

Introducción

José Manuel Millaruelo Trillo

Médico de familia. CS Torrero La Paz, Zaragoza. RedGDPS Aragón

Como todos los años, durante el mes de junio se celebra el congreso anual de la Sociedad Americana de Diabetes (ADA), cuya influencia en los ambientes científicos es determinante. A su conclusión, hemos reflexionado sobre su desarrollo y el acuerdo común es que se trata de una edición de transición. La pregunta es hacia dónde, dados los momentos socioeconómicos que vivimos.

En esta ocasión no se han presentado resultados de estudios importantes; en todo caso, los del LOOK AHEAD, que ya eran parcialmente conocidos y, por cierto, algo desalentadores.

Aunque cualquier formato tiene sus defensores y detractores, las sesiones tipo simposio de dos horas de duración, con ponencias de 30 minutos, resultan muchas veces excesivamente académicas. También el formato de la presentación mantiene los rasgos conservadores. Por supuesto, existen otros formatos (hay puntos de vista a favor y en contra del mismo tema) que resultan más ágiles y en los que, en varios casos, se ha echado de menos una mayor profundidad en los argumentos y una mayor igualdad de fuerzas, que los hubiesen hecho más atractivos.

Dicho esto, y como esperamos mostrar en el resumen que hemos preparado, siempre hay temas interesantes que repasar, aunque sean menos novedosos. Por otra parte, las reuniones informales que siempre se facilitan, en este caso el SED Point de la Sociedad Española de Diabetes, en una agradable casona muy próxima al McCormick Center, han sido testigo de múltiples debates, proyectos, etc.

Como temas paralelos a los estrictamente clínicos, también podemos señalar, a modo de reflexión, que las novedades en la exposición comercial han sido más de tecnología (bombas de insulina «desechables» para diabetes mellitus tipo 2, test genéticos para predecir la diabetes con hemoglobina glucosilada en rango normal, nuevos glucómetros con posibilidades para la telemedicina, etc.) que de fármacos, a la espera de la comercialización de las nuevas insulinas u otras familias en fases avanzadas de desarrollo.

Chicago es una ciudad excepcional que nos ha permitido, en los períodos de ocio, disfrutar de los paseos por el río, de una visión poco habitual desde alturas solo posibles en sus rascacielos (allí los llaman *towers*) e incluso de su música favorita: el blues y el jazz.

Solo esperar que el próximo año el nivel sea algo superior y que tengamos la posibilidad de reencontrarnos en San Francisco.

También en las fechas habituales, a finales de septiembre, se celebró en Barcelona el congreso anual de la European Association for the Study of Diabetes (EASD). Las perspectivas eran más interesantes que en otros años, dada la escasez relativa de temas clínicos de interés para Atención Primaria habitual en este foro, y en este caso no hubo decepción.

Entre los temas destacados, muchos de ellos objetivo del resumen de este monográfico, podemos incluir la celebración del 15.º aniversario de la presentación del estudio UKPDS, que como muchos sabréis se realizó en esta ciudad. Pudo complementarse con la presentación de los resultados a 30 años del estudio DCCT, en diabetes tipo 1, completando el marco global de la enfermedad diabética. Asimismo, se habló sobre la insuficiencia cardíaca, una enfermedad cardiovascular frecuente y poco valorada en diabetes; la descripción de fenotipos en la diabetes tipo 2 que obligan a considerarla de una manera más individualizada; los aspectos actuales de la cirugía bariátrica, en pleno auge; preocupaciones nunca resueltas sobre los lípidos y su terapia, en este caso los triglicéridos; y los fármacos relacionados con el mecanismo de las incretinas como el objeto de todos los focos, tanto en los aspectos de eficacia como en los de seguridad.

Los estudios más comentados, aunque ya no eran una primicia, fueron, como cabía suponer, el SAVOR y el EXAMINE.

También tuvieron lugar debates en los que se confrontan dos posturas y que siempre resultan del máximo interés, en este caso con la albuminuria como diana para el tratamiento de la enfermedad cardiorenal del diabético y las nuevas insulinas de duración más larga como supuesto avance terapéutico en el manejo de la enfermedad.

Y comunicaciones brillantes, como la del Dr. De Fronzo y su propuesta de triple tratamiento inicial, y pósters con las últimas novedades de los fármacos más novedosos, como los SLTG2, y muchas sorpresas más.

¡Ojalá nos encontremos el año próximo en Viena!

La hipoglucemia en la práctica clínica.

Simposio ADA 2013

Sara Artola Menéndez

Internista. CS Hereza. Leganés (Madrid)

En este simposio se desarrolló la importancia de la hipoglucemia en la clínica. Presentado por el **Dr. Irl Hirsch** (Seattle), este afirmó en la apertura: «La hipoglucemia no puede considerarse un problema benigno». Recordó que el riesgo de fallecimiento por hipoglucemia en pacientes pediátricos y jóvenes adolescentes con diabetes mellitus de tipo 1 es de 4-10 %. Asimismo, la hemoglobina glucosilada no predice el riesgo de hipoglucemias graves en esta población. El impacto de **la monitorización continua de la glucosa (CGM)** sobre el riesgo de hipoglucemia grave exige dos requisitos principales: la precisión del dispositivo y la preparación de los pacientes para que sepan realizar los ajustes de insulina según la alimentación.

El **Dr. F.J. Service** (Clínica Mayo) realizó un abordaje sobre la **fisiopatología y el tratamiento de la hipoglucemia postgastrectomía**. Se estima una prevalencia en torno al 1 %. El mecanismo exacto no es fácilmente explicable, suele aparecer a los 2-3 años de la cirugía y, entre otros, puede contribuir a la rápida absorción de los hidratos de carbono, a la mejora de la sensibilidad a la secreción de insulina, así como al incremento de insulina mediado por el sistema incretinas. El abordaje terapéutico incluye evitar comidas con alto contenido de carbohidratos y el uso de inhibidores de alfa-glucosidasa.

La siguiente ponente fue la **Dra. S.A. Amiel** (Londres), que habló sobre las **hipoglucemias nocturnas (HN)**. La frecuencia de hipoglucemias nocturnas se estima en 8,5 % (Diabetes Care 2010;33(1):17-22). Las hipoglucemias duran más de dos horas hasta en un 23 % de los casos. Las consecuencias de la HN van desde cuadros tan graves como muerte súbita, coma y convulsiones, a efectos al día siguiente, como embotamiento de las respuestas, cambio en el estado de ánimo y sensación de fatiga. Sin embargo, la hipoglucemia nocturna, por lo general, no afecta la función cognitiva ni el rendimiento laboral a menos que haya sido muy grave. Para Amiel, el mejor tratamiento es la prevención y propuso varias opciones: 1) detección y medición del problema, incluido el compromiso con los pacientes (y sus acompañantes) para aprender los patrones de glucosa, historia de drogas, conciencia alterada al día siguiente, etc. 2) Terapias coadyuvantes (*bedtime snacks*, uso de terbutalina). 3) Ajustar las dosis de insulina.

Cerró el simposio el **Dr. J. Zonszein** (Nueva York), que revisó la etiología y prevención de la **hipoglucemia en el ámbito hospitalario**. Las alteraciones en la glucemia en pacientes hospitalizados son en gran parte debidas a las condiciones y comorbilidades que han motivado el propio ingreso. Animó a la audiencia a leer el reciente documento del grupo de trabajo de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) (Diabetes Care 2013;36:1384-95). Partiendo de la definición de hipoglucemia con valores inferiores a 70 mg/dl, sitúa una prevalencia media en torno al 10 %, que asciende hasta el 45 % en las unidades de cuidados intensivos. Los síntomas característicos de la hipoglucemia son los debidos al estímulo del sistema simpático: taquicardia, sudoración y temblor, y los neuroglucopéncicos: mareo, confusión, convulsiones y coma. La mortalidad por hipoglucemia inducida es relativamente rara y, por lo general, es resultado de arritmias cardíacas.

Los factores de riesgo para hipoglucemia incluyen: la presencia de enfermedad aguda intercurrente, la edad, la duración de la diabetes, los antecedentes de hipoglucemia, la desnutrición y la polifarmacia. Es importante identificar a los pacientes en situación de riesgo para realizar la corrección precoz de los niveles de glucemia próximos a la hipoglucemia. En los protocolos hospitalarios, se usa con frecuencia la «regla de los 15»: si el paciente está consciente, administrar 15 g de glucosa y reevaluar en 15 minutos. Evitar las escalas deslizantes *Sliding scales* en la administración de insulina y aconsejar el uso de la dosificación bolo/basal.

El Dr. Zonszein concluyó su presentación abordando el tema de la hipoglucemia espontánea frente a la yatrogénica. Mientras la hipoglucemia espontánea se asocia con aumento de la mortalidad en pacientes hospitalizados, no hay tal asociación cuando se ajusta según la comorbilidad. Por tanto, la hipoglucemia es más un biomarcador que un factor causal de efectos adversos (Am J Med 2011;124 (11):1028-35).

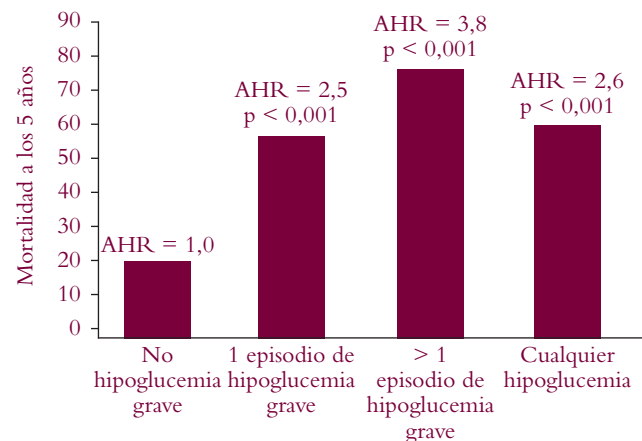
Varias **comunicaciones orales y pósteres** aportaron aspectos sobre las tendencias de los ingresos hospitalarios debidos a hipoglucemia y los nuevos métodos para detectarlas. **Singh et al.** (California e Illinois) evaluaron los ingresos por hipoglucemias en pacientes con DM1 (resumen 279-O). De los 326395 pacientes con DM1 hospitalizados en 2009, el 6,4 % (20839) tuvieron hipoglucemia y 284 de los ingresos involucrados registraron muerte asociada a hipoglucemia.

En otro estudio relacionado, **Lipska et al.** (EE. UU.) evaluaron cambios en las tasas de hospitalización por hipo e hiperglucemia relacionada con la diabetes en pacientes ≥ 65 años de edad, entre 1999 y 2010 (resumen 274-O). La admisión por hiperglucemia se redujo un 39,5 % (de 114 a 69 por 100 000 personas/año), mientras que los ingresos por hipoglucemia aumentaron un 22,3 % (de 94 a 115 por 100 000 personas/año). Los mayores de 85 años registraron doble número de ingresos respecto a los de 65-74 años, y la población de raza negra tenía un riesgo casi cuatro veces mayor. Los investigadores atribuyen el incremento del número de ingresos por hipoglucemia con el uso de regímenes más intensivos de insulina. De ahí que la recomendación de la ADA en ancianos sea menos estricta, con un objetivo actual de entre 7,5 % y 8 %.

En un estudio de cohorte, **Majumdar et al.** (Canadá) evaluaron a largo plazo el riesgo de eventos adversos en los pacientes ≥ 66 años de edad con y sin diabetes que requirieron hospitalización por hipoglucemia grave (resumen 400-P). Utilizan siete bases de datos sanitarios vinculados en Alberta (Canadá) para el seguimiento de pacientes ($n = 85810$). La tasa de hipoglucemia grave fue de 1,5 por 1000 personas/año (440 pacientes [0,5 %]). Los pacientes con hipoglucemia grave eran mayores (edad media 75 años) y tenían más comorbilidades y peor control glucémico. Era más probable que estuvieran en tratamiento con insulina.

Un episodio de hipoglucemia grave se asocia con un incremento del 160 % (razón de riesgo ajustada [AHR] = 2,6 [IC 95 % 2,3 a 2,9]; $p < 0,001$) de mortalidad, un aumento del 70 % en el ingreso hospitalario (AHR = 1,7 [IC 95 % 1,5 hasta 1,9]) y un 180 % de aumento en la hospitalización de hipoglucemia (AHR = 2,8 [IC 95 % 1,6 a 5,1]; $p < 0,001$) (figura 1). Es posible que las hospitalizaciones por hipoglucemia constituyan un indicador de los pacientes que necesitarían una vigilancia más estrecha.

Figura 1. Mortalidad total según la presencia y frecuencia de hipoglucemias graves



AHR: razón de riesgo ajustada.

El paciente obeso metabólicamente sano y el de normopeso con obesidad metabólica. Simposium ADA 2013

Rosario Serrano Martín

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

INTRODUCCIÓN

Los días 21-25 de junio tuvo lugar la 73.^a edición del Congreso de la American Diabetes Association, celebrado en Chicago. El lunes 24 de junio transcurrió el simposio titulado «Metabolically Healthy Obesity (MHO) and Metabolically Obese Normal Weight (MONW). New Insights and Advances», cuya moderadora fue Rita R. Kalyani y que contó con tres ponencias. En primer lugar, Annemarie Koster habló de las características clínicas de la MHO (obesidad metabólicamente sana) y la MONW (normopeso con obesidad metabólica), y de su asociación con la *dynapenic* obesidad; a continuación, Mercedes R. Carmethon se encargó de las implicaciones de estas dos entidades en el desarrollo de la diabetes y la mortalidad, y, por último, Giorgio Sesti habló de la fisiología

patología de la secreción de insulina y de las opciones de tratamiento.

A continuación se resumirá lo más relevante de cada una de las tres ponencias.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA OBESIDAD METABÓLICAMENTE SANA (MHO), EL NORMOPEO CON OBESIDAD METABÓLICA (MONW) Y LA ASOCIACIÓN CON CAMBIOS MUSCULARES

A. Koster (Universidad de Maastricht)

Inició la charla aclarando que no todos los obesos están metabólicamente enfermos ni todos los no obesos están metabólicamente sanos.

