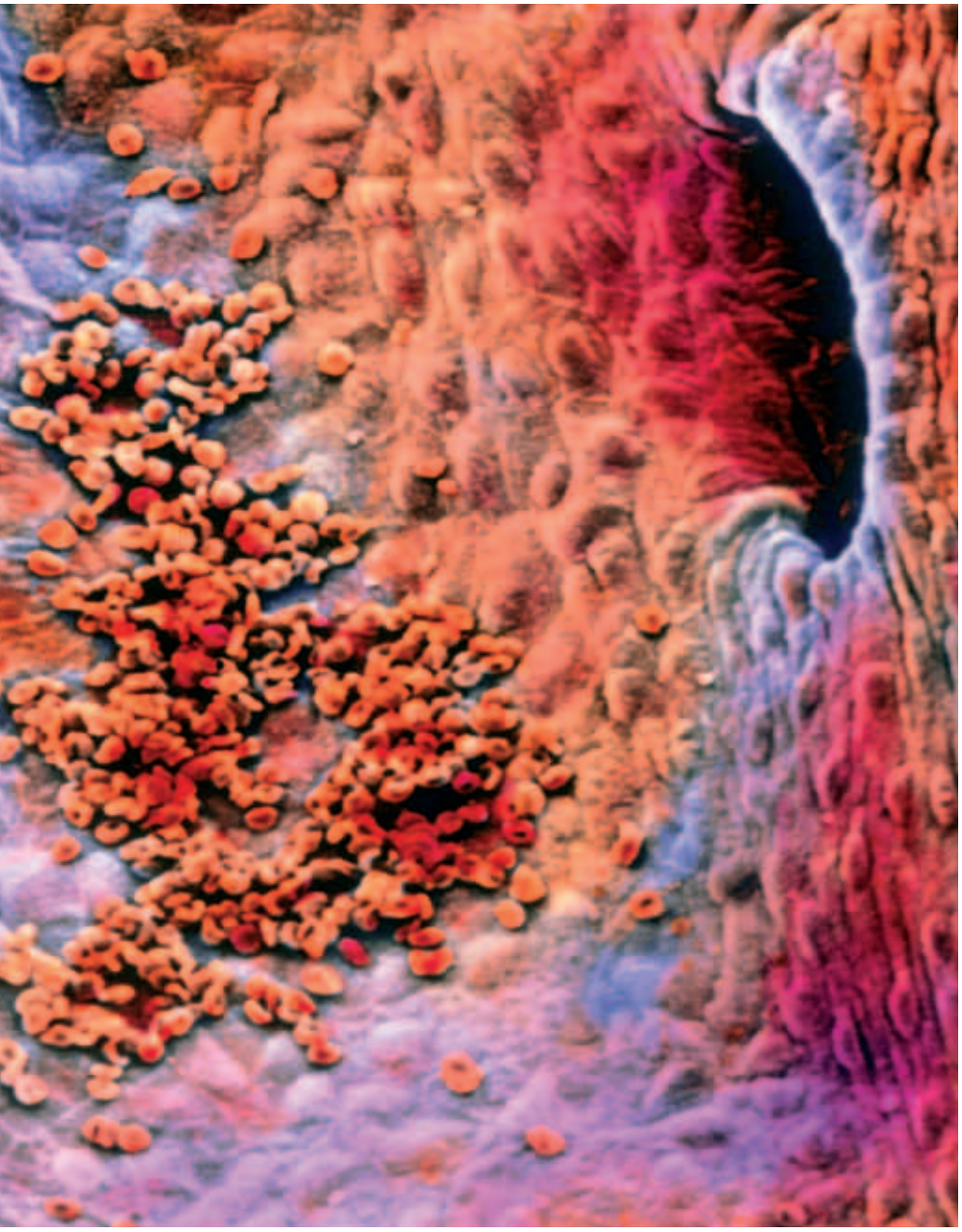
redGDPS
Red de Grupos de Estudio de la Diabetes
EN ATENCIÓN PRIMARIA DE LA SALUD

Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria

Volumen 03 - Número 02 - 2012
Periodicidad trimestral



01 Editorial
Corazón y diabetes
Almudena Castro Conde
Página 55

02 La insuficiencia cardíaca en el diabético
Esther Gargallo García, Pedro Conthe Gutiérrez
Página 61

03 Estrategia diagnóstica y cribado de cardiopatía coronaria en el paciente diabético
Almudena Castro Conde
Página 72

04 Paciente diabético tipo 2 con antecedente de hipoglucemias e insuficiencia renal
Rafael Julián Colás Chacartegui
Página 77

05 Recopilación de comentarios de artículos del blog de la redGDPS: http://redgedaps.blogspot.com
Mateu Seguí Díaz
Página 86

06 Una nueva era en diabetes. La insulina (I)
Juan Carlos Álvarez Torices
Página 101

Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria

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

Director:
Pedro Muñoz Cacho

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

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

Web redGDPS:
www.redgdps.org

euromedice

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

Depósito legal: B-21312-2012
ISSN: 2013-7923

© Copyright 2012: De los autores.
© Copyright de la edición 2012: EUROMEDICE, Ediciones Médicas, S.L.
Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa del propietario del copyright.

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

Como ilustración general de la temática tratada en esta publicación, la portada es una alineación de globulos rojos en el endotelio durante el proceso de la formación de un coágulo.

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

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

SUMARIO:

EDITORIAL

Corazón y diabetes 55
Almudena Castro Conde

ARTÍCULO DE REVISIÓN

La insuficiencia cardíaca en el diabético 61
Esther Gargallo García, Pedro Conthe Gutiérrez

HABILIDADES PRÁCTICAS

Estrategia diagnóstica y cribado de cardiopatía coronaria en el paciente diabético 72
Almudena Castro Conde

CASO CLÍNICO

Paciente diabético tipo 2 con antecedente de hipoglucemias e insuficiencia renal 77
Rafael Julián Colás Chacartegui

BIBLIOGRAFÍA

Recopilación de comentarios de artículos del blog de la redGDPS: http://redgedaps.blogspot.com 86
Mateu Seguí Díaz

HISTORIA DE LA DIABETES

Una nueva era en diabetes. La insulina (I) 101
Juan Carlos Álvarez Torices

Corazón y diabetes

Almudena Castro Conde
Coordinadora de la Unidad de Rehabilitación Cardíaca del Hospital Universitario La Paz. Madrid. Presidenta de la Sección de Cardiología Preventiva y Rehabilitación Cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología

Los avances en las tecnologías y los cambios socioculturales han producido modificaciones en nuestro estilo de vida que no se han acompañado de las adaptaciones biológicas necesarias. Esto quiere decir que biológicamente nuestro organismo sigue adaptado a otro tiempo y conserva mecanismos adaptativos de protección. Estos mecanismos ahora son deletéreos para nuestra salud. Acumulamos más energía de la que gastamos, tanto por el aumento de la ingesta calórica como por la disminución de la actividad física en un organismo acostumbrado a la vida nómada y activa. Si a esto se le suma otro importante factor en el estilo de vida, como es el consumo de tabaco, conseguimos un triángulo del que se derivan la mayoría de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV): hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM) y dislipemias.

Este hecho se ve reflejado en los registros de factores de riesgo en la población mundial, y más específicamente en la europea. Los resultados de los estudios EuroAspire I (1995), II (2000)[1] y III (2006-2007)[2] en pacientes con cardiopatía isquémica han sido desalentadores; pocos avances se han producido en los cambios de estilo de vida: la proporción de fumadores fue similar en los tres estudios (20,3, 21,2 y 18,2%) y la prevalencia de obesidad y de diabetes aumentó del 25 al 38% y del 17,4 al 28,0%, respectivamente. En 2004 se publican los datos del Euro Heart Survey[3], registro hecho en 25 países europeos con más de 4.000 pacientes. En él se observó que el 31% de los pacientes eran diabéticos en el momento del diagnóstico de la enfermedad coronaria y que, tras la sobrecarga oral de glucosa, en torno a un 35% de los pacientes tenían una alteración del metabolismo de la glucemia y en un 14 a 22% se diagnosticaba una DM *de novo*. La conclusión fue clara: dentro de la población de pacientes con cardiopatía isquémica, la prevalencia de la alteración del metabolismo de la glucemia o de DM es mayor que la población de pacientes con regulación normal de la glucemia.

La DM se asocia a un incremento de la enfermedad cerebrovascular y vascular periférica, y su prevalencia es muy elevada en poblaciones con cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca. Para cualquier nivel de un determinado factor, el riesgo global es mucho mayor para los pacientes diabéticos.

Asimismo, en los últimos años se han producido grandes cambios en el abordaje terapéutico de la DM. Éstos se pueden englobar en dos grandes bloques:

- Objetivos del control glucémico en el paciente diabético con cardiopatía.
- Tratamiento farmacológico del paciente diabético con cardiopatía.

CAMBIOS EN LOS OBJETIVOS DE CONTROL GLUCÉMICO A FAVOR DEL CONTROL MULTIFACTORIAL

En 2008 se publicaron cinco grandes estudios que obligaron a cambiar la práctica clínica de los pacientes diabéticos, sobre todo en aquéllos con cardiopatía o múltiples FRCV.

En el estudio STENO-2[4] se vio cómo la intensificación del tratamiento multifactorial sobre HTA, lípidos, dieta y ejercicio físico redujo un 50% las complicaciones en el grupo de pacientes diabéticos asignados a control multifactorial, aunque el objetivo del control glucémico de hemoglobina glucosilada (HbA_{1C}) < 6,5% sólo se logró en un 15% de los casos. Sin embargo, sí se observaron diferencias significativas a favor del abordaje multifactorial en cuanto a variables clínicas y bioquímicas.

El segundo estudio que se ha de destacar es The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) a los diez años de seguimiento[5], en el que se observa que las diferencias en las complicaciones microvasculares de la DM se mantienen entre los grupos (tratamiento intensivo multifactorial frente a no intensivo), a pesar de que ambos grupos ya no presentan diferencias en cuanto al control de la

glucemia. Y, lo que es más importante, durante estos diez años surgen diferencias significativas en cuanto a infarto de miocardio y mortalidad total.

Otros tres ensayos clínicos, Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)[6], Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ADVANCE)[7] y Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT)[8], compararon el control glucémico intensivo de la glucemia frente al control estándar, menos exigente, y sus efectos sobre los eventos cardiovasculares graves o mortales. Los resultados, uniformes en su conjunto, fueron concluyentes: el control estricto de la glucemia no consiguió reducciones significativas en la tasa de eventos cardiovasculares mayores o muerte en comparación con el control estándar; incluso el ACCORD debió suspenderse prematuramente por un incremento en la mortalidad de origen cardiovascular. A raíz de estos resultados, la recomendación del objetivo de control glucémico en el paciente diabético con cardiopatía es mantener la cifra de HbA_{1C} en torno al 7%.

Como conclusiones, se establece lo siguiente:

- El beneficio de conseguir un control estricto de los factores de riesgo en el paciente diabético es mayor que el de conseguir el control de sus glucemias.
- Este beneficio tiene una herencia que perdura en el tiempo.
- El mayor tratamiento para la DM es el abordaje de los FRCV, sobre todo el control de las cifras de tensión arterial y de lípidos.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL PACIENTE DIABÉTICO CON CARDIOPATÍA

En septiembre de 2010, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) retira del mercado la rosiglitazona por su asociación con el aumento de riesgo de infarto de miocardio en pacientes diabéticos. Antes de esta retirada, ya era conocido que este grupo de medicamentos exacerbaba la insuficiencia cardíaca, por lo que estaban contraindicados en pacientes con esta patología.

Como conclusión, podemos recalcar la importancia de buscar siempre el binomio cardiopatía-DM por la alta prevalencia de esta última en la población comentada. Además, no debemos olvidar que el mejor tratamiento de la DM en estos pacientes es el control intensivo de todos los FRCV. Esto incluye, sobre todo, el abordaje en los cambios sobre el estilo de vida, que deben ser la piedra angular del tratamiento en los pacientes diabéticos con cardiopatía o, lo que es lo mismo, en los pacientes cardiópatas con DM.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wood D, EUROASPIRE I and II Group. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. Lancet 2001;357:995-1001.
2. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyöräälä K, Keil U; EUROASPIRE Study Group. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. Lancet 2009;373:929-40.
3. Bartnik M, Rydén L, Ferrari R, Malmberg K, Pyörälä K, Simoons M, et al.; Euro Heart Survey Investigators. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. European Heart Journal 2004;25:1880-90.
4. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:580-91.
5. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow up of intensive glucose control in type 2. N Engl J Med 2008;359:1565-76.
6. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2545-59.
7. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2008;358:2560-72.
8. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, on behalf of VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med 2009;360:129-39.

La insuficiencia cardíaca en el diabético

Esther Gargallo García, Pedro Conthe Gutiérrez
Medicina Interna. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

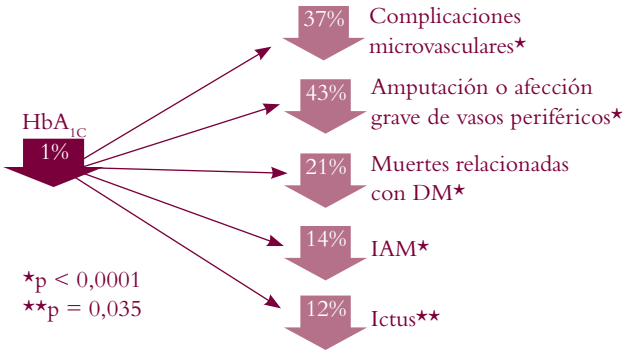
INTRODUCCIÓN

Podemos definir la diabetes mellitus (DM) como un conjunto de trastornos metabólicos que se caracterizan por hiperglucemia crónica y alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, de las grasas y de las proteínas, que se producen como consecuencia de la presencia de un defecto en la secreción de la insulina, en su acción o en ambas[1].

La DM se relaciona, de forma estrecha y evidente, con un aumento en el riesgo de desarrollar, tanto a corto como a largo plazo, enfermedades cardiovasculares (entre dos y cinco veces), además de insuficiencia cardíaca (IC). Ésta es la causa principal de morbimortalidad y hospitalización en los sujetos diabéticos[2]. En la figura 1[3] se representa el riesgo cardiovascular estimado por cada aumento de 1 punto en la hemoglobina glucosilada (HbA_{1C}).

