las mujeres con diabetes, por la Dra. Kristin Newby.

La primera tuvo un claro aspecto epidemiológico, referido además, particularmente, a Estados Unidos. Comenzó con unas proyecciones mundiales de población en los países mayores, para centrarse en la prevalencia previsible de diabetes y particularizar en la importancia de la obesidad y su incremento en Estados Unidos en los últimos años, lo que supuso en 2010 un diagnóstico de diabetes mellitus (DM) de 465.000 casos en la franja de edad 20-44 años, de 1.062.000 en la de 45 a 65 años y de 390.000 en los mayores de 65 años. Estos datos no son uniformes y presentan diferencias importantes según la raza, al ser los hispanos y los no hispanos negros los más predispuestos a presentar DM a lo largo de su vida.

Además, los varones y las mujeres negros tienen más probabilidades que sus homónimos blancos de morir por ECV y, siendo esta la primera causa de muerte en Estados Unidos, es causa de una marcada desigualdad en la expectativa de vida de blancos y negros. Todo ello, a pesar de existir tratamientos baratos y eficaces para su prevención (figura 1).

Mediante el metaanálisis de Kanaya de 2002, defendió que el mayor RCV relativo de las mujeres diabéticas se debe a su constelación de factores de riesgo. No obstante, aportó imágenes de la distinta distribución de la grasa corporal, incluso con índices de masa corporal similares, como explicación de la variabilidad en los riesgos, lo que puede interpretarse como una contradicción a su explicación anterior.

Figura 1. Riesgo a lo largo de la vida de desarrollar diabetes en nacidos en Estados Unidos en 2000 según su raza



Finalizó su exposición de una manera esperanzadora, al explicar las enormes posibilidades que existen en Estados Unidos para prevenir la obesidad, tomando medidas lógicamente educativas y de regulación legislativa, evitando esa bolsa de los millones de personas que no tienen seguro sanitario y comentando el último estudio de Gregg sobre la disminución de la mortalidad cardiovascular y general en la última década tanto en varones como, por primera vez, en mujeres, haciendo una atribución causal al tratamiento más eficaz de estos últimos años.

La segunda ponente, tras asumir el aumento relativo del RCV en la mujer con diabetes, se preguntaba si era posible prevenirlo desde antes de la aparición de la DM. Buscó una similitud con las nubes que aparecen antes de los tornados, pero que no siempre lo desencadenan, y se preguntó qué factores resultan predisponentes para el desarrollo de DM y ECV.

Definió el síndrome del ovario poliquístico (PCOS), que tras la adopción de los criterios de Róterdam de 2003 puede alcanzar casi a un 20 % de la población femenina. Esta alarmante noticia se vio compensada con la observación de que el PCOS no aumenta los eventos cardiovasculares como podía presumirse. Se intentó explicar por la baja prevalencia de la enfermedad con los criterios anteriores y por la edad a la que se da esta enfermedad, que es de poco RCV.

Uno de los problemas al hablar de la DG es la falta de acuerdo en los criterios diagnósticos. A pesar de ello, se sabe que el antecedente de DG implica un mayor RCV en los años posteriores y mayor probabilidad de desarrollar DM a una edad más temprana. Un metaanálisis reciente lo cuantifica en siete veces. Sin embargo, no se ha encontrado mayor probabilidad de DM en PCOS.

Finalizó con unas propuestas para la investigación y otras para la práctica clínica. Para el síndrome de ovario poliquístico ver que parte hay que tratar para disminuir el riesgo y si, por presentar una fisiopatología similar, puede representar mas riesgo para diabetes gestacional. Y en esta última averiguar qué factores durante el embarazo predicen la intolerancia glucemica posparto y cómo podemos mejorar el *screening* de dicha situación.

Comenzó la Dra. Wenger poniendo de manifiesto las distintas características de la afectación de la ECV en las mujeres diabéticas mediante estudios clínicos y epidemiológicos (tablas 1 y 2).

Tras analizar las causas comunes y conocidas de los mecanismos de arteriosclerosis en la diabetes, postuló que afectaban con más intensidad a las mujeres. Después señaló la disminución menos intensa de la mortalidad cardiovascular en las mujeres en comparación con los varones y lo atribuyó a un perfil desfavorable en los FRCV y hábitos como el ejercicio y a un manejo distinto de estos y de las técnicas intervencionistas usadas en la patología cardiovascular. Concluyó que las mujeres diabéticas tienen muchas posibilidades de no recibir una atención adecuada por recibir menos intervenciones preventivas, diagnosticar más tarde la enfermedad cardiovascular y recibir en el hospital durante el ingreso y al alta un tratamiento menos basado en las guías de práctica clínica.

La última ponente solapó de alguna manera la intervención anterior utilizando los mismos argumentos. Como aspectos destacables, habló de la guía de práctica clínica específica para mujeres de la American Heart Association liderada por la Dra. Lori Mosca, aunque está dirigida a población general femenina, y de algunos aspectos farmacológicos diferenciales, como la respuesta a la aspirina o a las estatinas. Ello le sirvió de argumentación para pedir que se incluya un porcentaje de mujeres similar al de varones en los estudios cardiovasculares, circunstancia que no se da en este momento, y así poder tomar decisiones con mayor validez externa de la que ahora tenemos por esta laguna en el conocimiento de las especificidades del RCV en la mujer (figura 2).

Tabla 1. ¿Por qué la enfermedad afecta de una manera distinta a mujeres con diabetes?

Peores resultados: diabetes en mujeres vs. hombres

- Exceso de riesgo de enfermedad coronaria en mujeres mayor que en hombres con diabetes
  - 4-6 veces en mujeres
  - 2-3 veces en hombres
- Riesgo de muerte por enfermedad coronaria 50 % en mujeres diabéticas respecto a varones diabéticos
- Tras infarto de miocardio inicial, mayor proporción de diabetes en mujeres (25,5 %) que en hombres (16,2 %)
- Mortalidad por infarto de miocardio en diabetes superior en mujeres (*hazard ratio* 9,4) que en hombres (*hazard ratio* 6,4)

Manson. Arch Intern Med 1991;151:1141.
Juutilainen. Diabetes Care 2004;27:2898.
Huxley. BMJ 2006;332:73.

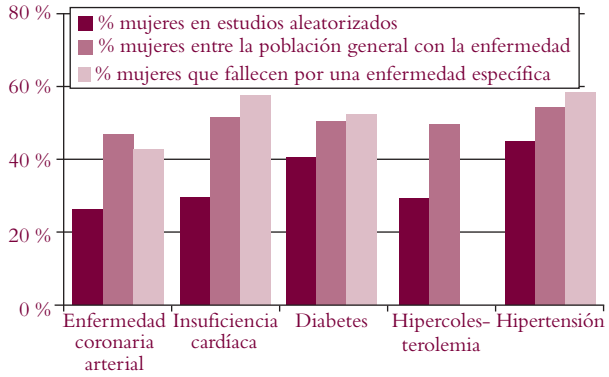
Tabla 2. ¿Por qué la enfermedad afecta de una manera distinta a mujeres con diabetes?

Datos epidemiológicos del aumento del riesgo cardiovascular en mujeres diabéticas

- Registro sueco
  - Las mujeres menores de 65 años obtienen peores resultados que los hombres tras un infarto de miocardio
- Registro administrativo sueco
  - La presencia de diabetes aumenta en riesgo de cardiopatía coronaria equivalente a un envejecimiento de 20 años en mujeres y 10 años en hombres
- Cohorte finlandesa
  - La mortalidad del infarto de miocardio en diabetes es mayor en mujeres que en hombres
- Encuesta Renfrew y Paisley
  - La mortalidad en mujeres con diabetes es equivalente a la presencia de cardiopatía coronaria
- Estudio Rancho Bernardo
  - La angina se asocia a mayor mortalidad por cardiopatía coronaria en mujeres, sobre todo en presencia de intolerancia a la glucosa o diabetes
- Metaanálisis
  - El riesgo relativo para cardiopatía coronaria fatal es un 50 % superior en mujeres

Norhammer. Heart 2008;94:1565.
Wirehn. Diabetes Rec Clin Prac 2008;79:497.
Hu. Diabetologia 2005;48:856.
Whiteley. Diabetes Care 2005;28:1588.
Carpuic. J Women's Health 2010;19:1433.
Huxley. BMJ 2006;332:73.

Figura 2. Inclusión de mujeres en los estudios aleatorizados que sirven de base a las guías de prevención cardiovascular para mujeres



Melloni C, et al. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2010;3:135-42.

En el estudio ORIGIN la insulina glargina confirmó su seguridad cardiovascular y en cáncer

Manel Mata Cases
Médico de familia. CAP La Mina, Sant Adrià de Besòs (Barcelona).
Coordinador del GedapS de la Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària. Miembro de la redGDPS

INTRODUCCIÓN

La relación entre la hiperglucemia y la morbimortalidad cardiovascular está fuera de duda y ha sido observada en numerosos estudios epidemiológicos prospectivos y metaanálisis[1]. También se sabe que la hiperglucemia es un factor de riesgo cardiovascular (FRCV) independiente, por lo que las guías de práctica clínica (GPC) proponen su normalización con el objetivo de disminuir este riesgo[2]. Sin embargo, esto no ha sido demostrado en ensayos clínicos, e incluso el estudio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) tuvo que ser detenido prematuramente al comprobarse un aumento de la mortalidad cardiovascular y total[3]. La hipoglucemia grave se ha relacionado con un incremento del triple del riesgo de mortalidad en los estudios ACCORD, ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease) y VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial), todos ellos en pacientes con riesgo cardiovascular elevado y larga evolución de la diabetes[3]. Por el contrario, el seguimiento del United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) durante 10 años después de finalizado el ensayo clínico mostró una reducción significativa del 15 % en el infarto agudo de miocardio (IAM) y del 13 % en la mortalidad de diabéticos recién diagnosticados, menores de 65 años y sin enfermedad cardiovascular al inicio del estudio[4]. Estos resultados avalan el tratamiento intensivo al inicio de la enfermedad, tal como proponen diferentes GPC y documentos de consenso[2,5].

La hipótesis de que una insulinización precoz podría normalizar la glucemia desde el inicio de la enfermedad y a su vez disminuir la morbimortalidad cardiovascular es atractiva y podría dar un giro a las actuales recomendaciones de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Para verificar esta hipótesis se diseñó el estudio Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention (ORIGIN). Sus resultados se presentaron en el congreso de la American Diabetes Association, en Filadelfia, en junio de 2012, y se publicaron simultáneamente en el *New England Journal of Medicine*[6].

Por otra parte, los resultados de algunos estudios observacionales que señalaban un posible aumento del riesgo de cáncer con el uso de insulina, especialmente glargina, han sido motivo de debate en los últimos tres años[7] y aumentaron aún más el interés por los posibles resultados del estudio ORIGIN.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Este gran ensayo clínico aleatorizado contó con un diseño factorial 2 x 2, con el fin de responder a dos preguntas diferentes: una sobre el impacto sobre la morbimortalidad cardiovascular con el tratamiento con insulina y otra sobre el impacto en la mortalidad cardiovascular con ácidos grasos omega 3. Así pues, para responder a la primera se comparó el tratamiento con insulina glargina (Lantus®) con un objetivo de normalización de la glucemia $\leq$ 95 mg/dl frente a un tratamiento convencional según las GPC locales. Para responder a la segunda se comparó la administración de ácidos grasos omega 3 (Omacor®) frente a placebo. Este último estudio se publicó de manera simultánea y separada en el mismo número del *NEJM*[8], sin que se observara ningún beneficio en la variable principal de mortalidad cardiovascular (*hazard ratio* [HR]: 1,0), por lo que, dada la limitación de espacio de esta revisión, no entraremos en detalles.

Los pacientes incluidos eran individuos mayores de 50 años con prediabetes o DM2 de diagnóstico reciente (tratados solo con dieta o con un solo fármaco oral), con antecedente de enfermedad cardiovascular u otros FRCV.

Los dos objetivos coprimarios del estudio fueron la combinación de muerte cardiovascular, IAM no mortal o infarto cerebral no mortal, y el secundario la combinación de todos los anteriores más los procedimientos de revascularización y la hospitalización por insuficiencia cardíaca. Otros objetivos secundarios fueron la muerte por cualquier causa, el cáncer, un indicador compuesto de eventos micro-

vasculares y, finalmente, los casos incidentes de DM2 (en los pacientes con prediabetes).

RESULTADOS

Se reclutaron 12.537 individuos de 40 países y el estudio tuvo un seguimiento medio de 6,2 años (5,8-6,7). El 65 % eran varones, con una media de edad de 63,5 años, un 59 % tenían enfermedad cardiovascular previa y un 79,5 % eran hipertensos; 1.456 (11,5 %) tenían prediabetes (intolerancia a la glucosa o glucemia basal alterada) y un 59 % de los diabéticos recibían tratamiento farmacológico. La media de duración de la diabetes en los diagnosticados previamente al inicio del estudio era de 5,3 años. Los pacientes de ambos grupos recibieron tratamiento antihipertensivo, hipolipemiante y aspirina, sin diferencias significativas entre ellos a lo largo del estudio.

La insulina glargina alcanzó el control glucémico a largo plazo previsto (mediana de glucemia basal [GB] de 95 mg/dl y hemoglobina glucosilada [HbA_{1C}] de 6,2 %, que se mantuvo durante el período de estudio, frente a una GB de 123 mg/dl y una HbA_{1C} de 6,5 % [figura 1], y ambas diferencias fueron significativas). Al final del estudio, los pacientes del grupo glargina estaban recibiendo una dosis media de 0,4 U/kg, equivalentes a 28 U/día para un paciente de 70 kg, y un 84 % de ellos mantenía el tratamiento con insulina, mientras que en la otra rama solo un 11 % recibía insulina (diferente de glargina). El porcentaje de pacientes en tratamiento con metformina en ambas ramas fue del 47 % y del 60 %, respectivamente.

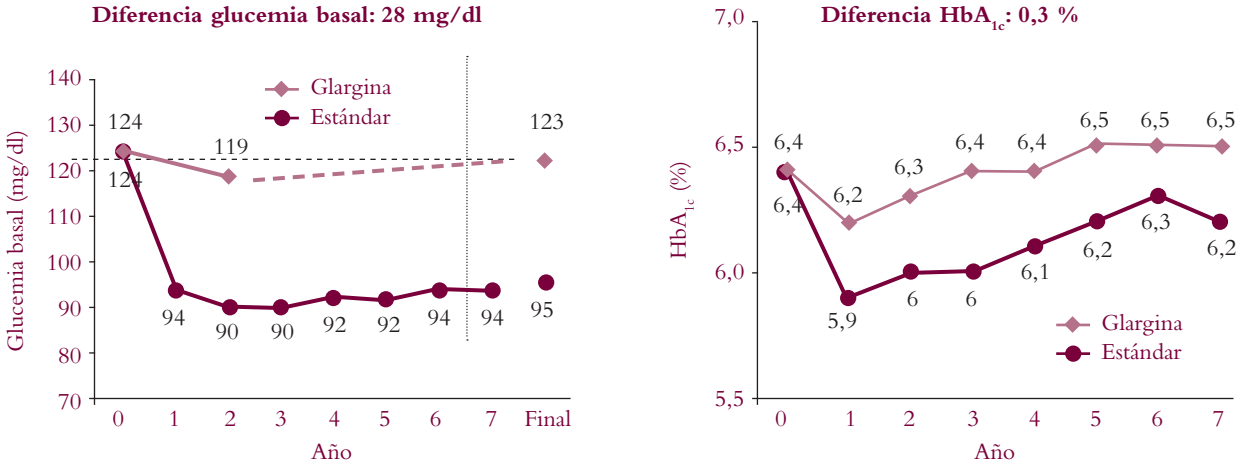
Los resultados principales del estudio no mostraron ninguna diferencia entre ambos grupos. Las tasas del primer objetivo coprimario fueron similares entre el grupo de glargina (2,94/100 personas/año) y el grupo convencional (2,85/100 personas/año), con un cociente de riesgo (HR) de 1,02 (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,94-1,11; P = 0,63). De forma similar, las tasas del segundo objetivo coprimario fueron las mismas en el grupo de glargina (5,52/100 personas/año) que en el de tratamiento convencional (5,28/100 personas/año) (HR: 1,04; IC 95 %: 0,97-1,11; P = 0,27).

No se observó ninguna asociación entre la insulina glargina y el riesgo de presentar cualquier cáncer de manera global (HR: 1,00; P = 0,97) ni en el análisis por tipos específicos de cáncer. Otros resultados secundarios que también fueron neutros fueron el objetivo microvascular compuesto (enfermedad renal u ocular; HR: 0,97; P = 0,43) y la mortalidad por todas las causas (HR: 0,98; P = 0,70).

En cuanto a los nuevos casos de DM2, tres meses aproximadamente después de acabar el estudio, fue del 30 % frente al 35 % de un grupo frente a otro, en los 1.456 (11,5 %) participantes sin DM2 previa, con un cociente de riesgo (*odds ratio*) de 0,80 (IC 95 %: 0,64-1,00; P = 0,05). Esta reducción justo al finalizar el estudio era ligeramente superior, con una reducción del 28 % (HR: 0,72; P = 0,006) y, aunque significativa, es menos relevante, pues los pacientes probablemente estaban todavía bajo los efectos del tratamiento con insulina.

En referencia a los efectos adversos, las hipoglucemias graves fueron poco frecuentes en ambos grupos, pero mayores en el grupo tratado con glargina. La tasa de hipoglucemia

Figura 1. Medianas de glucemia basal y hemoglobina glucosilada durante el seguimiento del estudio ORIGIN



HbA_{1C}: hemoglobina glucosilada.

The ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med 2012;367:319-28.

grave fue de 1 episodio por 100 pacientes-año de exposición para la insulina glargina y de 0,3 para el tratamiento estándar (HR: 3,3; P < 0,001), tasas muy inferiores a las observadas en los estudios UKPDS, ACCORD y VADT[3]. Las tasas de hipoglucemia globales fueron de 16,7 pacientes con al menos un acontecimiento por cada 100 pacientes-año de exposición para la insulina glargina y de 5,2 pacientes para el tratamiento estándar (HR: 3,2; P < 0,001). El peso medio se incrementó en 1,6 kg en el grupo de glargina, frente a una reducción de 0,5 kg en el grupo estándar (diferencia de 2,1 kg; P < 0,01).

CONCLUSIONES

Así pues, los resultados del estudio ORIGIN, aunque negativos desde el punto de vista de las variables principales, son buenas noticias para la insulina glargina: es segura como cualquier otra alternativa terapéutica al inicio de la enfermedad y por fin se han descartado de manera contundente las sospechas sobre el posible riesgo de cáncer. Tampoco se ha observado un incremento de la mortalidad, a diferencia de lo que ocurrió en el estudio ACCORD.

En cuanto al único beneficio observado, la reducción en los nuevos casos de DM2 es de un significado clínico incierto y puede ser contrarrestado por el incremento del riesgo de hipoglucemia grave y el modesto incremento de peso. El tratamiento con insulina glargina no es superior a otros tratamientos menos agresivos como los cambios en el estilo de vida o la metformina, que son más seguros. Además, debemos recordar que la glargina no está autorizada para el tratamiento de la prediabetes.

Finalmente, coincidiendo con la presentación del estudio, se anunció que el seguimiento de los pacientes que participaron en el ORIGIN se prolongará durante dos años más. Esta ampliación del estudio se denominará ORIGINALE (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention and Legacy Effect) y probablemente confirmará si los resultados se mantienen después del ensayo clínico y muy especialmente si la reducción de la progresión a diabetes se mantiene en el tiempo y tiene algún beneficio en dichos pacientes.

PUNTOS CLAVE

- La normalización de la glucemia con insulina basal glargina no ha demostrado beneficios cardiovasculares respecto del abordaje convencional, según las GPC habituales.
- La reducción relativa del riesgo de progresión a diabetes puede ser contrarrestada por el incremento del peso y del riesgo de hipoglucemia. Además, la insulina glargina no tiene autorización en sujetos prediabéticos.
- Se ha descartado un aumento del riesgo de cáncer con insulina glargina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet 2010;375:2215-22.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2012. Diabetes Care 2012;35 Suppl 1:S11-63.
3. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deewania P, Gale EAM, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials. Diabetes Care 2009;32:187-92.
4. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;359:1577-89.
5. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2012;35(6):1364-79.
6. The ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med 2012;367:319-28.
7. Smith U, Gale EA. Does diabetes therapy influence the risk of cancer? Diabetologia 2009;52:1699-708.
8. ORIGIN Trial Investigators, Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR, Díaz R, Dyal L, Jung H, et al. N-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. N Engl J Med 2012;367(4):309-18.

Relación diabetes y cáncer. Retinopatía

Joan Barrot de la Puente
Médico de familia. Centro de Salud Jordi Nadal, Salt (Girona). RedGDPS

RETINOPATÍA DIABÉTICA

La retinopatía diabética (RD), incluida la maculopatía diabética, es una complicación microvascular de la diabetes y la principal causa de discapacidad visual y pérdida de días de trabajo en adultos de mediana edad en los países desarrollados. La incidencia de ceguera entre los pacientes diabéticos ha sido estimada en más de 20 por 100.000 personas/año. Las cifras de prevalencia varían en los diferentes estudios debido a discrepancias en los criterios diagnósticos, el grado de control metabólico, la presión arterial y los niveles de lípidos.

Barbara E. K. Klein (Universidad de Wisconsin, School of Medicine and Public Health)

Se referenció el Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR), estudio que se inició en 1979, con un seguimiento poblacional cada cinco años, con el propósito de describir la frecuencia y la incidencia de las complicaciones asociadas a la DM (complicaciones oculares como la RD, pérdida de visión, nefropatía diabética y amputaciones) e identificar los factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de dichas complicaciones.