Aunque la definición del término «metabólicamente enfermo» no es estándar, en la mayoría de las ocasiones los criterios utilizados incluyen uno o dos de los siguientes parámetros: niveles elevados de PA (presión arterial), triglicéridos, colesterol total, glucemia basal, circunferencia de cintura, índice HOMA, proteína C reactiva y niveles bajos de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL). Mostró que, en la encuesta de salud y nutrición en EE. UU. (NHANES 1999-2004), la prevalencia fue mayor en la categoría de obesidad que en la de sobrepeso o normopeso.

Por el contrario, la condición «metabólicamente sano» era más prevalente en la categoría de normopeso que en la de obesidad. Según los criterios utilizados y el punto de corte para el mismo parámetro, la prevalencia de la condición MHO puede oscilar entre el 3,3 % y el 43,3 %. En cuanto a las características clínicas asociadas a esta última, se encuentran la edad joven, un moderado consumo de alcohol y la práctica de actividad física en el tiempo libre. En el caso de MONW, la edad avanzada, el tabaquismo y el aumento de la circunferencia de cintura.

Factores determinantes y diferenciales entre MHO y MONW:

1. **Distribución de la grasa:** es bien conocido el papel del tejido adiposo visceral e intermuscular en la génesis tanto de la resistencia a la insulina como de la inflamación. Por lo tanto, aunque la obesidad se caracteriza por un aumento de la grasa total, su distribución determina un perfil metabólico diferente. Una cantidad relativamente baja de tejido adiposo visceral podría explicar el perfil metabólico e inflamatorio más favorable descrito en el obeso metabólico sano. Del mismo modo, el depósito de grasa subcutáneo está inversamente asociado con la presencia de síndrome metabólico.
2. **Inflamación:** el aumento de marcadores inflamatorios, adipocinas y citocinas y el descenso de adiponeptinas se relaciona con la presencia de síndrome metabólico.
3. Los **marcadores precoces de arterioesclerosis**, como el grosor de la íntima-media a nivel carotídeo, se encuentran aumentados en los pacientes incluidos en la categoría obesos metabólicamente enfermos.
4. **Masa y fuerza muscular:** el paso de los años conlleva una pérdida de masa y fuerza muscular fisiológica. Los pacientes MHO presentan mayor masa y fuerza muscular cuando se comparan con el grupo de obesos metabólicamente enfermos.

IMPLICACIONES DE LA OBESIDAD METABÓLICAMENTE SANA (MHO) Y EL NORMOPESO CON OBESIDAD METABÓLICA (MONW) EN LA INCIDENCIA DE DIABETES Y MORTALIDAD

M.R. Carnethon (Departamento de Medicina Preventiva, Feinberg School Northwestern University)

La Dra. Carnethon inició la ponencia con la **definición para la categoría MONW:** índice de masa corporal (IMC) < 27 kg/m² + una puntuación ≥ 7 obtenida según la presencia de diferentes factores de riesgo (diabetes tipo 2, otras alteraciones en el metabolismo de la glucosa, triglicéridos >150 mg/dl, ácido úrico > 8 mg, bajo peso al nacer, inactividad física, perímetro de cintura elevada, etc.).

Continuó con **datos epidemiológicos** de la encuesta NHANES III (2009-2010), donde el 5-20 % con IMC de 18,5-24,9 kg/m² son MONW. La combinación de factores de riesgo más frecuentes de este grupo fue la presencia de niveles elevados de PA, glucemia y triglicéridos con bajos niveles de c-HDL. Se observó mayor riesgo para ciertas etnias (aborígenes, surasiáticos y chinos). La incidencia de diabetes, según diferentes estudios de cohortes, era de un 12 %.

Características asociadas:

1. Edad avanzada.
2. Raza no blanca.
3. Bajo nivel educativo.
4. Tabaquismo.

A continuación **definió la categoría MHO:** ausencia de cualquier componente del síndrome metabólico en un paciente obeso (IMC ≥ 30 kg/m²) o la presencia de obesidad antropométrica con sensibilidad a la insulina preservada.

La prevalencia estimada en la encuesta NHANES III es del 10-25 % en el grupo de obesidad + obesidad extrema, con una mayor prevalencia en grupo etario de 20-34 años.

Características asociadas:

1. Edad joven.
2. Raza negra no hispánica.
3. Importante actividad física en su tiempo libre.
4. Consumo moderado de alcohol.
5. Tabaquismo.
6. Nivel socioeconómico desfavorecido.

La última parte de su intervención la dedicó a mostrar la relación de estos dos fenotipos con la **mortalidad general y cardiovascular (CV)**.

Presentó los resultados del seguimiento a siete años de una cohorte inglesa y escocesa, con un total de 22 203 hombres y mujeres clasificados en cuatro categorías según su IMC y ATP III criterios. No se encontraron diferencias en la **mortalidad CV** entre la categoría MHO y los no obesos metabólicamente sanos. Por el contrario, se encontró una elevada mortalidad en el grupo MONW.

En cuanto a la **mortalidad general**, no se encontraron diferencias en la mortalidad entre el grupo MHO y el grupo MONW. Sin embargo, en el NHANES III se encontró una elevada mortalidad entre el grupo MHO y en el grupo MONW.

Paradoja de obesidad y mortalidad:

- En algunos estudios, el fenotipo MHO presenta una menor mortalidad.
- El fenotipo MHO podría ser un estadio temprano en el desarrollo posterior de factores de riesgo.
- El fenotipo MONW presenta un mayor riesgo de mortalidad que el normopeso metabólicamente sano.

Durante la última parte presentó los resultados obtenidos de una revisión sistemática y un metaanálisis para ver la asociación entre todas **las causas de mortalidad y el IMC**. Sorprendentemente, el grupo de adulto con sobrepeso ($30 < \text{IMC} \leq 25 \text{ kg/m}^2$) presentaba una menor mortalidad (RR 0,93; 0,89-0,95) que el grupo de obesidad GI ($35 < \text{IMC} \leq 30 \text{ kg/m}^2$) (RR 1,13; 1,06-1,19) y que el de Obesidad GII ($\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$) (RR 1,25; 1,13-1,39).

Con relación a la asociación entre la **mortalidad y obesidad en la diabetes**, presentó los resultados de varios estudios de cohortes donde el normopeso al diagnóstico, así como la pérdida de peso durante el seguimiento, se asoci-

ba a mayor tasa de mortalidad. Las posibles explicaciones a los resultados son la presencia de sarcopenia, comorbilidades, cercanía de fase terminal, etc.

En cuanto a la **incidencia de diabetes por subtipos de obesidad**, presentó varios estudios donde los resultados señalan una mayor probabilidad de desarrollar diabetes para los MONW que para los MHO.

FISIOPATOLOGÍA DE LA SECRECIÓN DE INSULINA Y LAS OPCIONES DE TRATAMIENTO PARA MHO Y MONW

G. Sesti (University «Magna Graecia» of Catanzaro, Italia)

Esta última ponencia fue, desde mi punto de vista, la menos atractiva. En la primera parte se volvieron a repetir conceptos relacionados con ambas definiciones. Durante la última parte, se presentaron resultados obtenidos de la investigación básica relacionados con aspectos fisiopatológicos diferenciales entre ambas entidades.

Como resumen, las conclusiones fueron las siguientes:

1. Los sujetos MONW presentan alteraciones en la función de la célula cuando se comparan con los sujetos normales en peso y metabolismo.
2. Entre los posibles factores que alteran la función de la célula se encuentran los siguientes: adipocinas (adiponectina, leptina), lípidos (ácidos grasos libres, c-HDL), GIP (*glucose-dependent insulintropic polypeptide*), GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*).
3. Las intervenciones más apropiadas para su manejo son los estilos de vida, la metformina y, en algunos casos, la cirugía bariátrica.

Agonistas del GLP-1 en la práctica

Francisco Javier García Soidán

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

En esta mesa del Congreso de la American Diabetes Association (ADA) 2013, se realizaron ocho intervenciones en las que se llevó a cabo una actualización de los últimos estudios realizados con los agonistas del GLP-1 (*glucagon like peptide*) ya comercializados y también con los que serán comercializados en un futuro próximo.

LIRAGLUTIDE COMBINADA CON INSULINA DEGLUDEC (I DegLira)

En esta ponencia se presentaron los resultados de un ensayo clínico, de seis meses de duración, en pacientes con diabetes tipo 2 (DM2) con mal control (hemoglobina glucosilada [HbA1c] 8,3 %) y obesidad (índice de masa corporal

[IMC] 31,2 kg/m²), en el que se estudiaba si la combinación en un mismo dispositivo de liraglutide (agonista del GLP-1 de administración diaria) e insulina degludec (análogo de insulina de administración diaria) + metformina era superior a liraglutide + metformina o a degludec + metformina. El resultado que se obtuvo fue que con la combinación se consiguió de manera significativa una mayor reducción de HbA1c (-1,91) que con liraglutide (-1,28) y que con degludec (-1,44). En cuanto al peso, este se redujo con liraglutide, se mantuvo estable con I DegLira y aumentó con degludec. Los pacientes tratados con I DegLira tuvieron menos hipoglucemias que los tratados con degludec.

DULAGLUTIDE EN PACIENTES CON DM2

Dulaglutide es una molécula compuesta por un agonista del GLP-1 unida a una molécula de IgG4, lo cual consigue que su vida media sea muy elevada (cinco días) y que su aclaramiento renal sea bajo, por lo que se administra una vez por semana. A continuación se expondrán tres estudios con esta molécula:

- 1) Dulaglutide frente a metformina:** En este estudio se comparó dulaglutide frente a metformina en monoterapia, a lo largo de 52 semanas, en pacientes con DM2 mal controlados (HbA1c 7,6 %) y con obesidad (IMC 33 kg/m²). De manera estadísticamente significativa, se consiguió una mayor reducción de HbA1c con dulaglutide (-0,78) que con metformina (-0,56); sin embargo, la pérdida de peso fue mayor con metformina (-2,10 kg) que con dulaglutide (-1,68 kg).
- 2) Dulaglutide frente a sitagliptina:** Estudio de 52 semanas de duración, en el que se comparó dulaglutide frente a sitagliptina, ambas en combinación con metformina, en pacientes con DM2 mal controlados (HbA1c 8,1 %) y obesos (IMC 31 kg/m²), observándose una mayor reducción de HbA1c con dulaglutide (-1,22) que con sitagliptina (-0,61). Lo mismo ocurrió con el peso, que se redujo más con dulaglutide (-3,22 kg) que con sitagliptina (-1,63 kg). Sin embargo, las náuseas fueron más frecuentes con dulaglutide (17 %) que con sitagliptina (5,1 %).
- 3) Dulaglutide frente a exenatide b.i.d.:** En este estudio se compararon, cara a cara, dos agonistas del GLP-1: exenatide dos veces al día (exenatide b.i.d.) frente a dulaglutide en pacientes con DM2 mal controlados (HbA1c 8,1 %) y con obesidad (IMC 33 kg/m²), y se consiguió una mayor reducción de HbA1c con dulaglutide (-1,51) que con exenatide (-0,99), con una pérdida de peso y aparición de náuseas similar en ambos grupos.

EXENATIDE B.I.D. FRENTE A INSULINA LISPRO, AMBAS EN COMBINACIÓN CON INSULINA GLARGINA

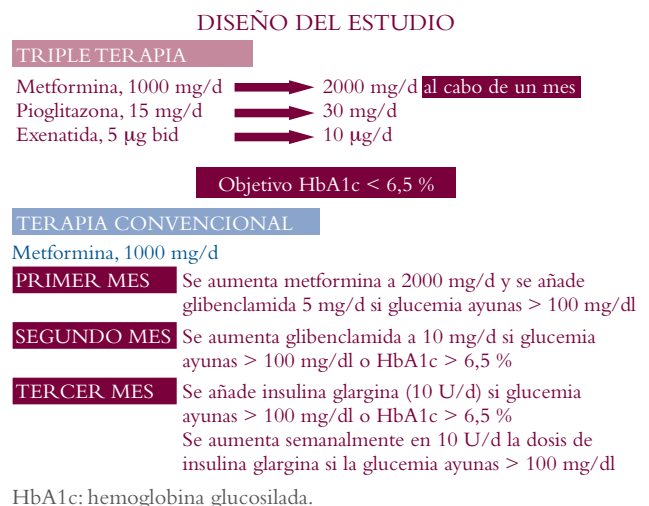
Estudio de 30 semanas de duración en el que se estudiaba la adición de exenatide b.i.d. o insulina lispro en cada comida en pacientes con DM2 y mal control (HbA1c de 8,2 %), combinados con insulina glargina y metformina. En ambos casos se redujo de manera similar la HbA1c (-1,10), pero el peso aumento 2,1 kg con insulina lispro, mientras que se redujo 2,5 kg con exenatide. Hubo pocas hipoglucemias en ambos casos: 2,1 % con exenatide y 5,3 % con insulina lispro. Se concluye que la adición de exenatide es una buena opción a la hora de intensificar el tratamiento con insulina.

TRIPLE TERAPIA CON EXENATIDE B.I.D. + METFORMINA + PIOGLITAZONA FRENTE A METFORMINA + SULFONILUREA ± INSULINA

En este estudio se comparó, durante 24 meses, el tratamiento inicial con triple terapia con metformina + pioglitazona + exenatide b.i.d. frente al tratamiento convencional a base de metformina + sulfonilurea ± insulina en pacientes con DM2, mal control (HbA1c 8,6 %) y obesidad mórbida (IMC 36 kg/m²). El objetivo era conseguir una HbA1c menor del 6,5 % (figura 1), lo cual se consiguió en el 60 % de los tratados con triple terapia (HbA1c 6,0 %) frente al 27 % de los que recibieron el tratamiento convencional (HbA1c 6,6 %).