Hace ya más de veinte años en el estudio Framingham se vio que los sujetos con DM tenían un riesgo mayor de presentar IC a lo largo del tiempo, en comparación con los sujetos no diabéticos, además de que la presencia de DM triplicaba la tasa de enfermedad cardiovascular ajustada a la edad en las mujeres y la duplicaba en los varones[2].

Figura 1. Control glucémico y riesgo cardiovascular

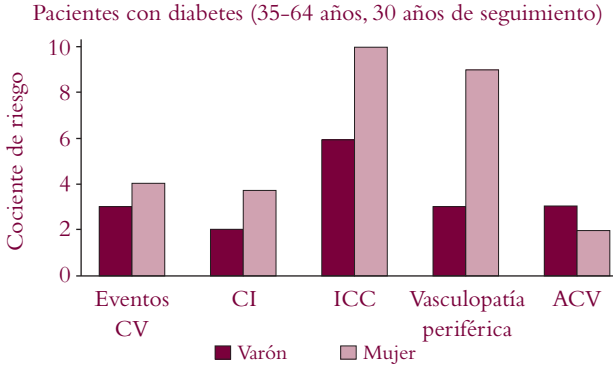


DM: diabetes mellitus; HbA_{1C}: hemoglobina glucosilada; IAM: infarto agudo de miocardio.
Stratton et al.[3].

Actualmente la DM es considerada un factor de riesgo cardiovascular mayor independiente, quizá el más importante de todos, incluso tras realizar un ajuste para otras variables como la hipertrofia ventricular izquierda, el tabaquismo, la dislipemia y la hipertensión arterial, entre otros. Se considera que el riesgo cardiovascular que tienen los sujetos diabéticos es similar al de aquellos que han sufrido un infarto agudo de miocardio, aunque este punto es objeto de controversia[2].

El mal control glucémico en los sujetos diabéticos aumenta el riesgo de tener IC y se ha estimado en estudios realizados recientemente que un aumento del 1% en el valor de la HbA_{1C} incrementa un 12% el riesgo de tener un episodio de IC. En la figura 2[4] se muestra cómo, dentro del aumento de riesgo cardiovascular inducido por la DM, la mayor aparición de IC es especialmente destacada en términos relativos y sobre todo en las mujeres. Existen autores que consideran y afirman que la DM predispone a la IC, y

Figura 2. Diabetes y riesgo cardiovascular



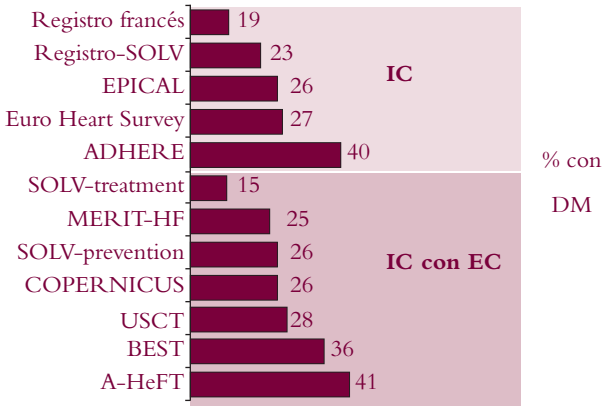
CV: eventos cardiovasculares; CI: cardiopatía isquémica; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; ACV: accidente cerebrovascular agudo.
Wilson et al.[4].

la IC a la DM. Sin embargo, la relación existente entre la IC y la DM en la actualidad todavía no está bien establecida[5].

El porcentaje de diabéticos en los registros de IC clásicos ha sido muy variablemente registrado, desde un 15% hasta un 41% tanto en individuos con enfermedad coronaria demostrada como sin ella (figura 3). En los últimos años se han llevado a cabo varios registros hospitalarios en los que se ha observado que una gran parte de los sujetos diabéticos ancianos tienen IC diastólica y que este tipo de disfunción es más típico y característico de la mujer anciana diabética. Por el contrario, la disfunción ventricular sistólica en los diabéticos es más típica y característica de sujetos más jóvenes con enfermedad valvular evolucionada o diagnóstico previo de cardiopatía isquémica. Se ha estimado que aproximadamente un 40% de los sujetos ingresados en los servicios de medicina interna con el diagnóstico de IC son diabéticos. Es posible que en la DM exista una aceleración de la progresión desde la disfunción ventricular asintomática precoz hasta la disfunción ventricular sistólica. En sujetos ancianos diabéticos, y sobre todo en las mujeres diabéticas, con frecuencia un signo de isquemia coronaria aguda es la aparición de IC[5].

Merece destacarse la importancia del diagnóstico precoz de la DM y del control de aquellos sujetos que son diabéticos pero no están debidamente diagnosticados (se estima que menos de la mitad de los sujetos diabéticos están correctamente diagnosticados) con el objetivo de reducir su morbimortalidad (aproximadamente un 80% de los sujetos diabéticos fallecerán por enfermedades de origen aterosclerótico), además de mejorar su supervivencia, ya que debido, entre otros factores, al aumento de la obesidad y del sedentarismo en la población se está viendo incrementada de manera progresiva la prevalencia de la DM, que ha llegado a considerarse en el momento actual «la epidemia del siglo XXI»[1].

Figura 3. Población de diabéticos en registros de insuficiencia cardíaca



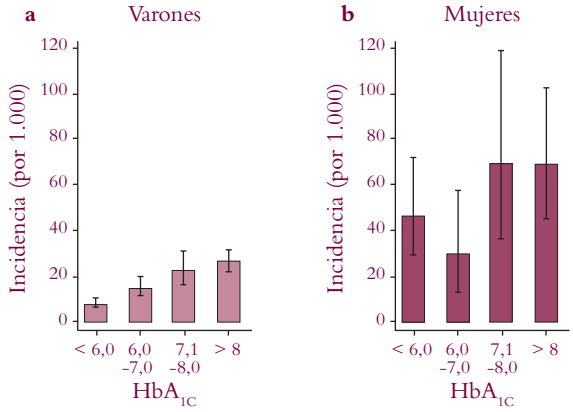
DM: diabetes mellitus; IC: insuficiencia cardíaca; EC: enfermedad coronaria.

EPIDEMIOLOGÍA

La DM es una de las enfermedades más comunes y prevalentes en todo el mundo y su prevalencia está en aumento en diversas sociedades con distinto grado de desarrollo[6]. Los factores que más han contribuido al incremento en la prevalencia de la DM son el envejecimiento poblacional (más del 50% de los diabéticos son mayores de 60 años), el sedentarismo y el aumento de la obesidad[1]. Puede estimarse que la presencia de diabetes adelanta en unos diez años la edad media de aparición de IC. El nivel de HbA_{1C} también se relaciona con la presencia de IC, dato que resulta de un importante interés clínico. Por cada 1% de HbA_{1C} aumenta un 17% el riesgo de aparición de IC (figura 4)[7].

La Federación Internacional de Diabetes (IDF) estima la prevalencia mundial de la DM en el año 2010 en torno a un 6,6%, lo cual supone que aproximadamente 284 millones de personas, con edades comprendidas entre los 20 y los 79 años, en el mundo tienen DM. Para el año 2030 se estima que el 7,8% de la población adulta mundial tendrá DM (438 millones de personas). Globalmente, un 85-95% de los casos de DM se dan en países industrializados, de los que la DM tipo 1 representa sólo una pequeña carga total de la enfermedad, aunque parece observarse un aumento en su incidencia. Según la IDF, la mortalidad atribuible a la DM en el año 2010 en sujetos entre 20 y 79 años fue el 6,8% de la mortalidad global[1]. Los resultados del estudio

Figura 4. La hemoglobina glucosilada es un factor de riesgo para la insuficiencia cardíaca en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2



Por cada 1% de HbA_{1C}, aumenta un 17% el riesgo de IC

≤ 6%	Referencia
6,1-7,0%	1,40 (0,93-2,11)
7,1-8,0%	2,36 (1,47-3,77)
≥ 8%	2,65 (1,83-3,84)

HbA_{1C}: hemoglobina glucosilada; IC: insuficiencia cardíaca. Pazin-Filho et al.[7].

epidemiológico de la DM en España estiman una prevalencia del 13,8%. De ese total, la prevalencia de DM desconocida es del 6,8%. La glucemia basal alterada supone un 3,4% y la intolerancia a la glucosa un 9,2%. Un 2,2% presenta tanto glucemia basal alterada como intolerancia a la glucosa. Los trastornos relacionados con el metabolismo hidrocarbonado suponen alrededor de un 30% de la población estudiada. Se ha observado una mayor prevalencia de DM en los varones en comparación con las mujeres y se mantiene en todas las categorías de trastornos del metabolismo hidrocarbonado[4].

La prevalencia tanto de cardiopatía isquémica como de IC es mayor en los sujetos diabéticos, en especial en las mujeres diabéticas, en las cuales el cociente de riesgo atribuible a la DM se ve incrementado hasta 10 veces si se compara con las mujeres no diabéticas. Además, la DM empeora el pronóstico de la IC, tanto a corto como a largo plazo, y reduce tanto la esperanza como la calidad de vida[3,5].

FISIOPATOLOGÍA DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA DIABETES

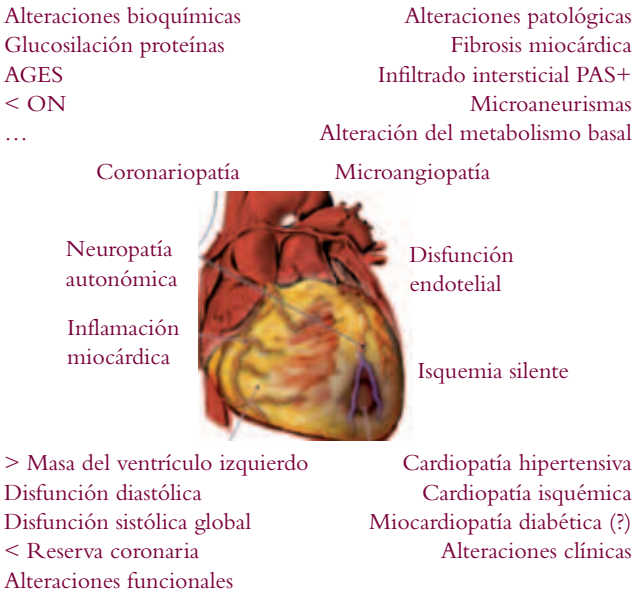
El sedentarismo, la obesidad y la propia carga genética familiar e individual, entre otros factores, favorecen la aparición de la resistencia a la insulina y consecuentemente el daño cardiovascular. Habitualmente la resistencia insulínica precede a la aparición clínica de la DM y se suele asociar con la coexistencia de otros factores de riesgo cardiovascular tradicionales (hipertensión arterial, obesidad y dislipemia, entre otros). La resistencia a la insulina acontece como consecuencia de los trastornos en el metabolismo de los ácidos grasos. Una liberación mayor de ácidos grasos libres hacia la circulación sistémica incrementa y estimula la formación de triglicéridos y disminuye la producción de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL) a nivel del hígado. Todo ello explica la relación existente entre la obesidad abdominal, la resistencia insulínica y la aparición de DM con el envejecimiento, además de la posibilidad de prevenirlo con la disminución de la ingesta de calorías y la realización de actividad física. A lo largo del tiempo la célula beta pancreática se va agotando y consecuentemente disminuye la secreción de insulina, lo que lleva a hiperglucemia tanto basal como posprandial. La insulina da lugar a una respuesta vasodilatadora de los vasos sanguíneos periféricos y por ello la resistencia insulínica aumenta la resistencia vascular y favorece la aparición de hipertrofia y la vasoconstricción vascular mantenida. La propia hiperglucemia disminuye la respuesta secretora de la célula beta pancreática, de modo que se dificulta el transporte intracelular de glucosa y se autoperpetúa la resistencia a la insulina[2].

MIOCARDIOPATÍA DIABÉTICA. MECANISMOS IMPLICADOS

A lo largo de la vida de los sujetos diabéticos es frecuente que éstos desarrollen algún tipo de enfermedad cardíaca como la cardiopatía hipertensiva, la isquémica o alteraciones de la relajación ventricular (disfunción diastólica). Esto es consecuencia en muchas ocasiones del propio proceso de envejecimiento y de la coexistencia de otros factores de riesgo cardiovascular tradicionales. El riesgo mayor de los diabéticos de tener IC podría ser debido a la alta prevalencia que presentan comúnmente tanto de hipertensión arterial como de cardiopatía isquémica. Sin embargo, hay autores que hablan acerca de la existencia de una miocardiopatía propia y exclusiva de la DM, con alteraciones y cambios cardíacos específicos, independientemente de la coexistencia o no de otros factores de riesgo cardiovascular asociados, la denominada «miocardiopatía diabética»[2].

Hay autores que consideran y afirman que la miocardiopatía diabética es un trastorno multifactorial en el que la isquemia, la hipertensión arterial y las alteraciones metabólicas microvasculares y endoteliales características y específicas de la DM juegan un papel fundamental. Existen dificultades para poder diferenciar qué cambios son debidos a la propia DM y cuáles son debidos a la isquemia o la hipertensión arterial[3]. En la figura 5 se esquematizan diversos factores bioquímicos lesivos inductores de daño vascular que están

Figura 5. Factores bioquímicos y clínico-analíticos, inductores de daño vascular, que están incrementados en la diabetes mellitus

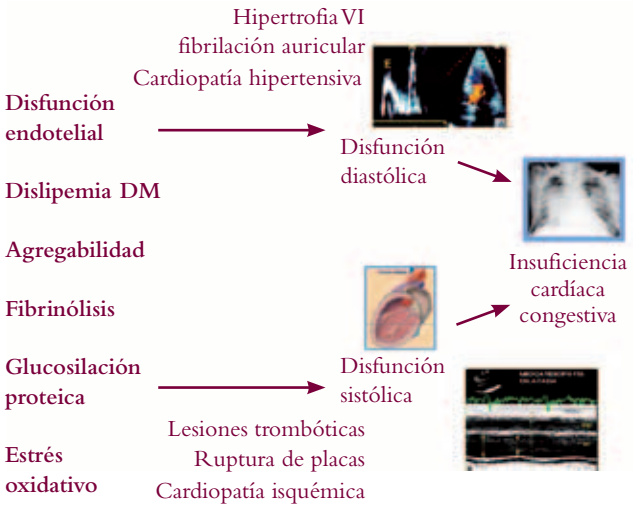


ON: reducción óxido nítrico.

incrementados en la diabetes, así como factores clínico-anatómicos puestos en evidencia con mayor prevalencia en pacientes con diabetes.