La prevalencia de la RD varía desde el 28,8 % en personas con diagnóstico de DM de menos de cinco años de evolución, hasta el 77,8 % en personas con más de 15 años desde el diagnóstico. La RD proliferativa varía, respectivamente, desde el 2 % al 15,5 %. La gravedad de la RD se relaciona con un mayor tiempo de evolución de la DM, edad joven al diagnóstico, hemoglobina glucosilada (HbA_{1C}) elevada, presión arterial sistólica (PAS) elevada, uso de insulina, presencia de proteinuria e índice de masa corporal bajo.

A los 25 años del diagnóstico, la incidencia acumulada de edema macular (EM) fue del 29 %, y el 17 % era EM clínicamente significativo. La incidencia anual de EM fue del 2,3 %, 2,1 %, 2,3 % y 0,9 % en el primer, segundo, tercero y cuarto período de seguimiento del estudio, respectivamente. La incidencia de EM se asoció a sexo masculino, gravedad de la RD, HbA_{1C} elevada, proteinuria, PAS y presión arterial diastólica (PAD) elevadas y hábito fumador. La progresión de RD no proliferativa a RD proliferativa se incrementa, a igualdad de HbA_{1C}, asociada a nefropatía y úlcera en pie diabético. Existe, a su vez, mayor incidencia de amputaciones en pacientes con RD proliferativa frente a aquellos que no presentan RD.

El cribado de RD en pacientes con DM tipo 2 ha demostrado ser una intervención eficaz; sin embargo, la reducción del riesgo varía enormemente según la edad en el momento del diagnóstico y el nivel de control glucémico. Un *screening* anual para los pacientes con DM tipo 2 sin RD previa no está justificado con base en criterios de coste-eficacia y las recomendaciones deben individualizarse. La RD tiene una tasa de progresión lenta. Los resultados en modelos de simulación predicen que la implementación de un intervalo de exploración de dos años para los pacientes con DM tipo 2, sin evidencia de RD, no aumenta el riesgo de pérdida de la visión, de modo que es una estrategia práctica segura y rentable.

El diagnóstico precoz de RD puede «favorecer» la motivación en pacientes para obtener un mejor control metabólico y retardar la progresión de la RD a estadios precoces. Existen, además, tratamientos beneficiosos en dichos estadios.

Tom Gardner (Universidad de Michigan)

Presentó las nuevas terapias para el EM diabético (clinicaltrials.gov): inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular ± esteroides, láser, activador de plasminógeno, tetraciclinas (doxiciclina y minociclina), anti-

inflamatorios oftálmicos (bromfenac y nepafenac), fenofibratos e íntegrin-inhibidores ALG-1001.

Los factores de riesgo de EM (Veterans Affair Diabetes Trials) son la raza (hispanos y afroamericanos), con un riesgo relativo (RR) de 2,3, la gravedad de la RD (moderada frente a grave), con un RR 30, la PAD elevada, con un RR 1,1, y la amputación, con un RR 3.

Se plantean estrategias futuras como cuantificar las interacciones de factores de riesgo múltiples, identificar un perfil de riesgo distintivo para cada paciente y tratar el perfil individual para prevenir las complicaciones.

Renu Kowluru. Nutrición para inhibir la enfermedad microvascular

En la patogénesis de la RD interviene un incremento del estrés oxidativo (vía del poliol, productos finales de la glicación, proteínas quinasas C [PKC], NADPH oxidasa [nicotinamida adenina dinucleotido fosfatada]) que provoca cambios funcionales (alteraciones del flujo sanguíneo, cambios de permeabilidad) y estructurales (engrosamiento de la membrana basal y alteraciones endoteliales), lo que favorece los factores de crecimiento, la oclusión vascular (hipoxia) y el compromiso del sistema de defensa antioxidante. La diabetes incrementa el estrés oxidativo de la retina. La administración de antioxidantes inhibe el mayor estrés oxidativo de la retina y el desarrollo de la histopatología característica de la RD. Los micronutrientes implicados que pueden enlentecer y evitar la progresión de la RD son: vitamina C y E, ácido lipoico, té verde, cúrcuma, nutrientes basados en AREDS (estudio de la enfermedad del ojo relacionada con la edad: vitamina C + E, zinc, betacarotenos). Existen preparados comercializados en Estados Unidos: Nepretin® (un suplemento para el tratamiento de la RD, la nefropatía diabética y otras enfermedades) y Premier® (dismutase superóxido soporte para la retina lesionada). A pesar de que la evidencia sugiere que un aporte dietético o niveles elevados en plasma de vitamina C y E y magnesio protegen la retina, una revisión sistemática (*Opthalmology* 2010;117:71-8) no ha aclarado los resultados.

Rendimiento del programa de *screening* en Escocia

Las pruebas de *screening* de la RD son parte fundamental en el cuidado de la diabetes. El programa de seguimiento de la guía escocesa es, desde el año 2006, anual para todos los pacientes de 12 años o mayores. Se realiza una foto centrada de la mácula y supone una cobertura del 85 %.

El programa escocés (R0R4 proliferativa/maculopatía M1M2), con 21.295 pacientes con DM tipo 1 y 169.072 con DM tipo 2, ha realizado al menos una exploración entre 2006 y 2010 (media de tres por persona). La prevalencia de derivar la imagen a la unidad de enfermedad ocular es mayor en la DM tipo 1 que en la DM tipo 2 todos los años, RR 3,5 (intervalo de confianza [IC] 95 %: 3,2-3,8), ajustado por edad y sexo. En cuanto a la duración de la enfermedad, si es menor de 10 años, el RR de la DM tipo 1 respecto a la DM tipo 2 es de 0,7 (0,5-0,9), mientras que en ≥ 10 años el RR es de 1,3 (1,2-1,4), ajustado por edad y sexo (figura 1).

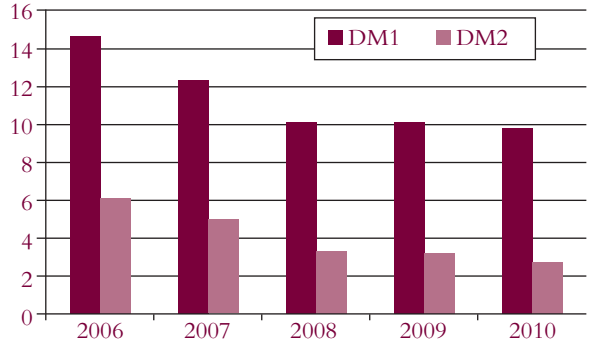
DIABETES Y CÁNCER

En los pacientes con DM tipo 2, el RR de padecer cáncer de hígado, páncreas y endometrio es igual o mayor a dos, es menor para otros como el de mama, colorrectal y de vejiga y parece proteger del cáncer de próstata. Esta relación es independiente del índice de masa corporal. La relación no parece ser tan clara en caso de los pacientes con DM tipo 1.

Hay factores de riesgo no modificables comunes entre la DM y el cáncer: la edad, la glucemia, la obesidad, la actividad física, el género, el tabaco, la dieta y el alcohol (*Diabetes Care* 2010;33:1674-85). Los mecanismos que lo explicarían son la hiperinsulinemia (resistencia a la insulina, factor de crecimiento insulínico [IGF-1]), la hiperglucemia y la existencia de un proceso inflamatorio crónico. Hay evidencia suficiente para relacionar la DM y la incidencia del cáncer. Existe una relación similar entre la obesidad y el cáncer.

Cuatro estudios publicados en junio de 2009, en la revista *Diabetologia*, alertaban sobre la posible relación entre la insulina glargina (IG) y el cáncer de mama. Inicialmente se

Figura 1. Prevalencia de derivación en el *screening* de retina



DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2.

postuló la IG como responsable de dicha asociación, debido a su mayor afinidad a los receptores de IGF-1 presente en determinados cánceres humanos. Posteriores estudios epidemiológicos mostraron una relación dependiente de la dosis. Estudios posteriores demuestran diferente respuesta en vivo e *in vitro*.

Existe una disparidad de resultados entre los distintos estudios. Un monográfico profundizó en distintos sesgos que tenemos que tener presentes y las limitaciones de diferentes estudios presentados.

Risk for cancer after initiation of insulin glargine versus NPH. A new user comparator drug cohort study

Estudios amplios de pacientes no seleccionados con base de datos del sistema sanitario. Pacientes mayores de 18 años que no habían recibido tratamiento de insulina en 19 meses previos, inicio con IG o insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn). Se valora el incremento de riesgo de cáncer de mama, próstata, colon y otros tipos de cáncer, a excepción del melanoma. Basado en variables pretratamiento: edad, sexo, comorbilidades asociadas, medicación asociada (por ejemplo, hipoglucemiantes, estatinas, nefropatía), uso del sistema sanitario (visitas al médico, hospitalización, *screening*). Se realiza seguimiento durante seis años (de julio de 2004 a diciembre de 2010).

No hay evidencia de que el tratamiento con IG incremente el riesgo de cáncer en comparación con la insulina NPH. Son limitaciones del estudio: breve duración de seguimiento, estudio no experimental, entre otras.

Insulin glargine and cancer risk. Kaiser Permanente California Cohort Study

Estudio que abarca una población de unos 6,8 millones de pacientes del norte y sur del estado de California, de los cuales 730.837 son diabéticos con un seguimiento desde el año 2001 al año 2008. Se incluyen pacientes mayores de 18 años, sin historia de cáncer previo, que han seguido tratamiento con insulina (se obtienen los datos de la auditoría del registro de la historia de hospital, clínicas y farmacias). Objetivo: registrar los casos de cáncer. Cohorte de 27.418 pacientes tratados con IG y 100.757 con insulina NPH desde el inicio y de manera continuada. Seguimiento de pacientes que *a posteriori* han requerido otra insulina: 6.548 con IG y 39.708 con insulina NPH.

El objetivo primario es determinar la prevalencia de cáncer de mama, próstata y colorrectal en pacientes con IG o NPH de inicio y la prevalencia en pacientes como nuevos usuarios de insulinas *a posteriori*. En el caso de pacientes con IG, se determinó la administración en un período de < 2 años o > 2 años. El seguimiento medio de pacientes con IG fue de 2,3 años y de 3,6 años con NPH.

Northern European database study of insulin and cancer risk

Datos epidemiológicos poblacionales de Dinamarca, Finlandia, Noruega, Escocia y Suecia. Corresponde a 1,5 millones de personas/año de exposición a insulina. Seguimiento de unos tres años (determinante negativo). Objetivo primario: determinar el riesgo de cáncer de mama, próstata, colorrectal y secundariamente cáncer combinado, a excepción del melanoma, pero incluidos cánceres hematológicos, en donde comparaban pacientes seguidos con IG en comparación con insulina humana y otras insulinas (tabla 1).

La conclusión determina que no hay diferencias significativas entre la IG y las otras insulinas, ni tampoco con las insulinas prolongadas (detemir).

Con la misma metodología se intentará dar respuesta a las dudas creadas acerca de diferentes fármacos actuales (pioglitazona y su asociación con el cáncer de vejiga, con un RR de 1,16-4,30, pero sin significación estadística en dos

Tabla 1. Datos poblaciones

	Todos los cánceres	Mama	Colorrectal	Próstata
Dinamarca	0,93 (0,79-1,09)	0,95 (0,61-1,47)	0,78 (0,48-1,28)	1,99 (0,96-4,13)
Finlandia	0,90 (0,82-1,00)	1,08 (0,81-1,43)	0,80 (0,59-1,09)	0,89 (0,60-1,31)
Noruega	0,87 (0,68-1,10)	1,33 (1,00-1,73)	0,68 (0,33-1,38)	0,48 (0,12-1,94)
Escocia	0,99 (0,89-1,10)	1,32 (1,00-1,73)	0,97 (0,74-1,27)	1,03 (0,51-2,10)
Suecia	1,03 (0,94-1,03)	1,08 (0,90-1,31)	0,86 (0,76-0,98)	1,08 (0,76-1,53)

estudios, exenatida y liraglutida con su asociación con el cáncer de páncreas).

ORIGIN: Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention

Asignación aleatoria de 12.537 personas de 40 países (edad media, 63,5 años) con factores de riesgo cardiovascular, 82 % DM tipo 2, 12 % intolerantes a la glucosa o glucemia basal alterada y un 6 % de nuevos diagnósticos de DM tipo 2, que siguen una terapia con insulina basal glargina (con un objetivo de glucemia en ayunas ≤ 95 mg/dl) o la atención estándar diabética. La IG tiene un efecto neutro con el cáncer comparada con los cuidados estándares. Seguimiento de 6,2 años.

The International Study of Insulin & Cancer (ISICA). Individual Insulins & Breast Cancer

Estudio de casos y controles, realizado en 92 centros de Francia, Canadá y Reino Unido. Estudio de 39.958 cánceres de mama, de los cuales un 6,2 % son diabéticos (93,8 % DM tipo 2 y 6,2 % DM tipo 1) tratados. El objetivo del estudio es averiguar el riesgo relativo de cáncer de mama asociado al uso de insulinas (glargina, aspart, lispro y humanas) en los pacientes diabéticos.

El uso de insulinas no demuestra un mayor riesgo de cáncer. Tampoco aumentó el riesgo relacionado con diferentes dosis de insulina, tiempo de exposición ni en diferentes estadiajes de cáncer ni tipo de cáncer de mama.

Resumen de los estudios. RR

Estudio	Cáncer	RR (IC 95 %)	Comentario
New User Comparator Drug Cohort Study	Mama	1,3 (0,2-2,0)	No incremento RR después de inicio de IG frente a NPH
	Próstata	1,2 (0,8-1,8)	
	Colon	1,0 (0,6-1,6)	
IG frente a NPH	Todos los cánceres	1,1 (0,9-1,2)	
Kaiser Permanente California Cohort Study	Mama	0,9 (0,7-1,2) IG 0,9 (0,6-1,4) NPH	No incremento RR
	Próstata	0,9 (0,7-1,2) IG 1,0 (0,6-1,6) NPH	Incremento modesto de RR cáncer de mama en nuevos usuarios de IG > 2 años
	Colon	0,7 (0,5-1,0) IG 0,9 (0,5-1,5) NPH	
IG frente a NPH	Todos	0,9 (0,8-1,0) IG 1,0 (0,9-1,4) NPH	Sin explicación aparente
The International Study of Insulin & Cancer (ISICA). Individual Insulins & Breast Cancer	Glargina	1,04 (0,76-1,44)	No incremento de riesgo, ni en dosis, ni duración, ni tipos de cáncer
	Lispro	1,23 (0,79-1,92)	
	Aspart	0,95 (0,65-1,40)	
	Humana	0,81 (0,55-1,20)	
	Todas	0,93 (0,61-1,42)	
ORIGIN: Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention	Cualquier cáncer	1,00 (0,88-1,13)	Glargina efecto neutro con el cáncer
	Muerte por cáncer	0,94 (0,77-1,15)	
	Pulmón	1,21 (0,87-1,67)	
	Colon	1,09 (0,79-1,51)	
IG frente a cuidado estándar	Mama	1,01 (0,60-1,71)	
	Próstata	0,94 (0,70-1,26)	
	Melanoma	0,88 (0,44-1,75)	
	Otros	0,95 (0,80-1,14)	

IC: intervalo de confianza; IG: insulina glargina; NPH: insulina Neutral Protamine Hagedorn; RR: riesgo relativo.

Actualización en insulinoterapia

Francisco Javier García Soidán
Médico de familia. Centro de Salud de Porriño (Pontevedra)

Entre los días 8 y 12 de junio de 2012 tuvo lugar la 72.ª edición del Congreso de la American Diabetes Association celebrado en la ciudad norteamericana de Filadelfia. El domingo 10 de junio, entre las 8 y la 10 horas, transcurrió el simposio titulado «An update on insulin therapies» («Actualización en insulinoterapia»), cuyo moderador fue Matthew Riddle y que contó con tres ponencias: en primer lugar, Geremia Bolli se encargó de la actualización de las insulinas basales; a continuación, Luigi Meneghini lo hizo de las insulinas prandiales; y, por último, Julio Rosenstock hizo lo propio con las insulinas premezcladas. A continuación intentaré resumir lo más relevante de cada una de las tres ponencias.

ACTUALIZACIÓN DE INSULINAS BASALES (G. BOLLI)

La misión de la insulina basal es mantener un buen control de la glucemia entre las comidas y durante la noche. Con el fin de evitar la aparición de hipoglucemias, es conveniente que las nuevas insulinas basales tengan un perfil de acción lo más plano posible, lo cual no ocurre con la insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn), puesto que presenta un pico de acción entre las cinco y las siete horas.

La insulina glargina tiene un efecto que dura 24 horas en la mayor parte de las personas y posee un perfil de acción casi plano. Como único problema se ha de decir que presenta cierta variabilidad interindividual.

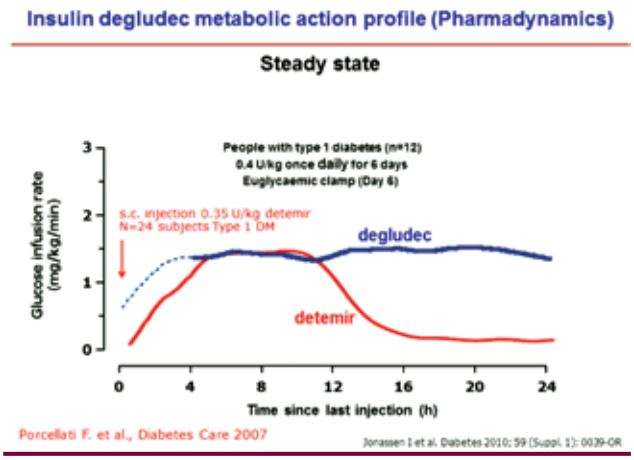
La insulina detemir también tiene un perfil de acción casi plano, pero en muchas personas su efecto no alcanza las 24 horas, por lo que a menudo hay que administrarla en dos dosis diarias. Por razones todavía desconocidas, sabemos que produce menor ganancia de peso y tiene una muy baja variación interindividual.

Por lo tanto, nos gustaría disponer de una insulina basal con un perfil de acción totalmente plano, una duración de acción un poco mayor y con muy baja variabilidad. En este sentido se están desarrollando nuevas insulinas de las que hablaremos a continuación.

La **insulina degludec** es una insulina que se inyecta en forma de hexámeros, pero de una manera casi inmediata se transforma en multihexámeros al contacto con el tejido subcutáneo, de modo que se libera lentamente, por lo que tiene una vida media de 25 horas, un perfil de acción prácticamente plano (figura 1), muy poca variabilidad interindividual y un riesgo muy bajo de producir hipoglucemias. Tiene una eficacia en cuanto a la reducción de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1C}) similar a la de la insulina glargina y ambas son equipotentes, por lo que la dosis que se ha de utilizar es similar[1].

Otra novedad que viene en camino es la **insulina LY2605541**, que no es más que la insulina lispro unida a cadenas de polietilen-glicol (figura 2), lo cual retrasa de una manera muy marcada su absorción en el tejido subcutáneo. Tiene una potencia alrededor de un 23 % superior a la del resto de insulinas, por lo que es preciso utilizar dosis más

Figura 1. Diferente perfil farmacocinético entre insulina detemir y degludec



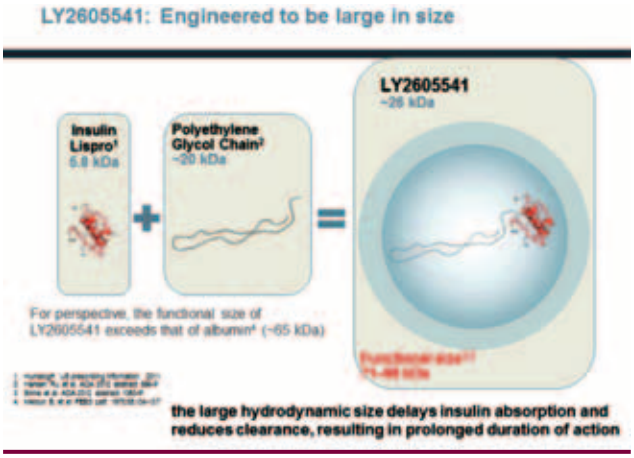
bajas, y posee un perfil de acción plano con una duración de 24 horas. En cuanto a su eficacia clínica, tiene estudios de no inferioridad con respecto a insulina glargina[2].

ACTUALIZACIÓN DE INSULINAS PRANDIALES (L. MENEGHINI)

La ya clásica insulina regular es una insulina rápida pero con un inicio de acción en torno a los 30 a 45 minutos y que además presenta una gran variabilidad estimada en torno al 15-25 %. Estos problemas se han resuelto parcialmente con el desarrollo de los análogos de acción rápida, que no son más que la molécula de insulina con ligeras variaciones en la secuencia de aminoácidos de su estructura, lo cual les confiere cambios en su farmacodinamia. Las tres comercializadas, lispro, aspart y glulisina, son muy similares y presentan un comienzo de acción muy rápido y menor duración de acción. Su introducción supuso una mayor reducción de la HbA_{1C} en los pacientes, con una menor incidencia de hipoglucemias. Sin embargo, para que el efecto de estas insulinas sea lo más similar posible a la secreción pancreática de insulina, deberían administrarse alrededor de 20 minutos antes del comienzo de la ingesta. Por ello, se está trabajando en el desarrollo de insulinas con un inicio de acción todavía más rápido.

En este sentido existen varias novedades, entre las que cabe destacar la administración conjunta de análogos rápidos de insulina con **hialuronidasa**, que es una enzima que rompe los polímeros de hialurón (polímeros glucídicos del tejido subcutáneo) que forman una barrera natural que dificulta el flujo de líquidos dentro del tejido intersticial, de tal manera que al ser destruido se produce una absorción mucho más rápida de la insulina en la primera hora tras su administración. Por lo tanto, mediante la coadministración de hialuronidasa con un análogo de insulina rápida se consigue un aumento de su efecto de alrededor del 91 al 240 % durante la primera hora, y además se acorta su duración de acción en torno a un 43-56 % (figura 3)[3].