Respecto al peso, con la triple terapia este se redujo 1,2 kg y con el tratamiento convencional aumentó 4,1 kg, y las hipoglucemias fueron más frecuentes con el tratamiento convencional (46 %) que con la triple terapia (15 %).

Figura 1. Diseño del estudio que compara el inicio del tratamiento con triple terapia frente a terapia convencional



EXENATIDE SEMANAL FRENTE A INSULINA GLARGINA EN PACIENTES CON DM2

En este estudio se compararon, a lo largo de tres años, la utilización de exenatide semanal frente a una dosis diaria de insulina glargina, en ambos casos en combinación con metformina en pacientes con DM2 mal controlados (HbA1c 8,4 %), y se observó una reducción similar de la HbA1c en torno a un punto. Sin embargo, las diferencias en relación con el peso fueron de 4,51 kg, ya que se redujo 2,49 kg con exenatide, mientras que aumento 2,02 kg con insulina glargina. La insulina glargina redujo sobre todo la glucemia en ayunas y la exenatide redujo las glucemias posprandiales. También hubo una gran diferencia en cuanto a la aparición de hipoglucemias, que fue del 40 % con glargina y del 12 % con exenatide.

ALBIGLUTIDE FRENTE A SITAGLIPTINA EN PACIENTES CON NEFROPATÍA

El albiglutide está compuesto por un dímero de GLP-1 unido por una molécula de albúmina, lo cual le confiere una vida media prolongada (cinco días) que le permite una administración semanal. En este estudio se comparó una dosis

semanal de albiglutide frente a sitagliptina (25, 50 o 100 mg al día según filtrado glomerular [FG]) en pacientes con DM2, obesos (IMC 30 kg/m²), mal controlados (HbA1c 8,1 %) y con nefropatía diabética (el 50 % tenía FG 60-89, el 40 % FG 30-59 y el 10 % FG 15-29 ml/min), durante 26 semanas. La reducción de HbA1c fue significativamente mayor con albiglutide (-0,8) que con sitagliptina (-0,4), y se obtuvo la mayor reducción de HbA1c (-1,1) con albiglutide en pacientes con FG < 30 ml/min. También fue mayor la pérdida de peso con albiglutide (-0,8 kg) que con sitagliptina (-0,2 kg). En ambos casos la tolerancia fue excelente, con náuseas en tan solo el 1,6 % de los pacientes y muy pocos casos de hipoglucemia.

PUNTOS CLAVE

- Los agonistas del GLP-1 son eficaces reduciendo la HbA1c y el peso en pacientes con DM2 y obesidad.
- Las nuevas moléculas están apostando por la administración semanal y una mejor tolerancia digestiva.
- En el futuro, los agonistas del GLP-1 también serán una buena alternativa en pacientes con DM2 que necesitan intensificar el tratamiento insulínico o en pacientes con insuficiencia renal.

Diabetes en el anciano. Una visión americana

José Manuel Millaruelo Trillo

Médico de familia. CS Torrero La Paz, Zaragoza. RedGDPS Aragón

Una de las sesiones de máximo interés se desarrolló en el primer día del Congreso de la American Diabetes Association (ADA) 2013, en Chicago, con el título «Diabetes en el anciano». Fue interesante comparar visiones que pudieran ser dispares, sobre todo dada la reciente publicación en España del «Consenso para el manejo del paciente diabético anciano» y el interés de varios grupos europeos en el tema, con recientes publicaciones.

Aunque el tema no precisa justificación para los que realizamos práctica clínica habitualmente, una vez más se pusieron de relieve las tendencias epidemiológicas en diabetes en este principio de siglo. Con datos de 2011, en EE. UU., el incremento en la incidencia de diabetes en el grupo de edad de 50-64 años fue del 27 % y en el grupo de 65-80 años fue del 21 %. Si a ello añadimos el aumento de longevidad y la

disminución de morbimortalidad de la que disfrutamos, las cifras se convierten en espectaculares.

Un mínimo debate sobre a quién debiéramos considerar anciano se zanjó con las definiciones de diversas sociedades (Organización Mundial de la Salud, Naciones Unidas, Medicare), pero puso de manifiesto unas enormes diferencias si consideramos las expectativas de vida en países ricos y pobres.

Se señalaron como los problemas más habituales en este tipo de población los siguientes:

1. Gran carga de comorbilidad renal y cardiovascular, pero sobre todo demencia.
2. Alteraciones de la visión.
3. Problemas en la dentición y disminución del apetito.

4. Polifarmacia (uso de más de seis fármacos).
5. Limitaciones en la actividad física.
6. Limitaciones en los recursos disponibles

Las propuestas de la Asociación Americana de Geriátría para estos pacientes se resumen en la tabla 1.

Tabla 1. Recomendaciones 2013 de hemoglobina glucosilada para mayores de 65 años

7,5-7,8 %	En general, para todos los ancianos
7-7,5 %	Para ancianos sanos con escasa comorbilidad y buen estado funcional
8-9 %	Para ancianos con múltiple comorbilidad y limitada expectativa de vida
6,5 %	Potencian daño con cifras inferiores

Como no podía ser de otra manera, se abordaron dos de las principales preocupaciones en el manejo de la diabetes en estos pacientes: la necesidad de evitar la hipoglucemia y la influencia de la presencia de síndromes geriátricos que modulan nuestra actuación y sobre todo los resultados clínicos.

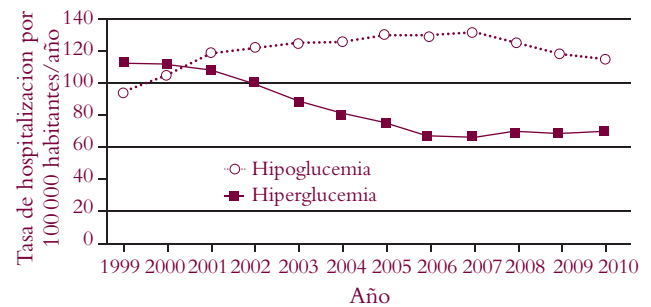
Se sabe que el uso de insulina y, en menor medida, de algunos antidiabéticos orales es causa del uso de Urgencias y hospitalizaciones, y que esta situación supera en frecuencia a la necesidad de ingreso por hiperglucemia. No hace falta enfatizar sobre la importancia de la hipoglucemia en el pronóstico vital de estos pacientes (figura 1).

Con datos del estudio Diabetes and Aging, se valoró la importancia de los síndromes geriátricos definidos como se describe en la figura 2.

Un capítulo importante fue el relacionado con la comunicación con el paciente anciano para saber sus inquietudes, preferencias y encontrar su colaboración para el éxito terapéutico. Al ser preguntados, la mayoría de ellos refiere como prioritario mantener su autonomía personal, independientemente de los objetivos del mundo sanitario, y cuando hablamos de las dificultades en la comunicación, una de las principales barreras es la falta de educación sanitaria.

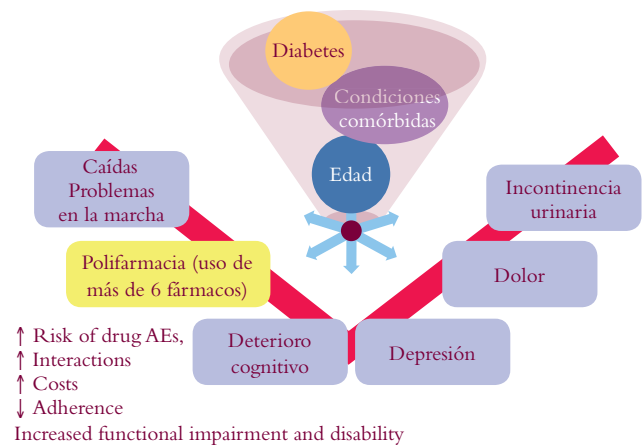
Por último y como un valioso resumen, más allá de las propuestas de las cifras concretas como objetivo terapéutico y en una visión global de las características diferenciales de esta población, se propusieron las conclusiones del Docu-

Figura 1. Tasas de hospitalización por hiperglucemia e hipoglucemia en beneficiarios de Medicare con diabetes



Tomada de Seaquist ER. Diabetes Care 2013;36:1384-95.

Figura 2. Diabetes y síndromes geriátricos



Tomada de Laiteerapong N. Diabetes Care 2011;34:1749-53.

mento de Consenso «Diabetes in Older Adults», recientemente publicado.

Las recomendaciones para el manejo del control glucémico en el paciente anciano son las siguientes:

1. Investiga la presencia de síndromes geriátricos (demencia, depresión, caídas, polifarmacia, etc.).
2. Individualiza el objetivo de control glucémico teniendo en cuenta la capacidad funcional y pensando siempre en evitar la hipoglucemia.
3. No olvides la importancia de los estilos de vida (dieta, ejercicio factible) y el autocontrol o el soporte social.
4. Usa los fármacos teniendo en cuenta el predominio de la hiperglucemia basal o posprandial. En el caso de la insulina, simplifica las pautas.
5. Considera los costes y comparte con los pacientes este dato y los aspectos de farmacovigilancia (detección temprana de efectos secundarios).

La inercia terapéutica o clínica, uno de los principales problemas en el manejo del diabético tipo 2

Mateu Seguí Díaz

Médico de familia. UBS Es Castell. Menorca

En la última sesión del European Association for the Study of Diabetes (EASD) celebrado en Barcelona, planeó por muchas de las intervenciones el reciente trabajo de Khunti K et al., publicado en *Diabetes Care*¹ el mes de julio pasado, sobre la inercia clínica o terapéutica (IC), como un argumento de peso con el que avalar a este concepto, que es una pesada losa que se mantiene *illegitimo tempore* en el manejo de los individuos con diabetes tipo 2 (DM2).

Es un tema que ya se conocía en el inicio de la insulino-terapia, como señaló el estudio IMPROVE², llevado a cabo en 51 286 pacientes en ocho países, en el que el mal control metabólico en los DM2 se mantiene mucho tiempo antes de optar por la insulino-terapia y que difiere según el nivel en el que el DM2 es tratado.

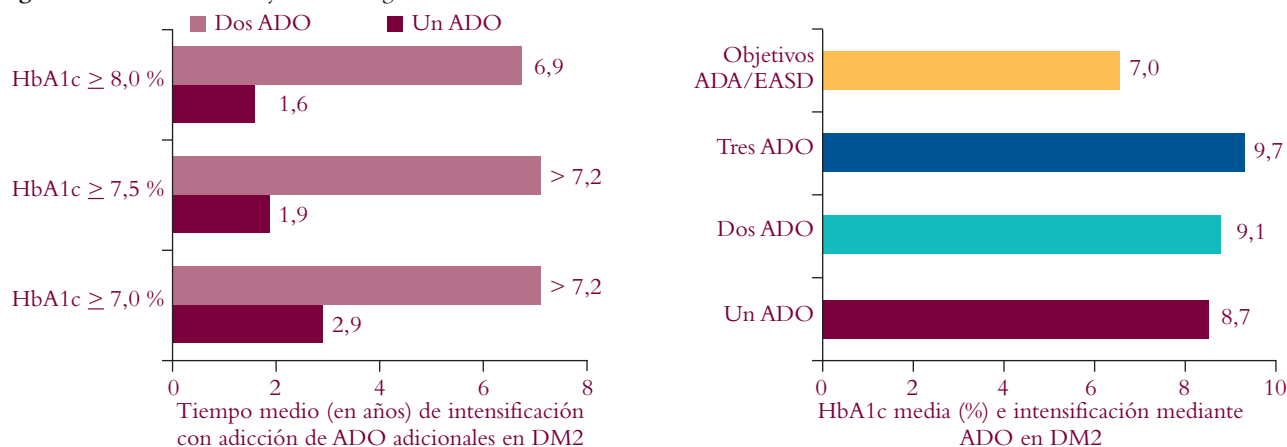
Así, Shah BR et al.³, al analizar el comportamiento de 591 pacientes en atención especializada frente a 1911 en atención primaria (AP), mostró diferencias en la intensificación terapéutica (IT) que fueron del 37,4 % en AP al 45,1 % en especializada ($P = 0,009$), sobre todo en la iniciación de la insulino-terapia.

Tanto el Dr. Anthony H. Barnett, cuando habló del manejo de los cambios en estos pacientes, como el Dr. Mathew Riddle, cuando se refirió al inicio de la insulino-terapia con insulina basal en la DM2, sacaron a colación el tema y en concreto dicho trabajo, por ser representativo del problema, importante en cuanto a su diseño y de tremenda actualidad.

La IC no sería más que el retraso en la modificación del tratamiento una vez que los indicadores metabólicos no se corresponden con los objetivos fijados en las diferentes Guías de Práctica Clínica. El tiempo que transcurre entre la identificación del problema metabólico y la IT es lo que englobaría este concepto.

El estudio de Khunti K et al. tiene su importancia porque utiliza la base de datos de la Clinical Practice Research Datalink, que recoge los datos de más de 13 millones de pacientes de Reino Unido desde la atención primaria. Se trata, por tanto, de una cohorte retrospectiva de individuos con DM2 que empezaron su tratamiento con fármacos anti-diabéticos (ADO) entre enero de 2004 y diciembre de 2006, con un seguimiento de las prescripciones hasta abril de 2011 (7,3 años). Las prescripciones se clasificaron según los ADO, y estas se relacionaron con los valores temporales de hemoglobina glucosilada (HbA1c). Según esto, el objetivo fue evaluar el tiempo transcurrido desde la detección de «mal control» mediante HbA1c, clasificando a este según estratos: $\geq 7,0$, $\geq 7,5$ o ≥ 8 %, según cada ADO y hasta la IT. De las 81 573 personas con DM2 analizadas, en 50 476 hubo una IT con la adición de un ADO (50 476), y se produjo a los 2,9, 1,9 y 1,6 años en los puntos de corte de HbA1c de $\geq 7,0$, $\geq 7,5$ o ≥ 8 %, respectivamente. Si tomaban dos ADO (25 600 individuos), la IT se produjo a los 7,2, 7,2, o 6,9 años, respectivamente, y si, en cambio, en el tratamiento había insulina junto con ADO (5677), la IT media fue de 7,1, 6,1 o 6,0 años, respectivamente (figura 1).