La miocardiopatía diabética se caracteriza por una mayor rigidez del miocardio que da lugar principalmente a un fallo del llenado ventricular (disfunción diastólica) y a lo largo de su evolución en algunos casos (generalmente por coexistencia de isquemia) disfunción ventricular sistólica con reducción de la contractilidad generalizada o local. Tiene un amplio espectro de presentación y cursa desde formas tempranas asintomáticas o silentes hasta cuadros de IC avanzada. Se considera que al menos más de la mitad de los sujetos diabéticos pueden padecer algún grado de disfunción ventricular si se realizan un estudio ecocardiográfico reglado, incluso estando asintomáticos. En la figura 6 se representa gráficamente la posible evolución facilitada en la diabetes por mecanismos multifactoriales para presentar IC con disfunción sistólica (generalmente con cardiopatía isquémica) o con evolución a disfunción diastólica (generalmente en el contexto de cardiopatía hipertensiva). Se debe destacar que con la realización en sujetos jóvenes diabéticos, sanos y asintomáticos de técnicas de ecocardiografía con Doppler se ha observado que hasta un 75% tienen disfunción ventricular asintomática. Puede detectarse la disfunción ventricular silente analizando la respuesta del ventrículo izquierdo al ejercicio. Por tanto, la realización de ecocardiografía con Doppler tisular tanto en reposo como en estrés es un marcador útil y sencillo para el diagnóstico de la miocardiopatía diabética incipiente en sujetos diabéticos que estén asintomáticos. La miocardiopatía diabética puede desarrollarse en el corazón de los sujetos diabéticos como consecuencia de la propia diabetes. Ésta es la causa

Figura 6. Diabetes e insuficiencia cardíaca



DM: diabetes mellitus; VI: ventrículo izquierdo.

de la aparición de episodios de IC en estos sujetos siempre tras haber descartado la presencia de cardiopatía isquémica coexistente secundaria a enfermedad coronaria o daño miocárdico debido a otras patologías y factores de riesgo cardiovascular concomitantes como la hipertensión arterial o la enfermedad renal crónica, entre otras[2].

Es frecuente que los diabéticos presenten a lo largo del tiempo como consecuencia del remodelado de las células miocárdicas y las alteraciones del transporte del calcio (secundario al acúmulo de lípidos en la membrana celular) un incremento tanto del grosor y la rigidez como de la masa del ventrículo izquierdo y de la rigidez de las arterias, además de una reducción de la cavidad ventricular y en algunas ocasiones de la función ventricular (disfunción sistólica)[5].

En las fases más precoces de la miocardiopatía diabética las propias alteraciones metabólicas, es decir, la hiperglucemia crónica, inducen la aparición de dicha miocardiopatía. La hiperglucemia crónica lesiona las células endoteliales y da lugar a disfunción endotelial; con ello, se altera la capacidad vasomotora además de aumentar la síntesis tanto de fibronectina como de colágeno tipo IV. El aumento en la síntesis de colágeno y productos de glucosilación no enzimática produce rigidez en los vasos sanguíneos, secreción de factores de crecimiento producidos por las plaquetas, ligazón de proteínas y reclutamiento de macrófagos. Además se producen alteraciones del metabolismo del calcio, de los ácidos grasos y en las proteínas contráctiles, lo que lleva a una rigidez ventricular mayor. El aumento en la síntesis y acúmulo de productos de glucosilación y de ácidos grasos asociado a la reducción en el empleo de glucosa por una menor secreción de insulina da lugar a que se inhiba el uso que hace el miocardio de la glucosa, se deplecciona de adenosín trifosfato (ATP), aumenta el consumo de oxígeno miocárdico y la oxidación de la glucosa, además de disminuir la betaoxidación. Todas estas alteraciones finalmente dan lugar a un deterioro en la contractilidad y funcionalidad del corazón. La propia hiperglucemia también es capaz de activar la proteincinasa C, que a su vez inhibe la piruvato deshidrogenasa y produce necrosis y fibrosis miocárdica, además de un incremento de radicales libres y oxidantes. Estos cambios dan lugar a una reducción en la concentración de óxido nítrico y a la aparición de disfunción endotelial e inflamación en el miocardio, lo que acelera el proceso de aterosclerosis. La disfunción endotelial estimula la vasoconstricción, la adhesión de los leucocitos y las plaquetas, la trombogénesis y promueve alteraciones en la agregación de las plaquetas[2].

En las fases más avanzadas de la miocardiopatía diabética se producen cambios en el miocardio, algunos de ellos irreversibles y otros reversibles, como alteraciones estructurales

del colágeno, aumento de la concentración de triglicéridos y colesterol en el miocardio, acúmulo de glucoproteínas, engrosamiento de la membrana basal, afectación y compromiso de la musculatura intramural, fibrosis intersticial y perivascular, edema intersticial, hipertrofia de las células del miocardio, disfunción autonómica y lesiones microvasculares, además de formación de aneurismas[2].

Las lesiones microvasculares pueden dan lugar a episodios de angina sin evidenciarse alteraciones significativas en las arterias coronarias. Tanto en las arterias como en las arteriolas pequeñas se produce un engrosamiento hialino secundario al engrosamiento de la pared y a cambios proliferativos y pueden formarse microaneurismas. También se ha visto un incremento en la apoptosis de células endoteliales, miocárdicas y de los fibroblastos[2].

La disfunción o neuropatía autonómica se estima que está presente en aproximadamente un 40% de los sujetos diabéticos dependientes de la insulina en el momento del diagnóstico de la DM. Puede diferirse su aparición realizando un control metabólico estricto e intensivo. Las alteraciones en la regulación del sistema autónomo dan lugar a trastornos en la frecuencia cardíaca frente a estímulos farmacológicos y fisiológicos. Habitualmente las alteraciones del sistema nervioso autónomo parasimpático se manifiestan antes que las del sistema nervioso autónomo simpático. La hiperactividad del sistema nervioso autónomo simpático a nivel cardíaco se asocia con la posible aparición de arritmias ventriculares (fundamentalmente fibrilación ventricular, al reducirse el umbral arritmogénico), ya que favorece la necrosis miocárdica debido al incremento de los niveles de calcio intracelular y el daño producido por los radicales libres. La propia disfunción autonómica también da lugar a la presencia de isquemia silente o con baja expresividad clínica en estos sujetos y aumenta la mortalidad. Ésta es superior en las situaciones de denervación simpática sintomática avanzada (predictiva de muerte súbita) e hipotensión ortostática[2].

La activación del eje renina-angiotensina-aldosterona mantiene la tonicidad de los vasos sanguíneos y el volumen intravascular, entre otros, con la ayuda del sistema nervioso autónomo simpático, además de interferir con la acción de la insulina en diferentes tejidos del organismo. Cuando tanto el sistema simpático como el eje renina-angiotensina-aldosterona están activados crónicamente, los tejidos se desadaptan a las señales metabólicas y tróficas, lo que da lugar a efectos muy perjudiciales. Por ello, tanto los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) como los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) han demostrado que producen un efecto beneficioso en los sujetos diabéticos y reducen los eventos cardiovasculares[2].

En conclusión, todos estos factores predisponen al corazón de los sujetos diabéticos a tener episodios de IC, hecho demostrado en diversos estudios epidemiológicos. Algunos de los factores tradicionalmente asociados a la aparición de IC en pacientes adultos con diabetes aparecen reflejados en la tabla 1.

Tabla 1. Factores más asociados con el desarrollo de la insuficiencia cardíaca en el diabético adulto

- Edad
- Duración de la diabetes
- Uso de insulina
- Enfermedad coronaria
- Enfermedad arterial periférica
- Fallo renal
- Mal control glucémico (hemoglobina glucosilada > 9%)
- Microalbuminuria

Nesto RW. Correlation between cardiovascular disease and diabetes mellitus. Current concepts. Am J Med 2004;116 Suppl 5A:11S-22S.

PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO VASCULAR ASOCIADOS A LA DIABETES

Los factores de riesgo que más predisponen a tener DM a lo largo de la vida son la obesidad, la edad, la dieta, el sedentarismo y los antecedentes familiares de DM. Es necesario un abordaje global e intensivo de todos los factores de riesgo cardiovascular habitualmente presentes en los sujetos diabéticos[1].

- **Obesidad:** se estima que más de un 90% de los sujetos diabéticos tienen un índice de masa corporal superior a 27 kg/m^2. La adiposidad visceral que acontece con la edad se asocia con un aumento en la prevalencia de DM. Produce daño cardíaco tanto directa como indirectamente a través de la predisposición a cardiopatía hipertensiva e isquémica, además de incrementar de manera considerable el riesgo de tener IC. Tanto la dieta hipocalórica como la realización de ejercicio físico diario son capaces de reducir la adiposidad visceral y con ello prevenir la aparición de DM[2].
- **Dislipemia:** es el factor de riesgo que más contribuye a acelerar la aterogénesis en los diabéticos y que determina la incidencia elevada de cardiopatía isquémica tanto clínica como subclínica. Las alteraciones propias de la DM incluyen el aumento de los triglicéridos y del colesterol ligado a las lipoproteínas de baja densidad (partículas pequeñas, densas y más aterógenas) y el descenso del colesterol HDL. Su corrección, fundamentalmente con estatinas, reduce el número de eventos cardiovasculares[2].

- **Hipertensión arterial:** se estima que aproximadamente un 80% de los sujetos diabéticos padecerán, a lo largo de su vida, hipertensión arterial y que un 50% de los sujetos hipertensos tienen alguna forma de alteración del metabolismo hidrocarbonado. La hipertensión arterial juega un papel fundamental en la progresión de los trastornos cardiovasculares en los diabéticos: la mortalidad cardiovascular es mayor en los diabéticos en comparación con los sujetos no diabéticos a cualquier nivel de presión arterial sistólica y el exceso de riesgo absoluto se dispara cuando se incrementa la cifra de presión arterial sistólica. La hipertensión arterial genera las principales complicaciones cardiovasculares, microvasculares y renales que marcan el pronóstico de la DM; por ello se obtiene un gran beneficio con la reducción de las cifras de presión arterial. El objetivo de presión arterial que se ha de alcanzar en los sujetos diabéticos debe ser inferior a 130/80 mmHg. Para ello es fundamental la reducción del peso corporal y de la ingesta de sal, además de tratamiento farmacólogico (la mayoría de las veces se necesitará terapia combinada)[2].
- **Tabaquismo:** es el principal factor tóxico vascular modificable. Se ha demostrado su efecto sinérgico con la DM en cuanto a morbimortalidad, pues produce un daño cardiovascular directo[2].

TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA EN LOS SUJETOS DIABÉTICOS

Los principales objetivos en la atención del sujeto diabético son la reducción del número de eventos cardiovasculares y de la mortalidad precoz, además de mantener la máxima funcionalidad y calidad de vida posible. Se ha de destacar la importancia de conseguir un control glucémico óptimo, evitando tanto las hipoglucemias como la hiperglucemia, además de sensibilizar a este grupo de población acerca de la importancia de la prevención cardiovascular con el objetivo de prevenir posibles futuros eventos cardiovasculares. Con los datos disponibles en nuestro medio en la actualidad podemos afirmar que aún existe un amplio margen de mejora en la prevención cardiovascular de los sujetos diabéticos. Éstos obtienen un gran beneficio cardiovascular cuando se realiza un abordaje terapeútico agresivo e integrado donde se incluyan la valoración y el tratamiento de todos los factores de riesgo cardiovascular tradicionales (sedentarismo, tabaquismo, hipertensión arterial, dislipemia) tanto en las fases establecidas y evolucionadas de la DM como en las fases más precoces[1].

Hasta el momento no se ha demostrado que existan diferencias en el esquema terapéutico de la IC en sujetos diabéticos en comparación con sujetos no diabéticos con IC, salvo algunas peculiaridades. Disponemos de un escaso número de trabajos llevados a cabo en pacientes con DM e IC, pero los resultados obtenidos de subgrupos de población muestran una eficacia similar del tratamiento convencional para la IC en ambos grupos poblacionales (diabéticos y no diabéticos). Se recomienda el empleo de IECA, diuréticos, ARA II y betabloqueantes, además de digoxina y espironolactona, entre otros, cuando esté indicado[5].

Tampoco se ha demostrado que en el paciente diabético con IC un control metabólico estricto y estrecho de la hiperglucemia mejore la evolución clínica y reduzca la morbimortalidad. Sin embargo, sí que se ha demostrado que un control estrecho de la glucemia con cifras de HbA_{1C} inferiores al 7% asociado al abordaje integral de los factores de riesgo cardiovascular asociados a la DM podría reducir tanto la incidencia como la prevalencia de IC en estos sujetos. Se ha establecido que el control estricto de la glucemia reduce las complicaciones microvasculares de la diabetes. Además, algunos metaanálisis y diversos estudios prospectivos confirman la presencia de una disminución de las complicaciones macrovasculares en función del descenso de la HbA_{1C}. El mayor beneficio se obtiene con la intervención multifactorial de todos los factores de riesgo cardiovascular, y no sólo con el control de las glucemias[3].

La mayoría de los cambios estructurales y metabólicos que se producen en las fases precoces de la miocardiopatía diabética son reversibles con la administración de un tratamiento intensivo con insulina o con agentes farmacológicos que actúan sobre los ácidos grasos o el metabolismo del calcio[2].