Figura 2. Estructura de la insulina lispro unida a polietilen-glicol (LY2605541)



También se está trabajando en el desarrollo de nuevas **insulinas inhaladas**, como es el caso de **Technosphere®**, actualmente en fase III de desarrollo clínico. En los estudios realizados se demuestra una reducción de la HbA_{1C} similar a la de las insulinas subcutáneas (figura 4), con un descenso más rápido de la glucemia posprandial, pero sin diferencias en cuanto a ganancia de peso y desarrollo de hipoglucemias[4]. Los pacientes mostraron una satisfacción con el tratamiento con insulina inhalada significativamente superior

Figura 3. Cambio en el perfil farmacocinético de glulisina, lispro y aspart al combinarse con hialuronidasa (rHuPH20)

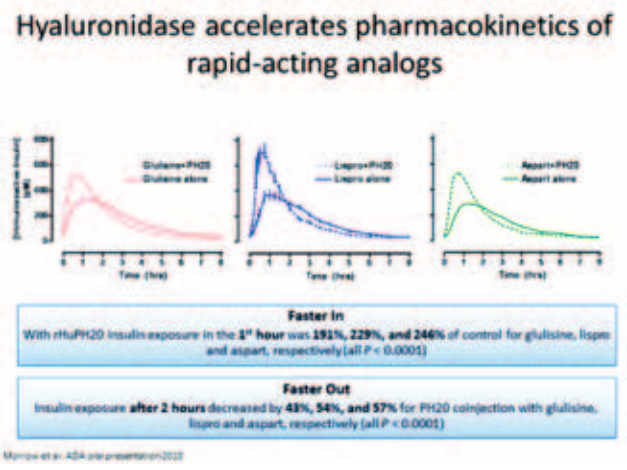
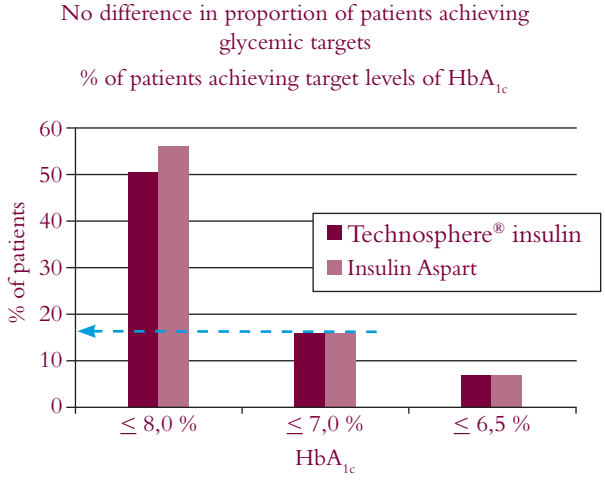


Figura 4. Porcentaje de pacientes controlados con insulina inhalada Technosphere® frente a insulina aspart



HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada.

a la de las insulinas inyectables, a pesar de un aumento en la aparición de tos no productiva, que fue un 17 % mayor.

ACTUALIZACIÓN DE INSULINAS PREMEZCLADAS (J. ROSENSTOCK)

Las insulinas premezcladas hasta la fecha han sido siempre una mezcla de una insulina prandial con una basal. En primer lugar aparecieron las mezclas de insulina NPH e insulina regular con distintos porcentajes de ambas, y posteriormente se desarrollaron mezclas que incorporaron análogos de insulina rápida. Este tipo de insulinas permiten poca flexibilidad de uso y obligan a los pacientes a tener que comer cantidades similares de hidratos de carbono todos los días y a la misma hora.

Una novedad que aparecerá en breve es la combinación de **insulina degludec** con **insulina aspart**, la cual se administrará una sola vez al día, antes de la comida más copiosa del día, que se podrá complementar con la administración de dosis de insulina rápida en el resto de las comidas si fuese preciso, pero de cualquier modo se conseguirá reducir una inyección diaria de insulina.

Otra novedad que aparecerá en un plazo breve será la combinación de un **análogo** de **insulina rápida** con **pramlintida**, la cual produce una menor elevación de la glucemia posprandial y además podría ser de utilidad en pacientes en tratamiento con bombas de insulina.

Por último, también mencionó el lanzamiento en los próximos años de combinaciones de una **insulina basal** (glargina o degludec) conjuntamente con un **análogo del péptido similar al glucagón 1** (GLP-1) (exenatida, liraglutida o lixisenatida), lo cual permitirá reducir el número de inyecciones, utilizar dosis más bajas de insulina, con una menor ganancia ponderal, y mejorar la adherencia y el control del paciente.

PUNTOS CLAVE

- Se está trabajando en el desarrollo de análogos de insulina basal con una mayor duración de acción y una menor variabilidad en su respuesta.
- Las nuevas insulinas inhaladas y la combinación de análogos de insulina rápida con hialuronidasa son dos opciones con futuro para mejorar el control de las excursiones glucémicas posprandiales.
- Dentro de pocos años dispondremos de combinaciones de insulina prolongada con un análogo rápido o con un análogo del GLP-1, lo cual podrá facilitar el cumplimiento del tratamiento por los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zinman B, Fulcher G, Rao PV, Thomas N, Endahl LA, Johansen T, et al. Insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin, once a day or three times a week versus insulin glargine once a day in patients with type 2 diabetes: a 16-week, randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet 2011;377:924-31.
2. Bergenstal RM, Rosenstock J, Arakaki RF, Prince MJ, Qu Y, Sinha VP, et al. A randomized, controlled study of once-daily LY2605541, a novel long-acting basal insulin, versus insulin glargine in basal insulin-treated patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2012;35:2140-7.
3. Morrow L, Muchmore DB, Hompesch M, Ludington EA, Vaughn DE. Comparative pharmacokinetics and insulin action for three rapid-acting insulin analogs injected subcutaneously with and without hyaluronidase. Diabetes Care 2012 Oct 5. [Epub ahead of print]
4. Rosenstock J, Lorber DL, Gnudi L, Howard CP, Bilheimer DW, Chang PC, et al. Prandial inhaled insulin plus basal insulin glargine versus twice daily biaspart insulin for type 2 diabetes: a multicentre randomised trial. Lancet 2010;375:2244-53.

Symposium Sanofi: Hacia un enfoque integral del manejo de la diabetes

Jorge Navarro Pérez
Médico de familia. redGDPS Comunidad Valenciana

En torno al lema de una atención terapéutica integral de la diabetes, el simposio organizado por Sanofi propició una excelente oportunidad para discutir y debatir las últimas aportaciones en muchas áreas de la atención a la diabetes: adaptar las guías de práctica clínica hacia una atención personalizada, consolidar una terapia de insulina basal basada en evidencias, analizar las ventajas de una estrategia de combinación de los análogos del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) con insulinas basales y buscar nuevas vías de optimización del control en los pacientes con diabetes mellitus (DM) tipo 1.

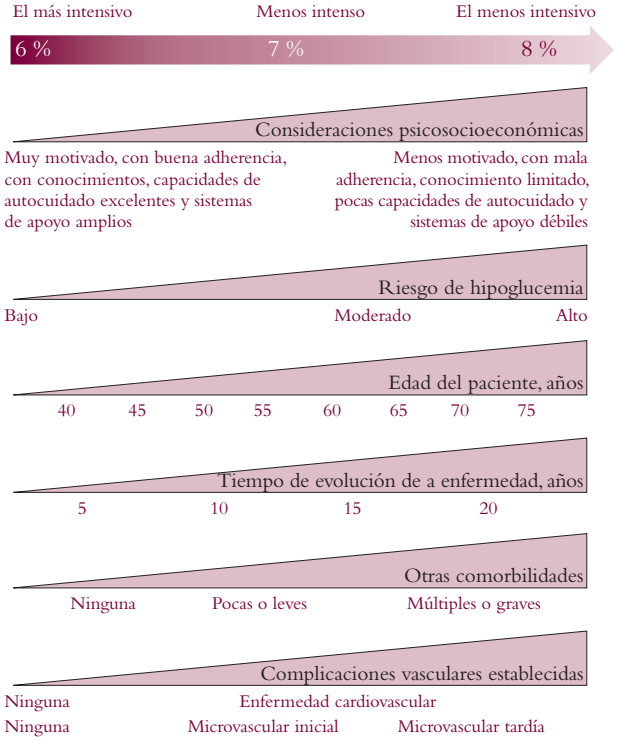
ATENCIÓN PERSONALIZADA

La sesión 1 se centró en las ventajas de una atención personalizada. Anthony Barnett (Universidad de Birmingham, Reino Unido) inició el simposio con el tema «Opciones terapéuticas personalizadas para la diabetes». El tratamiento adaptado es un componente central de la atención personalizada en la diabetes, tanto en el continuo infancia-adulto en la DM tipo 1 como en la heterogénea respuesta diagnóstica y terapéutica de la DM tipo 2. La valoración en la DM tipo 1 de las diferencias fisiológicas, psicológicas y sociales entre niños, adolescentes y adultos ha llevado a la American Diabetes Association (ADA) a recomendar objetivos glucémicos específicos por edad subrayando los límites al riesgo de hipoglucemia y recomendando la terapia bolo-basal frente a la de múltiples dosis de insulina o de bombas de insulina. La atención personalizada en la DM tipo 2 supone considerar un conjunto de factores tales como la edad, la duración de la enfermedad, la respuesta al tratamiento, las comorbilidades, la historia de hipoglucemia y la adherencia al tratamiento. El reciente informe[1] de la ADA/European Association for the Study of Diabetes enfatiza la importancia de adaptar los objetivos de control glucémico a cada uno de estos factores, eligiendo el tratamiento en función de su eficacia, riesgo de hipoglucemia, repercusión en el peso corporal, efectos adversos y costes. Sin olvidar la importancia de los factores genéticos y raciales, como han demostrado estudios como el UK Asian Diabetes Study (figura 1).

SENTANDO LAS BASES CON LA INSULINA BASAL

La sesión 2 trazó una exhaustiva revisión de los estudios sobre insulinas basales, y en especial sobre glargina, con los resultados del estudio Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention (ORIGIN).

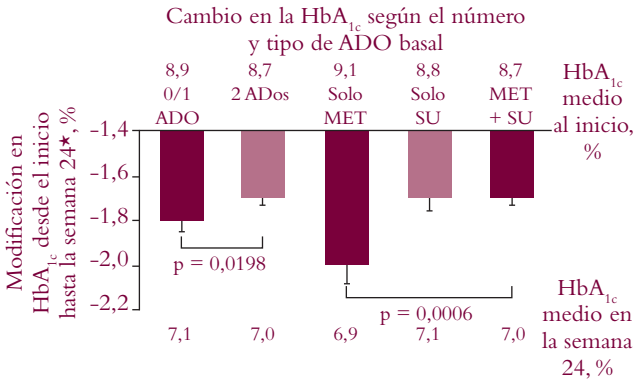
Figura 1. Enfoque personalizado del tratamiento de la diabetes (American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes, 2012)



Ismail-Beiji F, et al. Ann Intern Med 2011;154:554-9.

Vivian Fonseca (Tulane University Medical Center, Nueva Orleans, Estados Unidos) abordó los estudios recientes sobre insulinización temprana en pacientes con niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1C}) bajos o en pacientes incontrolados con un número bajo de fármacos orales (0-1 frente a 2), cuyos resultados mostraron una mejora del control glucémico, menos hipoglucemias y menor ganancia de peso. Los estudios con insulina glargina han mostrado un perfil de actividad de 24 horas con una dosis diaria, que permite alcanzar los objetivos de control, reducir el riesgo de hipoglucemia (frente a insulina Neutral Protamine Hagedorn [NPH]), mejorar la calidad de vida, ser segura en embarazadas y ancianos, y no aumentar el riesgo de desarrollo o progresión de retinopatía. Recientes metaanálisis[2,3] muestran que la adición de insulina glargina a metformina resulta en una reducción de la HbA_{1C} del 8,7 % al 7,0 %, con menores tasas de hipoglucemia global, nocturna o grave. El estudio EASIE[4] (Evaluation of Insulin Glargine Versus Sitagliptin in Insulin-naive Patients) mostró que la adición de insulina glargina a metformina fue más eficaz que la de sitagliptina (descenso de la HbA_{1C} de -1,72 % frente a -1,13 %, P < 0,0001), con resultados en hipoglucemia similares y mínimas diferencias en el peso corporal (figura 2).

Figura 2. Insulinización precoz tras el fracaso de los fármacos orales (Fonseca)



Añadir glargina a monoterapia con MET de forma precoz podría ofrecer beneficios de eficacia y seguridad

Esto refleja el tratamiento más temprano y respalda la insulina como segundo escalón en el algoritmo terapéutico

Análisis agrupado de 11 ensayos clínicos en los que se incluyeron 2.171 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que iniciaron glargina con un algoritmo específico de ajuste de dosis. Resultados 24 semanas después del inicio de glargina en pacientes que no habían alcanzado previamente el control con 0/1 frente a 2 ADO y pacientes con MET o SU o en combinación.

Fonseca V. An analysis of early insulin glargine added to metformin with or without sulfonylurea: impact on glycaemic control and hypoglycaemia. Diabetes Obes Metab 2011;13:814-22.

ADO: antidiabéticos orales; HbA_{1C}: hemoglobina glucosilada; MET: metformina; SU: sulfonilureas.

Hertzel Gerstein (Universidad McMaster, Hamilton, Canadá) repasó 90 años de evolución del tratamiento con insulina en la DM tipo 2, así como los datos de estudios epidemiológicos sobre posibles consecuencias adversas, cardiovasculares o neoplásicas, principalmente. Ello justifica la necesidad de realizar un largo ensayo clínico aleatorizado y controlado como el ORIGIN[5], donde 12.537 pacientes con diabetes de reciente diagnóstico o con prediabetes (glucemia basal alterada o intolerancia a la glucosa) y otros factores de riesgo cardiovascular fueron conducidos hacia el objetivo terapéutico de una glucemia basal en ayunas por debajo de 95 mg/dl durante una media de 6,2 años.

El estudio ORIGIN (que no es un estudio sobre control intensivo) tiene como objetivo principal analizar si el uso temprano de insulina basal puede, normalizando los niveles de glucemia plasmática en ayunas, reducir los eventos cardiovasculares. También se analizaron los eventos microvasculares, la incidencia de diabetes, la hipoglucemia, el peso y los cánceres. El tratamiento con insulina glargina frente al tratamiento habitual tuvo un efecto neutro en los eventos cardiovasculares (*hazard ratio* [HR]: 1,02, intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,94-1,11) y cánceres (HR: 1,00, IC 95 %: 0,88-1,13), redujo la incidencia de diabetes, incrementó la tasa de hipoglucemia e incrementó modestamente

Figura 3. Incidencia de cáncer frente a tratamiento estándar

Cuando se usa glargina para conseguir niveles normales de glucemia en ayunas durante más de 6 años, tiene un efecto neutro en el cáncer o tumores

- No hubo diferencia significativa en la incidencia de cualquier cáncer (HR: 1,00, IC 95 %: 0,88, 1,13; P = 0,97)
- No hubo diferencia significativa en la mortalidad por cáncer (HR: 0,94: IC 95 %: 0,77, 1,15; P = 0,52)

Cáncer específico de un órgano		
	HR (IC 95 %)	**P**
Pulmón	1,21 (0,60, 1,71)	0,27
Colon	1,09 (0,79, 1,51)	0,61
Mama	1,01 (0,60, 1,71)	0,95
Próstata	0,94 (0,70, 1,26)	0,70
Melanoma	0,88 (0,44, 1,75)	0,71
Otros	0,95 (0,80, 1,14)	0,59
Cualquier cáncer de piel	1,02 (0,78, 1,33)	0,88

ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med 2012;367:319-28.

IC: intervalo de confianza; HR: *hazard ratio*.

el peso. También mostró que es factible mantener un control glucémico óptimo (75 % de los pacientes con glucemia plasmática en ayunas < 108 mg/dl y el 50 % con glucemia plasmática en ayunas < 95 mg/dl) durante más de seis años con una dosis diaria de insulina (figura 3).

Peter Boyle (International Prevention Research Institute, Lyon, Francia) analizó el perfil de seguridad de la insulina glargina, y especialmente de su hipotético riesgo de cáncer. Pocos fármacos como insulina glargina han sido tan estudiados (un millón de personas con diabetes), incluidos tres recientes ensayos clínicos (Rosenstock 2009[6], Home 2009[7], ORIGIN 2012). La consideración conjunta de todos los datos publicados muestra que no hay evidencias de alguna asociación entre glargina y riesgo de cualquier forma de cáncer (colorrectal, de mama, de próstata, de pulmón o de páncreas).

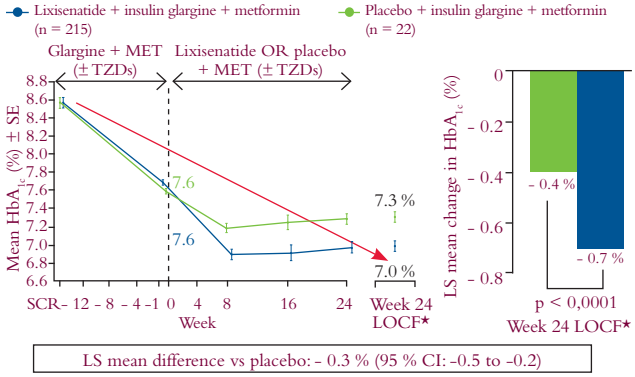
ESTRATEGIA CON INSULINA BASAL Y ANÁLOGOS DEL PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN 1

La sesión 3 abordó los estudios sobre los análogos del GLP-1, y en especial en su combinación con insulinas basales, y propuso posibles estrategias terapéuticas que optimicen el control y reduzcan los efectos adversos.

Michaela Diamant (Diabetes Center, VU University Medical Center, Ámsterdam, Países Bajos) expuso el avance terapéutico en la pandemia de la DM tipo 2 que ha supuesto el desarrollo de los análogos del GLP-1. Estos descienden la glucemia de una forma dependiente de la glucosa, estimulando la secreción (y producción) de insulina relacionada con las comidas, suprimiendo la secreción de glucagón y retrasando el vaciado gástrico. Los análogos del GLP-1 inducen saciedad, que deriva en menor consumo de alimentos y pérdida de peso, y mejoran la resistencia a la insulina, la dislipemia y la presión arterial. También han sido asociados con menores tasas de hipoglucemia, debido a las acciones dependientes de la glucosa. En líneas generales, los análogos del GLP-1 de larga duración (liraglutida y exenatida de uso semanal) son más potentes en el descenso de la glucemia, mientras que los de corta duración (exenatida BID) obtienen mayores descensos en la glucemia posprandial. El análogo del GLP-1 lixisenatida ha sido evaluado recientemente a través del programa GetGoal, que incluye un ensayo clínico en adición a insulina basal[8]. Otras moléculas de uso semanal en estudio son albiglutida, semaglutida y LY2189265.

Julio Rosenstock (Dallas Diabetes and Endocrine Center and University of Texas, Southestern Medical Center, Dallas, Estados Unidos) justificó la importancia de los análogos de insulina basal como eje terapéutico del tratamiento de la DM tipo 2, pues abarca desde la asociación a fármacos orales a las estrategias basal-plus y bolo basal. Sin embargo, la intensificación insulínica añadiendo insulina prandial está limitada por el riesgo potencial de hipoglucemia y de ganancia de peso. Como alternativa, se está desarrollando la adición de insulina basal a GLP-1R, asociada a menor riesgo de hipoglucemia y con pérdida de peso. Del conjunto de ensayos clínicos, resalta uno con adición de exenatida dos veces al día (frente a placebo) a pacientes con DM tipo 2 tratados con insulina glargina (reducciones de la HbA_{1C} de -1,7 % frente a -1,0 %, P < 0,001)[9], otro con adición de insulina detemir a la combinación de metformina más liraglutida (reducción de la HbA_{1C} de -1,1 % frente a -0,8 %, P < 0,0001)[10] y, sobre todo, el programa GetGoal realizado con lixisenatida (tres estudios sobre su combinación con insulina basal: GetGoal-L, GetGoal-L Asia y GetGoal-Duo 1)[11], un análogo del GLP-1 con pronunciados efectos sobre la glucosa posprandial (figura 4).

Figura 4. Eficacia en el estufio GetGoal-Duo: cambios en HbA_{1c} a las 24 semanas



mITT population. * LOCF (on treatment value available) analysis for least squared mean or change at week 24. SCR: *screening*; HbA_{1C}: hemoglobina glucosilada.

LA ATENCIÓN CONTINUADA EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 1

La última sesión planteó el abordaje de la DM tipo 1 como un continuo desde la infancia hasta la edad adulta y repasó las novedades en la investigación celular, las estrategias farmacológicas, en las redes sociales o en las nuevas tecnologías.

Thomas Danne (Kinder und Jugengkrankenhaus «Auf der Bult», Hannover) analizó los objetivos de control en la población joven con DM tipo 1, que la ADA estratifica en grupos de edad y la ISPAD (Internacional Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) generaliza en HbA_{1C}

< 7,5 %. El cuidado escolar que requieren muchos de estos pacientes, junto con la valoración de elementos fisiológicos, psicológicos y sociales de los pacientes y sus familiares, lleva a la necesidad de desarrollar la estrategia bolo-basal (adición de una insulina prandial a un régimen de insulina basal). Estudios como el PRESCHOOL (6-month comparison of morning lantus versus neutral protamine Hagedorn insulin in young children with type 1 diabetes) (insulina glargina + múltiples dosis de insulina en menores de 6 años) o el OCAPI (insulina glulisina en niños de 6 a 12 años) subrayan la eficacia y seguridad de los análogos en regímenes de bolo-basal en niños y adolescentes. El Proyecto SWEET (Better control in Pediatric and Adolescent diabeteS: Working to crEate CEnters of Referente) es una iniciativa europea cuyo objetivo es consolidar una red de centros de referencia para la atención de la diabetes infanto-juvenil.

Geremia Bolli (Universidad de Perugia, Italia) analizó la situación de los adultos con DM tipo 1, donde diferentes estrategias con análogos de insulina junto a un autocontrol efectivo permiten una optimización de los cuidados. Diferentes estudios y metaanálisis muestran los beneficios de los análogos de insulina tanto basales como prandiales en la reducción de la HbA_{1C} y en un menor riesgo de hipoglucemia.