Figura 1. La inercia clínica y el control glucémico



ADO: fármacos anti-diabéticos; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HbA1c: hemoglobina glucosilada.

De Khunti K et al.

Por último, en aquellos con ADO (de uno a tres), la IT para la adición de insulina excedió el máximo de seguimiento, de 7,2 años. Queda claro que al galeno le cuesta mucho modificar el tratamiento una vez detectado el mal control.

Yendo a nuestra situación más próxima, traemos a colación dos trabajos representativos de nuestro ámbito. El primero se trata de un estudio realizado en nuestro entorno entre 2008 y 2010 por López-Simarro et al.⁴, en Barcelona, sobre los datos proporcionados y registrados en un formulario específico a partir de la historia clínica de 349 DM2, seleccionados tras un proceso de aleatorización a partir de 1657 individuos con DM2. En los 320 pacientes finalmente estudiados (rango de edad 37-92), se destacó un porcentaje de IC en el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad del 86,4 %, de la presión arterial del 76,7 % y de la HbA1c del 40,6 %. Además, en estos casos se observó que la IC incurrió en mayor medida en pacientes de mayor edad.

El segundo es un estudio reciente, también llevado a cabo en Cataluña⁵, sobre una muestra aleatorizada y representativa de 52 centros de AP de Cataluña (1 126 532 habitantes, 16 % de la población) en el 2007. Se definió la IC como el fallo en la IT (incremento de dosis o cambio de antidiabético) en individuos con DM2 en que su HbA1c fuera superior al 7 %. En los 2783

individuos (edad media de $68 \pm 11,5$ años) estudiados, la IC se encontró en el 33,2 % de los pacientes y disminuyó con la complejidad del tratamiento. Se constató en el 38,8 % de aquellos con únicamente cambios en los estilos de vida, en el 40,3 % de aquellos con ADO en monoterapia, en el 34,5 % de aquellos en combinación con ADO y en el 26,1 % de aquellos con insulina en monoterapia. En los DM2 que fueron tratados con insulina a la vez que con ADO fue de un 21,4 %.

Para finalizar, dentro de las posibles causas de la IC que se apuntaron en el EASD, se encontrarían desde los dependientes del médico, como los conocimientos, las habilidades en el tratamiento mediante objetivos metabólicos o la sobrestimación del cumplimiento de las recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica, hasta la falta de confianza en la adherencia terapéutica en tratamientos más complejos de algunos pacientes. Otros factores serían dependientes de la organización, como la falta de tiempo en el contacto médico-paciente, la dificultad de cuidados compartidos en el mismo nivel (enfermería, etc.) o la mala comunicación entre la AP y la especializada, entre otros. Pero, al final, también existirían aquellos dependientes del paciente que influirían en el médico, como las preferencias, el miedo al pinchazo, a la hipoglucemia o a la ganancia ponderal, la falta de adherencia a los cambios de los estilos de vida y la falta de cumplimiento terapéutico.

La tecnología transforma la diabetes

Belén Benito Badorey

Médico de familia. ABS Raval Sud, Barcelona. redGDPS

En el siglo XXI es imposible separar medicina de tecnología. La mayor parte de la práctica clínica se sirve de los avances tecnológicos para el diagnóstico, tratamiento, seguimiento y registro de las diversas patologías.

LA PERSPECTIVA AMERICANA: EL NIH Y LOS DISPOSITIVOS EN EL CUIDADO DE LA DIABETES

David B. Sacks

Un *dispositivo médico* (DM) se define como un instrumento, aparato o implante que se usa en el diagnóstico, tratamiento y prevención de enfermedades en humanos o animales, o que se destina a modificar la estructura o función del cuerpo (figura 1).

Estos dispositivos se pueden clasificar en función de los posibles riesgos o efectos adversos contra la salud:

- **Clase I de bajo riesgo:** como depresores linguales o fonendoscopios.
- **Clase II riesgo moderado:** como bombas de insulina o glucómetros.
- **Clase III riesgo alto:** como implantes valvulares o prótesis óseas.

El Dr. Sack explicó que, en EE. UU., estos DM, sobre todo los de clase II, están regulados exclusivamente por la Food and Drugs Administration (FDA). Esta regulación afecta, entre otros, a los glucómetros y bombas de insulina. Además, los glucómetros deben cumplir requisitos de ISO y seguir las guías de la FDA y el control precomercialización 510(k). Para dar «luz verde» a un nuevo glucómetro,

Figura 1. Dispositivos médicos



este debe demostrar ser tan seguro y efectivo como otros ya comercializados.

En este país existe una red de vigilancia poscomercialización, especialmente sobre los DM de clase II y III, para notificar los efectos adversos o errores que puedan surgir. Es posible notificarlos y consultarlos a través de la web de la FDA vía internet. A su vez, la agencia informa o alerta a las compañías de los problemas detectados (<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfmaude/search.cfm>).

Se consideran efectos adversos graves aquellos que requieren la hospitalización del paciente, amenazan su vida o causan su muerte.

Entre todos los notificados en el período 2005-2009 en EE. UU., curiosamente destacan en frecuencia los efectos provocados por fallo de las bombas de insulina y de los glucómetros.

TECNOLOGÍA EN DIABETES: LA BÚSQUEDA DE LA CALIDAD

J.C. Pickup

En general, la calidad de los DM se debe definir por su seguridad, su efectividad clínica, su coste-efectividad, por estar centrados en el paciente y por ser equitativos. El Dr. Pickup explicó que los efectos secundarios han ido descendiendo en las últimas décadas, con el perfeccionamiento tecnológico de los DM.

Los efectos indeseables relacionados con las dosis múltiples de insulina (DMI) y las bombas de insulina son las hipoglucemias y la cetoacidosis. En un metaanálisis publicado en 2008, se pudo comprobar que las hipoglucemias severas se habían reducido en un 75 % desde los años 80 hasta nuestros días gracias a la mejora tecnológica.

Las modernas bombas de insulina presentan una enorme sofisticación, cuentan con varios tipos de alarmas, usan *wireless*, *software*, calculadoras de bolus, etc. Si bien esto comporta más posibilidades de errores técnicos, se tiene mucha más experiencia de uso.

Los problemas más frecuentes de las bombas de insulina son el acodamiento, el bloqueo y la fuga en catéter de insulina.

En cuanto al control de calidad precomercialización, se apunta que no existen ensayos clínicos potentes y que hay falta de transparencia, además de un pobre control poscomercialización.

Propone crear una organización independiente de control de calidad para abordar un futuro con dispositivos cada vez más sofisticados.

LA PERSPECTIVA EUROPEA: EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD DE LOS DISPOSITIVOS EN EL CUIDADO DE LA DIABETES

L. Heinemann

Desde una perspectiva europea, el Dr. Heinemann explicó que la regulación del enorme espectro de dispositivos existentes en el mercado (> 500 mil) se lleva a cabo por una Comisión en la Unión Europea (UE).

Los DM más usados para la diabetes son los glucómetros (66 %), los administradores de insulina (18 %), las bombas de insulina (14 %) y los dispositivos de monitorización continua de la glucosa (2 %) (Fuente: Espicom Business Intelligence Diabetes Landscape, Market, Technology and Intellectual Property. Mayo 2012).

Otra clasificación divide a los DM en los que son de diagnóstico *in vitro* (como los glucómetros) y los de uso clínico (como las bombas de insulina). Cada grupo tiene una regulación diferente, pero ambos pertenecen a la clase de riesgo intermedio (C o IIb) (http://ec.europa.eu/health/medical-devices/index_en.htm).

La nueva ISO 15197 (2013) sobre glucómetros es interesante, ya que insta a un aumento en la precisión de los sistemas de medida de glucosa. Los nuevos requisitos son:

- La nueva versión valida en un 99 % los resultados (antes 95 %). Es decir, acepta un 1 % de mediciones fuera del rango óptimo.
- Por debajo de 100 mg/dl, el 95 % de las lecturas tienen que estar en un rango de 15 mg/dl (antes se fijaba en 75 mg/dl).
- Por encima de 100 mg/dl, las lecturas se pueden desviar un 15 % (antes era un 20 %).
- Período de adaptación de 36 meses.

Por otro lado, se señala que no hay una evaluación sistemática poscomercialización y que, a pesar de que hay agencias reguladoras que realizan las inspecciones oportunas, todavía hay algunos productos que están fuera del control, regulación o inspección de la UE. Propone que la European Association for the Study of Diabetes (EASD) se involucre de forma proactiva en este tema, liderando los estudios de investigación.

PUNTOS CLAVE

- Los dispositivos médicos se clasifican en función de los posibles riesgos sobre la salud en categorías I, II o III.
- La nueva ISO para glucómetros exige mayor precisión en estos dispositivos.
- La FDA y una Comisión de la UE regulan los dispositivos comercializados.
- Se precisa mejorar la vigilancia poscomercialización

Diabetes e insuficiencia cardíaca: una asociación mortal

Ana M.^a Cebrián Cuenca

Médico de familia. Centro de Salud San Antón. Cartagena

¿POR QUÉ DEBEMOS TENER EN CUENTA LA INSUFICIENCIA CARDÍACA?

J.J. McMurray (Reino Unido)

1. **Porque la insuficiencia cardíaca (IC) es una de las complicaciones más frecuentes de la diabetes mellitus (DM).** En los estudios Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL), Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT) y Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints (ALTITUDE), la incidencia de IC durante el seguimiento fue de en torno al 12 %, 13 % y 5 %, respectivamente, siendo más frecuente numéricamente que el infarto agudo de miocardio, el accidente cerebrovascular o la muerte cardiovascular.
2. **Porque la IC es la complicación más incapacitante y asociada a mayor mortalidad de la DM.** La mortalidad en pacientes diabéticos que desarrollan IC aumenta de forma sustancial a juzgar por

el análisis de supervivencia de los pacientes incluidos en los estudios Losartan Intervention For Endpoint reduction (LIFE) y RENAAL. El estudio ALTITUDE mostró que, en pacientes diabéticos y con enfermedad renal crónica o nefropatía, la causa más importante de la primera hospitalización fue la IC, muy por encima de otras causas relevantes, como el infarto agudo de miocardio, el accidente cerebrovascular o la enfermedad renal avanzada. Además, dicho ingreso se acompañó de una mortalidad superior a aquellos ingresos por otra causa.

3. **Porque algunos de los tratamientos que pautamos para nuestros pacientes con DM aumentan el riesgo de IC y ninguno la disminuye.** De todos los antidiabéticos de los que disponemos, sabemos que la rosigitazona aumenta el riesgo de padecer IC (2,7 frente a 1,3 %) respecto a la metformina y las sulfonilureas, según los resultados del estudio Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes

(RECORD). En el estudio Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus (SAVOR)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 53, los pacientes tratados con saxagliptina tuvieron un mayor riesgo de ser hospitalizados por IC que aquellos tratados con placebo (3,5 frente a 2,8 %; $p < 0,05$).

MANEJO BASADO EN LA EVIDENCIA DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA EN PACIENTES DIABÉTICOS

D.K. McGuire (Estados Unidos)

La DM se considera un factor de riesgo elemental en la IC y es incluida como estadio A en la clasificación del ACC/AHA (American College of Cardiology [ACC]/American Heart Association Task Force [AHA]) (factor de riesgo sin cardiopatía estructural), junto a la hipertensión, la enfermedad vascular, la obesidad y el síndrome metabólico.

Prevenir la IC en pacientes con DM puede pasar por un control exhaustivo de la presión arterial. Así, en el estudio UK Prospective Diabetes Study (UKPDS), el tener un objetivo de presión arterial sistólica menor a 150 mmHg supuso una menor incidencia de IC respecto a un objetivo menor de 180 mmHg. Sin embargo, objetivos más bajos de presión arterial (120 respecto a 140 mmHg) no parecieron asociarse a beneficio en este sentido en el estudio Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD.) El uso de estatinas, por su parte, supuso en los estudios Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) y Treating to New Targets (TNT) una reducción numérica de la incidencia de IC durante el seguimiento de en torno a cinco años.

Por otra parte, los pacientes con DM que desarrollan IC deben ser tratados de forma óptima sin diferencias respecto a aquellos sin DM. Así, en el registro estadounidense Get With The Guidelines- Heart Failure (GWTG-HF), con 134 000 pacientes ingresados por IC, el uso de terapias basadas en la evidencia fue totalmente similar en los pacientes con (un 41 %) y sin DM. Cuanto mayor es el riesgo de los pacientes con IC, como es el caso de aquellos con diagnóstico previo de DM, mayor es el beneficio que nos puede aportar la terapia agresiva (betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores del receptor de la angiotensina, antialdosterónicos). Sin embargo, esta terapia en el diabético supone un reto especialmente en pacientes con insuficiencia renal crónica, hiperkaliemia y polimedicados. Esta consideración puede ser de especial interés respecto al uso de los antagonistas de la aldosterona.

MANEJO DE LA GLUCEMIA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA: ¿QUÉ TERAPIAS SON SEGURAS?

M. Fisher (Reino Unido)

El posicionamiento de la ADA-EASD (American Diabetes Association [ADA]-European Association for the Study of Diabetes [EASD]) afirma que, en la IC, la metformina se puede usar salvo que sea severa o inestable, que hay que evitar las tiazolidindionas y que no se sabe los efectos de las terapias basadas en el efecto incretina.

El metaanálisis de Catagno et al.¹ mostró que el control intensivo de la glucemia no se asoció a beneficio respecto a la terapia estándar en reducir la IC.

En pacientes con IC y DM, solo existen cuatro ensayos clínicos publicados que evalúen el uso de sulfonilureas (uno) o glitazonas (tres). No existen ensayos para el resto de fármacos, incluida la insulina. Ver tabla 1.