El empleo de IECA como fármaco antihipertensivo, entre otras acciones, para el inicio del tratamiento de la hipertensión arterial es de elección, salvo que existan contraindicaciones, dado que se ha demostrado ampliamente su eficacia tanto en la prevención de la disfunción ventricular, incluso asintomática, como en su tratamiento. Los IECA son el primer grupo farmacológico que ha demostrado en varios estudios mejorar la supervivencia en sujetos con IC con fracción de eyección disminuida o con disfunción ventricular asintomática o silente. También varios estudios han establecido la eficacia de los IECA en cuanto a reducción de mortalidad y tasa de reingresos en sujetos tanto no diabéticos como diabéticos. Los principales efectos beneficiosos de los IECA en los sujetos diabéticos con IC son la reducción de la presión diastólica del ventrículo izquierdo y del diámetro del ventrículo derecho, así como la prevención y regresión de la hipertrofia del miocardio. Con el empleo de IECA disminuyen los niveles de angiotensina y se produce una mejoría en la función de las células miocárdicas, además

de prevenir la aparición de importantes cambios en la matriz colágena. En pacientes con hipertrofia ventricular izquierda el empleo tanto de los IECA como de los ARA II es una opción terapeútica avalada en la literatura. La mayor parte de los comités de expertos resaltan los resultados favorables del empleo de IECA y ARA II en la población diabética. Los diuréticos en dosis bajas siguen siendo considerados una opción válida en el tratamiento de la hipertensión arterial[2].

Respecto a los betabloqueantes, su empleo en los sujetos diabéticos ha sido ampliamente cuestionado en la literatura, dado que se sabe que aumentan la probabilidad de desarrollar a lo largo del tiempo DM (aumentan la resistencia a la insulina) y favorecen la presencia de hipoglucemias asintomáticas al enmascarar los síntomas de la hipoglucemia. Sin embargo, algunos betabloqueantes específicos, como carvedilol, son capaces de disminuir los niveles de HbA_{1C}, la agregación plaquetaria y la viscosidad de la sangre, además de mejorar el perfil lipídico y reducir la tasa de muerte súbita. Se han llevado a cabo diversos ensayos clínicos en los cuales se ha observado el efecto beneficioso de los betabloqueantes de forma significativa en los sujetos diabéticos, aunque el beneficio de forma global fue algo inferior en los diabéticos en comparación con los no diabéticos, con la excepción de los estudios realizados con carvedilol[3].

Los diuréticos estimulan la activación neurohormonal, motivo por el cual no se debe exceder en su empleo salvo que sea imprescindible y siempre en la menor dosis eficaz. Si es posible, se recomienda el uso de diuréticos de asa, dado que no alteran el metabolismo hidrocarbonado[5].

Debe evitarse el empleo de tiazolidindionas en los sujetos diabéticos con cualquier grado de IC, dado que aumentan el riesgo de retención hidrosalina y por ello empeoran la IC[5].

El tratamiento de la IC y su prevención en los sujetos diabéticos se basa fundamentalmente en el control de la glucemia y del resto de los factores de riesgo cardiovascular y en el empleo de un tratamiento farmacológico (además de unas medidas terapéuticas no farmacológicas) que ha demostrado reducir la morbimortalidad que conlleva esta patología[1].

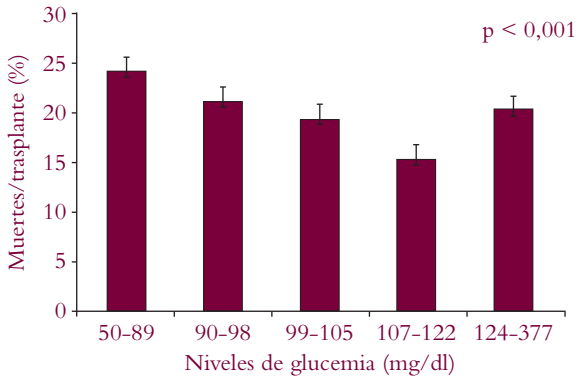
PREVENCIÓN Y PRONÓSTICO

Sin duda, el tratamiento más eficiente de la IC en los sujetos diabéticos es su prevención. Debemos considerar al paciente diabético como un sujeto con mayor predisposición a tener IC y, por ello, habrá que establecer y definir unas medidas generales preventivas. Para prevenir el posible desarrollo de IC en la evolución de la enfermedad diabética es imprescindible e importante llevar a cabo un control integral y estrecho de todos los factores de riesgo cardiovascular tradicionales modificables, además de insistir en el empleo de IECA, los cuales han demostrado un gran poder preventivo de IC en la DM. Se han descrito casos en los que se ha observado regresión de la hipertrofia ventricular izquierda, mediante estudios ecocardiográficos, en sujetos diabéticos tras realizar un control global e integral de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales[2].

El pronóstico de la IC en los diabéticos frecuentemente es desfavorable, incluso si se trata de disfunción diastólica, pues la mortalidad se multiplica hasta por 4 en comparación con sujetos no diabéticos. En los casos de diabéticos con disfunción sistólica, el pronóstico también sigue siendo muy desfavorable, tanto a corto como a largo plazo, fundamentalmente cuando la disfunción es secundaria a cardiopatía isquémica, con una mayor probabilidad y riesgo de desarrollar *shock* cardiogénico y muerte súbita y un incremento de la mortalidad de hasta un 35% al año. Estudios de intervención realizados con IECA y betabloqueantes en sujetos con diagnóstico de IC observan una mortalidad superior en los subgrupos que incluyen pacientes diabéticos[3].

Por último, respecto al control glucémico del paciente diabético con IC, debe destacarse que en los últimos años se ha puesto en evidencia que aquellos pacientes con glucemias más bajas (y, por supuesto, aquéllos con las glucemias más elevadas) tenían una mortalidad mayor, que describía una curva en U (figuras 7 y 8)[8,9]. Los pacientes ingresados

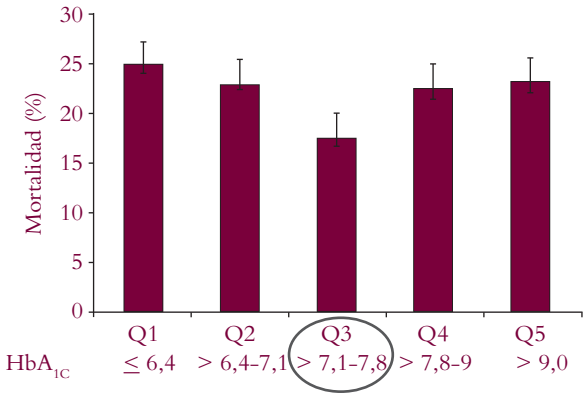
Figura 7. Glucemia y pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. Subanálisis del estudio aleatorizado a largo plazo prospectivo, con grupo control, que utiliza educación sanitaria repetitiva a intervalos de 6 meses con monitorización de la adherencia terapéutica en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca (el ensayo clínico REMADHE)



Índice de muerte/transplante según los niveles de glucemia

Issa et al.[8].

Figura 8. Mortalidad a los dos años en diabéticos con insuficiencia cardíaca según el nivel de hemoglobina glucosilada

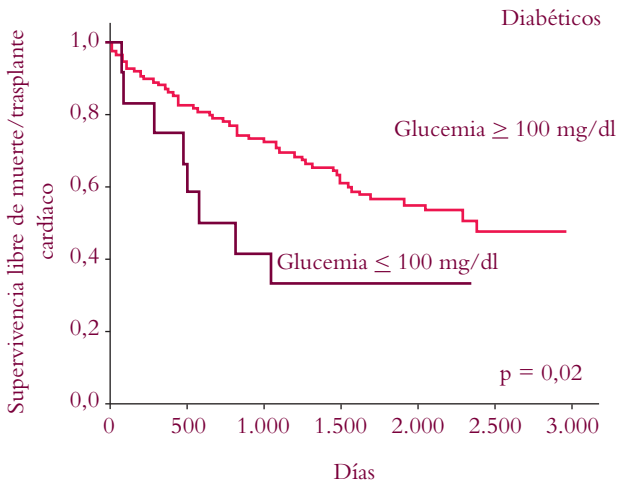


HbA_{1C}: hemoglobina glucosilada.
Aguilar et al.[9].

con IC que muestran una glucemia inferior a 100 tienen un pronóstico peor (figura 9)[8].

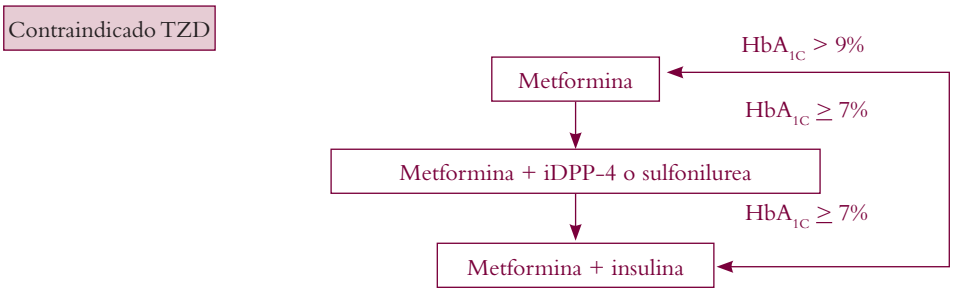
El tratamiento normoglucemiante del paciente con DM e IC merecería una revisión pormenorizada y ha sido recientemente revisado por un grupo multidisciplinario que aporta un algoritmo general que se refleja en la figura 10[10].

Figura 9. Glucemia y pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. Subanálisis del estudio aleatorizado a largo plazo prospectivo, con grupo control, que utiliza educación sanitaria repetitiva a intervalos de 6 meses con monitorización de la adherencia terapéutica en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca (el ensayo clínico REMADHE)



Issa et al.[8].

Figura 10. Tratamiento recomendado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia cardíaca estable



iDPP-4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; TZD: tiazolidindionas.
Alonso-García et al.[10].

BIBLIOGRAFÍA

1. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. Diabetologia 2012;55:88-93.
2. Gargallo E. Diabetes mellitus tipo 2 y daño cardiaco: historia natural, diagnóstico y estrategia terapeútica. Factores de riesgo cardiovascular en la diabetes mellitus tipo 2. Recomendaciones diagnósticas y terapéuticas. SEMI 2008:41-70.
3. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ 2000;321(7258):405-12.
4. Wilson PWF, Kannel WB. Epidemiology of hyperglycemia and atherosclerosis. Hyperglycemia, Diabetes and Vascular Disease. In: Ruderman N, Williamson J, Brownlee M, eds. New York, NY: Oxford University Press; 1992.
5. García C, Lupón J, Urrutia A, González B, Herreros J, Altimir S, et al. Significado pronóstico de la diabetes mellitus en una población con insuficiencia cardiaca: mortalidad e ingreso por insuficiencia cardiaca al cabo de un año. Med Clin (Barc) 2005;125:161-5.

6. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. Diabetes Care 2001;24(9):1614-9.
7. Pazin-Filho A, Kottgen A, Bertoni AG, Russell SD, Selvin E, Rosamond WD, et al. HbA1c as a risk factor for heart failure in persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Diabetologia 2008;51(12):2197-204.
8. Issa VS, Amaral AF, Cruz FD, Ayub-Ferreira SM, Guimarães GV, Chizzola PR, et al. Glycemia and prognosis of patients with chronic heart failure--subanalysis of the Long-term Prospective Randomized Controlled Study Using Repetitive Education at Six Month Intervals and Monitoring for Adherence in Heart Failure Outpatients (REMADHE trail). Am Heart J 2010;159(1):90-7.
9. Aguilar D, Bozkurt B, Ramasubbu K, Deswal A. Relationship of hemoglobin A1C and mortality in heart failure patients with diabetes. J Am Coll Cardiol 2009:54(5):422-8.
10. Alonso-García A, García-Soidán FJ, Lisbona-Gil A. Treatment guidelines for hyperglycaemia in type 2 diabetes patients with stable chronic heart failure or ischemic cardiomyopathy without heart failure. Med Clin (Barc) 2010;134(13):596-9.

FE DE ERRATAS

En el Volumen 03–Número 1–2012 de *Diabetes Práctica*, artículo «Estatinas en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2», apartado «Recomendaciones para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en el paciente con diabetes tipo 2», pág. 15, en el punto 3 debe aparecer el siguiente texto:

3. **Establecer las cifras objetivo de c-LDL** en función del RC del paciente:

- **Diabéticos con un RC ≥ 10%:** conseguir un c-LDL < 100 mg/dl.
- **Diabéticos con un RC < 10%:** conseguir un c-LDL < 130 mg/dl.

Estrategia diagnóstica y cribado de cardiopatía coronaria en el paciente diabético

Almudena Castro Conde
Coordinadora de la Unidad de Rehabilitación Cardíaca del Hospital La Paz. Madrid
Presidenta de la Sección de Cardiología Preventiva y Rehabilitación Cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología

El riesgo cardiovascular está aumentado en los pacientes diabéticos, como se demuestra en numerosos estudios[1]. De hecho, se ha llegado a postular que el riesgo cardiovascular de un paciente diabético equivale al riesgo de un paciente coronario[2]: el infarto agudo de miocardio (IAM) es de dos a cuatro veces más frecuente en la población diabética y la mortalidad por IAM es mayor en los pacientes diabéticos. Asimismo, en los pacientes con diabetes tipo 2 (DM2) es más frecuente la isquemia silente, la muerte súbita y, cuando se diagnostica la enfermedad coronaria (EC), ésta suele estar en un estadio más avanzado.

Diversos factores podrían contribuir a explicar el aumento de la incidencia de coronariopatía en los pacientes diabéticos: la dislipemia, la hipertensión arterial, las alteraciones de la fibrinólisis, entre otros, se observan comúnmente asociados a la DM2. De hecho, el estado proinflamatorio y la disfunción endotelial aparecen en estadios relativamente tempranos de la enfermedad. Pero ¿cuál es el mecanismo disparador de este proceso? ¿En qué medida la hiperglucemia per se contribuye al desarrollo y progresión de la EC en los pacientes con DM2? ¿En qué medida la resistencia a la insulina per se contribuye al desarrollo y progresión de la EC en los pacientes con DM2? ¿Qué papel juega la inflamación en la fisiopatología del proceso?

De forma experimental y clínica se ha obtenido evidencia de que la resistencia a la insulina, y la hiperinsulinemia resultante de ella, es el factor disparador de los fenómenos inflamatorios y las alteraciones metabólicas que favorecen el desarrollo de la enfermedad macrovascular[3-5].

Ante estos datos es razonable preguntarnos si debemos anticiparnos en los pacientes diabéticos y tener una estrategia de cribado de la EC en esta población. ¿Por qué realizar un diagnóstico precoz? Porque, en teoría, esta estrategia mejoraría el pronóstico. Acorde con este razonamiento, se publican las guías de la Sociedad Europea de Cardiología sobre la diabetes y la EC en 2007[6] (figura 1), guías que hasta la publicación de este artículo no han sido actualizadas, a pesar del cambio de los criterios diagnósticos de la Asociación Americana de Diabetes en 2010[7].