Jay Skyler (Diabetes Research Institute, Miami, Estados Unidos) subrayó el valor de contemplar una adecuada prevención de la función de la célula β pancreática en el tratamiento de la DM tipo 1, incluidos el trasplante de tejido pancreático y las intervenciones inmunológicas.

Y, finalmente, Steven Edelman (Universidad de California, San Diego, Estados Unidos) se centró en las nuevas tecnologías, que están revolucionando el manejo de la DM tipo 1: avances en el ámbito de la (auto)monitorización de la glucemia y en la aplicación a la diabetes de las tecnologías de la comunicación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2012;35:1364-79.
2. Fonseca V. An analysis of early insulin glargine added to metformin with or without sulfonylurea: impact on glycaemic control and hypoglycaemia. Diabetes Obes Metab 2011;13:814-22.
3. De Vries JH, et al. Diabetes 2012;61(Suppl 1):2172 PO.
4. Aschner P, Chan J, Owens DR, Picard S, Wang E, Dain MP, et al. Insulin glargine versus sitagliptin in insulin-naive patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on metformin (EASIE): a multicentre, randomised open-label trial. Lancet 2012;379:2262-9.
5. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med 2012;367:319-28.
6. Rosenstock J, Fonseca V, McGill JB, Riddle M, Hallé JP, Hramiak I, et al. Similar risk of malignancy with insulin glargine and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in patients with type 2 diabetes: findings from a 5 year randomised, open-label study. Diabetologia 2009;52:1971-3.
7. Home PD, Lagarenne P. Combined randomised controlled trial experience of malignancies in studies using insulin glargine. Diabetologia 2009;52:2499-506.
8. Seino Y, Min KW, Niemoeller E, Takami A; EFC10887 GETGOAL-L Asia Study Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the once-daily GLP-1 agonist lixisenatide in Asian patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on basal insulin with or without a sulfonylurea (GetGoal-L-Asia). Diabetes Obes Metab 2012;14:910-7.
9. Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC, Heilmann CR, Lewis MS, Kwan AY, et al. Use of twice-daily exenatide in basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2011;154:103-12.
10. De Vries JH, Bain SC, Rodbard HW, Seufert J, D'Alessio D, Thomsen AB, et al. Sequential intensification of metformin treatment in type 2 diabetes with liraglutide followed by randomized addition of basal insulin prompted by A1C targets. Diabetes Care 2012;35:1446-54.
11. Rosenstock J, Forst T, Aronson R, Sauque-Reyna L, Souhami E, Ping L, et al. Efficacy and safety of once-daily lixisenatide added on the titrated glargine plus oral agents in type 2 diabetes: GetGoal-Duo 1 study. Diabetes 2012;61(Suppl 1):62OR.

Diabetes tipo 2. Los efectos de la intervención en la realidad

Xavier Mundet Tudurí
Área de Docencia, Formación e Investigación. Ámbito de Atención Primaria Barcelona-Ciudad, Institut Català de la Salut. RedGDPS

INTRODUCCIÓN

En esta mesa de comunicaciones se presentaron seis estudios en los cuales se valoraba la repercusión del tratamiento (esencialmente farmacológico) de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en la práctica clínica habitual. De todos ellos, únicamente cinco tienen un interés en Atención Primaria y los sintetizaremos a continuación.

EFECTIVIDAD DE LOS FÁRMACOS ORALES EN LOS PACIENTES DE NUEVO DIAGNÓSTICO. TENDENCIA EN LA REDUCCIÓN DE LA HEMOGLOBINA GLUCOSILADA EN EL REINO UNIDO

A. Manguire, B. Mitchell. Epidemiology and Data Base Analytics, UBC, Londres, Reino Unido

Se trata de un estudio de cohortes retrospectivo donde se estudia la reducción de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1C}) tras el inicio de tratamiento con cualquier hipoglucemiante en los pacientes de nuevo diagnóstico de DM2 entre enero de 2006 y febrero de 2011. Se utilizó la base de datos del GPRD (The General Practice Research Database) del Reino Unido, donde quedan registrados los datos clínicos y analíticos de los pacientes incluidos.

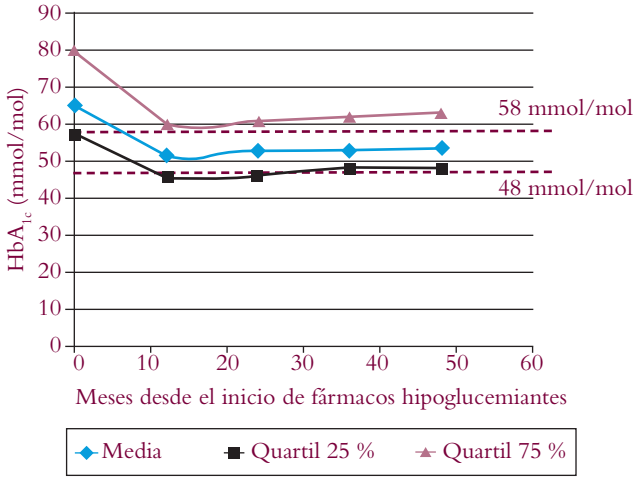
Se analizó la diferencia del valor de la HbA_{1C} previa (seis meses anteriores) y posterior (12, 24, 36 y 48 meses) al inicio del tratamiento con cualquier tratamiento hipoglucemiante.

Se estudiaron 63.060 pacientes, con una edad media de 62 años y un 57 % de género masculino. El 88 % inició el tratamiento con metformina y el seguimiento medio fue de 729 días. La reducción media de la HbA_{1C} fue del 1,84 % al cabo de un año, del 1,75 % a los dos y tres años, y del 1,6 % a los cuatro años. A pesar de esta reducción, muchos pacientes se encontraban con niveles por encima de los valores recomendados (67 % y 74 % a los 12 meses y 48 meses, respectivamente) (figura 1).

Comentario

A pesar de ser un estudio (como destacan los autores) con un elevado número de pacientes, el resultado observado ya es sobradamente conocido en nuestra práctica clínica habitual, como es la eficacia de los fármacos orales utilizados en monoterapia en el inicio de la DM2 y cómo esta eficacia va disminuyendo a medida que progresa la enfermedad.

Figura 1. Hemoglobina glucosilada media después del inicio del tratamiento con hipoglucemiantes



HbA_{1C}: hemoglobina glucosilada.

LA APLICACIÓN DEL MAPA GENÓMICO EN LA DETERMINACIÓN DE LA RESPUESTA GLUCÉMICA DE LA METFORMINA

K. Zhou, C.N.A Plamer, E.R. Pearson. Medical Research Institute, Dundee, Reino Unido

Es conocida la eficacia variable en los pacientes tratados con metformina. La hipótesis de los autores de este estudio es que dicha variabilidad tiene una base genética, y concretamente la presencia del genotipo SNP. Para ello

analizaron el mapa genómico de 1.289 pacientes tratados con metformina. Se relacionó la reducción de la HbA_{1C} observada al cabo de 18 meses tras el inicio del tratamiento con la presencia de dicho gen. La presencia del genoma SNP explicaba el 36 % del efecto de la metformina sobre la HbA_{1C}.

Comentario

En los años próximos la genética nos puede explicar muchas evidencias observadas en la práctica clínica que ahora no tienen respuesta, como la descrita en el estudio. Quizá no sea tan lejano el escenario en el cual la tipificación genética sea una rutina como ahora determinar una glucemia o una HbA_{1C} en todo paciente diabético.

ACTIVIDAD FÍSICA EN EL TIEMPO LIBRE Y RIESGO CARDIOVASCULAR Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2. INFORME DEL REGISTRO NACIONAL DE DIABETES SUECO

B. Zethelius, et al. Universidad de Uppsala, Suecia

Se trata de otro estudio del registro nacional sueco mediante el cual los autores estudiaron y categorizaron en cinco grupos de pacientes según el grado (cantidad) de actividad física realizada al inicio y al final del estudio. Se incluyeron 19.133 pacientes entre el año 2004 y 2006. El 43 % era de género femenino, la edad entre 30 y 72 años y ninguno había padecido enfermedad cardiovascular (ECV), insuficiencia cardíaca congestiva o fibrilación auricular. Fueron seguidos hasta el año 2009. El seguimiento medio fue de 4,8 años, equivalente a 66.235 personas/año.

Los resultados del estudio determinan que el grado de ejercicio físico realizado por el paciente diabético se relaciona con una reducción de la ECV fatal y la mortalidad independientemente de los factores de riesgo cardiovascular que presente el paciente.

Comentario

Un estudio que finalmente cuantifica y establece la relación beneficiosa de la práctica del ejercicio físico de los pacientes diabéticos sobre variables finales como son la ECV y la mortalidad. La controversia se podría centrar en la manera como los autores han medido la actividad física. Solamente han valorado el ejercicio físico realizado en el momento inicial y final, sin tener en cuenta los años intermedios.

RIESGO DE PADECER UN SÍNDROME CORONARIO AGUDO EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA. DIFERENCIAS ENTRE LA GLICAZIDA Y LA GLYBURIDA

A. Abdekmoneim, D.T. Eurich, J.M. Gamble, J.A. Johnson, J. Seubert, W. Qiu, et al. Facultad de Farmacia y Ciencias Farmacéuticas. Universidad de Alberta, Canadá

Es un estudio retrospectivo de base poblacional (cohorte), en el cual se analiza la incidencia de síndrome coronario agudo (SCA), tanto si requiere hospitalización como si conlleva la muerte, en los pacientes diabéticos afectos de cardiopatía isquémica previa y tratados con una de las dos sufonilureas: glicazida y la glyburida, entre 1998 y 2008. Mediante la regresión de Poisson, los autores estiman el riesgo relativo (RR) de padecer un SCA.

Los 7.166 que recibieron glyburida presentaron una incidencia de eventos coronarios agudos del 12,7/1.000 persona-año, y los 6.367 que recibieron glicazida de 10.5/1.000 persona-año, lo que supone un RR de 1,20 (intervalo de confianza [IC] 95 %: 1,08-1,33).

Comentario

Según los resultados de este estudio, no todas las sulfonilureas tienen el mismo riesgo cardiovascular. La glyburida es potencialmente más dañina para el corazón que la glicazida. Este incremento en la morbimortalidad cardiovascular se asocia a la inhibición de los canales K_{ATP}, que conlleva un aumento de la isquemia miocárdica.

Afortunadamente para nosotros, la glyburida, que según los autores es más cardiotóxica, es una sulfonilurea de escasa prescripción y uso en nuestro país y, por supuesto, su consumo es muy inferior al de glicazida.

METFORMINA Y OTROS HIPOGLUCEMIANTES: RIESGOS Y BENEFICIOS. ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO NACIONAL SUECO

E. Nils, et al. Department of Medicine, Sahlgreska Academy, Universidad de Gotemburgo, Suecia

Análisis de las bases de datos del registro nacional sueco para determinar el riesgo de ECV, acidosis láctica, infecciones y mortalidad de los pacientes con DM2 tratados con fármacos orales y en especial con metformina y/o insulina. Entre los años 2004 y 2007, se analizaron 51.675 pacientes

con DM2 tratados farmacológicamente y fueron seguidos durante 3,9 años de media (200.000 pacientes/año).

Los pacientes tratados con insulina en monoterapia presentaron un incremento del riesgo de ECV fatal/ECV no fatal (RR: 1,18; IC 95 %:1,07-1,29), y la mortalidad fue superior a la observada entre los que fueron tratados únicamente con metformina (RR: 1,34; IC 95 %: 1,19-1,50).

Se analizó específicamente y no se observó riesgo de padecer acidosis láctica o aumento de mortalidad en los pacientes en tratamiento con metformina y con un filtrado glomerular (FG) disminuido. Sorprendentemente, en el grupo de pacientes con un FG entre 45 y 60 ml/min/1,73 m^2, se observó una reducción del riesgo de acidosis láctica (RR: 0,85; IC 95 %: 0,74-0,97) y de cualquier causa de mortalidad (RR: 0,97; IC 95 %: 0,77-0,99).

Comentario

Aunque no se trata de un estudio observacional, sino de un análisis de grandes bases de datos, de él destacaría la reducidísima incidencia de acidosis láctica en los pacientes con FG disminuido y el poder utilizarse sin peligro en pacientes con una reducción del FG leve (clase funcional 3A: FG entre 45 y 60 ml/min). Como clínicos ya observamos que el riesgo de acidosis láctica es muy inferior al atribuido a la metformina. Los resultados de esta comunicación se han publicado posteriormente en *BMJ*[1].

BIBLIOGRAFÍA

1. Ekström N, Schiöler, L, Svensson AM, Eeg-Olofsson K, Miao Jonasson J, Zethelius B, et al. Effectiveness and safety of metformin in 51 675 patients with type 2 diabetes and different levels of renal function: a cohort study from the Swedish National Diabetes Register. BMJ Open 2012;2:e001076.

Diabetes tipo 2: de los modelos de riesgo a la supervivencia

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

Se reseñan a continuación las intervenciones más destacadas sobre el tema de referencia.

1. Con el **objetivo** de determinar los factores predictivos asociados a la mortalidad global y la mortalidad cardiovascular en pacientes de alto riesgo con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), se presentó la comunicación de un trabajo basado en una cohorte de 703 pacientes seguidos durante 5,8 años.
   El 58 % eran varones, con una edad media de 62,06 años, con una duración media de la DM de 13,8 años y una hemoglobina glucosilada (HbA_{1C}) de 8,35 %. Se halló que se asociaron **la arteriopatía obliterante de los miembros inferiores**, **el aclaramiento de creatinina menor de 60 ml/min** y **la presión arterial sistólica elevada**. **La arteriopatía obliterante de los miembros inferiores fue el predictor más potente de mortalidad global y cardiovascular** (RR = 2,79; intervalo de confianza [IC] 95 %: 1,68-4,64).
2. Se presentaron **los resultados del seguimiento durante dos años en el estudio DYDA** (estudio sobre disfunción ventricular izquierda en la diabetes). Prospectivo, multicéntrico y epidemiológico en 960 pacientes con DM2, con edad > 45 años y sin enfermedades cardíacas conocidas. Se trata de estudiar l**a incidencia de muerte, hospitalización y disfunción ventricular izquierda en pacientes con DM2**. Se presentan los datos sobre eventos ecocardiográficos, con una elevada prevalencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (21 %) y disfunción diastólica (27 %) o ambos (12 %), medida por el acortamiento de la pared media y el patrón de flujo transmitral, respectivamente.
   El resultado primario se compuso de grandes eventos (todas las causas de muerte y hospitalización) y el punto final secundario fue la incidencia de disfunción sistólica de nueva aparición.
   Se consiguieron los datos de seguimiento en 957 pacientes, hubo 15 muertes (1,6 %) (3 cardiovasculares, 11 no cardiovasculares y 1 de etiología desconocida) y 181 ingresos hospitalarios en 139 pacientes (48 por causa cardiovascular).
   La conclusión fue que, en pacientes con DM sin enfermedad cardíaca manifiesta al inicio del estudio, la disfunción ventricular izquierda es un hallazgo frecuente y se asocia con la edad avanzada, el aumento de la HbA_{1C}, la frecuencia cardíaca, la presión arterial diastólica y la cintura. Las causas de muerte u hospitalización se produjeron en casi el 16 % de los casos a mitad del período de seguimiento y la gran mayoría era de origen no cardiovascular. Los factores predictivos independientes de tales eventos adversos clínicos fueron la edad avanzada, el perfil lipídico patológico, el mal control de la arteriopatía periférica de origen diabético y la terapia con repaglinida.
3. Despertó expectativas la comunicación basada en la pregunta sobre cuál es la mejor estrategia terapéutica para los pacientes con DM que han sufrido un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST). El objetivo de este estudio fue determinar si en la DM tratada con insulina los pacientes ingresados con SCASEST tienen algunas complicaciones y tasas de mortalidad más altas durante la hospitalización que los tratados con antidiabéticos orales.
   Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo, basado en un registro prospectivo, que incluyó pacientes con SCASEST ingresados en un servicio de Cardiología entre enero de 2006 y octubre de 2010.
   Como conclusión, los pacientes diabéticos tratados con insulina con SCASEST presentan con más frecuencia una historia de disfunción ventricular e injerto de revascularización coronaria que los tratados con antidiabéticos orales. El pronóstico durante la hospitalización y después del alta fue similar en ambos grupos.
4. El objetivo de este estudio fue determinar si los pacientes con DM ingresados en un servicio de Cardiología con SCASEST presentan tasas más altas de complicaciones y mortalidad, durante y después de

la hospitalización, en comparación con los no diabéticos. También trató de determinar los factores predictivos de mortalidad en pacientes con DM y SCASEST.

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y correlativo, con base en un registro prospectivo, que incluyó pacientes con SCASEST ingresados entre enero de 2006 y octubre de 2010.

Concluyeron que el grupo de pacientes con DM presentaba factores de riesgo cardiovascular para la enfermedad coronaria y que, a pesar del mayor riesgo asociado a la DM, durante la hospitalización, no hubo diferencias en cuanto a complicaciones y tasas de mortalidad entre los dos grupos. No hubo predictores independientes de mortalidad en el hospital, probablemente por una baja tasa de mortalidad de la DM. En los pacientes con DM, los predictores independientes de mortalidad fueron el género femenino, el infarto de miocardio previo y la no realización de injerto coronario percutáneo.

5. Se presentaron los resultados del registro SWEHEART (registro sobre morbimortalidad en Cardiología) relacionado con la elevada mortalidad de tres años de las tasas en las mujeres con diabetes recién diagnosticada después de STEMI (infartos de miocardio con elevación del segmento ST) agudo y SCASEST.

   El objetivo de este estudio fue determinar si los pacientes con DM ingresados en un servicio de Cardiología por un cuadro de SCASEST presentan tasas más altas de complicaciones y mortalidad, durante y después de la hospitalización, en comparación con los no diabéticos. También trató de determinar los factores predictivos de mortalidad en pacientes con DM y SCASEST.

   Las conclusiones obtenidas fueron que, a pesar del mayor riesgo asociado a la DM, no hubo diferencias en cuanto a complicaciones y tasas de mortalidad entre los dos grupos. Los pacientes con DM tenían un riesgo mayor de reinfarto de miocadio y de enfermedades del corazón, con una mayor mortalidad general, a expensas de la mortalidad no cardiovascular. Los predictores independientes de mortalidad cardiovascular fueron el género femenino, el infarto de miocardio previo y la no realización del injerto coronario percutáneo. Los predictores independientes de mortalidad general fueron los antecedentes de enfermedad arterial periférica y la disfunción ventricular.

PUNTOS CLAVE

- La presencia de arteriopatía obliterante de los miembros inferiores fue el factor más importante asociado con la mortalidad global y cardiovascular en pacientes con DM2 de alto riesgo.
- En pacientes con DM sin enfermedad cardíaca manifiesta al inicio del estudio, la disfunción ventricular izquierda es un hallazgo frecuente y se asocia con la edad avanzada, el aumento de la HbA_{1C}, la frecuencia cardíaca, la presión arterial diastólica y la cintura.
- Los pacientes diabéticos tratados con insulina con SCASEST presentan con más frecuencia una historia de disfunción ventricular, injerto de revascularización coronaria, que los tratados con antidiabéticos orales. El pronóstico durante la hospitalización y después del alta fue similar en ambos grupos.
- En los pacientes con DM ingresados con SCASEST, a pesar del mayor riesgo asociado a la DM, no hubo diferencias en cuanto a complicaciones y tasas de mortalidad comparados con los pacientes no diabéticos, sin predictores independientes de mortalidad.
- En los pacientes con DM, los predictores independientes de mortalidad cardiovascular fueron el género femenino, el infarto de miocardio previo y la no realización del injerto coronario percutáneo y de mortalidad general fueron los antecedentes de enfermedad arterial periférica y la disfunción ventricular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Asses Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. Circulation 2000;102(9):1014-9.
2. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, Mohanavelu S, Murphy SA, Cannon CP, et al. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. JAMA 2007;298:765-75.
3. Wiviot SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. Circulation 2008;118(16):1626-36.
4. Haffner S, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type

2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998;339:229-34.

5. Evans J, Wnag J, Morris A. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. BMJ 2002;324:939-43.
6. Van der Heijden A, Ortegon M, Niessen L, Nijpels G, Dekker J. Prediction of coronary heart disease risk in a general, pre-diabetic, and diabetic population during 10 years of follow-up: accuracy of the Framingham, SCORE and UKPDS risk functions: The Hoorn Study. Diabetes Care 2009;32:2094-8.
7. Cano JF, Baena-Díez LM, Franch J, Vila J, Tello S, Sala J, et al. Long-term cardiovascular risk in type 2 diabetes compared to non diabetic first acute myocardial infarction patiens. A population –based cohort study in southern Europe. Diabetes Care 2010;33:2004-9.
8. Jude EB, Eleftheriadou I, Tentolorius N. Peripheral arterial disease in diabetes-a review. Diabet Med 2010;27:4-14.
9. Bax JJ, Young LH, Fyre RL, Bonow RO, Steinberg HO, Barret EJ. Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. Diabetes Care 2007;30:2729-36.
10. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hypergycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2012;35(6):1364-79.
11. Booth GL, Kapal MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. Lancet 2006;368:29-36.
12. Gerstein HC, Riddle MC, Kendall DM, Cohen RM, Goland R, Feinglos MN, et al.; for the ACCORD Study Group. Glycemia treatment strategies in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. Am J Cardiol 2007;99:34i-43i.
13. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, et al. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2560-72.
14. Ezcurra P, Artola S, Díez J, Franch J, García J, Mata M, et al. Práctica clínica en la DM2. Análisis crítico de las evidencias por la RedGDPS. Barcelona: RedGDPS y Elsevier España; 2010. Disponible en: www.redgdps.org.
15. Mediavilla JJ, Aguirre JC, Carramiñana FC, Carrión L, Cols C, Comas JM, et al. Guías Clínicas Diabetes tipo 2. SEMERGEN. Badalona: Plus Medical Alianza, A.I.E.; 2011.
16. Cano JF, Franch J y miembros de los grupos de la RedGDPS de España. Guía de la diabetes tipo 2. Recomendaciones clínicas con niveles de evidencia. 5.ª ed. Barcelona: Elsevier España; 2011.