Tabla 1. ¿Qué terapias son seguras en la insuficiencia cardíaca?

Oral	Seguridad	Inyectado	Seguridad
Metformina	Probablemente sí	Análogos de GLP-1	¿?
Sulfonilureas	¿?	Insulina	¿?
Glitazonas	No		
Inhibidores de DPP4	Posiblemente no		
Inhibidores de SGLT2*	¿?		

DPP4: dipeptidyl peptidase-4; GLP-1: glucagon like peptide-1; SGLT2: sodium-glucose transport proteins type 2.

* Inhibidores del cotransportador renal de sodio-glucosa SGLT2.

PUNTOS CLAVE

- La IC es una de las complicaciones cardiovasculares más comunes de la DM. Es la complicación más incapacitante y más mortal.
- Algunos de los tratamientos que pautamos para nuestros pacientes con DM con el objetivo del control glucémico aumentan el riesgo de IC y ninguno la disminuye.
- Los médicos que tratamos la DM debemos tener siempre presente el riesgo de IC y evaluarla sistemáticamente en los ensayos clínicos. Se necesitan más estudios en pacientes con DM e IC para determinar la seguridad individual de los tratamientos.

¿Debemos preocuparnos ante un aumento de los triglicéridos?

José Luis Torres Baile

Médico de familia. Centro de Salud Rodríguez Paterna. Logroño

Durante el pasado Congreso Anual de la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes, el Dr. David Preiss, de la Fundación para la Investigación Cardiovascular de la Universidad de Glasgow, repasó las controversias existentes entre el aumento de los triglicéridos (TG) y su relación con el riesgo de complicaciones macrovasculares y microvasculares, así como con el aumento del riesgo de pancreatitis.

Ante un paciente con diabetes mellitus tipo 2 e hipertrigliceremia, existe un consenso para la modificación de los estilos de vida basado en: pérdida de peso, ejercicio, dieta mediterránea o dieta baja en carbohidratos y disminución de la ingesta de alcohol. Si con ello no es suficiente, el siguiente paso es el tratamiento farmacológico con fibratos, niacina, omega-3 o estatinas. ¿Pero conseguimos con la medicación reducir las complicaciones micro y macrovasculares? ¿Y el riesgo de pancreatitis?

Los desafíos en el estudio de los TG son múltiples y la información disponible puede estar sesgada por varios motivos: hay una alta variabilidad intraindividual, no es lo mismo el estudio de los TG en ayunas o en una toma al azar a lo largo del día, la relación entre los TG y otras lipoproteínas (como el colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad [c-HDL] o las partículas de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad [c-LDL]), las implicaciones de la genética (todas las personas con hipertrigliceremia no tienen un aumento del riesgo cardiovascular), etc.

Ante un paciente diabético con TG altos, la pregunta a responder es: ¿cuándo tiene relevancia clínica?

El Dr. Preiss intentó contestar a este interrogante evaluando cuatro puntos: las guías de práctica clínica, la repercusión del aumento de TG en el riesgo de complicaciones cardiovasculares y microvasculares y, por último, la relación entre la hipertrigliceremia y la pancreatitis.

1) Guías de práctica clínica. Hizo referencia a las guías del National Institute for Health and Care Excellence (NICE), del National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III), de la Sociedad Europea de Endocrinología, de la Sociedad Americana de Cardiología y de la Sociedad Europea de Cardiología, mostrando los diferentes cortes a la hora de definir la hipertrigliceremia

franca y, en consecuencia, la instauración de tratamiento farmacológico.

2) Enfermedad cardiovascular. Repasó diversos estudios. El metaanálisis¹ de Sarwar et al., The Emerging Risk Factors Collaboration, realizado con 302 430 pacientes y ajustado por los factores de riesgo clásicos, c-HDL y no c-HDL, concluyó que, para evaluar el riesgo cardiovascular, los TG no aportan información adicional a la ofrecida por el colesterol total, el c-HDL o las apolipoproteínas. Diversos estudios en los que se utilizaron niacina u omega-3 no aportaron beneficios relevantes a nivel cardiovascular, y tampoco los resultados de los subgrupos analizados de los estudios The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes² (FIELD) y Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes³ (ACCORD)-Lipid Trial en los que se utilizaron fibratos.

3) Enfermedad microvascular. El aumento de TG se ha asociado con un aumento de la incidencia de la enfermedad microvascular. El estudio FIELD⁴ demostró una reducción de la necesidad de laserterapia en retinopatía diabética en los pacientes diabéticos tratados con fenofibrato, aunque, según comentan los autores, el mecanismo de este efecto no parece estar relacionado con la concentración de lípidos. En el estudio ACCORD-Eye⁵, los pacientes tratados con estatina más fenofibrato redujeron la progresión de la retinopatía diabética.

Estos resultados podrían deberse a un efecto local, más que sistémico. En modelos de ratas con diabetes tipo I, se ha visto que la administración oral de fenofibrato disminuye la permeabilidad y la inflamación a nivel vascular, y que la inyección de fenofibrato en el humor vítreo disminuye las fugas vasculares y la inflamación vascular y reduce la isquemia inducida por la neovascularización.

4) Pancreatitis. Algunos expertos en lípidos argumentan que la hipertrigliceremia es la tercera causa de pancreatitis y que con una cifra en sangre de TG de aproximadamente 5 mmol/l debería pautarse tratamiento, además de con cambios en el estilo de vida, con fibratos, niacina y ácidos grasos poliinsaturados o con estatinas. Pero hay una serie de objeciones a estas recomendaciones: no hay ensayos clínicos relevantes que demuestren una relación clara entre elevación de TG y pancreatitis.

Un estudio observacional, realizado por Murphy et al.⁶, concluye que hay un aumento del 4 % en el riesgo de pancreatitis por cada 1,1 mmol/l de aumento de TG en sangre.

En el estudio FIELD, hubo más casos de pancreatitis en el grupo tratado con fenofibrato que con placebo (40 casos frente a 23 casos ($p = 0,03$)). Un metaanálisis⁷ que investigó la asociación entre el tratamiento con estatinas o con fibratos y la incidencia de pancreatitis llegó a la conclusión de que las estatinas se asociaban a menor riesgo de pancreatitis en pacientes con niveles de TG normales o moderadamente elevados. No se demostró una asociación estadísticamente significativa, aunque sí una tendencia, entre el tratamiento con fibratos y el riesgo de pancreatitis.

CONCLUSIÓN

El ponente presenta las alternativas terapéuticas en dos casos clínicos en pacientes con diabetes tipo 2. En el primer caso, los análisis en ayunas muestran un colesterol total de 193 mg/dl, c-HDL de 35 mg/dl y TG de 700 mg/dl, por lo que se recomienda tratamiento con cambios en el estilo de vida y posteriormente, si no hay mejoría, añadir estatinas.

El segundo caso clínico presenta a un paciente con unas cifras de colesterol superiores a 300 mg/dl y de TG mayores de 1000 mg/dl, al que se le recomienda tratamiento con estatinas y fibratos.

Los estudios SAVOR y EXAMINE: seguridad cardiovascular de los IDPP4

Manel Mata Cases

Médico de familia. CAP La Mina, Barcelona. Miembro de la RedGDPS

RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS SAVOR Y EXAMINE

Los resultados de los estudios Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus–Thrombolysis in Myocardial Infarction 53 (SAVOR–TIMI 53) y Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care (EXAMINE) fueron presentados en el Simposio del Congreso de la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) de Barcelona por los Dres. Itamar Raz y Simon Heller, respectivamente, junto a un experto independiente, el Dr. Naveed Sattar, que revisó de manera crítica los datos de ambos estudios. Estos estudios ya habían sido publicados simultáneamente en el NEJM del mismo mes de septiembre^{1,2}, y en el simposio se presentaron nuevos datos en diferentes subgrupos de pacientes y los relacionados con insuficiencia cardíaca e hipoglucemia.

En el estudio SAVOR¹, se asignaron aleatoriamente 16 492 personas con diabetes mellitus tipo 2 y antecedentes de enfermedad cardiovascular (78 %) o de alto riesgo cardiovascular a recibir saxagliptina o placebo. Con una mediana de seguimiento de 2,1 años, la variable del objetivo primario fue similar en ambos grupos (HR 1,00; IC 95 % 0,89 a 1,12). Las tasas de pancreatitis aguda y crónica fueron similares en ambos grupos. En el grupo de saxagliptina hubo un incremento de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (HR 1,27; IC 95 % 1,07–1,51; $p = 0,007$) y de hipoglucemia (15,3 %

frente a 13,4 %; $p < 0,001$), que fue mayor en los pacientes tratados con sulfonilureas (HR 1,68) y especialmente en los que tenían una hemoglobina glucosilada (HbA1c) basal < 7 % (HR 2,24 con sulfonilurea y 1,99 con insulina), sin diferencias en las hospitalizaciones por hipoglucemia.

En el estudio EXAMINE², se incluyeron 5380 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que habían presentado un infarto agudo de miocardio o angina inestable que requirió hospitalización entre 15 y 90 días antes de recibir alogliptina o placebo. Con una mediana de seguimiento de 18 meses, no hubo diferencias significativas en el objetivo primario (HR 0,96; IC 95 % 0,92–1,16). En el grupo de pacientes tratado con alogliptina, se alcanzaron valores de HbA1c menores (diferencia 0,36 %; $p < 0,001$). No hubo diferencias significativas en las tasas de hipoglucemia, cáncer, pancreatitis, inicio de diálisis e insuficiencia cardíaca.

Comentario

Los resultados de no inferioridad en cuanto a eventos cardiovasculares cumplen el objetivo principal de ambos estudios, pero contradicen los resultados de diversos metaanálisis que habían encontrado una disminución de eventos cardiovasculares con los iDPP-4³.

Tanto los investigadores como el comentarista independiente, el Dr. Sattar, trataron de explicar la falta de beneficio

cardiovascular atribuyéndolo a la corta exposición al fármaco, pero también a las pequeñas diferencias de HbA1c entre ambos grupos, ya que se permitía añadir otros fármacos antihiperglucemiantes, cosa que ocurrió más frecuentemente en el grupo control. Finalmente, los pacientes recibían tratamiento intensivo para otros factores de riesgo cardiovascular (antihipertensivos, estatinas, antiagregantes), lo que pudo reducir los potenciales beneficios del tratamiento antihiperglucemiante, tal como ha sucedido en otros grandes estudios⁴.

En cuanto a la seguridad, se observó una mayor incidencia de hospitalización por insuficiencia cardíaca en el grupo de saxagliptina del estudio SAVOR sin que aumentara la mortalidad. Los investigadores plantearon que este resultado pudo ser debido al azar, ya que no se conoce ningún mecanismo por el que la inhibición de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4) sea lesiva sobre el corazón⁵. El Dr. Sattar presentó un metaanálisis conjunto de ambos estudios confirmando la significación (HR 1,24; IC 95 % 1,07-1,45). Se necesitan estudios específicamente diseñados para confirmar o no la relación de la insuficiencia cardíaca con el tratamiento con inhibidores de la DPP4.

En cuanto a la hipoglucemia, en el estudio SAVOR la saxagliptina aumentó el riesgo en los pacientes con HbA1c < 7 % tratados con sulfonilureas o insulina, resultado que era esperable.

CONCLUSIONES

Con los resultados observados en ambos estudios, podemos decir que estos son seguros en pacientes de alto riesgo cardiovascular. Estamos a la espera de los resultados de otros dos grandes estudios de seguridad de los iDPP-4 (estudios Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin [TECOS] con sitagliptina y Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin Versus Glimpiride in Patients With Type 2 Diabetes [CAROLINA] con linagliptina) (tabla 1), que pueden confirmar o no estos resultados. Respecto a otros efectos adversos, aparte del riesgo de hipoglucemia en combinación con sulfonilureas o insulina y el aumento de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, no se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de páncreas o pancreatitis aguda o crónica, que actualmente son motivo de polémica⁵.

PUNTOS CLAVE

1. La alogliptina y la sitagliptina han mostrado seguridad cardiovascular, aunque no se han confirmado los beneficios que habían sugerido diferentes metaanálisis.
2. Se ha detectado un incremento de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, pero no de la mortalidad, que debe ser evaluado ulteriormente.
3. No se ha manifestado aumento del riesgo de cáncer de páncreas o pancreatitis.

Tabla 1. Ensayos clínicos sobre seguridad cardiovascular de los inhibidores de la DPP4

Ensayo	Pacientes	Comparador	Resultados	
ALOGLIPTINA	EXAMINE ¹	5380	Placebo	HR 0,96
SAXAGLIPTINA	SAVOR-TIMI 53 ²	16 492	Placebo	HR 1,0
SITAGLIPTINA	TECOS	14 000	Placebo	Diciembre 2014
LINAGLIPTINA	CAROLINA	6000	Glimpirida	Septiembre 2018

¹ White WB, et al. N Engl J Med 2013;369:1327-35. ² Scirica BM, et al. N Engl J Med 2013;369:1317-26.

UKPDS: Barcelona, 15 años después. DCCT/EDIC: 30 años de progreso y contribuciones

Francisco Javier Sangrós González

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

El Congreso de la European Association for the Study of Diabetes (EASD) 2013-Barcelona nos ofreció una sesión sobre el **United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS): Barcelona, 15 años después**, y otra sobre el

Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC): 30 años de progreso y contribuciones. A continuación resumiremos los puntos más importantes que allí se trataron.