Estas guías tienen sus limitaciones en ambas ramas, tanto en la del paciente con EC ya establecida en el que hay que hacer un cribado para descartar la DM2 como en la rama del paciente diabético en el que hay que descartar la presencia de EC.

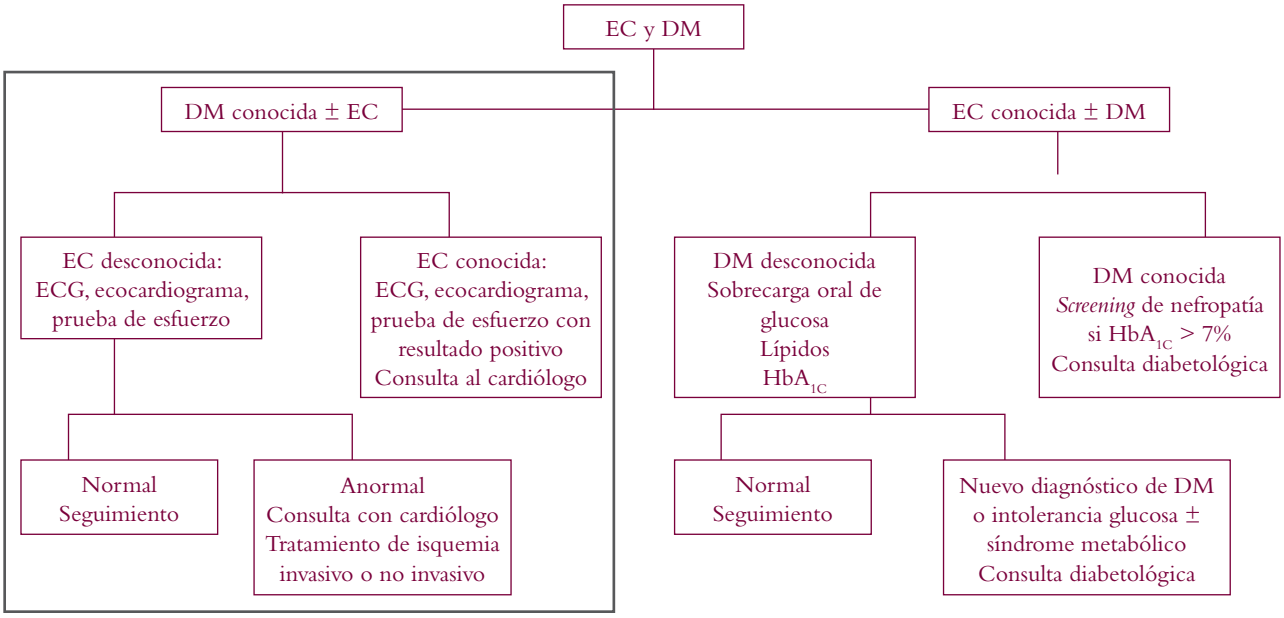
En el capítulo que aquí se desarrolla, se trata de abordar precisamente este último grupo de pacientes, mediante el repaso de la evidencia hasta ahora disponible sobre la actitud diagnóstica ante el paciente diabético en cuanto a la búsqueda de EC.

En las guía europeas antes mencionadas, nos dicen que a todo paciente diabético se le debería hacer una ergometría sin tener en cuenta la clínica, probabilidad pretest, electrocardiograma basal, edad, sexo, capacidad funcional, etc. Muchos pacientes pueden entrar en el grupo de probabilidad pretest baja, por lo que los resultados de la ergometría deben interpretarse de forma diferente, ya que la probabilidad de falsos positivos en este grupo es muy alta. La solución a esto sería entonces encontrar una técnica de imagen no invasiva que aumentara la sensibilidad y especificidad de la ergometría convencional.

Para elegirla, habría que plantearse antes qué requisitos debe cumplir una prueba para que sirva como método de despistaje o cribado. Estos requisitos son, entre otros:

1. La prevalencia de la enfermedad en estudio debe tener suficiente magnitud para justificar el estudio a toda la población.
2. La prueba debe ser capaz de diferenciar entre riesgo alto y bajo, es decir, diferenciar a los individuos por el pronóstico.
3. Debe haber una estrategia terapéutica eficaz tras el resultado.

Figura 1. Adaptado de The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD)[6]



DM: diabetes mellitus; EC: enfermerdad coronaria; ECG: electrocardiograma; HbA_{1C}: hemoglobina glucosilada.
Adaptado de Rydén et al[6].

Para responder a estas preguntas: medir la prevalencia y los factores clínicos predictores de isquemia silente en pacientes asintomáticos con DM2 y establecer también cuál es la prueba más coste-efectiva para el despistaje de EC en esta población, se diseñó el estudio DIAB: *Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study*[8,9].

El estudio incluyó a 1.123 pacientes con DM2 con las siguientes características:

- Asintomáticos.
- Entre 50-75 años.
- Sin EC conocida ni sospecha de ella.

Fueron aleatorizados a dos grupos:

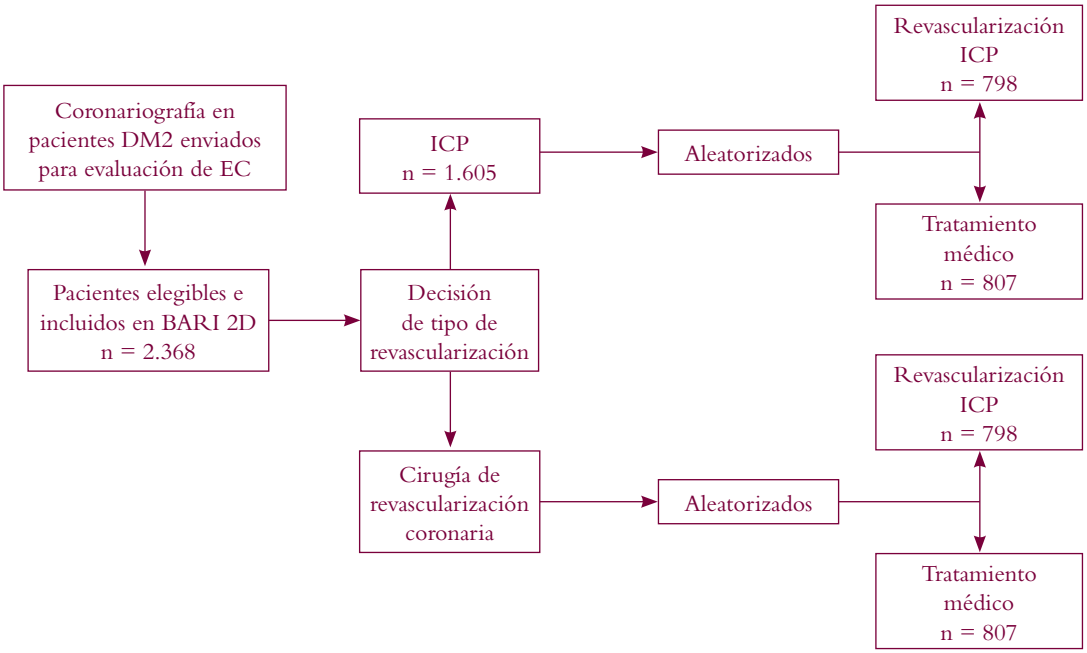
- 562 pacientes a prueba de estrés con adenosina-Tc 99m sestamibi y seguimiento clínico durante cinco años.
- 561 pacientes a seguimiento clínico durante cinco años únicamente.

Ambos grupos recibieron el tratamiento médico habitual. El objetivo primario fue: IAM o muerte cardiovascular. Los resultados fueron publicados en 2009[8] y respondieron a las preguntas anteriores:

1. En cuanto a la prevalencia de EC en la población de pacientes diabéticos, se observó que sólo el 22% del grupo que se sometió al protocolo de cribado tuvo una prueba de estrés patológica; de ellos, la mitad tuvieron defectos de perfusión leves y el 33% moderados. En total, sólo el 6% de la población en cribado tenía isquemia importante. Por tanto, la prevalencia de EC es discutible, ya que no es tan alta como para justificar el estudio a toda la población de diabéticos.
2. La pregunta sobre el valor pronóstico de la prueba también tuvo respuesta en el estudio DIAB: la prueba de estrés (adenosina + perfusión miocárdica) sí sirvió para discriminar el riesgo, pero no sirvió para modificar la evolución clínica. La tasa de eventos acumulada fue del 2,9% con un seguimiento medio de 4,9 años, con una media de eventos por año del 0,6%. En el grupo en el que se realizó el cribado, ocurrieron 7 IAM no fatales y 8 muertes por causa cardiovascular. En el grupo de no cribado ocurrieron 10 IAM y 7 muertes cardiovasculares. El valor predictivo de la prueba de estrés fue sólo del 12%. La tasa de revascularización fue baja en ambos grupos: 5,5% en el grupo de cribado y 7,8% en el grupo de no cribado. La conclusión que se obtuvo de este estudio fue que en la actualidad la población de diabéticos asintomáticos tiene una tasa de acontecimientos coronarios baja y no hubo diferencias significativas en la reducción de estos eventos cuando se realizó prueba de despistaje para isquemia miocárdica durante el seguimiento a cinco años.

3. La última pregunta planteada sobre si existen medidas terapéuticas eficaces para los pacientes con resultado de prueba de despistaje positivo se puede responder con los resultados del DIAB antes comentado, pero también con los resultados de otros grandes estudios:
   3.1. BARI 2D[10] (*Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in Type 2 Diabetes*): en él se observó que sometiendo a una revascularización precoz a los pacientes diabéticos con EC, frente al tratamiento médico intensivo de la glucemia y del resto de los factores de riesgo, no mejoró el pronóstico de estos pacientes. En este estudio se incluyeron 2.368 pacientes con DM2 y cardiopatía isquémica estable y se aleatorizaron a dos grupos: uno a revascularización quirúrgica y otro a revascularización percutánea. En cada grupo, a su vez, se aleatorizaban a revascularización y terapia médica intensiva o a sólo terapia médica intensiva (figura 2). La supervivencia a los cinco años fue del 88,3% en el grupo revascularizado y del 87,8% en el grupo tratado médicamente, una diferencia que no alcanzó la significación estadística (p = 0,97). La tasa de eventos cardiovasculares mayores tampoco difirió significativamente entre ambos grupos. La conclusión más importante que se derivó de este estudio fue que a la vista de los resultados lo razonable sería revascularizar sólo a los pacientes diabéticos con cardiopatía isquémica estable que continúan sintomáticos, pese a la terapia médica óptima, y a los que tienen enfermedad multivaso e isquemia extensa inducible.
   3.2. Resultados similares se obtuvieron en el STENO-2 (*Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes*)[11]: el objetivo primario de este ensayo abierto paralelo fue un objetivo combinado de muerte por causa cardiovascular, IAM no fatal, ictus no mortal, revascularización y amputación, en pacientes con DM2 y microalbuminuria. Ochenta pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir tratamiento convencional de acuerdo con las guías de práctica clínica vigentes y 80 a recibir un tratamiento intensivo junto a educación sobre modificación del estilo de vida y tratamiento específico multifactorial de todos y cada uno de los factores de riesgo cardiovascular. En este estudio se vio cómo la intensificación del tratamiento médico multifactorial de la DM2 redujo en un 50% las complicaciones cardiovasculares y las microvasculares.
   3.3. También en el DIAB se observó una muy baja incidencia de acontecimientos clínicos porque

Figura 2. Diagrama de flujo del estudio BARI 2D



BARI: *Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in Type 2 Diabetes*; DM2: diabetes mellitus tipo 2; EC: enfermedad coronaria; ICP: intervencionismo coronario percutáneo.
Modificado de estudio BARI 2D.

en ambos grupos se intensificaron las medidas preventivas de control de los factores de riesgo cardiovascular.

Más recientemente, pruebas no invasivas para la detección de la EC, como la tomografía axial computarizada y la angiografía por tomografía computarizada, han ganado popularidad. Estas pruebas detectan la presencia de aterosclerosis coronaria mediante la medición de la cantidad de calcio en las arterias coronarias y, en algunas circunstancias, por la visualización directa de estenosis luminal. Aunque algunos estudios han encontrado que los pacientes diabéticos asintomáticos tienen una carga de EC mayor[12,13], el papel de estas pruebas más allá de la estratificación del riesgo no está claro. Su uso habitual da lugar a la exposición a la radiación y puede dar lugar a pruebas invasivas innecesarias, como la angiografía coronaria y procedimientos de revascularización. El balance final de los beneficios, costes y riesgos de este enfoque en pacientes asintomáticos es controvertido, especialmente en el entorno moderno de control del factor agresivo de riesgo de la enfermedad cardiovascular.

Por tanto, en la actualización de enero de 2012 la Asociación Americana de la Diabetes establece lo siguiente[14]:

1. En el paciente diabético se deben evaluar todos los factores de riesgo cardiovascular y estratificar a estos pacientes según el riesgo a 10 años.
2. La isquemia miocárdica debe sospecharse cuando el paciente tenga síntomas sugestivos o electrocardiograma patológico.
3. No existe beneficio clínico demostrado de realizar pruebas de despistaje de isquemia miocárdica a pacientes diabéticos asintomáticos:
   - La isquemia detectada es escasa.
   - El pronóstico global es favorable.
   - El cribado no modifica el pronóstico.
4. La mejor medida en esta población de pacientes es el tratamiento médico intensivo de los factores de riesgo cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe. Lancet 1999;354:617-21.
2. Booth GL, Kapral M, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. Lancet 2006;368:29-36.
3. Duff GL, McMillan GC. The effect of alloxan diabetes on experimental cholesterol atherosclerosis in the rabbit. J Exp Med 1949;89:611-30.
4. Arcaro G, Cretti A, Balzano S, Lechi A, Muggeo M, Bonora E, et al. Insulin causes endothelial dysfunction in humans: sites and mechanisms. Circulation 2002;105:576-82.
5. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. Diabetes Care 1992;15:318-68.
6. Rydén L, Standall E, Bartnik M,Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J 2007;28:88-136.
7. American Diabetes Association. Position statement: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2010;33:S62-9.
8. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, et al. Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics Investigators. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. Diabetes Care 2004;27:1954-61.
9. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, et al.; DIAD Investigators. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. JAMA 2009;301:1547-55.
10. BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. N Engl J Med 2009;360(24):2503-15.
11. Gaede P,Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2003;348(5):383-93.
12. Hadamitzky M, Hein F, Meyer T, Bischoff B, Martinoff S, Schömig A, et al. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography in diabetic patients without known coronary artery disease. Diabetes Care 2010;33:1358-63.
13. Choi EK, Chun EJ, Choi SI, Chang SA, Choi SH, Lim S, et al. Assessment of subclinical coronary atherosclerosis in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus with single photon emission computed tomography and coronary computed tomography angiography. Am J Cardiol 2009;104:890-6.
14. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2012. Diabetes Care 2012;35 Suppl 1:S11-63.