Diabetes y cáncer

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

Numerosos datos sugieren que las personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) tienen un riesgo mayor de desarrollar varios tipos de cánceres[1]. Durante la exposición del Dr. Jeffrey Johnson se abordaron los aspectos metodológicos en los que se basan las interpretaciones de los vínculos entre la diabetes y el cáncer, y se sugirieron posibles enfoques para estudiar diseños que se han de considerar en los estudios observacionales. En una primera exposición se estudió en relación con la incidencia de cáncer en el paciente con DM2 y, posteriormente, el Dr. Andrew Renehan se refirió a los estudios de mortalidad por cáncer en personas con DM2[2,3].

Numerosos estudios epidemiológicos han identificado asociaciones entre la diabetes y varios tipos de cáncer en diversas poblaciones (tabla 1). Aunque la bibliografía indica un riesgo aumentado fuerte y consistente de cáncer en personas con DM2, la fuerza de la asociación depende del sitio específico de cáncer. Las relaciones más fuertes han sido demostradas para el hígado y el páncreas, aunque estos cánceres pueden reflejar cierto grado de «causalidad inversa» con el cáncer en sí mismo, que conduce a la aparición de la diabetes. El riesgo de cáncer endometrial parece estar duplicado en las mujeres con diabetes, y los riesgos de cáncer de mama, colorrectal (CCR), vejiga, linfoma no Hodgkin y renal son aproximadamente un 20-40 % mayores en personas con DM2. Curiosamente, el cáncer de próstata es un 10-20 % menos probable en varones con DM2. Se piensa que esto es debido, en parte, a los niveles reducidos de testosterona circulante en los varones con diabetes. Respecto a los posibles mecanismos biológicos entre DM2 y cáncer y su influencia en los estudios, debieran evaluarse los distintos marcadores de resistencia a la insulina, insulinemia, así como glucemia y marcadores inflamatorios y su relación en el tiempo con la incidencia de cáncer. Los factores de riesgo comunes son fuente de confusión y debieran contemplarse como covariables en los estudios, ya que ambas poblaciones, DM2 y cáncer, comparten las mismas (obesidad, bajo nivel adquisitivo, dieta inadecuada, bajo nivel de actividad física y tabaco) y aumentan su incidencia.

Tabla 1. Asociación entre diabetes (principalmente tipo 2) y riesgo de incidencia de cáncer según metaanálisis de Johnson et al.[2]

Autores (referencia)	Tipos de cáncer	N.º de estudios de cohortes/N.º de estudios casos-control	N.º de casos	Riesgo relativo (IC 95 %)
Larsson et al, 2007 [11]	Breast (all)	15/5	30,407	1.20 (1.12, 1.28)
	Premenopausal	Not stated	Not stated	0.91 (0.62, 1.34)
	Postmenopausal	Not stated	Not stated	1.16 (1.09, 1.24)
Larsson et al, 2005 [12]	Colorectal	9/6	26,306	1.30 (1.20, 1.40)
Friberg et al, 2007 [13]	Endometrial	3/13	7,596	2.10 (1.93, 3.24)
Larsson and Wolk, 2011 [14]	Kidney	9/0	8,757[a]	1.42 (1.06, 1.91)
Larsson et al, 2006 [15]	Bladder	3/7	Not stated	1.24 (1.08, 1.42)
Mitri et al, 2008 [16]	NHL	5/11	Not stated	1.19 (1.07, 1.32)
Huxley et al, 2005 [17]	Pancreas	19/17	9,220	1.82 (1.71, 1.94)
El-Serag et al, 2006 [18]	Hepatocellular	13/13	Not stated	2.50 (1.93, 3.24)
Kasper et al, 2006 [19]	Prostate	12/7	20,373	0.84 (0.76, 0.93)

El período de latencia de los distintos cánceres y la historia natural de la DM2 deben tenerse en cuenta. Para ello, deberán realizarse análisis por diferentes escalas de tiempo de seguimiento, entre ellas, la edad, los años de desarrollo de la DM2 y el tiempo de exposición a los tratamientos antidiabéticos. El fenómeno de la causalidad inversa se produce a menudo en los estudios observacionales en los períodos tempranos de seguimiento. Ha de tenerse en cuenta que cánceres de órganos metabólicamente activos (páncreas, hígado, etc.) pueden provocar el comienzo de la DM2. También, el análisis de riesgos competidores, como son el cáncer y las enfermedades cardiovasculares (CVS), ya que mejoras en la morbimortalidad CVS pueden traer por el contrario un aumento de la expectativa de vida y de las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer. Entre otros competidores también deben tenerse en cuenta cánceres en otros lugares y su posibilidad como metástasis o primarios.

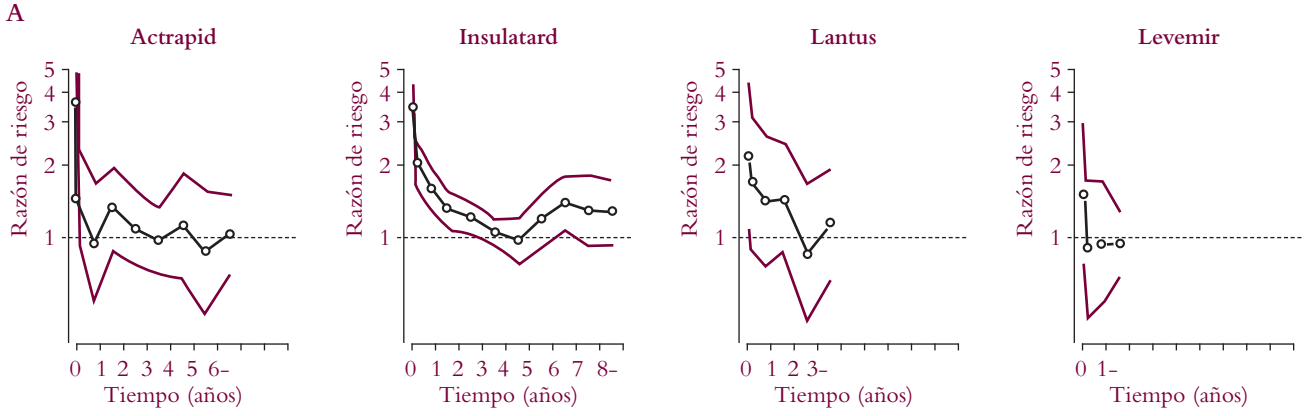
El sesgo de evaluación se produce por el efecto de un mayor contacto con el sistema de salud en los pacientes con DM2 o cáncer, que hace que se detecten más casos durante estos períodos iniciales y, por tanto, es imprescindible valorar estos efectos a través de la variación en un período más largo de exposición en los estudios de incidencia entre personas con DM2 frente a no DM2.

El sesgo de confusión por indicación es una consideración importante debido a la falta de asignación aleatoria de los tratamientos antidiabéticos en los estudios observacionales. Cara al tiempo de exposición total a los tratamientos, es importante minimizar el tiempo inmortal (o de no exposición en los estudios) y el sesgo de selección. La detección o recogida del tiempo de exposición previa debiera lograrse para alcanzar un tiempo de latencia de crecimiento de cáncer adecuado.

En el estudio de Andersson et al.[4], se puede valorar el efecto de los distintos tratamientos antidiabéticos en un estudio en la totalidad de la población con diabetes danesa a lo largo de un largo período de exposición y su variabilidad en el tiempo (figura 1). De 159.894 pacientes que iniciaron tratamiento con antidiabéticos, 12.789 desarrollaron cáncer y la tasa de incidencia fue de 17,4/1.000 personas-año. De los restantes 3.447.904 individuos que no tomaron antidiabéticos, 293.878 desarrollaron cáncer y la tasa de incidencia fue de 7,9/1.000 personas-año. Los diferentes tipos de antidiabéticos, incluidos la insulina humana, los análogos de la insulina, así como las sulfonilureas, estaban asociados con un riesgo de cáncer cuantitativamente similar y significativamente mayor (riesgo relativo: 1,2 y 1,3), en comparación con los individuos no expuestos después del ajuste multivariable. Para la mayoría de los fármacos antidiabéticos, los autores identificaron más alto el riesgo relativo de cáncer durante los primeros 30 días de tratamiento, con un descenso posterior del riesgo que aproxima el riesgo de cáncer a la población general solo 6-12 meses después del inicio del tratamiento. Esto sugiere que la relación no es causal.

El Dr. Abenhaim presentó el Estudio Internacional de Insulina y Cáncer (ISICA). Utilizando métodos de casos y controles, el estudio ISICA tiene como objetivo principal evaluar la asociación de cáncer de mama con el uso de insulinas individuales, en comparación con el no uso de insulina en pacientes con diabetes. Un registro de 12.500 pacientes con cáncer de mama, diagnosticados con biopsia positiva entre enero de 2008 y junio de 2009. Los casos se definieron como aquellos que también tenían diabetes y se incluyeron 750. Los pacientes son mujeres > 18 años de edad, sin historia familiar previa de cáncer de mama. Los controles son pacientes con diabetes que cumplen los mismos criterios de elegibilidad y que están libres de cáncer en el momento de hacer coincidir a los casos.

Figura 1. Riesgo relativo de incidencia de cáncer de los distintos tipos de insulinas en función de la duración de la exposición a ellas[4]



Los datos presentados muestran que no existe riesgo aumentado de cáncer de mama en diabéticos tratados con insulina glargina frente al resto de insulinas análogas y humana (tabla 2). No se encontraron diferencias significativas por el tiempo de exposición > o < de 8 años en el caso de la insulina glargina (*odds ratio* [OR]: 0,96[0,61-1,53]), ni por el número de envases (análisis de sensibilidad), glargina (OR: 1,13[0,65-1,95]), lispro (1,49[0,78-2,849]), aspart (1,01[0,53-1,95]) y humana (0,94[0,49-1,83]). Tampoco se vieron diferencias por el número de unidades de insulina glargina entre los usuarios de > frente a < 27 UI (OR: 1,10[0,61-1,97] frente a 1,02[0,59-1,27]). Los pacientes de insulina glargina tuvieron una exposición media de 3,2 años (desviación estándar 2 años). El total de casos de insulina glargina fue de 78 y de 287 controles en el estudio.

Posteriormente, la Dra. Colhoun realizó una crítica al estudio ISICA y planteó observaciones sobre posibles sesgos que se han de tener en cuenta en los estudios observacionales de incidencia/mortalidad de cáncer[5]. Respecto al estudio ISICA, destacó entre sus fortalezas el número elevado de casos de cáncer, la buena caracterización del tipo de tumor, la atención al tiempo acumulado de exposición y las covariables contempladas. En cuanto a sus puntos débiles, refirió que no se asegura la representatividad de los casos seleccionados. En la exposición falta el ajuste por los distintos tratamientos antidiabéticos en análisis del riesgo por dosis de glargina. No tiene suficiente poder significativo para el efecto acumulado de dosis, con solo 74 casos y 203 controles. En resumen, concluyó que el estudio apropiado debiera ser más largo en el seguimiento.

Sobre los estudios de efectos acumulativos de dosis de los tratamientos en el caso de glargina, son necesarios más datos. Se presentaron diferentes estudios sobre insulina glargina de exposición acumulativa recientes, como el de Ruiter (2011), Lind (2011), Monami (2011), Suissa (2011), Fagot (2012), Andersson (2012) y Boyle (2012).

Tabla 2. Estudio Internacional de Insulina y Cáncer. EASD, Berlín 2012

Uso individual de insulina y cáncer de mama. Todos los pacientes con diabetes. Estudio ISICA	
Insulina < 8 años	Riesgo ajustado OR 95 %
Glargina	1,04 (0,76-1,44)
Lispro	1,23 (0,79-1,92)
Aspart	0,95 (0,64-1,40)
Humana	0,81 (0,55-1,20)
Uso de cualquier insulina > 8 años	0,93 (0,63-1,42)

ISICA: Estudio Internacional de Insulina y Cáncer; OR: *odds ratio.*

En definitiva, existen pocos estudios de efecto acumulativo de dosis con datos suficientes y se requieren más datos sobre ellos.

PUNTOS CLAVE

- La evidencia sugiere que la relación entre la duración de la exposición a los tratamientos para disminuir la glucemia y el riesgo de cáncer disminuye con el tiempo.
- El estudio ISICA no presenta un aumento del riesgo de las distintas insulinas respecto al cáncer de mama.
- Faltan estudios para una verdadera valoración de los riesgos en función de la dosis acumulativa de insulina glargina sobre el cáncer de mama.

BIBLIOGRAFÍA

1. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. Diabetes Care 2010;33:1674-85.
2. Johnson JA, Carstensen A, Whitte D, Bowker SL, Lipscombe L, Renehan AG; Diabetes and Cancer Research Consortium. Diabetes and cancer (1): evaluating the temporal relationship between type 2 diabetes and cancer incidence. Diabetologia 2011. doi:10.1007/s00125-012-2525-1.
3. Renehan AG, Yeh HC, Johnson JA, Wild SH, Gale EAM, Moller H; Diabetes and Cancer Research Consortium. Diabetes and cancer (2): evaluating the impact of diabetes on mortality in patients with cancer. Diabetologia 2012. doi:10.1007/s00125-012-2526-0.
4. Andersson C, Vaag A, Selmer C, Schmiegelov M, Sorensen R, Lindhardsen J, et al. Risk of cancer in patients using glucose-lowering agents: a nationwide cohort study of 3.6 million people. BMJ Open 2012;2:e000433.doi:10.1136/bmjopen-2011-000433.
5. Van de Poll-Franse LU, Haak HR, Coebergh JW, Janssen-Heijnen ML, Lemmens VE. Disease –specific mortality among stage I-III colorectal cáncer patients with diabetes: a large population-based analysis. Diabetologia 2012; 55:2163–72.
6. Diabetes and cancer. EASD Berlin October 2012.

Diabetes y síndrome coronario agudo

Mateu Seguí Díaz
Médico de familia. Unidad Básica de Salud Es Castell. Menorca

En la Virchow Hall se celebró el día 3 de octubre la mesa sobre la diabetes y el síndrome coronario agudo (SCA), una complicación final frecuente en el diabético, y por tanto un tema importante que fue tratado desde diferentes ángulos.

El papel del cardiólogo, que retrató el Dr. N. Marx, tiene que ver con el manejo de esta entidad desde la sospecha (sintomatología en muchas ocasiones no sugestiva) hasta la confirmación, en donde la agresividad en el tratamiento tiene que ser cuanto menos igual al no diabético. Se plantearon las indicaciones y los plazos de la coronariografía (urgente, menos de 24 horas, menos de 72 horas), la conveniencia del tratamiento invasivo en el diabético, pues reduce la mortalidad en el SCA, como mostró el trabajo de Norhammar et al.[1], según la base de datos del FRISC II (Fragmin and Fast Revascularization During Instability in Coronary Artery Disease), o el trabajo de Cannon et al. sobre 18 ensayos clínicos aleatorizados, incluso en este estudio superior a los no diabéticos; y, por último, planteó las opciones terapéuticas según la evaluación clínica, la evaluación diagnóstica y la coronariografía, a la sazón mostrado por la guía de práctica clínica (GPC) de la European Society of Cardiology (ESC) de 2011[2]. Aplicando estos postulados, según los datos aportados por Schnell et al.[3] sobre datos del registro del infarto agudo de miocardio (IAM) de Múnich entre 1999 y 2001, y antes de la GPC de la ESC 2011, ya mencionada, se produjo una reducción de la mortalidad hospitalaria por esta entidad tanto en diabéticos como en no diabéticos.

Nuestro conocido Dr. Peter Gaede, del estudio Steno II, planteó la cuestión desde la visión del endocrinólogo, desde el punto de vista de si la glucemia podía ser un marcador de mayor o menor gravedad en el SCA, de si esta podía ser la culpable de alguna manera de esta entidad. Valoró a nivel fisiopatológico los factores que generan la hiperglucemia en el diabético y su relación con las lesiones tisulares de nuestra economía, y con ello con las complicaciones del diabético. A este efecto, la afectación endotelial, según estudios de Kim et al., o los efectos de la hiperglucemia en la presión arterial por Jacobsen et al., etc. Además, los estudios observacionales muestran cómo la hiperglucemia está relacionada con un incremento de la infección en las heridas quirúrgicas de hasta dos veces, y que la normoglucemia mediante la utilización de la insulina disminuye la mortalidad y resuelve antes las heridas quirúrgicas en los diabéticos hospitalizados. De la misma manera, existen estudios como el de Kosiborod et al.[4], en el año 2008 (tabla 1), que muestran que los niveles de glucosa en individuos hospitalizados (diabéticos o no diabéticos) se relacionan con el IAM. A partir de aquí, se plantea la pregunta: ¿es la glucemia, de alguna manera, un predictor de la mortalidad por IAM? Sin embargo, el problema va más allá, pues puede plantearse así: ¿qué es más

Tabla 1. Glucosa sanguínea en pacientes hospitalizados y mortalidad por infarto de miocardio en diabéticos y no diabéticos[4]

Mean hospitalization glucose, mg/dL	All patients		Patiens with diabetes		Patiens without diabetes	
	OR	95 % IC	OR	95 % IC	OR	95 % IC
< 110	Referent		Referent		Referent	
110 to < 140	2.00	1.55-2.58	0.96	0.39-2.38	2.14	1.65-2.78
140 to < 170	3.56	2.75-4.63	1.27	0.54-3.01	4.70	3.57-6.21
170 to < 200	4.74	3.55-6.33	1.57	0.65+3.76	8.13	5.88-11.24
≥ 200	7.81	6.06-10.10	4.10	1.81-9.26	15.39	11.24-21.28

importante: la glucemia en sí o el hecho de ser diabético? Por otro lado, ¿cuándo debemos empezar a utilizar la insulina y de qué manera en este tipo de pacientes hospitalizados? En este aspecto, se mostró un estudio retrospectivo de G. van den Berghe de 2001[5], en el que una actuación intensiva mediante insulina manteniendo glucemias inferiores a 110 mg/dl reducía la mortalidad y la morbilidad en pacientes quirúrgicos. Sin embargo, contrasta con los datos del NICER-SUGAR de 2009[6], en el que incluso glucemias de entre 144-180 mg/dl generaban mejor mortalidad que aquellas entre 81-108 mg/dl. Por otro lado, es cierto que el clásico DIGAMI (Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) en 1995[7] mostró que multidosis de insulina mejoraban a largo plazo el pronóstico del IAM, y el más reciente DIGAMI 2 de 2005[8], por su parte, no apoyó que el tratamiento a largo plazo con insulina mejorara la supervivencia de los diabéticos tipo 2 con IAM ni el reinfarto o el accidente vásculo-cerebral, cuando se comparaban con tratamiento convencional y similares niveles de glucemia. Aunque sí se confirmó que la glucemia es un potente predictor a largo plazo de mortalidad en este tipo de pacientes. El (HI-5) Study, en el año 2006[9] (tabla 2), por su parte, no encontró reducción de la mortalidad entre pacientes que recibieron infusiones de insulina/dextrosa, aunque no se descartó que el control glucémico mejorara el pronóstico de los IAM. Por último, la última entrega del NICE-SUGAR[10], del mes pasado, mostró que el control intensivo generaba hipoglucemias que eran las responsables del incremento del riesgo de muerte y que existía una potente relación dosis/respuesta con la mortalidad, aunque ello no significara relación de causalidad. Concluyeron que los pacientes ingresados con SCA deben ser controlados estrechamente y que se ha de tratar la hiperglucemia cuando esta supera los 10 mmol/l, sean o no diabéticos. En principio, el rango propuesto estaría entre 7,8-10 mmol/l y la mejor pauta terapéutica sería la insulina basal/bolus, evitando siempre las hipoglucemias.

Al alta del hospital, el Dr. Gut Rutten mostró, según el estudio de Donahoe et al.[11], que la mortalidad a los 30 días era más alta entre los diabéticos que entre los no diabéticos, y distinta según tuvieran elevación del segmento ST o angina acompañante. El estudio de Cubbon[12] sobre 2.499 pacientes con SCA, en 11 hospitales en Reino Unido en 2003, mostró que la diabetes con SCA se asociaba a peor pronóstico si existía historia de enfermedad cardiovascular previa, lo que sugería que a estos pacientes se les debería prescribir un tratamiento más agresivo. En este aspecto, según Cleveringa[13], la utilización de un protocolo informatizado y la delegación en enfermeras en Atención Primaria mejoraría los factores de riesgo cardiovascular, aunque no la hemoglobina glucosilada. La individualización del tratamiento según la morbilidad, la transferencia adecuada de información hacia la Atención Primaria (médicos y enfermeras), la medicación adecuada, la rehabilitación cardíaca en ciertos casos y el seguimiento con la programación de visitas son aspectos importantes que han demostrado mejorar la supervivencia de los diabéticos con SCA, una vez que se les ha dado el alta. Sea como fuere, es importante fijar objetivos de control claros, pues se ha mostrado que los resultados intermedios son predictores de la morbimortalidad en este tipo de pacientes.

Tabla 2. Infusión intensiva de insulina. Mortalidad según la cohorte se divida entre niveles de glucemia media por encima o por debajo de 8 mmol/l en las primeras 24 horas[9]

	24 h mean blood glucose level ≤ 8 mmol/l	24 h mean blood glucose level ≥ 8 mmol/l	Significance	Adjusted odds ratio (95 % CI)*	*P*
Inpatient mortality	0 %	7 %	0.05	7.2 (0.9-58.9)	0.07
3 month mortality	2 %	9 %	0.05	4.7 (1.0-22.4)	0.05
6 month mortality	2 %	11 %	0.02	5.6 (1.2-26.1)	0.03

*Adjusted for age, sex and cardiac intervention (PTCA or thrombolysis).