IMPACTO GLOBAL DEL UKPDS

Dr. Mathews

El Dr. Mathews nos describió los hallazgos más significativos del UKPDS:

- La importancia del UKPDS, equiparable a los estudios 4S o al British Doctor’s Smoking Study, se demuestra con el número de publicaciones (un total de 82) y sobre todo por las 32000 citaciones académicas. Solo el UKPDS 33 tiene más de 10000¹.
- Control glucémico: el descenso del 0,9 % de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) consiguió disminuir el 25 % las complicaciones microvasculares y el 33 % la albuminuria a 12 años.
- El control intensivo de la presión arterial redujo el 24 % cualquier evento relacionado con la diabetes², y el control combinado de la HbA1c y la presión arterial mejoró de forma importante los resultados finales.
- El UKPDS nos ha llevado a cambiar la terminología: desde el fallo de los hipoglucemiantes orales a el concepto: fallo de la célula beta.
- Gracias a este estudio, tenemos más clara la forma de tratar a los pacientes: dieta y ejercicio primero; a continuación, un antidiabético oral que debe ser la metformina (MET), y posteriormente «añadir algo más».
- Fue el primer gran estudio que valoró la importancia de las hipoglucemias.
- Demostró la influencia, a largo plazo, de un control intensivo precoz de la diabetes mellitus: el efecto legado.

Según sus autores, gracias al UKPDS sabemos que podemos reducir la morbilidad, prolongar vidas y prevenir la ceguera y el fallo renal.

ESTUDIO: SULFONILUREAS + METFORMINA

Dr. Holmann

Con la idea inicial de que, al añadir un fármaco a las sulfonilureas (SU), mejorarían los resultados que nos proporcionaban las SU solas, se realizó un subestudio en el que se comparó la combinación de SU y MET frente a SU solas.

La gran sorpresa fue que el tratamiento combinado incrementó las muertes relacionadas con diabetes (RR 1,96 [1,02-3,75]; p = 0,0039) y la mortalidad total (RR 1,60; p = 0,041). También se objetivó un aumento no significativo de muerte por accidente cerebrovascular (RR 1,21; p = 0,61).

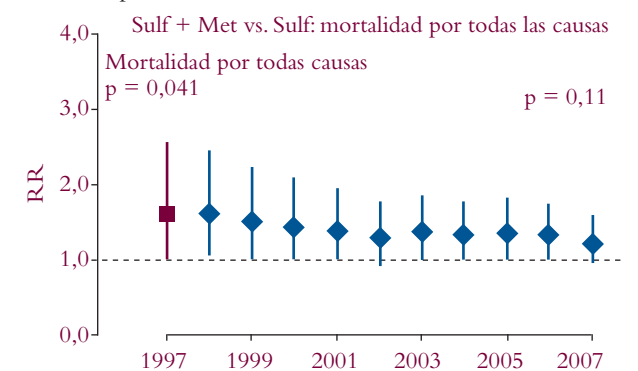
El seguimiento de las cohortes hasta el año 2007 (figuras 1 y 2) demostró que las diferencias encontradas al principio del estudio se habían reducido y ya no tenían significación estadística.

Figura 1. Resultados de la monitorización posensayo del subestudio

	Pacientes con eventos clínicos finales		Riesgo absoluto: eventos X mil pacientes/año		Log-rank P	RR SULF + MET grupo (IC 95 %)
	SULF (n = 269)	SULF + MET (n = 268)	SULF	SULF + MET		
Eventos relacionados con diabetes	165	144	69,5	63,3	0,42	0,91 (0,73, 1,14)
Muertes relacionadas con diabetes	57	60	17,0	19,6	0,38	1,18 (0,82, 1,69)
Muertes por todas causas	107	119	31,5	38,1	0,11	1,24 (0,95, 1,60)
Infarto de miocardio	65	66	21,1	23,0	0,62	1,09 (0,77, 1,54)
Accidente cerebrovascular	29	23	9,1	7,8	0,59	0,86 (0,50, 1,48)
Enfermedad vascular periférica	8	7	2,4	2,3	0,99	0,99 (0,36, 2,74)
Microvascular	57	38	19,2	13,6	0,11	0,72 (0,48, 1,08)

Unpublisher data.

Figura 2. Sulfonilureas + metformina frente a sulfonilureas: mortalidad por todas las causas



Finalmente, el Dr. Holmann citó dos nuevos estudios: el Glycemia Reduction Approches in Diabetes: a Comparative Effectiveness Study (GRADE), un estudio de 6000 pacientes que compara la efectividad de glicempirida, sitagliptina, liraglutide e insulina garglina, y el Glucose Lowering in Non-diabetic Hyperglycaemia Trial (GLINT), un trabajo a 10 años de prevención cardiovascular en prediabéticos de alto riesgo cardiovascular.

DCCT: 30 AÑOS DE PROGRESO Y CONTRIBUCIONES

Dr. Zinman, Dr. Tamborlane, Dr. Orchard y Dr. Lorenzi

La hipótesis de trabajo del estudio DCCT fue que la normalización de la glucemia con tratamiento prevendría o retrasaría

las complicaciones de la diabetes tipo 1. Los resultados clínicos y científicos más importantes del DDCT fueron los siguientes:

1. Demostró el beneficio de la terapia intensiva en las complicaciones tempranas microvasculares y neurológicas³.
2. Estableció la asociación y primacía de la glucemia y las complicaciones.
3. Identificó los riesgos (hipoglucemias/ganancia de peso) y los costes, y los contrastó con los beneficios.
4. Certificó la no existencia de efectos adversos de la terapia intensiva respecto a la calidad de vida y la función cognitiva.
5. Del DDCT se realizaron 75 publicaciones y unos 150 abstracts.
6. La terapia intensiva se convirtió en el cuidado estándar para las personas con diabetes de tipo 1. Los seguros médicos tuvieron que asumir el coste de este tratamiento.
7. Los niveles de HbA1c comenzaron a disminuir.

La prolongación del DCCT, el estudio EDIC, demostró el efecto de la terapia intensiva y su durabilidad, y acuñó el término «memoria metabólica». Los beneficios de la terapia intensiva a largo plazo alcanzaron las complicaciones más avanzadas, los eventos cardiovasculares y la arteriosclerosis.

El efecto de la terapia intensiva sobre la retinopatía supuso una reducción del 70 % a los 4 años, del 56 % a los 10 años y del 46 % a los 18 años. La retinopatía severa disminuyó el 47 %. Los efectos beneficiosos se extendieron a otras complicaciones microvasculares, como la neuropatía y la nefropatía.

Tras 11 años de seguimiento, los pacientes habían disminuido la enfermedad cardiovascular⁴ (infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular o muerte cardiovascular) un 57 % (IC 95 % 12-79; $p = 0,018$).

Dogmas en diabetes. La albuminuria como objetivo alternativo de enfermedad cardiorrenal en diabetes

José Luis Palancar de la Torre

Medico de familia. Centro de Salud Gandhi. EAP Castillo de Ucles. Madrid

En los recientes congresos de la American Diabetes Association (ADA) en junio y de la European Association for the Study of Diabetes (EASD) en septiembre de 2013, uno de los temas de controversia ha versado sobre lo que nos indica la microalbuminuria persistente en pacientes con diabetes. El profesor Dick de Zeeuw, a favor de considerar la microalbuminuria como un objetivo alternativo en el tratamiento del paciente con diabetes, ha debatido con los profesores Michael Mauer (en el congreso de la ADA) y Giancarlo Viberti (en el congreso de la EASD), partidarios de considerar la microalbuminuria como un factor de comorbilidad en estos pacientes pero sin evidencias suficientes para considerarlo como objetivo terapéutico.

La relación entre microalbuminuria y enfermedad renal y cardiovascular está bien establecida. Múltiples estudios han confirmado el significado de la albuminuria en el pronóstico a largo plazo del daño renal^{1,2}. Los datos de estudios prospectivos han demostrado que los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 progresan desde la micro a la macroalbuminuria y a la enfermedad renal terminal, de forma similar a estudios previos en pacientes con diabetes tipo 1. El estudio RENAAL³ (Reduction in Endpoints in Non-insulin dependant diabetes mellitus with Angiotensin II Antagonist Losartan) mostró que la albuminuria es el predictor más crítico para la enfer-

medad renal terminal. Datos similares se observaron en el estudio IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial)⁴.

Tras el descubrimiento del incremento de la albuminuria como marcador de riesgo renal, pronto quedó claro que su incremento predecía también la enfermedad cardiovascular. En los pacientes con y sin diabetes que participaron en el estudio HOPE⁵ (Heart Outcomes Prevention Evaluation), la presencia de microalbuminuria se asoció de forma independiente con un incremento del riesgo cardiovascular y de la mortalidad. Aunque la microalbuminuria es un biomarcador predictor de enfermedad renal y eventos cardiovasculares, para tener relevancia en la práctica clínica sería necesario demostrar que el tratamiento a corto plazo que llevara a una reducción en la microalbuminuria se asociase con protección renal y cardiovascular a largo plazo.

Varios estudios han encontrado que la reducción de la albuminuria por inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) se asocia con la protección renal y también con la protección cardiovascular. Así, el análisis *post hoc* de los sujetos con diabetes del estudio LIFE⁶ (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) mostró que, cuanto más se reducía la albuminuria, el pronóstico cardiovascular a largo plazo era mejor. Algo similar se observó en el segui-

miento del estudio ADVANCE⁷ (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation), de manera independiente del nivel de presión arterial sistólica, y también fue comparable con las reducciones en el riesgo cardiovascular obtenidas en el estudio RENAAL al reducir a la mitad la albuminuria.

Un interesante aunque pequeño estudio en pacientes normotensos con diabetes tipo 2 y microalbuminuria mostró que la reducción sostenida en la albuminuria, sin cambios o incluso con incrementos en la presión, reflejaban reducciones en el riesgo de complicaciones cardiovasculares⁸. Este estudio proporcionó evidencias de que la albuminuria podía ser contemplada como un objetivo de tratamiento independiente para la protección renal y cardiovascular.

Aunque el bloqueo del SRAA es claramente beneficioso en la reducción de albuminuria y en el retraso de la progresión de la enfermedad renal y cardiovascular, la dosis óptima de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o de antagonistas de los receptores de la angiotensina II para alcanzar la reducción necesaria de la albuminuria no está establecida. Aunque varios estudios han mostrado que el uso de dosis altas, más allá de las dosis máximas recomendadas para la reducción de la

presión arterial, alcanzan mayores reducciones de albuminuria^{9,10}, se requieren estudios a largo plazo para establecer su eficacia y seguridad.

CONCLUSIONES

- La albuminuria constituye una herramienta para la estratificación y la evaluación de la progresión del daño orgánico respecto al riñón y el sistema cardiovascular, independiente de otros marcadores de riesgo tanto en estadios iniciales como avanzados de la diabetes.
- Las investigaciones sugieren que la microalbuminuria no es un problema renal solo, sino fundamentalmente un problema más general del sistema vascular en el paciente con diabetes. Por ello, debería prestarse más atención a su monitorización y control.
- El tratamiento con agentes que bloquean el SRAA alcanza reducciones de la albuminuria que muestran reducción en la progresión de la enfermedad renal y cardiovascular.
- No se ha podido establecer la eficacia y seguridad a largo plazo del tratamiento para lograr reducciones de la albuminuria con bloqueadores del SRAA en las complicaciones renales y cardiovasculares.

Nuevas insulinas basales: ¿mejor las de acción más prolongada?

Lourdes Carrillo Fernández

Médico de familia. Centro de Salud de La Victoria de Acentejo (Santa Cruz de Tenerife)

En este debate sobre si las nuevas insulinas de acción prolongada son mejores, el Dr. L. Meneghini se mostró a favor y comenzó destacando la importancia y los límites de la terapia con insulina. La insulina ha supuesto un hito inigualable en el tratamiento de la diabetes, como se pone de manifiesto cuando se analiza la expectativa de vida antes y después de su descubrimiento. Además, una intervención intensiva en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) consigue una disminución del riesgo de complicaciones microvasculares (retinopatía y nefropatía), demostrada comparando datos del Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) con el riesgo histórico: la prevalencia de retinopatía descendió de un 53 % a un 21 % y la de nefropatía de un 35 % a un 9 %. El control glucémico precoz, tras el diagnóstico, tiene un impacto positivo en las complicaciones vasculares (también macrovasculares) a largo plazo; y esto se ha demostrado para DM1, con el DCCT/EDIC, y en pacientes

con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) con el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), ambos con un análisis de seguimiento, años después de finalizada la intervención.

En cuanto a las limitaciones, sin ninguna duda, la más importante es la hipoglucemia. La insulina es el segundo fármaco más comúnmente asociado a la hospitalización urgente por efectos secundarios, mientras que los antidiabéticos orales ocupan el cuarto lugar (Budnitz, 2011). El 95 % de todas las hospitalizaciones urgentes en endocrinología en pacientes mayores de 65 años están producidas por hipoglucemia. La hipoglucemia severa es más frecuente en los pacientes con DM1 con más de 15 años de evolución, pero entre los pacientes con DM1 y DM2 de más de 5 años de evolución la frecuencia prácticamente se iguala. Por último, en pacientes mayores con DM2 y bien controlados, la hipoglucemia es más frecuente durante el período nocturno: de 10 p. m. a 6 a. m.

Los objetivos de la utilización de la insulina basal son: conseguir igualar la producción hepática de glucosa, mantener la glucosa plasmática estable en ayunas y entre las comidas, y prevenir la cetoacidosis en DM1.

El perfil de las insulinas basales ha variado desde la Neutral Protamine Hagedon (NPH), y los análogos basales se ajustan más a las características ideales de una insulina basal:

- Duración de la acción prolongada: 24 h o más.
- Perfil farmacodinámico plano, con mínimo o ningún efecto pico.
- Reducida variabilidad día a día, con una respuesta predecible de la glucosa sanguínea.

Los dos últimos puntos reducen el riesgo de hipoglucemia nocturna, y tanto glargina como detemir han demostrado producir menos hipoglucemias nocturnas comparadas con NPH.

Una de las características de los nuevos análogos basales de insulina es su gran tamaño molecular, que retarda la absorción de la insulina y reduce su aclaramiento, lo que se traduce en una prolongación de la acción. A similar concentración sérica, la insulina degludec tiene una vida media más larga que glargina (25,4 h frente a 12,5 h). LY2605541 (*pegylated insulin lispro*), un nuevo análogo de insulina basal de mayor tamaño molecular, asegura una acción más prolongada y un perfil más plano que glargina. La eficacia de degludec es similar a glargina a los dos años de tratamiento, tanto en pacientes con DM1 como con DM2, mientras que la hipoglucemia total, especialmente la nocturna, es menor.