Paciente diabético tipo 2 con antecedente de hipoglucemias e insuficiencia renal

Rafael Julián Colás Chacartegui
Médico de familia. Centro de Salud de Santoña.
Gerencia de Atención Primaria Santander. Servicio Cántabro de Salud

Paciente varón de 71 años.

Atención Primaria:

- Diagnosticado de hipertensión arterial (HTA) en 1995 (hace 16 años) en tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.
- Diabetes tipo 2 diagnosticada en 2000 (hace 11 años) por dos glucemias ≥ 140 mg en dos ocasiones, inicialmente en tratamiento con dieta; desde 2003 (hace ocho años), en tratamiento con metformina. En 2003 en un informe oftalmológico se informa de caratas incipientes y se descarta retinopatía diabética.
- En una revisión de cardiología en 2007 presenta los siguientes procesos:
  - Estenosis aórtica grave sintomática (soplo cardíaco desde 1999).
  - Insuficiencia renal leve (creatinina: 1,70 mg).
  - Enfermedad coronaria monovaso.
  - Se mantienen los diagnósticos de diabetes y HTA con el mismo tratamiento.
- En 2008 se realiza recambio valvular aórtico y pontaje en la arteria coronaria derecha y queda en tratamiento con: Adiro® 100: 0-1-0, amlodipino 10: 1-0-0, metformina 1-0-1 y se añade glibenclamida 1-0-0.
- En abril de 2009 acude a urgencias con disartria, diálogo incoherente y debilidad, con cifras de glucemia de 33 mg que remiten con glucagón intramuscular. Presenta otro episodio similar en julio de 2009 con cifras de 34 mg, acompañado de clínica de síndrome anémico, por lo que se deriva al hospital, donde es diagnosticado de hipoglucemia y anemia secundaria a insuficiencia renal (IR) crónica (creatinina: 2,6).

RESUMEN DE DATOS DEL PACIENTE HASTA 2009

Paciente de 71 años, diagnosticado de: HTA, diabetes tipo 2, prótesis valvular aórtica, pontaje coronario, IR y antecedente de hipoglucemias.

Ante todo consideramos que el manejo de este paciente ha de ser compartido tanto por el profesional de atención primaria como por el de especializada (cardiólogo, nefrólogo, etc.), dado que a la diabetes de larga evolución en este caso se añaden comorbilidades como prótesis valvular, cardiopatía isquémica e IR que requieren un seguimiento hospitalario.

Por otra parte, un principio fundamental en la prevención de la enfermedad cardiovascular es la necesidad de un abordaje integral de todos los factores de riesgo (HTA, dislipemia, IR, etc.), aunque por motivos didácticos y de exposición centraremos nuestra atención en el tratamiento de la diabetes en el contexto clínico de este paciente.

En esta exposición nos plantearemos algunas **reflexiones** sobre el control de la diabetes en este paciente y su relación con las **actuaciones** realizadas.

Primera reflexión: ¿cuál sería el objetivo de control glucémico dadas las características clínicas de este paciente?

- Como ya es conocido desde los años ochenta, el United Kingdom Prospective Diabetes Study realizado en diabéticos tipo 2 demostró una relación lineal entre la hiperglucemia y el desarrollo y progresión del daño renal. Sus resultados nos enseñaron que con una reducción del 1% de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1C}) se obtenían reducciones del 21% en la mortalidad y del 37% en la incidencia de micro-macroalbuminuria y retinopatía diabética.
- Más recientemente, en el estudio Acción en Diabetes y Enfermedad Vascular (ADVANCE) con una reducción de la HbA_{1C} hasta 6,5% se obtuvo una reducción relativa del 10% de los eventos micro-macrovasculares y del 21% en el desarrollo de nefropatía.

- Sin embargo, metaanálisis posteriores evidencian un mayor riesgo de hipoglucemias e incremento en la morbi-mortalidad con reducciones de la $HbA_{1C} < 7$ en pacientes de mayor edad, larga duración de la diabetes y comorbilidades asociadas y aconsejan en estos casos un objetivo más moderado de la HbA_{1C} entre 7,5-8,0[1].

Actuación

Por lo tanto, el objetivo en este caso sería conseguir un control glucémico lo más cercano a HbA_{1C} 7,5-8 utilizando las diversas opciones disponibles de antidiabéticos orales o insulina y ante la coexistencia de IR evitar los que estén formalmente contraindicados en esta situación clínica o en su caso ajustar las dosis de aquellos otros antidiabéticos en función del filtrado glomerular del paciente.

Si tenemos en cuenta que en 2007 nuestro paciente presentaba ya una cifra de creatinina de 1,7 mg, lo que sugiere una posible afectación renal (no se dispone de datos del filtrado glomerular en esa fecha), en el informe del alta hospitalaria en 2008 tras cirugía cardíaca, se mantiene el tratamiento con metformina y se añade glibenclamida. En los apartados siguientes revisaremos los criterios de indicación de los hipoglucemiantes orales en el paciente con disfunción renal, como en el caso de nuestro paciente.

Segunda reflexión: ¿cuál sería el tratamiento antidiabético más adecuado para el perfil clínico de este paciente?

Como norma general debemos considerar dos aspectos importantes en el tratamiento antidiabético del paciente con alteración de la función renal:

- Un buen número de antidiabéticos orales se eliminan por vía renal. La disfunción renal puede dar lugar a acumulación de estos fármacos o sus metabolitos en sangre con graves consecuencias de sobredosificación y potenciación de sus efectos adversos.
- Los pacientes en tratamiento insulínico que desarrollan IR pueden requerir una reducción de las dosis de insulina, ya que la disfunción renal prolonga la vida media de la insulina e incrementa sus efectos, por lo que sus necesidades previas pueden disminuir.

A continuación, haremos una revisión sucinta de las principales características de los distintos antidiabéticos orales respecto a su utilización en pacientes con enfermedad renal crónica, la cual clasificaremos según los diferentes estadios de deterioro de la función renal propuestos por la National Kidney Foundation-KDOQI[2] (tabla 1).

Secretagogos de insulina

Sulfonilureas

Estimulan la secreción de insulina por las células beta pancreáticas y, como es sabido, uno de sus principales efectos adversos es la hipoglucemia, aún más relevante en pacientes con IR. Asimismo tienden a producir incremento de peso tras su uso continuado.

Las sulfonilureas más utilizadas en la actualidad son: glibenclamida, glimepirida, glipizida y gliclazida. Respecto a la glibenclamida y la glimepirida, se recomienda evitarlas en la IR, dado que algunos de sus metabolitos activos se excretan por esta vía, lo que ocasiona un mayor riesgo de hipoglucemia.

La glipizida y la gliclazida se metabolizan en el hígado y dan lugar a metabolitos inactivos, por lo que pueden ser utilizadas en la IR estadio 3.

Otra sulfonilurea, la gliquidona, menos utilizada que las anteriores, es de eliminación exclusivamente biliar; por tanto, es de elección en la IR leve-moderada a partir del estadio 3, cuando quedan como segunda alternativa glipizida y gliclazida.

Tabla 1. Clasificación de la enfermedad renal crónica

Estadio	FG (ml/min)	Descripción	Actuación
1	≥ 90	Daño renal con FG normal	Tratamiento para enlentecer la progresión de la ERC
2	60-89	Descenso moderado del FG	Estimar la progresión de la ERC, enfatizar tratamiento
3	30-59	Descenso moderado del FG	Evaluar, prevenir y tratar las complicaciones asociadas a la ERC
4	15-29	Descenso avanzado/grave del FG	Preparar para tratamiento sustitutivo
5	< 15 o diálisis	Prediálisis/diálisis	Iniciar tratamiento sustitutivo

National Kidney Foundation[1].
ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular.

***En resumen, en IR estadios 3, 4 y 5 debe evitarse en general el uso de sulfonilureas, aunque gliquidona hasta estadio 5 y glipizida y gliclazida en estadio 3 podrían utilizarse.**

Repaglinida y nateglinida (secretagogos rápidos)

Actúan estimulando las células beta pancreáticas e imitando la fase precoz de la secreción posprandial fisiológica de insulina, de modo que se evitan así los picos posprandiales de glucemia.

Repaglinida se elimina principalmente por la bilis, por lo que no es necesario ajustar la dosis en caso de IR, y es el secretagogo de elección en este tipo de pacientes.

Nateglidina, sin embargo, tiene un metabolismo hepático que ocasiona varios metabolitos activos de eliminación renal, por lo que está contraindicada en la IR a partir del estadio 3. Además, en nuestro país sólo está autorizada asociada a metformina, lo que limita aún más su manejo en diabéticos con IR.

***En resumen, en IR estadios 3, 4 y 5 puede utilizarse repaglinida, dada su eliminación preferentemente biliar.**

Metformina

La metformina se elimina por vía renal, por lo que está contraindicada en pacientes con IR (creatinina sérica > 1,5 mg/dl en varones y > 1,4 mg/dl en mujeres) o valores de aclaramiento de creatinina < 60 ml/min, es decir, estadio 3 en adelante, por el riesgo de acidosis láctica. Sin embargo, una revisión Cochrane ha demostrado que metformina no incrementa el riesgo de acidosis láctica aun en presencia de contraindicaciones. Por lo tanto, si se utiliza metformina en estadio 3, debería hacerse con precaución y con un seguimiento periódico de la función renal al menos una vez al año. Metformina está contraindicada en ancianos (> 80 años) y en pacientes con insuficiencia cardíaca e insuficiencia hepática.

***En resumen, metformina puede utilizarse con precaución en estadio 3 y ha de evitarse en estadios 4 y 5.**

Inhibidores de la alfaglucosidasa

La acarbosa y el miglitol son los comercializados actualmente en nuestro país. La acarbosa se metaboliza en el intestino y origina metabolitos activos, por lo que está contraindicada a partir del estadio 3. Miglitol se absorbe casi en su totalidad y se puede acumular en la sangre en pacientes con IR, por lo que está contraindicado en estos pacientes. Dado que suelen utilizarse asociados a otros antidiabéticos, la IR puede potenciar aún más su efecto hipoglucemiante, además de dificultar la reversión de una posible hipoglucemia por interferencia con la absorción oral de azúcares.

***En resumen, acarbosa debe evitarse en los estadios 3, 4 y 5.**

Tiazolidindionas: pioglitazona

Son agonistas selectivos del receptor nuclear PPAR-γ 86 (moduladores del receptor «γ» activado por el proliferador de los peroxisomas). Aumentan la captación de insulina en el tejido adiposo y músculo esquelético y disminuyen la producción de glucosa hepática, de modo que están indicadas en situaciones de resistencia a la insulina (obesidad, síndrome metabólico, etc.). Actualmente sólo disponemos en nuestro país de la pioglitazona, dado que la rosiglitazona fue recientemente retirada tras los datos de estudios y metaanálisis que la relacionaban con un incremento de la morbilidad cardiovascular. Como efectos adversos de este grupo se han apuntado el incremento de peso, la retención de líquidos con edema periférico, el aumento de la incidencia de insuficiencia cardíaca y las fracturas de huesos distales en mujeres.

Se metabolizan en el hígado con la formación de metabolitos inactivos que no se acumulan en la IR, por lo que están indicadas en pacientes con IR moderada/grave. Están contraindicadas en caso de insuficiencia cardíaca o hepatopatía.

***En resumen, pioglitazona puede utilizarse en estadios avanzados de la enfermedad renal crónica, aunque con precaución por una posible retención hídrica.**

Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4

Bloquean la degradación de las hormonas «incretinas» glucagon-like peptide-1 (GLP-1) y gastric inhibitory polypeptide (GIP) que se liberan a la sangre desde el tracto intestinal ante la presencia de alimentos. Este bloqueo se realiza sobre la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) (enzima que inhibe la acción de las incretinas), aumenta los niveles de GLP-1 en sangre y da lugar a un aumento en la secreción de insulina y una reducción en la secreción de glucagón, que reduce a su vez la producción hepática de glucosa. Esta acción del GLP-1 es dependiente de la glucosa, de modo

que tras normalizarse la glucemia deja de producir su efecto, por lo que básicamente no producen hipoglucemias. Además se mantienen neutrales respecto al peso y son bien tolerados, por lo que constituyen una interesante opción terapéutica tanto en monoterapia como en asociación. Su seguridad a largo plazo y sus resultados en morbimortalidad están aún por confirmarse[3].

Los comercializados en nuestro país en la actualidad son: sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina y linagliptina, que, aunque son similares en eficacia antidiabética, presentan algunas diferencias farmacocinéticas que pueden ser de utilidad. Los tres primeros están indicados en pacientes con función renal > 50 ml/min; hasta 30 ml/min actualmente podrían utilizarse a mitad de dosis, y por debajo de 30 ml/min con precaución. Linagliptina (último inhibidor de la DPP-4 aprobado en nuestro país) presenta eliminación biliar en un 77%, por lo que estaría indicado en pacientes diabéticos con IR moderada-grave.

***En resumen, con sitagliptina, vildagliptina y saxagliptina se ha de valorar mitad de dosis hasta los estadios 3 y 4. Linagliptina está indicada en estadios más avanzados de IR.**

En la tabla 2 se resumen las indicaciones de los distintos agentes hipoglucemiantes en relación con la función renal y sus posibles complicaciones[4-6].

Si bien se considera que en nuestro país puede haber un importante número de pacientes diabéticos con IR, ya que se estima una prevalencia aproximada del 23%[7] y es frecuentemente infradiagnosticada, entendemos por lo expuesto anteriormente que las opciones terapéuticas son más bien limitadas, lo que puede dificultar el control adecuado de estos pacientes.