BIBLIOGRAFÍA

1. Norhammar A, Malmberg K, Diderholm E, Lagerqvist B, Lindahl B, Rydén L, Wallentin L. Diabetes mellitus: the major risk factor in unstable coronary artery disease even after consideration of the extent of coronary artery disease and benefits of revascularization. J Am Coll Cardiol 2004;43:585-91.
2. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting

without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines 2011. Eur Heart J 2011;32:2999-3054.

3. Schnell O, Schäfer O, Kleybrink S, Doering W, Standl E, Otter W; Munich registry Intensification of therapeutic approaches reduces mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction: the Munich registry. Diabetes Care 2004;27(2):455-60.
4. Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM, Xiao L, Jones PG, Fiske S, et al. Glucometrics in patients hospitalized with acute myocardial infarction: defining the optimal outcomes-based measure of risk. Circulation 2008;117:1018-27.
5. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. N Engl J Med 2001;345:1359-67.
6. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. N Engl J Med 2009;360:1283-97.
7. Malmberg K, Rydén L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenström A, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. J Am Coll Cardiol 1995;26:57-65.
8. Malmberg K, Rydén L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, et al.; DIGAMI 2 Investigators. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. Eur Heart J 2005;26:650-61.
9. Cheung NW, Wong VW, McLean M. The Hyperglycemia: Intensive Insulin Infusion in Infarction (HI-5) study: a randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction. Diabetes Care 2006;29:765-70.
10. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Liu B, Chittock DR, Norton R, Myburgh JA, McArthur C, et al. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. N Engl J Med 2012;367:1108-18.
11. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, Mohanavelu S, Murphy SA, Cannon CP, et al. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. JAMA 2007;298:765-75.
12. Cubbon RM, Abbas A, Wheatcroft SB, Kilcullen N, Das R, Morrell C, et al.; EMMACE-2 Investigators. Diabetes mellitus and mortality after acute coronary syndrome as a first or recurrent cardiovascular event. PLoS One 2008;3(10):e3483.
13. Cleveringa FG, Gorter KJ, van den Donk M, Rutten GE. Combined task delegation, computerized decision support, and feedback improve cardiovascular risk for type 2 diabetic patients: a cluster randomized trial in primary care. Diabetes Care 2008;31:2273-5.

Hipoglucemia y mortalidad en diabetes

Javier Sangros González
Médico de familia. Centro de Salud Torrero La Paz. Zaragoza

En el reciente congreso de la European Association for the Study of Diabetes, celebrado en Berlín, se organizó una mesa redonda en la Virchow Hallw dedicada a hipoglucemia y mortalidad en diabetes.

DEAD IN BED SYNDROME (S. R. KELLER, UK)

El síndrome de muerte en la cama hace referencia a muertes ocasionales que se dan en pacientes diabéticos de tipo 1 a los que se encuentra fallecidos en la cama sin signos de cetoacidosis previa ni de crisis comicial hipoglucémica.

Tattersall y Gill[1] estudiaron 50 muertes en pacientes menores de 50 años con diabetes tipo 1 ocurridas en el Reino Unido en el año 1989, consideradas como muertes súbitas, inesperadas. Veintidós personas de ese grupo se habían ido a la cama en buen estado de salud, aparentemente, y habían sido encontradas muertas por la mañana. Las circunstancias de la muerte sugerían que la hipoglucemia era responsable de la muerte.

Un reciente trabajo realizado en Nueva Gales del Sur, Australia[2], sobre las causas de muerte en jóvenes con diabetes mellitus tipo 1, entre 1994 y 2006, encontró que las muertes inesperadas en este grupo fueron 15 (el 22 % del total, frente al 5 % de los no diabéticos [P < 0,001]). De los 15 muertos, 10 fueron encontrados en una cama ordenada y no se halló causa de muerte en la autopsia. Se catalogaron como síndrome de muerte en la cama. La edad media fue 30,2 años y la razón varón/mujer: 4:1.

La causa de este tipo de muertes ha sido explicada por las hipoglucemias y las alteraciones cardíacas que producen. Sabemos que la hipoglucemia alarga el intervalo QT[3]. Las arritmias asociadas con hipoglucemia en estudios clínicos son: bradicardia, fibrilación auricular, taquicardia supraventricular, extrasistolia auricular y ventricular, y taquicardia ventricular.

Gill et al.[4] estudiaron a 25 pacientes diabéticos de tipo 1 con monitorización de glucemia y electrocardiograma (ECG). Informaron de 13 episodios de hipoglucemia graves. El intervalo QT fue más largo en las hipoglucemias (P: 0,034). Se objetivaron arritmias en 8 de los 13 casos (62 %): bradicardia sinusal (< 40 latidos por minuto, 3 episodios), extrasístoles ventriculares (3 episodios), extrasístoles auriculares (1 episodio) y anormalidad en la onda P (1 episodio).

Conclusiones

El síndrome de muerte en la cama (*dead in bed syndrome*):

- Es clínicamente relevante y parece estar asociado con las hipoglucemias nocturnas. Los pacientes diabéticos jóvenes pueden morir durante el sueño (el 6 % de todas las muertes en menores de 40 años).
- Contribuye a incrementar el riesgo de muerte súbita en diez veces en los diabéticos de tipo 1 en la juventud. El síndrome de muerte en la cama ocurre más frecuentemente en hombres[5].
- La repolarización cardíaca anormal y las respuestas vagales anormales que causan bradicardia y asistolia serían los mecanismos mediante los cuales la hipoglucemia originaría el *dead in bed syndrome*.

Bibliografía

1. Tattersall RB, Gill GV. Unexplained deaths of type 1 diabetic patients. Diabetic Medicine 1991;8:49-58.
2. Tu E, Twigg SM, Duflou J, Semsarian C. Causes of death in young Australians with type 1 diabetes: a review of coronial postmortem examinations. Med J Aust 2008;188(12):699-702.
3. Marques JLB, George E, Peacey SR, Harris ND, Macdonald IA, Cochrane T, et al. Altered ventricular repolarization during hypoglycaemia in patients with diabetes. Diabet Med 1997;14:648-54.

4. Gill GV, Woodward A, Casson IF, Weston PJ. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes—the 'dead in bed' syndrome revisited. Diabetologia 2009;52:42-5.
5. Secrest AM, Becker DJ, Kelsey SF, LaPorte RE, Orchard TJ. Characterizing sudden death and dead-in-bed syndrome in Type 1 diabetes: analysis from two childhood-onset Type 1 diabetes registries. Diabetic Medicine 2011;28:293-300.

MECANISMOS POTENCIALES DE MORTALIDAD (B. M. FRIERR, UK)

La hipoglucemia puede causar la muerte por diferentes mecanismos fisiopatológicos:

1. Afectando al cerebro: coma prolongado, ataques convulsivos, muerte cerebral y accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico.
2. Actuando sobre el corazón: isquemia cardíaca, infarto de miocardio, arritmias y fallo cardíaco.
3. Desencadenando accidentes: caídas, heridas, ahogamiento, traumatismos.

Hipoglucemia y cerebro

El hecho de que una hipoglucemia grave cause daño cerebral permanente y muerte es raro. La neuroglucopenia grave y prolongada se asocia a sobredosis de insulina y a ingesta de alcohol excesiva. Afecta a adultos de más de 50 años con comorbilidad.

Mecanismos potenciales para un desenlace fatal de la hipoglucemia:

a. Coma: la duración (> 6 horas) y profundidad de la hipoglucemia (< 1,5 mmol/l) son determinantes para el daño neuronal y la muerte.
b. Convulsiones: la muerte súbita es relativamente común en pacientes con epilepsia (17 % inexplicadas *post mortem*).

Convulsiones y ritmo cardíaco

En más del 40 % de los ataques epilépticos se registran arritmias: taquicardia paroxística supraventricular (TPSV), extrasístoles ventriculares y supraventriculares y bradicardias profundas[1].

Cambios en el ECG que acompañan a las hipoglucemias: anormalidades en la conducción aurículo-ventricular y en la repolarización ventricular, amplificación de la onda R, aplanamiento de la onda T, descenso del segmento ST, prolongación del espacio QT y riesgo de arritmia cardíaca[2].

La hipoglucemia se asocia con isquemia cardíaca[3]: un estudio de 21 pacientes con enfermedad coronaria y diabetes tipo 2 detectó 54 episodios de hipoglucemia, en 10 ocasiones se asoció a dolor torácico y en cuatro a cambios en el ECG, frente a 59 episodios de hiperglucemia con un solo caso de dolor torácico sin cambios en el ECG.

La mortalidad se asocia también a neuropatía autonómica: 1) deterioro de la actividad parasimpática, 2) repolarización cardíaca anormal, 3) intervalo QT prolongado, y 4) incremento de la susceptibilidad para las arritmias cardíacas. La neuropatía cardíaca autonómica se asocia a un incremento de la mortalidad por todas las causas de entre 1,55 y 2,14 y a un aumento de la mortalidad cardiovascular de entre 1,94 y 2,95 veces[4].

Los antecedentes de hipoglucemia reducen la sensibilidad de los receptores vagales cardíacos y la respuesta simpática a la hipotensión inducida por drogas[5].

Resumen

La hipoglucemia puede causar la muerte por afectación neurológica, como consecuencia de los accidentes originados por la misma hipoglucemia y por afectación cardiovascular. La neuropatía y la disfunción autonómica pueden contribuir a los eventos fatales.

Bibliografía

1. Blumhardt LD, Smith PEM, Owen L. Electrocardiographic accompaniments of temporal lobe epileptic seizure. Lancet 1986;1(8489):1051-6.
2. Laitinen T, Lyyra-Laitinen T, Huopio H, Vauhkonen I, Halonen T, et al. Electrocardiographic alterations during hyperinsulinemic hypoglycemia in healthy subjects. Ann Noninvasive Electrocardiol 2008;13:97-105.
3. Desouza C, Salazar H, Cheong B, Murgo J, Fonseca V. Association of hypoglycemia and cardiac ischemia: a study based on continuous monitoring. Diabetes Care 2003;26:1485-9.
4. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, Fonseca V, Fleg JL, Hoogwerf BJ, et al.; the ACCORD Study Group. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. Diabetes Care 2010;33:1578-84.
5. Adler G, Bony I, Failing H, Waring E, Dotson S, Freeman R. Antecedent hypoglycemia impairs autonomic cardiovascular function: implications for rigorous glycemic control. Diabetes 2009;58:360-6.

¿QUÉ HEMOS APRENDIDO DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS? (S. ZOUNGAS, AUSTRALIA)

La hipoglucemia se ha implicado en el exceso de mortalidad y en la falta de beneficios cardiovasculares de los recientes ensayos clínicos.

Tasas de hipoglucemia

En los estudios ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation) y VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial)[1-3], la tasa de hipoglucemias encontradas al comparar los grupos de tratamiento estándar frente al de tratamiento intensivo y la tasa de muerte por cualquier causa fueron las que se muestran en la tabla 1.

Los resultados de estos estudios sugerirían que la hipoglucemia está fuertemente asociada con el incremento de riesgo de padecer eventos clínicos. Es posible que la hipoglucemia grave contribuya a la aparición de este tipo de eventos, pero los análisis de estos estudios de seguimiento indican que la hipoglucemia solo es un marcador de vulnerabilidad frente a estos episodios[4,5].

Tabla 1. Tasas de hipoglucemias severas y muerte de los estudios ACCORD, ADVANCE y VADT

	Hipos graves Estándar	Hipos graves Intensivo	Muerte Estándar	Muerte Intensivo
ACCORD	3,5 %	10,5 %	4 %	5 %
ADVANCE	1,5 %	2,7 %	9,6 %	8,9 %
VADT	9,9 %	19,2 %	10,9 %	11,4 %

ACCORD: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes; ADVANCE: Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation; VADT: Veterans Affairs Diabetes Trial.

Factores de riesgo para padecer una hipoglucemia grave

1. Edad avanzada. 2. Duración de la diabetes. 3. Nivel de creatinina. 4. Bajo índice de masa corporal bajo. 5. Disminución de la función cognitiva. 6. Antecedentes de tabaquismo. 7. Antecedentes de enfermedad microvascular importante: macroalbuminuria, retinopatía proliferativa, fotocoagulación retiniana, edema de macula o ceguera. 8. Pertenecer a un grupo de control glucémico intensivo.

Antecedentes y síntomas

Los antecedentes inmediatos más frecuentes para una hipoglucemia grave fueron: a) variación en la ingesta de alimentos (retrasar u olvidar la ingesta, disminuir la ingesta de hidratos de carbono): 48 % de los casos. b) Ejercicio inesperado o más vigoroso: 15 %. c) Uso incorrecto de insulina: 9 % (sin embargo, el mayor riesgo es el uso de insulina).

El riesgo de hipoglucemia grave se incrementa cuando los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1C}) disminuyen en los pacientes con diabetes. Constituye la mayor dificultad para el tratamiento intensivo de la diabetes (estudio DCCT, Diabetes Control and Complications Trial).

Sin embargo, en el ACCORD[6], los pacientes que tenían mayor riesgo de hipoglucemia fueron aquellos con peor control glucémico: HbA_{1C} más elevada de forma basal y aquellos en los que la HbA_{1c} no bajó en los cuatro primeros meses del estudio.

En el ADVANCE, la hipoglucemia grave estuvo asociada con resultados clínicos adversos (eventos cardiovasculares mayores, eventos microvasculares mayores) y muerte. No hubo aumento del riesgo de eventos cardiovasculares en los que informaron de hipoglucemias leves.

¿La hipoglucemia grave mejora la predicción de eventos cardiovasculares mayores?

La capacidad de discriminación para el riesgo de eventos cardiovasculares en el estudio ADVANCE en base a modelos con o sin hipoglucemia grave como predictor no muestran significación estadística: sin hipoglucemia: 0,690 (0,673-0,708), con hipoglucemia: 0,694 (0,676-0,712).

Para finalizar, la Dra. Zoungas citó diferentes estudios con resultados diversos:

1. A favor del aumento de la mortalidad por hipoglucemias, destacan el estudio NICE-SUGAR (Normoglycemia in Intensive Care Evaluation-Survival Using Glucose Algorithm Regulation), 2009[7], el de Svenson, 2005[8] y el de Pinto, 2005[9].
2. En contra de esa relación (hipoglucemias-mortalidad), destacan los estudios DCCT, Steno 2 y el EURODIAB Prospective Complications Study, 2005[10].

Bibliografía

1. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2545-59.
2. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2560-72.
3. Sklyler J, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA, et al. Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials. A position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. Diabetes Care 2009;32(1):187-92.
4. Control Group, Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. Diabetologia 2009;52(11):2288-98.
5. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. N Engl J Med 2010;363:14108.
6. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, Buse JB, Byington RP, Cutler JA, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. BMJ 2010;340:b4909.
7. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. N Engl J Med 2009;360:1346-49.
8. Svensson AM, McGuire DK, Abrahamsson P, Dellborg M. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. Eur Heart J 2005;26(13):1255-61.
9. Pinto DS, Skolnick AH, Kirtane AJ, Murphy SA, Barron HV, Giugliano RP, et al. U-shaped relationship of blood glucose with adverse outcomes among patients with st-segment elevation myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2005;46(1):178-80.
10. Gruden G, Barutta F, Chaturvedi N, Schalkwijk C, Stehouwer CD, Witte DR, et al. Severe hypoglycemia and cardiovascular disease incidence in type 1 diabetes: the EURODIAB Prospective Complications Study. Diabetes Care 2012;35:1598-604.

La importancia del control glucémico. Resultados de estudios de gran tamaño

Rosario Serrano Martín
Médico de familia. Centro de Salud Martín de Vargas. Madrid

En las comunicaciones orales incluidas en esta sesión se presentaron diferentes estudios sobre los efectos de la hiperglucemia a largo plazo.

Comenzó el Dr. G. A. Nichols, de Estados Unidos, comentando el trabajo «The association of HbA_{1C} with risk of cardiovascular hospitalisations and all–cause mortality is u-shaped». El objetivo de este estudio fue confirmar en una población de Estados Unidos los resultados obtenidos en un análisis reciente realizado en Reino Unido. En dicho estudio se encontró una asociación entre valores bajos y altos de hemoglobina glucosilada (HbA_{1C}) y un incremento de la mortalidad y los eventos cardíacos.

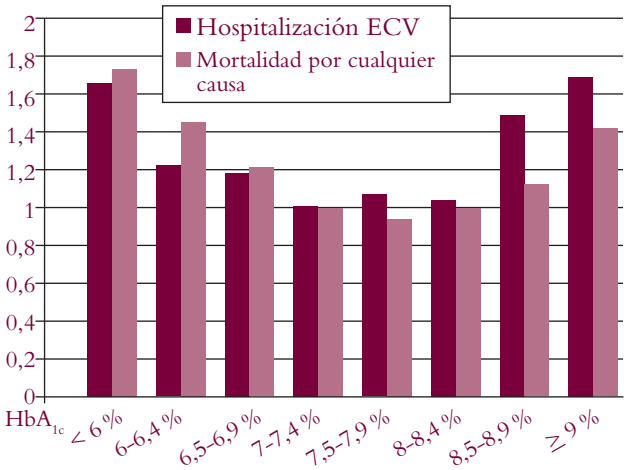
El estudio se realizó entre el año 2002 y 2010 (tiempo medio de 5,6 años), en una cohorte de 26.636 diabéticos tipo 2 sin antecedentes conocidos de ingresos por eventos cardiovasculares. Se analizó la correlación entre diferentes valores estratificados de HbA_{1C} (< 6 %, 6-6,4 %, 6,5-6,9 %, 7-7,4 %, 7,5-7,9 %, 8-8,4 %, 8,5-8,9 %, > 9 %) y las hospitalizaciones por enfermedad cardiovascular (ECV) y la mortalidad por cualquier causa. Los resultados fueron ajustados por edad, sexo, raza, duración de la diabetes, presión arterial, índice de masa corporal, tabaquismo y uso de fármacos.

Los resultados obtenidos confirmaban una curva en U (figura 1), donde el valor de HbA_{1C} comprendido entre 7-7,4 % se asociaba con una incidencia menor de hospitalizaciones por ECV y menor mortalidad por cualquier causa. Por el contrario, valores de HbA_{1C} < 6 % y > 9 % se correlacionaban con las tasas más altas.

Concluye que tales resultados refuerzan el establecer en las guías clínicas para el control glucémico unos objetivos mínimos para la HbA_{1C}.

A continuación, Katarina Eeg-Olofsson, de Suecia, presentó datos del estudio «Glycaemic treatment responders in real life have lower risk of cardiovascular disease and total mortality –an observational study from the Swedish NDR». El objetivo de este estudio fue valorar el riesgo cardiovascular de dos grupos incluidos en una cohorte de 18.035 pacientes diabéticos tipo 2, seguidos durante 5,7 años, con valores de HbA_{1C} de partida muy similares, 7,7-7,8 %, pero diferentes al finalizar el estudio.

Figura 1. Riesgo relativo de hospitalización por ECV y mortalidad por cualquier causa, según valor de HbA_{1C}



ECV: enfermedad cardiovascular; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada.

Las dos cohortes se constituyeron en función de la evolución de la HbA_{1C} durante el seguimiento. Aproximadamente la mitad mejoró su control glucémico y finalizó el estudio con unos valores medios de 7,0 % ± 0,6 %. La otra mitad empeoró y su media final de HbA_{1C} fue de 8,3 % ± 0,9 %.

Se analizó la aparición de un primer evento cardiovascular fatal o no fatal, y se encontraron resultados más desfavorables en el grupo que empeoró su control glucémico (26 frente a 15 eventos/1.000 personas/año). La asociación se mantuvo después de ajustar para el resto de variables relacionadas con la ECV.

En tercer lugar, se presentó el estudio ADDITION-Cambrige: «Effect of screening for type 2 diabetes on population mortality over ten years: the ADDITION–Cambridge cluster-randomised controlled trial».

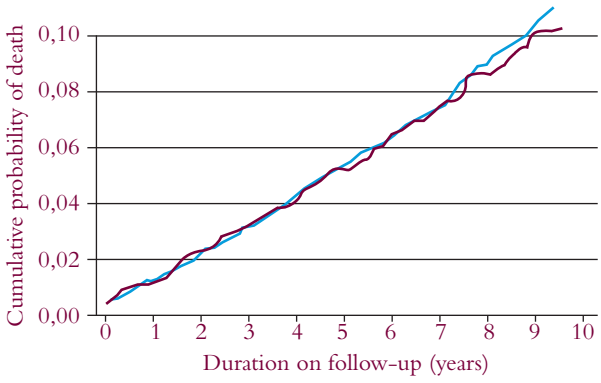
El objetivo de este estudio fue valorar los beneficios de una detección y manejo precoz de la diabetes mellitus tipo 2 en comparación con una atención de rutina. Para ello se estudiaron 16.047 pacientes en el este de Inglaterra con riesgo alto de desarrollar diabetes y los dividieron en dos grupos. A un grupo de 15.089 pacientes se le realizó cribado y se siguió al otro de 4.137 como grupo de atención habitual durante una media de 9,6 años.

Los resultados no ofrecieron diferencias entre los dos grupos en las tasas de mortalidad total ni por causa cardiovascular (figura 2).

En cuarto lugar, el Dr. Sechterberger, de Ámsterdam, presentó la comunicación titulada «Glycemic control and mortality at the intensive care unit: differences between patients with and without diabetes mellitus».

El objetivo de este estudio fue valorar la asociación de la hiperglucemia, la hipoglucemia y la variabilidad glucémica con la mortalidad de los pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos con o sin diabetes conocida. Para ello se realizó un análisis retrospectivo en 10.328 pacientes (8.690 sin diabetes conocida y 1.638 con diabetes conocida al ingreso). Se encontró que en ambos grupos la hipoglucemia grave se asociaba con una mayor mortalidad, pero solo en los no diabéticos lo hacía la hipoglucemia leve, la hiperglucemia y la variabilidad glucémica. Concluyen que los objetivos glucémicos moderados parecen ser más seguros en los pacientes no diabéticos ingresados en las unidades de cuidados intensivos; por el contrario, los pacientes diabéticos podrían tolerar un rango más amplio de glucemia.