Con relación a la hipoglucemia tras hacer ejercicio, la suplementación con hidratos de carbono parece más efectiva que la reducción de la dosis de insulina para prevenir la hipoglucemia inducida por el ejercicio.

Por último, recientemente se ha podido demostrar la eficacia y seguridad de degludec administrada en dosis flexible frente a glargina (L. Meneghini, 2013).

Como conclusión, los nuevos análogos de acción prolongada han demostrado tener un efecto biológico consistente en un período de 24 horas, sin aumentar en general el riesgo de hipoglucemias, aunque disminuyendo las hipoglucemias nocturnas. Consiguen una estabilidad en 3-4 días, lo que garantiza la seguridad del ajuste de dosis semanal.

El Dr. Home se posicionó en contra y planteó una nueva pregunta: ¿Las nuevas insulinas basales son la única posibilidad de una acción prolongada? La respuesta sería afirmativa si se pensase solo en su acción prolongada, útil para el tratamiento ambulatorio, pero lo cierto es que otras importantes propiedades condicionan una respuesta negativa: la variabilidad de la absorción subcutánea, la biodisponibilidad o posibles cambios en

los requerimientos diarios que impiden el ajuste de dosis; además, las inyecciones semanales de insulina podrían ser peligrosas. Pensando únicamente que alguna de estas premisas es cierta, no se puede estar a favor de las insulinas de acción prolongada.

La variabilidad de la absorción subcutánea fue responsable de lo que sucedió con la insulina zinc protamina, comercializada en los años 30, con una duración de acción de unas 36 horas y que fue rápidamente desplazada por la NPH (1948) y la insulina lenta (1951) por problemas derivados de su absorción errática y por frecuentes hipoglucemias, y esto en una época anterior a los ensayos clínicos aleatorizados.

¿Queremos regresar a la insulina zinc protamina? Votemos entonces a favor de las nuevas insulinas basales de acción prolongada.

El problema de la biodisponibilidad se refleja en lo ocurrido con la insulina bovina ultralenta, con una duración de acción de en torno a las 36 horas y popularizada por el grupo de Oxford en los años 70. Su principal problema fueron las altas dosis requeridas para conseguir el control glucémico (baja biodisponibilidad), lo que se traduce en una difícil titulación y manejo. Acabó siendo sustituida por la insulina humana ultralenta, ambas sin posibilidad de usar en formato bolígrafo.

¿Queremos regresar a la insulina bovina ultralenta? Vote-mos entonces a favor de las nuevas insulinas basales de acción prolongada.

Expuso algunos datos sobre la variabilidad intraindividual en la DM1 y la posibilidad de aumento de requerimientos en caso de ejercicio, y destacó algunas de las características metabólicas relacionadas con la afinidad al receptor de los análogos rápidos lispro y aspart.

Por último, lanza preguntas sobre la comodidad de una insulina de administración semanal:

- ¿Qué sucedería si el paciente decidiera disfrutar de un fin de semana energético?
- ¿Y si se pone enfermo y deja de comer?
- ¿Y si por accidente se pone dos veces la inyección?
- ¿Y si el paciente cambia de dieta intencionadamente?
- ¿Y si tomara alguna medicación que aumentara la sensibilidad a la insulina?

¿No nos ponemos nerviosos ante todas estas posibilidades? ¿Debemos quedarnos tranquilos y asumir que es seguro ajustar la dosis de insulina semanalmente?

Como conclusión, debemos votar a favor de que las nuevas insulinas de acción prolongada son mejores si pensamos que:

- La insulina zinc protamina o la insulina bovina ultralenta merecen regresar.

- La dosis diaria conseguida es siempre la adecuada.
- La variabilidad en la absorción de la insulina no es un problema.
- La inyección de insulina una vez por semana es completamente segura.
- Las propiedades metabólicas de la insulina no importan.

Fenotipos fisiopatológicos en diabetes tipo 2

Javier Díez Espino

Médico de familia. EAP de Tafalla (Navarra). Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea

¿Es este el tratamiento más apropiado para mi paciente? Esta es la pregunta fundamental que se plantea cualquier clínico ante la necesidad de prescribir un tratamiento farmacológico para la diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

FENOTIPOS EN DIABETES TIPO 2 BASADOS EN UN ESTUDIO NACIONAL

H. Beck-Nielsen (Dinamarca)

¿Tiene este paciente una DM2 verdadera? Habitualmente, consideramos el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 si el paciente es joven y tiene tendencia a la cetosis, y DM2 si es mayor y obeso. Pero la DM2 no es un grupo homogéneo. Así, el autor considera la presencia de casos con anticuerpos antiglutamato decarboxilasa (anti-GAD) positivos (diabetes latente autoinmune del adulto [LADA]), diabetes secundarias (tras pancreatitis o resecciones pancreáticas), diabetes por tratamiento con corticosteroides, tipos raros y la DM2 genuina.

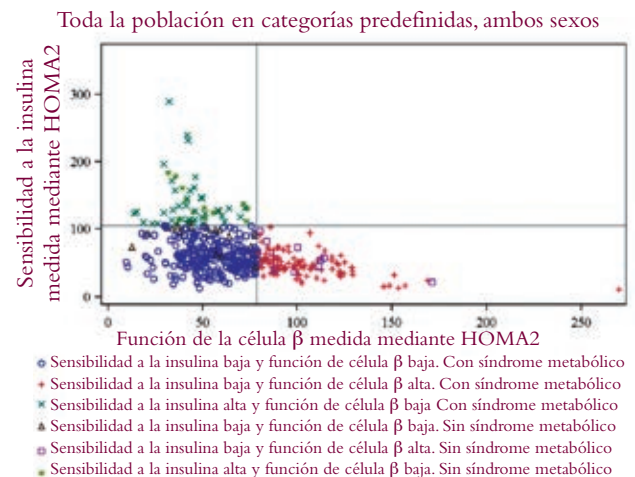
De los 1048 participantes del estudio DD2 (Danish National Type 2 Diabetes Cohorte), que se realiza en Dinamarca¹, el 82,7 % eran DM2 genuinas, el 5,8 % esteroideas, el 3,9 % secundarias, el 3 % tenían anti-GAD positivos y un 0,6 % eran tipos raros de DM2. Con base en la sensibilidad a la insulina, medida mediante HOMA2-S, y en la función de la célula β, medida mediante HOMA2-β, podríamos definir a diabéticos en insulínopénicos aunque con sensibilidad a la insulina normal o elevada, en pacientes con hiperinsulinismo y resistencia elevada, y en pacientes insulínopénicos con resistencia elevada (diabéticos genuinos). Los pacientes con hiperinsulinismo presentaron una mayor frecuencia de enfermedades cardiovasculares (infarto de miocardio, enfermedad cerebrovascular y fallo cardíaco), el 25,1 %, que los insulínopénicos, que las sufrieron en un 13 %. Es evidente que, con estas diferentes características, los pacientes tendrán unas necesidades de tratamiento distintas.

Concluye que la DM2 es una enfermedad heterogénea, que existen diversas causas de hiperglucemia que se deben tener en cuenta a la hora de realizar el diagnóstico clínico (diabetes secundaria, por corticoides y LADA) y que los DM2 pueden ser divididos en tres tipos basándose en los fenotipos (figura 1²):

- **DM2 clásica:** con resistencia a la insulina y una reducción relativa de la secreción de insulina.
- **DM2 insulínopénica:** con una sensibilidad a la insulina normal o aumentada, pero con una deficiencia absoluta de la célula β.
- **DM2 hiperinsulinémica:** con resistencia insulínica severa y un incremento de la función de la célula β.

Finalmente, con base en a lo anteriormente comentado, el ponente propone la determinación de los anticuerpos anti-GAD y el péptido C en ayunas de manera sistemática, con el fin de tipificar el tipo de DM2 de cada paciente.

Figura 1. Estudio DD2 (Danish National Type 2 Diabetes Cohorte)



TRATAMIENTO DE LA DIABETES TIPO 2 BASADO EN EL CONOCIMIENTO DE LA FISIOPATOLOGÍA

S. del Prato (Italia)

El Dr. del Prato inició su exposición criticando los algoritmos de tratamiento actuales que únicamente escalonan el uso de los fármacos, sin atenderse a consideraciones fisiopatológicas. Hace años solo se consideraba el papel de la resistencia a la insulina y el deterioro de la célula β , pero hoy en día sabemos que hay otros muchos implicados, como el hígado, el músculo, el sistema nervioso, el riñón, el tejido graso, las incretinas, el glucagón, etc. De tal manera, a cada defecto sería razonable dirigir un determinado tratamiento. Así, si el problema se encuentra a nivel hepático, emplear metformina; si es en músculo o grasa, las tiazolidinedionas, y si el defecto se encuentra en la secreción de incretinas o glucagón, los incretinimiméticos, análogos de *glucagon-like peptide-1* o inhibidores de dipeptidil peptidasa 4. Por otra parte, no todas las razas responden de la misma manera a los tratamientos.

Citó como un modelo de abordaje fisiopatológico el propuesto por el Dr. DeFronzo³, que de entrada propugna un tratamiento triple y precoz basado en pioglitazona (resistencia periférica), exenatide dos veces al día (secreción de insulina) y metformina (hígado) frente a la terapia escalonada clásica: 1.º metformina, 2.º sulfonilurea y 3.º insulina glargina, cuyos primeros datos se expusieron en el congreso. En este estudio, de pequeño tamaño y todavía en marcha, tras dos años de seguimiento el nivel de hemoglobina glucosilada $< 7\%$ era del 46 % en la primera terapia y del 22 % en la segunda, con menos aumento de peso e hipoglucemias. Pero, en nuestra opinión, con un coste considerable que debería ser valorado en función de los beneficios reales y en función de las complicaciones evitadas, la mortalidad y la calidad de vida, antes de considerar su aplicación en la clínica.

Se han elaborado diversos documentos por parte de expertos⁴ buscando una personalización del tratamiento con base en los conocimientos actuales, pero de momento nos encontramos faltos de biomarcadores o marcadores genéticos que nos permitan tomar con alta precisión decisiones en la clínica práctica, y no sabemos a ciencia cierta cuál es el tratamiento idóneo para cada paciente. De momento, es un continuo de ensayo y error.

¿PUEDE EL ESTUDIO GENÉTICO AYUDAR A ESCOGER EL TRATAMIENTO ANTIDIABÉTICO?

L. Groop (Suecia)

El que una persona desarrolle una DM2 depende de la interacción de factores ambientales y genéticos. Se han descrito más de 60 variantes genéticas que se asocian con DM2, con la resistencia a la insulina y con la secreción de insulina y de glucagón.

Variantes de 11 genes (TCF7L2, PPARG, FTO, KCNJ11, NOTCH2, WFS1, CDKAL1, IGF2BP2, SLC30A8, JAZF1 y HHEX) se relacionan con un mayor riesgo de DM2 independientemente de factores clínicos y 8 de ellos con la disminución de la función de la célula β^5 . Asimismo, la farmacogenética condiciona la aparición de efectos adversos (por ejemplo, variantes del gen SLCO1B1 en diabéticos y estatinas⁶) o menor efecto del esperado (TCF7L2 e inhibidores de DPP-4 o sulfonilureas, pero no con metformina^{7,8}).

En investigación sobre ratas se ha observado que, induciendo la sobreexpresión de los receptores adrenérgicos alfa2A (Adra2a), media la supresión adrenérgica de la secreción de insulina que era reversible a través del bloqueo de la expresión del receptor mediante sustancias específicas. En seres humanos, se ha identificado un polimorfismo de un nucleótido en el gen ADRA2A; los portadores de este alelo tienen una sobreexpresión del receptor alfa(2)AR con reducción de secreción de insulina y mayor riesgo de DM2. La secreción de insulina en el humano tiene un ritmo circadiano, aumentando durante el día y descendiendo durante la noche, justo al contrario que la secreción de melatonina. Se ha descubierto la asociación de variaciones del receptor de melatonina 1B (MTNR1B)⁹ y el desarrollo de DM2 en estudios prospectivos. Este genotipo se asocia a un deterioro de la secreción de insulina, tanto de la secreción precoz en respuesta a la glucosa oral y endovenosa como a un deterioro progresivo de la secreción con el paso del tiempo mediante un efecto inhibitorio directo sobre la célula. Ello abre la puerta a una nueva vía de abordaje de la DM2 mediante el bloqueo del ligando-receptor del sistema de la melatonina.

En definitiva, todavía nos falta mucho para comprender todos los factores que se encuentran implicados en el desarrollo de la DM2 en un individuo concreto.

A lo largo de la exposición de los tres ponentes de esta mesa, se puso de manifiesto esta situación y también los esfuerzos que se están realizando a fin de determinar cuáles son los factores que hacen que un paciente responda favorablemente a un fármaco mientras que otros son totalmente inútiles o perjudiciales. De momento, una aproximación fisiopatológica en función del tipo de diabetes y el predominio de la insulinopenia o de la insulinresistencia, la edad, el sexo, la raza, el índice de masa corporal, la afectación de órgano diana, la presencia de comorbilidad, los factores psicosociales, el riesgo de hipoglucemia o la financiación del tratamiento, junto con unos pocos datos de laboratorio y del razonamiento clínico, siguen siendo nuestras mejores bazas. En un futuro es posible que determinaciones de la expresión de determinados genes nos permitan aproximarnos de otra manera al problema, pero a día de hoy cuesta verlo como una posibilidad cercana y económicamente viable.