Actuación

Tras el ingreso hospitalario en 2009, se modificó el tratamiento antidiabético: se suspendió metformina y glibenclamida, lo cual consideramos correcto dada la contraindicación de ambas en la IR crónica (cifras de creatinina: 2,43 en el alta hospitalaria) y se instauró tratamiento antidiabético con repaglinida 1-1-1, un secretagogo rápido de eliminación biliar que apenas produce hipoglucemias y puede utilizarse en grados avanzados de IR, como es el caso de nuestro paciente.

Otras opciones posibles pudieron haber sido:

- Iniciar el tratamiento con insulina, aunque el rechazo del paciente y su temor a nuevas hipoglucemias lo hacían poco aconsejable. Por otra parte, el control glucémico era satisfactorio y sin hipoglucemias con el tratamiento oral establecido.
- Otra opción hubiera sido pioglitazona, indicada en pacientes resistentes a la insulina que presentan into-

Tabla 2. Indicaciones de los diferentes antidiabéticos según el filtrado glomerular, la excreción urinaria y los posibles efectos adversos

	Excreción urinaria	Estadio 1 ≥ 90 FG	Estadio 2 89-60 FG	Estadio 3 59-30 FG	Estadio 4 29-15 FG	Estadio 5 < 15 FG	Complicación posible
Metformina	90%						Acidosis láctica
Acarbosa	Hepática						Toxicidad hepática
Glibenclamida Glimepirida	50% Metabolitos activos						Hipoglucemia
Gliclazida Glipizida	40-60%						Hipoglucemia
Gliquidona	5%						No ajuste dosis
Repaglinida	10%						No ajuste dosis
Pioglitazona	Hepática						Retención hídrica
Sitagliptina	79%				1/2 Dosis		Hipoglucemia
Vildagliptina	85%				1/2 Dosis		Hipoglucemia
Saxagliptina	60%				1/2 Dosis		Hipoglucemia
Linagliptina	5%						No ajuste dosis
Insulina	100%					↓ 25-50% Dosis	Hipoglucemia

FG: filtrado glomerular.
Adaptado de: Alcazar, et al.[4]; Cavanaugh[5]; Deacon[6].

lerancia o contraindicación a metformina, como es el caso que nos ocupa, sin producir hipoglucemias; sin embargo, dado el antecedente de afectación valvular aórtica, su contraindicación en la insuficiencia cardíaca y la posibilidad de retención de líquidos, entendemos que no es la más adecuada en nuestro paciente.

Desde entonces el paciente viene presentando controles glucémicos favorables y una situación clínica estable.

SEGUIMIENTO POSTERIOR DEL PACIENTE HASTA LA ACTUALIDAD

Recordemos las características clínicas del paciente desde 2009: edad: 71 años; HTA; diabetes tipo 2; prótesis valvular aórtica; pontaje coronario; IR avanzada; antecedente de hipoglucemias. Está en tratamiento con repaglinida 1 mg: 1-1-1, y su evolución es favorable, con buenos controles glucémicos, de la tensión arterial y de la función renal.

A continuación se muestran los datos analíticos respecto al control glucémico y a la función renal correspondientes a las dos últimas revisiones:

19 de enero de 2011

- Glucemia plasmática basal: 114 mg.
- HbA_{1C}: 5,6.
- Creatinina: 2,18.
- Filtrado glomerular estimado (MDRD): 29,4.
- Cociente albúmina/creatinina: 101,9.

1 de diciembre de 2011

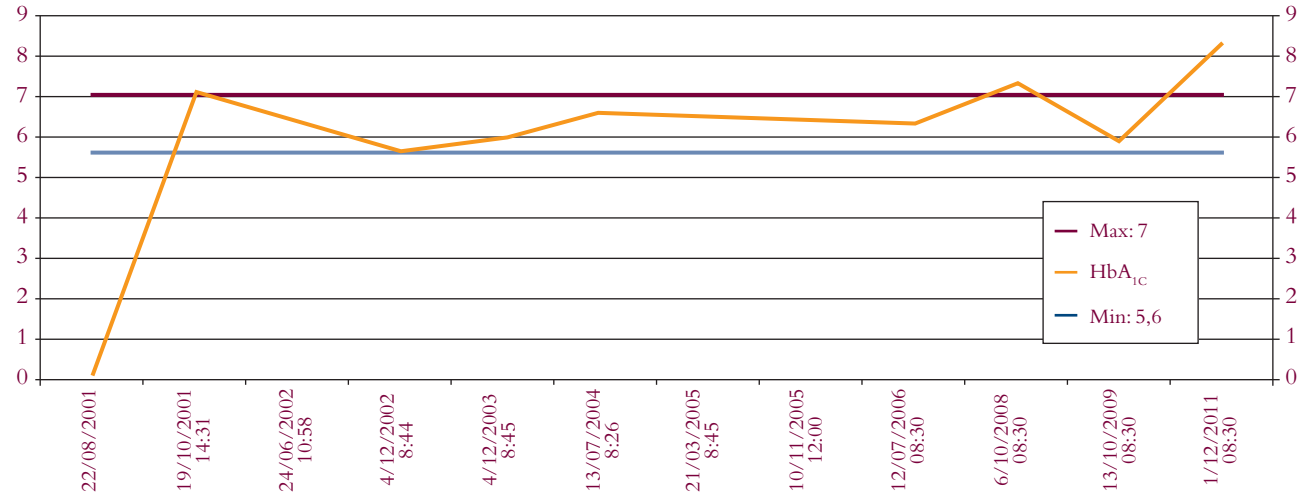
- Glucemia plasmática basal: 194 mg.
- HbA_{1C}: 8,5.
- Creatinina: 1,95.
- Filtrado glomerular estimado (MDRD): 33,4.
- Cociente albúmina/creatinina: 1.266.

La analítica del paciente nos muestra que en los últimos meses ha empeorado su control glucémico dada la elevación por encima del objetivo de la HbA_{1C}: 8,5 (figura 1), y un posible deterioro de la función renal por la presencia de macroalbuminuria: 1.266 (figura 2).

Tercera reflexión: ¿cuál sería el tratamiento antidiabético más apropiado en esta nueva situación clínica de mal control glucémico en monoterapia con repaglinida en un paciente con insuficiencia renal estadio 3-4?

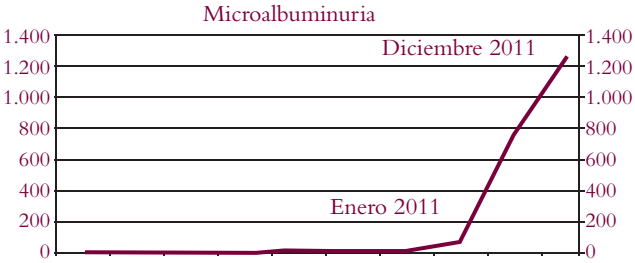
- Iniciar tratamiento con insulina (y suspender repaglinida). Esta opción no era bien aceptada por el paciente por sus dificultades visuales para cargar la dosis (cataratas), su negativa a pincharse la insulina y realizarse los autocontroles, etc. Por otro lado, existen antidiabéticos orales con los que se puede llegar al objetivo de control de la HbA_{1C} establecido sin riesgo de hipoglucemias.
- La opción de añadir pioglitazona también es factible, aunque sus posibles efectos adversos en el contexto de la cardiopatía del paciente desaconsejan su uso.

Figura 1. Evolución de la hemoglobina glucosilada del paciente (datos de su historia en el centro de salud)



HbA_{1C}: hemoglobina glucosilada.

Figura 2. Evolución del cociente albúmina/creatinina del paciente (datos de su historia en el centro de salud)



- Finalmente, una tercera opción sería añadir un inhibidor de la DPP-4 al tratamiento previo con repaglinida, dado que en general, además de estar indicados en la IR moderada (mitad de dosis con sitagliptina, etc.) y grave (linagliptina de eliminación biliar, sin ajuste de dosis), conseguiríamos el objetivo de control glucémico en nuestro paciente, ya que se estima una reducción media de la HbA_{1C} de 0,74 con los inhibidores de la DPP-4[8], con un riesgo mínimo de hipoglucemias.

  Por otra parte, diversos estudios han mostrado resultados favorables cuando se añade un inhibidor de la DPP-4 al tratamiento convencional del paciente diabético no controlado ya sea con función renal normal o con IR[9-12] y que mantiene incluso una eficacia en el control glucémico superior a los dos años en pacientes diabéticos con distintas comorbilidades e IR[13], como el caso de nuestro paciente.

Actuación

En esta situación se optó por añadir sitagliptina 50 mg 0-1-0 y realizar seguimientos quincenales en consulta a la espera de una nueva valoración analítica de la HbA_{1C} y de pruebas de función renal con microalbuminuria a los tres meses. Su tratamiento actual quedó como sigue:

- Repaglinida 1 mg: 1-1-1.
- Sitagliptina 50 mg: 0-1-0.
- Amlodipino 10: 0-0-1.
- Atorvastatina 20: 0-0-1.
- Parche de nitroglicerina 10 mg: de 9 a 21 horas.

En la actualidad su situación clínica es favorable, presenta glucemias capilares basales de entre 100 y 140 mg y no ha tenido episodios de hipoglucemia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. Ann Intern Med 2011;154:554-9.
2. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
3. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch CL. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2008;(2):CD006739.
4. Alcazar R, Gonzalez Albarran O, Honorato J, Robles NR, Acha J, de Alvaro F, et al. Manejo práctico de antidiabéticos orales en pacientes con enfermedad renal. Nefrologia 2006;26(5):538-58.
5. Cavanaugh KL. Diabetes management issues for patients with chronic kidney disease. Clinical Diabetes 2007;25(3):90-5.
6. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. Diabetes Obes Metab 2011;13:7-18.
7. de Pablos-Velasco PL, Ampudia-Blasco FJ, Cobos A, Bergoñón S, Pedrianes P; en representación del Grupo de Investigadores DIABIR. Prevalencia estimada de insuficiencia renal crónica en España en pacientes con diabetes tipo 2. Med Clin (Barc) 2010;134(8):340-5.
8. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes systematic review and meta-analysis. JAMA 2007;298(2):194-206.
9. Chan JC, Scott R, Arjona Ferreira JC, Sheng D, Gonzalez E, Davies MJ, et al. Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. Diabetes Obes Metab 2011;10:545-5.
10. Lukashevich V, Schweizer A, Shao Q, Groop PH, Kothny W. Safety and efficacy of vildagliptin versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: a prospective 24-week randomized placebo-controlled trial. Diab Obes Metab 2011;13(10):947-54.
11. Nowicki M, Rychlik I, Haller H, Warren ML, Suchower L, Gausenilsson I. Saxagliptin improves glycemic control and is well tolerated in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and renal impairment. Diab Obes Metab 2011;13:523-32.
12. Barnett AH. Linagliptin: a novel dipeptidyl peptidase 4 inhibitor with a unique place in therapy. Adv Ther 2011;28(6):447-59.
13. Hollander PA, Kushner P. Type 2 diabetes comorbidities and treatment challenges: rationale for DPP-4 inhibitors. Postgrad Med 2010;122(3):71-80.

Recopilación de comentarios de artículos del blog de la redGDPS: http://redgedaps.blogspot.com

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

Grandes diferencias en la prevalencia de la diabetes gestacional según los criterios diagnósticos aplicados

La diabetes gestacional (DG) es un asunto controvertido sobre el cual no se acaban de poner de acuerdo las asociaciones y agencias internacionales. Definida inicialmente como cualquier grado de intolerancia a la glucosa que se detecte inicialmente en el embarazo, se ha asentado como una entidad independiente, fundamentalmente para la prevención de la macrosomía en el recién nacido. Sin embargo, no existe un enfoque unitario que permita ponerse de acuerdo en cómo abordar dicha entidad, de tal modo que según las definiciones la prevalencia puede variar del 1% al 22%. La International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) propuso en el año 2009 unos nuevos criterios basados en el conocido Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study, en el que se mostró una relación continua entre la glucemia materna y los efectos adversos fetales, de tal modo que el punto de corte se relacionó con una *odds ratio* (OR) de al menos 1,75 efectos adversos en el feto. Por tanto, los puntos de corte de la IADPSG fueron más bajos que los habitualmente utilizados, y además un solo valor de glucemia (tanto basal como en sobrecarga) por encima de este umbral es suficiente para diagnosticar la DG, a la vez que se recomienda el cribado universal en las embarazadas, y no sólo de los grupos de riesgo.

El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de la DG y sus factores de riesgo según la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de la IADPSG ligeramente modificado, modificado por la falta de un valor de glucemia a la 1ª hora, a la vez que relacionar el origen étnico con dichos criterios. La población cohorte del estudio se reclutó entre el 6 de mayo de 2008 y el 15 de mayo de 2010. Se reclutaron 823 mujeres representativas (59% de minorías étnicas) de la población, a las que se estudió mediante cuestionarios, medidas antropométricas y determinaciones glucémicas antes de las 20 y a las 28 ± 2 semanas de gestación (test de sobrecarga oral a 75 g de glucosa [TSOG]). Fueron diagnosticadas de DG según los criterios de la OMS (glucemia basal [GB] ≥ 7,0 o TSOG 2 horas ≥ 7,8 mmol/l) y de la IADPSG modificado (GB ≥ 5,1 o TSOG 2 horas ≥ 8,5 mmol/l). De las 823 mujeres, 18 (2%) tuvieron un aborto o parto prematuro antes de la semana 28 y 33 (4%) no asistieron; además, de las 772 (93,8%), 13 no completaron la TSOG. De las estudiadas, el número de mujeres diagnosticadas de DG mediante los criterios de la OMS fue de 99 (13,0%) y con los de IADPSG modificado 239 (31,5%). Según el origen racial, las diferencias de prevalencia entre las oriundas del oeste europeo y las de las razas minoritarias no mostraron diferencias significativas (p = 0,14) con la definición de la OMS (10,9% frente a 14,6%), aunque sí con la de la IADPSG modificado (24% frente a 36,8%, p inferior a 0,001). La DG se incrementó hasta 2,8 veces en las asiáticas del sur y 2,2 en las del oeste europeo o medio este europeo (2,4), al aplicar un criterio frente a otro. Con los criterios de la IADPSG modificado, el 24,2% fueron diagnosticadas de DG exclusivamente con una GB de ≥ 5,1 mmol/l. Se trataría, por tanto, del primer estudio que compararía las prevalencias según los distintos criterios en distintas poblaciones y que muestra cómo la prevalencia se dispara (2-4 veces mayor) al utilizar los nuevos criterios de la IADPSG, además de la enorme influencia de la raza y del sobrepeso en el diagnóstico. Se ha de señalar que la prevalencia de la DG en este estudio supera a la del HAPO

(17,8%) tomado como referencia, aunque en éste la influencia de los grupos étnicos fue mínima.