Figura 2. Incidencia acumulada de muerte en el grupo de cribado y en el de control



A continuación, se presentó un trabajo realizado por T. J Orchard en diabéticos tipo 1 para analizar la relación entre el control glucémico mantenido y otros factores de riesgo conocidos en la enfermedad coronaria: «Predictors of coronary artery disease in type 1 diabetes differ by level of glycaemic control».

Para ello se recogieron datos de 311 diabéticos tipo 1 durante 18 años. La cohorte de seguimiento fue dividida en terciles según los valores de HbA_{1C} más frecuentes (percentil superior: media de HbA_{1C} 10,0 %, percentil inferior: media de HbA_{1C} 7,7 %). Se encontró que la ECV se asociaba más con el grupo de peor control glucémico que aquel situado en el tercil inferior (31,9 % frente a 20,8 %). Sin embargo, los factores de riesgo diferían en ambos grupos: en el grupo de peor control glucémico solo la hipertensión arterial era un factor predictivo, mientras que en el de buen control también lo fue el descenso en el filtrado glomerular (< 60 ml/min).

Como resumen, estos datos sugieren que, en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y buenos controles de HbA_{1C}, la función renal puede ser un importante factor predictor para el desarrollo de enfermedad coronaria.

La última comunicación incluida en esta sesión fue un trabajo realizado por la Universidad de Washington de St. Louis con J. B. McGill como primer autor: «Diabetes management among adults under excellent control in the type 1 diabetes exchange clinic registry: How do they do it». El objetivo fue evaluar por qué unos diabéticos tipo 1 mantienen un buen control glucémico y otros no. Para responder a la pregunta se analizó en 25.000 pacientes la relación entre diferentes variables y la presencia de valores de $HbA_{1C} < 6,5$ o $\geq 8,5$ %.

Los resultados fueron que el grupo con mejor control presentaba con más frecuencia las siguientes características: blancos no hispanos, casados, mayor nivel de estudios, con trabajo, usaban bomba de insulina, se ponían un bolo antes de comer en vez de después, variaban la dosis de insulina en función de las raciones de hidratos de carbono, realizaban ≥ 6 determinaciones glucémicas al día y determinaban su valor de glucemia antes de ponerse el bolo de insulina. La dosis total de insulina al día fue menor en el grupo de mejor control glucémico.

Como conclusión, se señala la importancia de la educación diabetológica para obtener un mejor control glucémico en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

Consenso de la diabetes tipo 2: posicionamiento de la Asociación Americana de Diabetes y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes

Belén Benito Badorrey
Médico de familia. ABS Raval Sud, Barcelona. RedGDPS

MANAGEMENT OF TYPE 2 DIABETES: THE ADA/EASD POSITION STATEMENT

«A New approach to individualised treatment»
D. R. Mathews (Reino Unido)
«Drugs: which and when»
S. E. Inzucchi (Estados Unidos)
«Will this guidelines make a difference?»
A. Adler (Reino Unido)

En esta mesa se explicó el nuevo el consenso de tratamiento de hiperglucemia de la diabetes tipo 2 elaborado conjuntamente por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD)[1], y que ya había sido presentado en junio de 2012 durante el Congreso ADA celebrado en Filadelfia. En 2006 y 2009 ambas sociedades emitieron sendos documentos de consenso conjuntos, pero no como posicionamiento. El resultado de este nuevo algoritmo es más satisfactorio, flexible y menos incisivo que los anteriores, e introduce al paciente como parte de la responsabilidad del tratamiento, en función de sus necesidades, preferencias, expectativas, etc.

En la parte superior del algoritmo se recomienda cambiar o mantener hábitos de vida saludables, como dieta sana, control de peso y aumento de la actividad física, durante todo el proceso de la diabetes, por lo que aparecen en la línea horizontal del mismo.

El fármaco «estrella» y de primera elección sigue siendo la metformina. Se recomienda de inicio en todos los pacientes, salvo contraindicaciones, por su eficacia, por su nulo o bajo riesgo de hipoglucemias, su efecto neutro o bajo sobre el peso, sus efectos secundarios conocidos y su bajo coste.

En el segundo escalón en biterapia se mantiene la metformina, pero se puede añadir en condición de igualdad cualquier otro fármaco hipoglucemiante oral o inyectable, quedando la elección a decisión del clínico. Para eso se acompaña de instrucciones en cuanto a eficacia, riesgo de hipoglucemia, cambios en el peso, efectos secundarios y precio sobre cómo combinar cinco grupos de fármacos (sulfonilureas, glitazonas, inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 e insulina).

Como tercer escalón proponen añadir un tercer fármaco en función de la biterapia previa, dejando en el mismo nivel de elección la combinación preferida con o sin insulina. En este escalón cualquier combinación de tres fármacos es posible, siempre que incluya metformina.

Finalmente se proponen esquemas de intensificación con insulina, con la misma validez, pudiéndose usar pautas de insulinas basal, basal-bolo o insulinas premezcladas, aunque reconociendo que los nuevos análogos de insulina son más ventajosos por la menor frecuencia de hipoglucemias.

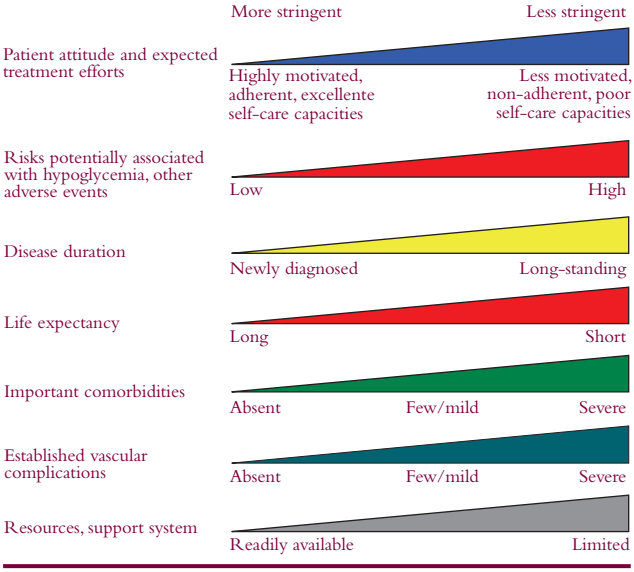
Por otro lado, si la hemoglobina glucosilada (HbA_{1C}) es $\geq$ 9 mg/dl, se aconseja comenzar por una combinación de fármacos o insulina directamente.

Otra de las novedades del documento es la individualización de los objetivos (figura 1), siendo más o menos estrictos en función de los siguientes puntos:

- Actitud y expectativas del paciente, motivación, adherencia y capacidad de autocuidado.
- Riesgo potencial de hipoglucemias u otros efectos adversos.
- Tiempo de evolución de la diabetes.
- Expectativa de vida.
- Comorbilidades importantes.
- Complicaciones vasculares establecidas.

A continuación se resumen los puntos de vista de cada ponente durante la intervención en el congreso.

Figura 1. Representación de los elementos de toma de decisiones usando los esfuerzos apropiados para alcanzar los objetivos glucémicos



Bajo el título «Un nuevo enfoque a la individualización» comenzó el Dr. Mathews, coautor del posicionamiento. Explicó que este documento no sigue una dirección única o secuencial del tratamiento, sino que se trata de una visión tridimensional, basado en la toma de decisiones, haciendo hincapié en que se trata de un posicionamiento centrado en el paciente, como su propio título describe.

Justifica la realización del documento conjunto por la necesidad de ambas sociedades, ADA/EASD, de tener un posicionamiento común. Además, han aparecido nuevos fármacos y evidencias que había que ubicar.

Ya no es válido el «cuanto más bajo, mejor», ya que se considera que es una visión demasiado simplicista, habida cuenta de las nuevas evidencias que incluyen la HbA_{1C} como objetivo-control, y que han usado terapias agresivas, con los resultados ya conocidos en el estudio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) y otros.

Explicó cómo tomamos las decisiones en la práctica clínica y los elementos que nos influyen en las mismas, como la opinión de los expertos y las guías, las evidencias científicas, la visión propia del médico y del paciente, los proveedores y controladores, y las nuevas investigaciones.

Finalmente y en resumen, dijo que el nuevo algoritmo se basa en tres escalones terapéuticos: el primero, cambio en el estilo de vida; en el segundo, añadir metformina, y en el tercero, cualquier fármaco es posible.

Le siguió el Dr. Inzucchi como autor del posicionamiento, que explicó los puntos clave del nuevo consenso bajo el título «Fármacos. ¿Cuáles y cuándo?».

Empezó comparando la diferencia temporal en la aparición de nuevos fármacos antihipertensivos frente a hipoglucemiantes: mientras que los primeros han salido a la luz progresivamente, un buen número de antidiabéticos han surgido en apenas quince años de forma exponencial (excepto sulfonilureas e insulina), lo que supone una dificultad en la selección del fármaco óptimo para la hiperglucemia (figura 2).

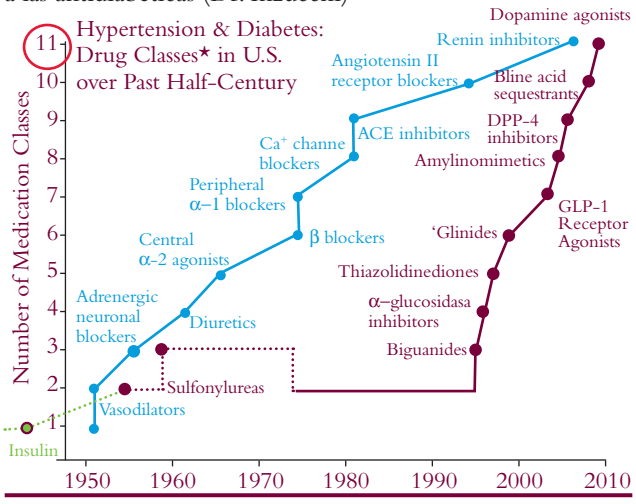
Después, tras un breve paso por los algoritmos precedentes, como el anterior ADA/EASD, el American College of Endocrinologist y el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), expuso en detalle el nuevo posicionamiento.

Uno de los objetivos del nuevo posicionamiento es hacer una medicina mínimamente disruptiva o dañina, reduciendo los efectos secundarios que aparecen en mayor o menor medida en las terapias combinadas.

Según un metaanálisis de terapias hipoglucemiantes de Bennet, publicado en 2011, y que analiza 140 ensayos clínicos y 26 estudios de observación: «la mayoría de ellas reducen por igual la HbA_{1C}, alrededor del 1 %, tanto en monoterapia como en biterapia, aumentando el riesgo de hipoglucemia y los efectos secundarios cuando se emplean tratamientos más complejos con dobles y triples terapias».

Reconoció que hay una escasa o insuficiente evidencia a largo plazo sobre el efecto farmacológico relativo

Figura 2. Evolución de las terapias antihipertensivas frente a las antidiabéticas (Dr. Inzucchi)



a mortalidad, enfermedad cardiovascular, nefropatía o neuropatía.

Además, recalcó que la necesidad de individualizar se hace evidente sobre todo en personas mayores, donde los objetivos pueden ser más laxos (HbA_{1C} 7,5-8,5 %) y en quienes se deberían elegir terapias que minimicen los efectos secundarios.

Finalmente, elucubró sobre el futuro del tratamiento hiperglucemiante y de las guías que vendrán, marcadas por la posible aparición de «nuevas metforminas» que bajen el riesgo cardiovascular y la introducción de la cirugía bariátrica, entre otros, en los algoritmos de tratamiento.

En último lugar, la Dra. Adler hizo un discurso crítico sobre las guías, bajo el título: «¿Marcará esta guía la diferencia?». Primero elogió una parte del nuevo consenso por el trabajo que ha supuesto, por ser sensible y centrado en el paciente y porque abre nuevos retos al individuo con importantes comorbilidades.

Recordó que la individualización no es nueva y que otras guías, como la NICE, ya la habían incluido en sus textos. Además, explicó ampliamente que los pacientes tienen diferentes perspectivas, prioridades y objetivos en su proceso de salud en relación con los profesionales que los atienden y que, por tanto, no deberían escribirse guías sin contar con su colaboración, usando para ello un lenguaje más comprensible.

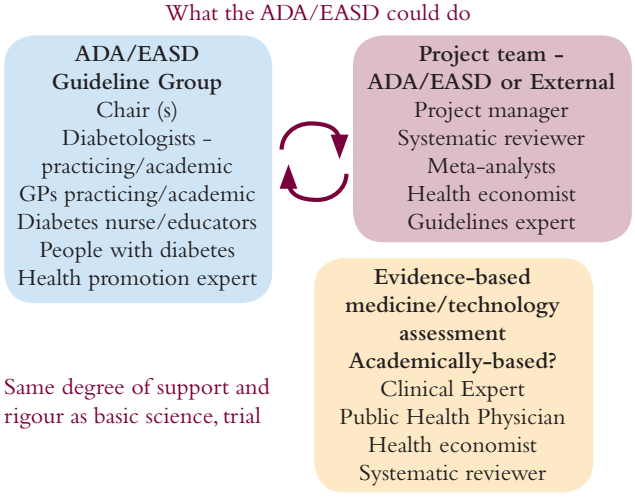
Criticó la falta de directriz en el segundo escalón: «después de la metformina, añada usted lo que quiera».

Remarcó que hay muchos fármacos que no funcionan en muchas personas y que no es lo mismo el coste que el valor de los mismos.

Además, expresó un deseo para que las guías fueran más transparentes (figura 3) y elaboró una serie de puntos a seguir para conseguirlo:

- Aspirar a ser incuestionablemente buenas.
- En la próxima ronda deberán ser más concluyentes, transparentes, basadas en la evidencia y esforzarse en hacerlo mejor.

Figura 3. Esquema de cómo la Asociación Americana de Diabetes y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) deberían elaborar el posicionamiento (Dra. Adler)



- Dirigidas a marcar la diferencia.
- La acreditación requeriría un compromiso de recursos.
- Deberían estar realmente centradas en el paciente.

PUNTOS CLAVE

- El objetivo glucémico y los tratamientos hipoglucemiantes deben individualizarse.
- La dieta, el ejercicio y la educación siguen siendo la base del plan terapéutico.
- La metformina es el fármaco de primera línea si no hay contraindicaciones.
- Después de la metformina, hay pocos datos que nos guíen. Terapias combinadas con uno o dos fármacos orales o inyectables son razonables, minimizando los efectos secundarios cuando sea posible.
- Al final, muchos pacientes necesitan insulina, sola o en combinación con otros agentes.
- Todas las decisiones sobre el tratamiento, cuando sea posible, deberían ser tomadas con el paciente, centradas en sus preferencias, necesidades y valores.
- La reducción exhaustiva del riesgo cardiovascular debería ser el mayor objetivo del tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2012;35:1364-79.

Novedades en educación diabetológica

Lourdes Carrillo Fernández
Médico de familia. Centro de Salud La Victoria de Acentejo, Tenerife. Red GDPS Canarias

La educación no es algo que se añade
al tratamiento, es el tratamiento
Elliot P. Joslin (1869-1962)

La educación diabetológica es una herramienta clave en el tratamiento de las personas con diabetes. A pesar de ello, en una reunión anual como el 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, celebrado este año en Berlín, tan solo siete de 264 comunicaciones orales (menos del 3 % del total) tenían que ver con la educación diabetológica, y nueve de las 1.270 presentaciones tipo póster (menos del 1 % del total). Con este análisis comenzó el Dr. Sean Dinneen la presentación del simposio «Structured diabetes education: what is happening internationally?».

El primer ponente, el Dr. David Cavan, habló de los programas estructurados de educación diabetológica en el Reino Unido. En un principio se refirió a programas dirigidos a pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y tipo 2 (DM2), y comenzó comentando el escaso desarrollo de programas estructurados antes del año 2000. La educación diabetológica era responsabilidad de enfermeros o dietistas, en ocasiones no expertos, y a través de programas no estructurados y poco didácticos. Por otro lado, los escasos programas estructurados existentes fueron criticados por carecer de evidencia científica. Desde 1999 se desarrollaron programas para la DM1 (por ejemplo, los programas Dafne y Bertie) y hasta el año 2005 no se publicaron los criterios del National Institute for Health and Clinical Excellence para los programas de educación diabetológica, que tienen en cuenta la atención centrada en el paciente, un currículo estructurado, experiencia de los educadores, criterios de calidad y evaluación.

Específicamente dirigidos a los pacientes con DM2, habló de dos programas desarrollados en el Reino Unido a nivel nacional: el X-PERT y el DESMOND.

El eXpert Patient Education versus Routine Treatment (X-PERT) es un programa estructurado en seis sesiones de dos horas semanales, dirigido tanto a pacientes con diagnóstico reciente como a aquellos con años de evolución. Un ensayo clínico publicado en 2006 comparó en 314 pacientes con DM2 una intervención basada en la educación individual con el programa estructurado de educación grupal (X-PERT), cuyo objetivo es aumentar la capacitación del paciente en la gestión de su enfermedad. Los resultados fueron analizados a los 4 y a los 14 meses. A los 14 meses el programa X-PERT, comparado con la intervención estándar, mostró un descenso de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1C}) (-0,6 % frente a + 0,1 %) y una pérdida de peso de unos 0,5 kg. Además, se observó una disminución en la necesidad de medicación hipoglucemiante[1].

DESMOND (Diabetes Education and Self Management for Ongoing and Newly Diagnosed) es otro programa de educación diabetológica grupal basado en la capacitación del paciente para la gestión de su enfermedad, que hace énfasis en cambios en el estilo de vida y en la modificación de factores de riesgo cardiovascular. El programa consiste en un total de seis horas (en una o dos sesiones) de educación grupal con profesionales de la salud con experiencia en educación diabetológica y va dirigido a pacientes con DM2, en las 12 semanas posteriores al diagnóstico. Comparado con una intervención habitual, tras un año de seguimiento, se observó una reducción de la HbA_{1C} en ambos grupos con diferencia no significativa, así como reducción de peso. Tras tres años de seguimiento, no se observaron diferencias ni en parámetros biomédicos ni de estilo de vida[2].

El Dr. Cavan también comentó un programa local desarrollado en Bournemouth desde 1993, con acceso abierto a pacientes con DM2 desde la primera semana de diagnóstico. Consiste en tres sesiones grupales, especialmente dirigidas al consejo dietético, la pérdida de peso y la reducción de factores de riesgo cardiovascular. La disminución de peso fue moderada (3 kg), y la HbA_{1C} basal cercana a 8,5 % des-

cendió casi 2 puntos en los primeros 4 meses y luego subió hasta un 7 %, para permanecer así hasta los tres años.

A pesar de las diferencias entre estas tres intervenciones en el número de sesiones y en los pacientes (diagnóstico reciente o no), todas se han mostrado igual de efectivas en promover cambios en el comportamiento y en la mejora del control glucémico. Sin embargo, persiste la incertidumbre sobre si la intervención dirigida al cambio de hábitos debe ser más agresiva en el momento del diagnóstico, e incluso si deberíamos plantear estrategias más complejas para conseguir los objetivos.

El Dr. Massimo Porta habló de los programas de educación diabetológica en Italia. Recordó que todas las guías y consensos existentes hasta el momento hacen énfasis en la intervención sobre los hábitos de vida (especialmente la pérdida de peso) a través de programas dirigidos a mejorar la dieta y el ejercicio físico, y a partir de ahí las múltiples opciones farmacológicas. Y se pregunta si los médicos (en general, entiendo, no específicamente los de familia) estamos preparados para gestionar la DM2.

De acuerdo con nuestro sistema de referencia sobre el tratamiento de la diabetes, sabemos que:

- La optimización del control glucémico requiere un esfuerzo multidisciplinar dirigido a modificar el estilo de vida y a tratar las complicaciones intercurrentes.
- La tradicional atención al paciente a través de visitas individuales ayuda a tratar los problemas clínicos, pero parece incapaz de inducir comportamientos de salud adecuados.
- Es necesario buscar estrategias más eficientes en la modificación del estilo de vida sin descuidar mientras tanto la mejora del control metabólico.

El modelo de educación diabetológica desarrollado por su grupo desde hace años es un programa de educación grupal (Group Care) que cambia la intervención individual tradicional por una intervención grupal interactiva. Diferentes estudios publicados desde 2002 hasta 2008 muestran resultados positivos no solo relacionados con mejoras en el control glucémico, sino también en la calidad de vida, tras cinco años de intervención.

Presentó datos de un ensayo clínico multicéntrico de intervención en el estilo de vida con este modelo de educación: Rethink Organization to iMprove Education and Outcomes (ROMEO)[3]. En este estudio, 815 pacientes fueron aleatorizados a una educación continua grupal, comparada con educación tradicional, y tras un seguimiento de cuatro años, las variables clínicas (HbA_{1C}, colesterol total), cognitivas (conocimientos sobre diabetes) y psicológicas (calidad de vida) fueron favorables al grupo de intervención. No se observaron diferencias entre ambos grupos en cuanto a episodios de hipoglucemia o necesidad de medicación antihipertensiva e hipolipemiante.

Los efectos conseguidos en la reducción de la HbA_{1C} por la intervención a través de estos grupos no se explican exclusivamente por la mejoría en la reducción de peso, y se han tratado de identificar otros factores a través de mecanismos centrales que modifiquen el perfil psicológico del paciente. Sabemos que las alteraciones del ánimo y la depresión se asocian a la DM tipo 2 y a situaciones de prediabetes, y que la actividad serotoninérgica central a través de efectores neuroendocrinos puede modular el estado de ánimo y la tolerancia a la glucosa. Por un lado, la diabetes podría debilitar la respuesta del eje pituitario-adrenal a los agentes inhibidores de la recaptación de serotonina y, por otro lado, esta respuesta podría estar preservada en pacientes incluidos en un modelo de intervención a largo plazo que estimule aspectos cognitivos y emocionales.