Una propuesta de futuro. Aspectos relevantes de una nueva familia terapéutica: inhibidores de SGLT 2

José Manuel Millaruelo Trillo

Médico de familia. CS Torrero La Paz, Zaragoza. RedGDPS Aragón

En el tiempo de la celebración del 49.º Congreso de la European Association for the Study of Diabetes (EASD) en Barcelona, no se había iniciado la comercialización en nuestro país de esta familia terapéutica. No obstante, cuando estas líneas vean la luz, ya dispondremos de unos fármacos con un perfil distinto a los existentes en su mecanismo de acción y que, tal vez por ello, han generado grandes expectativas. La información clínico-farmacológica que tenemos desde distintos foros es suficiente para no tener que explicitarla aquí.

Pudimos asistir a tres sesiones de defensa de pósteres, que abordaron distintos aspectos del manejo de estos fármacos y sus resultados. Destacaremos los más interesantes.

En la primera, titulada «Ensayos clínicos con SGLT 2», se presentaron estudios de eficacia y seguridad en pacientes japoneses a 52 semanas con empaglifozina (PS 930 Woerle); de adición de empaglifozina a insulina basal a 78 semanas (PS 931 Rosenstock); canagliflozina añadida a inhibidor de DPP 4 o agonistas GLP 1 a 18 semanas en un análisis *post hoc* del estudio CANVAS (PS 933 Meininger); canagliflozina añadida a metformina y sulfonilureas en pacientes insuficientemente controlados a 52 semanas (PS 934 Vercruyse); un diseño similar añadiendo dapagliflozina (PS 937 Mattaei); canagliflozina en monoterapia en pacientes no controlados con dieta y ejercicio a 52 semanas (PS 935 Stenlof), y un estudio de durabilidad de dapagliflozina frente a glicipida en pacientes insuficientemente controlados con metformina a 4 años (PS 936 Langkilde).

Con los datos reseñados, podríamos concluir que el descenso de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) oscila entre 0,6 y 0,8 % según el tipo de pacientes tratados, sin diferencias significativas entre fármacos de la misma familia. Hay que tener en cuenta que estos datos pueden variar según la dosis del fármaco. En este momento no conocemos las presentaciones de las que dispondremos en nuestro país, por lo que deberemos considerar las cifras forzosamente como preliminares. Tampoco conocemos las condiciones de dispensación, aunque los distintos estudios hablan del amplio abanico de situaciones en las que es posible su utilización y demostrada su eficacia, desde monoterapia a asociación a insulinas o análogos de GLP 1. En el estudio de durabilidad, los resultados de la dapagliflozina resultaron superiores a los de la glicipida.

En la segunda, bajo el enunciado «inhibidores de SGLT 2 y su influencia en los factores de riesgo cardiovascular», se pre-

sentaron estudios comparativos de dapagliflozina y glicipida respecto al descenso de HbA1c y reducción de peso en pacientes insuficientemente controlados con metformina a 52 semanas. Se obtuvieron similares resultados de eficacia y pérdida de peso con el inhibidor de SGLT 2 (PS 939 Rohwedder); los cambios en el peso y su relación con la calidad de vida, siendo los resultados del fármaco ligeramente superiores a los del placebo y manteniéndose en el tiempo dos años (PS941 Parikh); la canagliflozina demostró descenso de HbA1c y presión arterial asociado o no a la pérdida de peso (PS 946 Wilding), y cambios favorables en el perfil lipídico fueron objetivados en pacientes tratados con dapagliflozina (PS 947 Hardy).

Dado su mecanismo de acción, parece lógico que la pérdida de peso que inducen tenga efectos favorables sobre la tensión arterial (incluso más indirectamente sobre los lípidos), pero su escasa magnitud hace que no podamos colegir sus beneficios clínicos, de modo similar a lo sucedido con las glitazonas. Su uso más amplio demostrará si su favorable perfil metabólico es también eficaz en la clínica.

Por último, la tercera sesión abordó un tema siempre de interés y cierta preocupación ante cualquier innovación terapéutica: «Inhibidores SGLT 2: efectos secundarios, poblaciones especiales».

En este caso, los estudios fueron casi monopolizados por la canagliflozina, que abordó las infecciones urinarias con un ligero incremento de las leves (no de las altas o graves) (PS 949 Usiskin), las infecciones genitales micóticas con un aumento que consideran ligero y manejable con fármacos habituales (PS 950 Ways) y los pacientes con insuficiencia renal con filtración entre 30-50 ml con una eficacia menor, pero sin efectos secundarios adicionales (PS 951 Nieto). Tanto la dapagliflozina (PS 954 Fioretto) como la canagliflozina (PS 955) demostraron eficacia y seguridad en pacientes mayores (de 65 y 69 años, respectivamente), que, por supuesto, no podemos considerar ancianos.

Los datos reseñados parecen disipar las posibles dudas iniciales respecto a los efectos secundarios, y será su amplio uso en el tiempo el que aporte, como es habitual, las conclusiones definitivas.

Para una información complementaria, pueden consultarse los pósteres de una manera completa en la siguiente web: <http://www.easdvirtualmeeting.org/resourcegroups>.

Recopilación de las referencias bibliográficas de todos los artículos.

AGONISTAS DEL GLP-1 EN LA PRÁCTICA

- Samson SL, Garber A. GLP-1R agonist therapy for diabetes: benefits and potential risks. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013;20:87-97.
- Scheen AJ. GLP-1 receptor agonists or DPP-4 inhibitors: How to guide the clinician? *Ann Endocrinol* 2013 Apr 6.

DIABETES EN EL ANCIANO. UNA VISIÓN AMERICANA

1. Consensus Report. Diabetes in Older Adults. *Diabetes Care* 2012;35:2650-64.
2. Huang ES, Liu JY, Moffet HH, John PM, Karter AJ. Glycemic control, complications, and death in older diabetic patients: the Diabetes and Aging Study. *Diabetes Care* 2011;34:1329-36.
3. Laiteerapong N, Huang ES, Chin MH. Prioritization of care in adults with diabetes and comorbidity. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1243:69-87.
4. Laiteerapong NJ, Iveniuk J, John PM, Laumann EO, Huang ES. Classification of older adults who have diabetes by comorbid conditions, United States, 2005-2006. *Prev Chronic Dis* 2012;9:E100.
5. CHF/American geriatrics Society (AGS). Guidelines for improving the care of older persons with diabetes mellitus. *J Am Geri Soc* 2013;S1:S265-80.

LA INERCIA TERAPÉUTICA O CLÍNICA, UNO DE LOS PRINCIPALES PROBLEMAS EN EL MANEJO DEL DIABÉTICO TIPO 2

1. Khunti K, Wolden ML, Thorsted BL, Andersen M, Davies MJ. Clinical inertia in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study of more than 80,000 people. *Diabetes Care* 2013 Jul 22. [Epub ahead of print]
2. Valensi P, Benroubi M, Borzi V, Gumprecht J, Kawamori R, Shaban J, et al.; IMPROVE Study Group Expert Panel. The IMPROVE study—a multinational, observational study in type 2 diabetes: baseline characteristics from eight national cohorts. *Int J Clin Pract* 2008;62:1809-19.
3. Shah BR, Hux JE, Laupacis A, Zinman B, van Walraven C. Clinical inertia in response to inadequate glycemic control: do specialists differ from primary care physicians? *Diabetes Care* 2005;28:600-6.
4. López-Simarro F, Brotons C, Moral I, Cols-Sagarra C, Selva A, Aguado-Jodar A, et al. Inercia y cumplimiento terapéutico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en atención primaria. *Med Clin (Barc)* 2011 Oct 28. [Epub ahead of print]

5. Mata-Cases M, Benito-Badorrey B, Roura-Olmeda P, Franch-Nadal J, Pepió-Vilabí JM, Saez M, et al.; on behalf of the GEDAPS (Primary Care Group for the study of Diabetes) of the Catalan Society of Family and Community Medicine. Clinical inertia in the treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes patients in primary care. *Curr Med Res Opin* 2013 Sep 6. [Epub ahead of print]

LA TECNOLOGÍA TRANSFORMA LA DIABETES

1. Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion (review). *Diabetic Medicine* 2008;25:765-74.

DIABETES E INSUFICIENCIA CARDÍACA: UNA ASOCIACIÓN MORTAL

1. Castagno D, Baird-Gunning J, Jhund PS, Biondi-Zoccai G, MacDonald MR, Petrie MC, et al. Intensive glycemic control has no impact on the risk of heart failure in type 2 diabetic patients: evidence from a 37,229 patient meta-analysis. *Am Heart J* 2011;162:938-48.

¿DEBEMOS PREOCUPARNOS ANTE UN AUMENTO DE LOS TRIGLICÉRIDOS?

1. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray K, Thompson A, et al. The Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009;302(18):1993-2000.
2. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scout R, Taskinen MR, et al. The FIELD Study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with diabetes mellitus (The FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849-61.
3. The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362(17):1563-74.
4. Keech A, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TM, Moffitt MS, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:1687-97.
5. The ACCORD Study Group and ACCORD Eye Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363:233-44.
6. Murphy J, Sheng X, MacDonald TM, Wei L. Hypertriglyceridemia and acute pancreatitis. *JAMA Int Med* 2013;173(2):162-4.
7. Preiss D, Tikkanen MJ, Welsh P, Ford I, Lovato LC, Elam MB. Lipid-modifying therapies and risk of pancreatitis. A Meta-analysis. *JAMA* 2012;308(8):804-11.

LOS ESTUDIOS SAVOR Y EXAMINE: SEGURIDAD CARDIOVASCULAR DE LOS IDPP4

1. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-26.
2. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327-35.
3. Monami M, Ahrén B, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2013;15:112-20.
4. 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;32:187-91.
5. Drucker DJ. Incretin action in the pancreas: potential promise, possible perils, and pathological pitfalls. *Diabetes* 2013;62(10):3316-23.

UKPDS: BARCELONA, 15 AÑOS DESPUÉS. DCCT/EDIC: 30 AÑOS DE PROGRESO Y CONTRIBUCIONES

1. Turner RC, Holman RR, Cull CA, Stratton IM, Matthews DR, Frighi V. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352(9131):837-53.
2. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317: 703-13.
3. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329: 977-86.
4. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53.

DOGMAS EN DIABETES. LA ALBUMINURIA COMO OBJETIVO ALTERNATIVO DE ENFERMEDAD CARDIORRENAL EN DIABETES

1. Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ, Argyropoulos A, Mahmud U, Keen H. Microalbuminuria as a predictor of clinical

nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982;1:1430-2.

2. Mogensen CE, Christensen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-independent patients. *N Engl J Med* 1984;311:89-93.
3. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004;65: 2309-20.
4. Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB, Hunsicker LG, Braden G, Champion de Crespigny PJ, et al. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005;45:281-7.
5. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al.; HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001;286: 421-6.
6. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Does albuminuria predict cardiovascular outcomes on treatment with losartan versus atenolol in patients with diabetes, hypertension, and left ventricular hypertrophy? The LIFE study. *Diabetes Care* 2006;29:595-600.
7. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1813-21.
8. Zandbergen AA, Vogt L, de Zeeuw D, Lamberts SW, Ouwendijk RJ, Baggen MG, et al. Change in albuminuria is predictive of cardiovascular outcome in normotensive patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Diabetes Care* 2007;30:3119-21.
9. Burgess E, Muirhead N, Rene de Cotret P, Chiu A, Pichette V, Tobe S; SMART (Supra Maximal Atacand Renal Trial) Investigators. Supramaximal dose of candesartan in proteinuric renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:893-900.
10. Rossing K, Schjoedt KJ, Jensen BR, Boomsma F, Parving HH. Enhanced renoprotective effects of ultrahigh doses of irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Kidney Int* 2005;68:1190-8.

NUEVAS INSULINAS BASALES: ¿MEJOR LAS DE ACCIÓN MÁS PROLONGADA?

- Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med* 2011;365:2002-12.
- Meneghini L, Atkin SL, Gough SC, Raz I, Blonde L, Shestakova M, et al.; NN1250-3668 (BEGIN FLEX) Trial Investigators. The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily:

a 26-week, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:858-64.

FENOTIPOS FISIOPATOLÓGICOS EN DIABETES TIPO 2

1. Beck-Nielsen H, Solomon TP, Lauridsen J, Karstoft K, Pedersen BK, Johnsen SP, et al. The Danish Centre for Strategic Research in Type 2 Diabetes (DD2) study: expected outcome from the DD2 project and two intervention studies. *Clin Epidemiol* 2012;4(Suppl 1):21-6.
2. [http://dd2.nu/media/5545/DD2 %20phenotypes %202013 %20version %207.pdf](http://dd2.nu/media/5545/DD2_%20phenotypes_%202013_%20version%207.pdf).
3. DeFronzo RA, Puckett C, Adams J, Cersosimo E, Triplitt M, Abdul-Gadir M. Initial triple combination therapy is more effective and safer than stepwise add on conventional in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. EASD Barcelona 2013. Abstract 244.
4. Raz I, Riddle MC, Rosenstock J, Buse JB, Inzucchi SE, Home PD, et al. Personalized management of hyperglycemia in type 2 diabetes: reflections from a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care* 2013;36:1779-88.
5. Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P, Pulizzi N, Isomaa B, Tuomi T, et al. Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359: 2220-32.
6. Scarpini F, Cappellone R, Auteri A, Puccetti L. Role of genetic factors in statins side-effects. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2012;12:35-43.
7. Pilgaard K, Jensen CB, Schou JH, Lyssenko V, Wegner L, Brøns C, et al. The T allele of rs7903146 TCF7L2 is associated with impaired insulinotropic action of incretin hormones, reduced 24 h profiles of plasma insulin and glucagon, and increased hepatic glucose production in young healthy men. *Diabetologia* 2009;52:1298-307.
8. Pearson ER, Donnelly LA, Kimber C, Whitley A, Doney AS, McCarthy MI, et al. Variation in TCF7L2 influences therapeutic response to sulfonylureas: a GoDARTs study. *Diabetes* 2007;56: 2178-82.
9. Nagorny C, Lyssenko V. Tired of diabetes genetics? Circadian rhythms and diabetes: the MTNR1B story? *Curr Diab Rep* 2012;12:667-72.