La última ponente, la Dra. Ruth Colagiuri, es profesora asociada de la Universidad de Sídney, Australia, y habló sobre la evaluación de resultados en la educación diabetológica. Analizó los antecedentes de la organización de la educación diabetológica en Australia, con sistemas nacionales bien desarrollados a través de equipos multidisciplinarios. Por su parte, la Asociación de Educadores de Diabetes Australiana desarrolla las competencias y estándares, así como sistemas de acreditación para educadores. Sin embargo, existen barreras y deficiencias constatadas:

- Diferencias de opinión entre las partes implicadas sobre propósito, objetivos y resultados deseados de la educación diabetológica a pacientes.
- Variaciones en la calidad y consistencia entre proveedores.
- Demasiado énfasis en variables generales y poco énfasis en necesidades centradas en el paciente.
- Desacuerdos en los puntos de referencia para evaluar o investigar la educación diabetológica a pacientes.

Las necesidades insatisfechas relatadas por los pacientes incluyen: ausencia de ayuda psicológica, información insuficiente, demasiada información, información introducida demasiado pronto o no en el momento adecuado, información «idiotizada» o deficiencias en el acceso a los servicios y sistema de salud. Entre los principales hallazgos destaca, por un lado, que las unidades de educación diabetológica no basan los programas en las teorías de educación de adultos y, por otro lado, una alta concordancia entre los pacientes y los educadores sobre las barreras y posibles soluciones.

La DM2 supone un problema importante de salud pública en Australia, lo que ha motivado la necesidad de trabajar en un consenso nacional que fije objetivos e indicadores de resultados para la educación diabetológica a pacientes, con el objetivo de mejorar su calidad, consistencia y accesibilidad, y proveer evidencias para el diseño, evaluación e investigación[4]. Dicho consenso se desarrolló a través de un trabajo muy arduo que comenzó con la revisión de la literatura existente y continuó con consultas a diferentes asociaciones implicadas en la atención a la diabetes, desarrollo de grupos focales, entrevistas a líderes de opinión y encuestas a centros de diabetes. Se consideraron tres aspectos claves para trabajar:

- La adaptación óptima al hecho de vivir con diabetes.
- Los resultados óptimos de salud.
- La óptima relación coste-beneficio (tanto para el individuo como para la sociedad).

No está clara la relación causa-efecto entre la educación y los resultados clínicos; y teniendo en cuenta los indicadores indirectos ya existentes, los esfuerzos deben centrarse en la adaptación del paciente a vivir con diabetes. En este sentido, las capacidades que pueden verse influidas directa o indirectamente por la educación al paciente son: el conocimiento y la comprensión, la autodeterminación, la autogestion y la estabilidad psicológica.

En base a estos conceptos, se ha intentado encontrar herramientas útiles para medir los resultados en educación en diabetes. Únicamente unos pocos de los analizados cumplieron con los rigurosos criterios de evaluación psicométrica. Mostró el trabajo desarrollado para elaborar un cuestionario capaz de evaluar los conocimientos sobre diabetes de la población australiana, que finalmente mostró una buena fiabilidad y concordancia interna.

Todos los ponentes estuvieron de acuerdo en que el verdadero reto es buscar la forma de trasladar todos estos conocimientos a la práctica real con el paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Deakin TA, Cade JE, Williams R, Greenwood DC. Structured patient education: the Diabetes X-PERT Programme makes a difference. Diabet Med 2006;23:944-54.
2. Khunti K, Gray LJ, Skinner T, Carey ME, Realf K, Dallosso H, et al. Management programme (DESMOND) for people with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: three year follow-up of a cluster randomised controlled trial in primary care. BMJ 2012;344:e2333.
3. Trento M, Gamba S, Gentile L, Grassi G, Miselli V, Morone G, et al.; ROMEO investigators. Rethink organization to improve Education and Outcomes (ROMEO: a multicenter randomized trial of lifestyle intervention by group care to manage type 2 diabetes). Diabetes Care 2010;33:745-7.
4. Colagiuri R, Eigenmann C. A national consensus on outcomes and indicators for diabetes patient education. Diabet Med 2009;26:442-6.

Resumen de los pósteres del 48th Annual Meeting de la European Association for the Study of Diabetes. Berlín, 1-5 octubre de 2012

Ana M.ª Cebrián Cuenca[1], Francisco Carramiñana Barrera[2]
[1]*Médico de familia. Centro de Salud de Ayora. Valencia*
[2]*Médico de familia. Centro de Salud de San Roque. Badajoz*

En el congreso de la European Association for the Study of Diabetes 2012, celebrado en Berlín del día 1 al 5 de octubre, se presentaron un total de 1.270 pósteres divididos en 112 secciones.

Es muy difícil resumir una sección tan amplia. Por ello, hemos hecho una selección de los pósteres más destacados para la Atención Primaria.

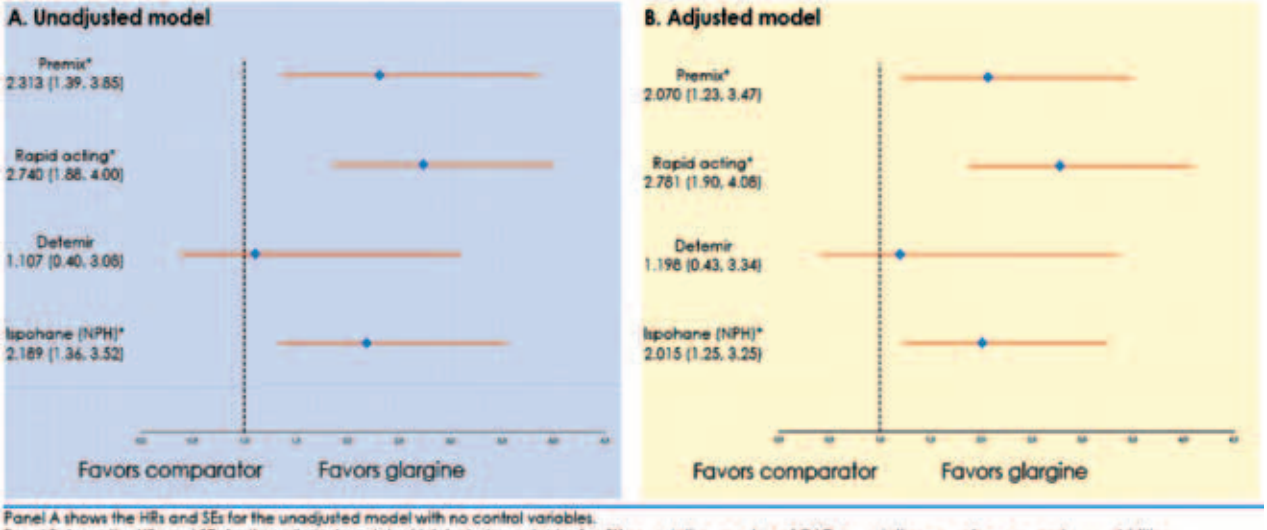
En la sección PS 041, titulada **«Hipoglucemia: relación con la terapia»**, destaca el **póster número 619:** ***«Impacto del tipo de insulina en las hipoglucemias graves que requieren ingreso y asistencia en urgencias en pacientes diabéticos tipo 2».*** Presentado por M. D. Solomon. Financiado por Sanofi-Aventis US. Disponible en: http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/2971.

Este estudio de cohortes, retrospectivo, utiliza bases de datos de clínicas privadas, desde el año 1998 al año 2009, para estudiar a pacientes que inician insulina tras ser tratados al menos durante seis meses con antidiabéticos orales. Presentan una cohorte total de 8.626 pacientes, seguidos durante una media de cuatro años tras la insulinización. De estos, el 1,9 % presentaron algún episodio de hipoglucemia grave en una media de 3,1 años tras la insulinización. Estos fueron significativamente mayores, con el mismo número de antidiabéticos orales y con más comorbilidades.

Concluyen que, entre los pacientes diabéticos tipo 2 que inician terapia con insulina, los que utilizan glargina tienen menos episodios de hipoglucemias graves que requieran ingreso o tratamiento en urgencias, comparados con los que utilizan otros tipos de insulina (figura 1).

De la sección PS 077, titulada **«Terapias con insulina: perspectivas clínicas»**, destaca el **póster número 947:** ***«Mejora del control glucémico con una inyección diaria de insulina glargina en diabéticos tipo 2 mal controlados con***

Figura 1. *Hazard ratio* para el tratamiento con insulina en las hipoglucemias graves



Panel A shows the HRs and SEs for the unadjusted model with no control variables.
Panel B shows the HRs and SEs for the adjusted model, which includes variables for: SU prescription, number of OAD prescriptions, gender, age, and comorbidities.
* p < 0.01

insulina detemir en combinación con antidiabéticos orales en terapia combinada (estudio RESOLUTE)». Presentado por L. Lieverse. Estudio financiado por Sanofi-Aventis US. Disponible en: http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/2062.

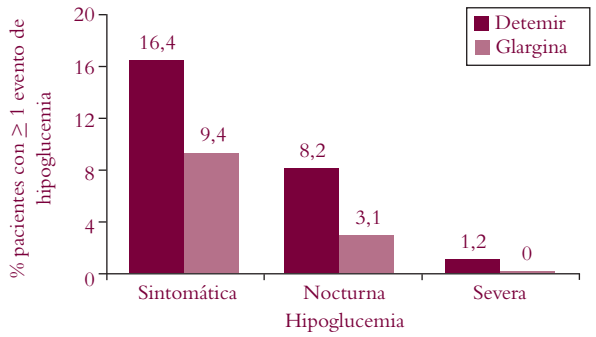
Este estudio presenta un trabajo multicéntrico, llevado a cabo en cinco países, no intervencionista, prospectivo y observacional, con seis meses de seguimiento en 88 clínicas de diabetes, tanto hospitalarias como ambulatorias. Seleccionaron a pacientes con diabetes tipo 2 (DM2) tratados durante tres o más meses con insulina detemir (con una o dos dosis diarias) en combinación con antidiabéticos orales y con hemoglobina glucosilada (HbA_{1C}) > 7 % a 10 %, a los que sus médicos habían cambiado a insulina glargina, según su criterio. Midieron la HbA_{1C} a los seis meses, la glucosa basal en ayunas (FBG), la dosis de insulina, la ganancia de peso, las hipoglucemias durante el último mes (figura 2) y los efectos adversos.

Concluyen que, en condiciones reales, en pacientes mal controlados, el cambio de detemir (una o dos veces al día) por insulina glargina (una dosis diaria) mejora el control glucémico sin aumentar el riesgo de hipoglucemias y los efectos adversos.

En la sección PS 091: «Consecuencias de la diabetes gestacional», se presentó un trabajo español que merece ser destacado. Nos referimos al **póster 1076: *«Utilidad de la HbA_{1C} y glucemia basal en ayunas en el* screening *posparto en mujeres con diabetes gestacional».*** Realizado en el Hospital Universitario del Mar, Barcelona. Presentado por D. Benaiges. Disponible en: http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/2317.

En este trabajo concluyen que la HbA_{1C}, junto con la FBG, muestra una buena concordancia con los resultados del test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) a las dos horas para el diagnóstico de la diabetes y la prediabetes, con un número similar de casos detectados. Refieren también que la combinación de la HbA_{1C} con la FBG aporta una importante reducción del gasto comparada con el TTOG a las dos horas y que podría ser más eficiente como test diagnóstico en el *screening* posparto en mujeres con diabetes gestacional. No obstante, el uso exclusivo de una de estas dos opciones infradiagnostica aproximadamente un 10 % de los casos.

Figura 2. Hipoglucemias durante las cuatro semanas de terapia con glargina y detemir



De la sección PS 079: «Aspectos psicológicos II», queremos resaltar el **póster 966**: ***«Diferencias entre las perspectivas del paciente y el médico en la diabetes tipo 2: el estudio MOTIVATE global».*** Presentado por Peter Schwarz. Financiado por Bristol-Myers Squibb y AstraZeneca. Disponible en: http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/939.

El MOTIVATE (Measuring options of treatment interventions in type 2 diabetes mellitus) trata de hallar las diferencias en las percepciones entre los médicos de Atención Primaria y los pacientes con DM2, en relación con el tratamiento de esta enfermedad. Para ello, realizó una encuesta *on line* de 10 minutos, durante septiembre y octubre de 2011, que fue cumplimentada por 2.140 pacientes con DM2 y 1.406 médicos seleccionados aleatoriamente en 13 países, entre ellos España.

Este estudio pone de manifiesto muchas diferencias entre las percepciones de médicos (M)/pacientes(P):

- Preocupan más por las complicaciones de la diabetes (P) que las complicaciones macrovasculares (M/P).
- Mayor preocupación para los P de lo que los M se creen en el control del colesterol y los olvidos en las tomas de la medicación.
- El peso es el mayor reto en el manejo de la diabetes (M).
- Difieren en la duración de la pérdida de peso a corto plazo (P) y a largo plazo (M).
- Ambos prefieren medicamentos que logren una reducción de peso.
- A los P el exceso de peso les afecta emocionalmente menos de lo que percibe el M.
- La ansiedad frente a la autoinyección de insulina/péptido similar al glucagón 1 es sobreestimada por los M.

Se trata de un póster que nos muestra una fotografía de cómo vemos la DM2 los pacientes y los médicos, sobre la que debemos reflexionar y autorreflejarnos.

En la sección PS 052: «Diabetes y cáncer», hemos destacado el **póster 701: *«La glucemia posprandial predice***

la mortalidad por cáncer en la DM2: lecciones de 14 años de seguimiento del estudio de San Luis Gonzaga Diabetes». Realizado en el Departamento de Clínic y Ciencias Biológicas de la Universidad de Turín, Orbassano, Italia. Presentado por F. L. Cavalot. Con el apoyo de Becas Región del Piamonte. Disponible en: http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/682.

Bajo la premisa de la conocida asociación de la DM2 con algunas neoplasias relacionadas en principio con factores como la obesidad, la resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia y el tipo de tratamiento, se intenta conocer el valor predictivo para la mortalidad por cáncer de la HbA_{1C}, la FBG y la glucemia posprandial (GPP) en el seguimiento durante 14 años de los pacientes con DM2 de la cohorte perteneciente al San Luigi Gonzaga Diabetes Estudio. La población era de Turín, Piamonte, al noroeste de Italia. En esta cohorte se analizó el valor predictivo de los factores de riesgo cardiovascular.

Se estudiaron 622 pacientes con DM2 (varones/mujeres: 340/282, edad: 62,1 ± 9,4 años, duración de la DM2: 9,6 ± 7,9 años) y se recogieron datos desde 1995 a 2009. Mediante el modelo de regresión de Cox, se evaluó el poder predictivo para la mortalidad por cáncer de la HbA_{1C}, la FBG y la GPP al inicio y ajustado a la edad, el sexo, la duración conocida de la DM2, el tabaquismo, el índice de masa corporal, la presión arterial sistólica y diastólica, el colesterol total y ligado a lipoproteínas de alta densidad, los triglicéridos, la tasa de excreción de albúmina y creatinina en suero.

Se diseñaron cuatro modelos con las variables glucémicas, y todas las variables no-glucémicas actuaron como factores correctores (tabla 1).

En el seguimiento, fallecieron 192 sujetos de los 622 de la cohorte, 49 como consecuencia de un cáncer. En todos los modelos, la edad y el hábito de fumar resultaron ser significativos entre los predictores no-glucémicos.

En este trabajo concluyen que el control de la glucosa en sangre es un predictor de la mortalidad por cáncer en la DM2. En los modelos estadísticos, la GPP es el componente más relevante como predictor de la mortalidad por cáncer en la DM2.

En la sección PS 069: «Detección, prevención y tratamiento precoz», hemos seleccionado un póster realizado en España, con población rural, el **póster número 870: *«Prevención de la diabetes con dieta mediterránea. Resultados preliminares del primer año de intervención del estudio Egabro-Pizarra».*** Realizado en los departamentos de Endocrinología y Nutrición de los Hospitales Universitario Carlos Haya, IBIMA, CIBERDEM de Málaga y del Reina Sofía de Córdoba, presentado por S. Valdés, además tuvimos la oportunidad de presenciar su defensa y explicación posterior, que nos hizo personalmente. Con el apoyo de las subvenciones de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía, ISCIII, CIBERDEM. Disponible en: http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/844.

Tabla 1. Modelos con las variables glucémicas y los valores de *hazard ratio* tras análisis con modelo de Cox

Modelo	HR	IC 95 %	P
A (HbA_{1C} < 1 %)	1,241	1,015-1,517	0,036
B (FBG < 1 mmol/l)	1,066	0,965-1,177	NS
C (GPP < 1 mmol/l)	1,108	1,021-1,202	0,014
D (HbA_{1C} FBG y GPP) para GPP < 1 mmol/l	1,108	1,021-1,202	0,014

FBG: glucemia en ayunas; GPP: glucemia posprandial; HbA_{1C}: hemoglobina glucosilada; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza; NS: no significativo.

El objetivo de este estudio fue comprobar si un programa de intervención en los estilos de vida, que incluyera el patrón de dieta mediterránea, puede prevenir la incidencia de la DM2 en al menos el 50 % de los sujetos y revertir la DM2 recién diagnosticada en una población semiurbana de Andalucía (sur de España), referida a Cabra (Córdoba) y Pizarra (Málaga). Otro objetivo fue detectar qué factores influyen en el éxito de la intervención.

Este estudio de cohortes poblacional incluyó 320 sujetos, seleccionados en las poblaciones referidas, después de realizar un TTOG y que mostraran alguna alteración de la glucosa en ayunas (IFG) o tolerancia alterada a la glucosa (IGT) o diabetes no diagnosticada (DM2). Los individuos en la cohorte de Cabra (n = 160) fueron incluidos en un programa de estilo de vida intensivo con visitas regulares para lograr los objetivos de los hábitos alimentarios, el ejercicio y el peso, dentro del patrón de dieta mediterránea (grupo de intervención [GI]). Los individuos en la cohorte de Pizarra (n = 160) fueron remitidos a sus médicos habituales con las recomendaciones estándares sobre cambios de estilo de vida (grupo de control [GC]).

Después de un año de seguimiento, desarrolló DM2 el 9,1 % de los individuos con IFG o IGT en el GC en comparación con el 4,7 % en el GI (P < 0,01). En este grupo, el 60 % presentaron una reversión completa de la IFG o la IGT (comparado con el 47 % en el GC). De los recién

diagnosticados de DM2, el 46,7 % revirtió a IFG/IGT o normal en el GC, frente al 73 % en el GI (P < 0,01). La intervención tuvo un gran efecto en la glucemia y las mediciones antropométricas. Ninguna variable de referencia antropométrica predijo el efecto del tratamiento o la evolución en el año de seguimiento, pero mejoró la glucosa en sangre asociada con la pérdida de peso.

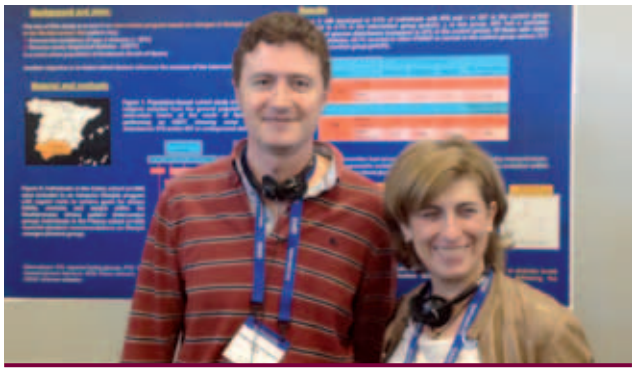
Como nos explicaron los autores (figura 3), después de un año de intervención, han demostrado que la hiperglucemia (incluso de rango DM2) se puede normalizar sin medicamentos en el 50 % de los sujetos a través de cambios de estilo de vida.

De la sección PS 107: «Riesgo, fisiopatología y resultados cardiovasculares en la diabetes tipo 2», y PS 108: «Aspectos farmacológicos y resultados cardiovasculares», hemos seleccionado el **póster n.º 1223**, por corresponder con una publicación del Steno Diabetes Center: ***«Reducción de los accidentes cerebrovasculares durante el tratamiento intensificado multifactorial en los pacientes diabéticos tipo 2 con microalbuminuria».*** Realizado en Dinamarca entre el Steno Diabetes Center, con varios centros hospitalarios, la Fundación Novo Nordisk y el Hagedorn Research Institute, todos ellos de Dinamarca. Fue defendido por J. Ølgaard. Disponible en: http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/2040.

Este estudio tuvo como objetivo comparar el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) en el GC y el GI, en el estudio Steno 2.

Ciento sesenta pacientes con DM2 y microalbuminuria (30-300 mg/l) fueron aleatorizados en GC o GI. Los pacientes del GC fueron seguidos según las recomendaciones de las guías de práctica clínica nacionales para la diabetes, mientras que los pacientes del GI fueron seguidos con un

Figura 3. Sergio Valdés y Ana Sierra, autores del estudio tras la presentación del póster en la sesión de la European Association for the Study of Diabetes



grupo de terapia intensiva tanto farmacológica como conductual. El seguimiento se realizó durante una media de 7,8 años. Sufrieron ACV un total de 14 pacientes, 3 en el GI y 11 en el GC, que presentaron 3 (tasa de recurrencia = 0 %) y 20 ataques (media = 1,8, tasa de recurrencia = 55 %) durante el seguimiento, respectivamente. En una regresión de Cox, el tratamiento intensivo y la tensión sistólica de base se presentaron como factores de riesgo independientes del desarrollo de ACV (*hazard ratio* 0,23 [0,07-0,84] y 1,03 [1,01-1,06]), respectivamente.

La intervención intensiva reduce el riesgo relativo de ACV en un 75 % (riesgo relativo = 0,25 [0,07-0,89]) y el riesgo absoluto de ACV en un 10 %.

Tras el análisis de los datos se concluye que la intensificación de la intervención multifactorial se asocia con un riesgo significativamente reducido de ACV y sus recurrencias en la cohorte del Steno 2 en pacientes DM2 con microalbuminuria. Este hallazgo confirma la importancia de la intervención intensiva en la protección cardiovascular.