- Jenum AK, Mørkrid K, Sletner L, Vangen S, Torper JL, Nakstad B, et al. Gestational diabetes with the WHO and modified International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria: Impact of ethnicity. A population-based cohort study. Eur J Endocrinol 2012;166(2):317-24.

¿Genera más riesgo de cáncer la insulina humana que la insulina glargina?

Se trata de un nuevo estudio epidemiológico sobre la posible relación entre la insulina glargina (IG) y el cáncer. Como hemos ido informando en otros comentarios (números anteriores), se ha sembrado la duda en algunos estudios sobre la posible relación del análogo lento de la insulina (INS), la IG, con el cáncer y, en concreto, con el cáncer de mama (CM). Primero se postuló con base en estudios experimentales la mayor afinidad de la IG sobre ciertos receptores y su posible acción sobre las células del CM, y después hubo estudios epidemiológicos en este sentido que mostraban en algunos casos una relación dependiente de la dosis. Sin embargo, estas suposiciones no han sido confirmadas con ensayos clínicos aleatorizados (ECA) ni con metaanálisis a corto y largo plazo ad hoc. En este aspecto, traemos a colación los datos recientemente publicados en *Diabetologia* del French National Healthcare Insurance System Database (EGB) de la posible relación entre la dispensación de IG y su relación con el cáncer. A su vez estudiaron los efectos de la exposición a insulina humana (IH), sulfonilureas (SU) y metformina (MET). Se trata, por tanto, de una cohorte a partir de una aleatorización 1/97 del EGB.

El EGB está enmarcado en el sistema de aseguramiento sanitario público francés que da cobertura al 90% de la población de Francia. En él se incluyen datos demográficos y de gasto farmacéutico desde el año 2002. En el estudio se incluye a todos los adultos ≥ 18 años a los que se les habían hecho al menos dos prescripciones de INS, que fueron dispensadas entre el 1 de enero de 2003 y el 31 de diciembre de 2009 y que no tenían hecho ningún diagnóstico de cáncer en la primera prescripción, etc. Los consumidores incidentes se definieron como aquéllos con al menos seis meses desde la primera prescripción de INS. Al concluir el estudio (30 de junio de 2010), todos los pacientes incluidos llevaban al menos seis meses de consumo. Se definió la tasa de consumo de medicación (TCM) como la ratio entre el número de tratamientos dispensados durante el tiempo de exposición dividido por períodos de 28 días.

De 8.485 personas con diabetes mellitus (DM) tipo 2 que consumieron INS, se incluyeron 6.649. Las tasas de exposición a la INS variaron desde 2.273 pacientes/año en IG y 614 pacientes/año en IH en consumidores incidentes exclusivos, a 3.125 y 2.341 pacientes/año, respectivamente, en todos los pacientes. El cáncer se documentó en 18 (12,5-23,6) y 22,8 (10,9-34,7) por 1.000 pacientes/año en consumidores exclusivos de IG y IH, respectivamente, y en 14,7 (10,5-19,0) y 24,3 (18,0-30,7) por 1.000 pacientes/año en todos los consumidores de IG y IH, respectivamente.

Según esto, las tasas de riesgo (HR) de diagnóstico de cáncer de la IG frente a la IH fueron de 0,59 (intervalo de confianza [IC] al 95%: 0,28, 1,25) en consumidores incidentes exclusivos y de 0,58 (IC 95%: 0,34, 1,01) en consumidores predominantes, a la vez que el riesgo de cáncer se incrementó con la exposición a la INS o las SU. Globalmente la HR de muerte asociada a la IG comparada con la IH fue de 0,58 (0,32, 1,06) y la de cáncer de 0,56 (0,36, 0,87). Con ello concluyen que no se encontró relación entre la dispensación de IG sola y el aumento del riesgo de cáncer en comparación con la IH sola. Esta muestra representativa de la población francesa sugiere que existe una asociación entre la TCM por cualquier INS y por SU y el riesgo de cáncer. Pero no confirma lo que otros estudios parecían sugerir sobre la relación entre la IG y el cáncer en general o el CM en particular. En

este estudio justamente existiría mayor riesgo con la IH que con la IG.

La disparidad de resultados entre los distintos estudios, apuntan, parece encontrarse en diversos sesgos producidos por variables de confusión que concurren al mismo tiempo, por un lado; y, por otro, por la distinta mortalidad entre las diversas series entre los tratados con una INS u otra; de tal modo que los tratados con IG, al morir más tarde (¿menos hipoglucemias?) que los tratados con otras INS, generarían mayor cantidad de casos por cáncer, lo que al final influiría en la incidencia.

- Blin P, Lassalle R, Dureau-Pournin C, Ambrosino B, Bernard MA, Abouelfath A, et al. Insulin glargine and risk of cancer: a cohort study in the French National Healthcare Insurance Database. Diabetologia 2012;55(3):644-53.

Individualizar el objetivo glucémico del diabético tipo 2

La evolución natural de la DM tipo 2 se encuentra a caballo entre la disminución de la expectativa de vida y la aparición de complicaciones, sean micro- o macrovasculares. Por ello, como demuestran múltiples ECA y estudios observacionales, el control de la glucemia, el control metabólico, es importante para retrasar o prevenir esta evolución. El estudio que comentamos va en esta línea: valorar cuáles son los límites a este control en un escenario habitual para disminuir riesgos, a la vez que se previenen complicaciones.

En este aspecto el UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) fue el primero, al contraponer un control glucémico habitual contra otro más estricto en adultos de edad media (± 53 años) recién diagnosticados. Los resultados de éste se parecieron al anterior DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), pero en DM tipo 1, mostrando que el control estricto glucémico retrasaba el inicio y la progresión de la albuminuria y la retinopatía, pero no el riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM). Nuevos datos a los diez años de seguimiento del DCCT mostraron disminuciones en las tasas de IAM, aunque los valores de hemoglobina glucosilada (HbA_{1C}) fueran convergiendo.Y en el UKPDS a medida que se incrementaba la HbA_{1C} aumentaba el riesgo de eventos cardiovasculares (ECV). Como es conocido, tres ECA en personas mayores (± 60 años) en DM tipo 2 evolucionadas con factores de riesgo cardiovascular (FRCV) o ECV previos pusieron el contrapunto a estos datos, al mostrar que un control más estricto no reducía el riesgo cardiovascular (RCV). El estudio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) tuvo que ser concluido precozmente a los 3,5 años por el incremento de la mortalidad cardiovascular y la no reducción del objetivo primario (IAM, accidente vasculocerebral y muerte cardiovascular). El ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified-release Control Evaluation) y el VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial), por su parte, aunque no mostraron aumento en la mortalidad cardiovascular, no demostraron mayores beneficios cardiovasculares en el control glucémico estricto, aunque sí microvasculares (microalbuminuria). Estas evidencias, como sabemos, han sido recogidas por las distintas guías de práctica clínica (GPC). De modo que para establecer unos objetivos glucémicos deberemos tener presentes una serie de factores clínicos y psicosocio-económicos individuales del paciente.

De éstos habla el artículo que traemos a colación. Unos factores que dan pie a unas recomendaciones que, como apuntan, no siempre tienen evidencias científicas que los avalen. Así, dentro de las características clínicas, la comorbilidad de la DM tipo 2 limita la esperanza de vida e interfiere en los objetivos de control; la edad y el inicio de la DM tipo 2 (el debut en un individuo joven precisa un control más estricto para prevenir las complicaciones, aunque no se tienen datos por debajo de los 45 años), la duración de la DM tipo 2; la presencia de ECV, la historia de IAM, etc. (el control estricto puede aumentar la mortalidad). La presencia de microalbuminuria sin alteración de la creatinina o la retinopatía precoz pudieran ser factores que incrementaran el control glucémico. Sin embargo, se apuntan precau-

ciones en pacientes con neuropatía autonómica por el riesgo de hipoglucemias, dada la falta de conciencia de éstas. En este aspecto, la hipoglucemia grave sería un capítulo aparte, habida cuenta de que es hasta 2-3 veces más frecuente en la terapia intensiva y más frecuente en aquellos pacientes con la capacidad cognitiva mermada (personas mayores). Así, los aspectos psico-socio-económicos que limitarían el autocontrol en el paciente con DM tipo 2 serían factores a tener en cuenta. Los sistemas de apoyo social y familiar, por ejemplo, en una terapia insulínica intensiva serían fundamentales y limitarían esta estrategia. Los efectos adversos de las distintas medicaciones, sobre todo en presencia de comorbilidad, tal es el caso de las SU, las glitazonas (GLI), etc., serían factores limitantes. El riesgo de la polifarmacia, las consideraciones económicas de los tratamientos antidiábeticos y la calidad de vida alcanzada también deberían tenerse en cuenta. Y siempre tener presente que los objetivos glucémicos con HbA_{1C} de 6,5 o inferiores, aunque nos parezcan razonables, no cuentan con suficiente evidencia científica en forma de ECA que los avale. En fin, un pequeño repaso en un documento que sintetiza perfectamente las luces y las sombras de este difícil encaje de bolillos que es el objetivo en el control metabólico en la DM tipo 2.

- Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. Ann Intern Med 2011;154(8):554-9.

Parecida eficacia metabólica del exenatide semanal, la pioglitazona, la sitagliptina y la metformina en monoterapia

Es conocido que tanto la pioglitazona (PIO) como la sitagliptina (SITA) o el exenatide (EXE) son fármacos utilizados en el segundo nivel de tratamiento del diabético tipo 2, con bajo riego de hipoglucemias, que según las diferentes GPC se utilizan en asociación, y sólo en monoterapia si la MET no se tolera. Su seguridad y eficacia en monoterapia son aún discutidas. El EXE dos veces al día, por su parte, sólo se indica en ciertas situaciones (índice de masa corporal [IMC] > 35 kg/m^2) junto con la dieta y el ejercicio físico. La nueva formulación en EXE semanal (EXEsem), según leemos, presenta resultados parecidos tanto en eficacia glucémica y pérdida ponderal, como en hipoglucemias, a los del EXE dos veces al día.

Con base en estas premisas, el ECA DURATION-4 (Diabetes Therapy Utilization: Researching Changes in A1C, Weight and Other Factors Through Intervention with Exenatide Once-Weekly) comparó la eficacia (HbA_{1C}) y seguridad del EXEsem en monoterapia frente a MET, PIO y SITA en monoterapia en pacientes con DM tipo 2 infratratados, junto con dieta y ejercicio a las 26 semanas. Para ello se reclutaron 820 pacientes con una edad media de 54 años, una HbA_{1C} de 7,1-11%, un IMC de 23-45 kg/m^2 y una historia de peso estable. Al final 696 pacientes con DM tipo 2 completaron las 26 semanas de seguimiento (84,9%). Éstos se aleatorizaron en EXEsem SC (subcutáneo) 2,0 mg + placebo oral (n = 248), MET 2.000 mg/día + placebo SC (n = 246), PIO 45 mg/día + placebo SC (n = 163) o SITA 100 mg/día + placebo SC (n = 163). Las dosis de MET y PIO se fueron incrementando hasta las dosis máximas toleradas. Si tenemos en cuenta que el ECA se hizo «por intención de tratar», las reducciones en la HbA_{1C} (%) fueron con EXEsem frente a MET del 21,15 frente al 21,48 (p = 0,6), con PIO del 21,63 (p = 0,328) y con SITA del 21,15 (p = 0,001), y hubo porcentajes parecidos de pacientes que alcanzaron el nivel de 7,0% de HbA_{1C} en todos ellos. En cuanto a los cambios en el peso corporal (kg), éste disminuyó con EXEsem, MET y SITA, pero se incrementó con PIO. En cuanto a los efectos adversos, en el EXEsem hubo náuseas (11,3%) y diarrea (10,9%); en la MET, diarrea (12,6%) y cefalea (12,2%); en la PIO, nasofaringitis (8,6%) y cefalea (8,0%); y en la SITA, nasofaringitis (9,8%) y cefalea (9,2%). La hipoglucemia menor, en general, fue puramente testimonial y la grave no se documentó en ningún caso.

La importancia de este ECA radica en que se hace una comparación entre distintos antidiabéticos y frente a un patrón de oro como es la MET, manteniendo el enmascaramiento con

placebo vía SC. La conclusión es que todos ellos generan reducciones parecidas de la HbA_{1C}, si bien es cierto que con respecto al EXEsem este producto no es inferior a la MET, aunque sí que la PIO y superior a la SITA, tras las 26 semanas de tratamiento. El principal inconveniente del estudio es su corta duración, que impide sacar conclusiones en control glucémico, pérdida de peso, comportamiento sobre las células beta y efectos adversos a más largo plazo.

- Russell-Jones D, Cuddihy RM, Hanefeld M, Kumar A, González JG, Chan M, et al.; on behalf of the DURATION-4 Study Group. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus metformin, pioglitazone, and sitagliptin used as monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes (DURATION-4): a 26-week double-blind study. Diabetes Care 2012;35:252-8.

Crecimiento imparable de la diabetes mellitus en el mundo

La epidemiología de la DM es imparable, pues aunque es una de las enfermedades crónicas más prevalentes sigue su ascenso invariable en el mundo desarrollado. Y lo hace a la par del desarrollo económico y de la prosperidad de los países, habida cuenta de que esto es causa de cambios drásticos en los estilos de vida, al disminuir el ejercicio físico e incrementarse la obesidad. Los números son los que son y las prevalencias pueden consultarse en el Global Burden of Disease (1980-2008) o también, como en este post comentamos, las periódicas (cada tres años) estimaciones de la International Diabetes Federation correspondientes a 216 países y referentes al tramo temporal entre los años 2011 y 2030. La metodología utilizada se basa en una búsqueda bibliográfica de estudios epidemiológicos entre enero de 1980 y abril de 2011 en la que se utilizaron los términos: *«diabetes» or «impaired glucose tolerance», and «prevalence» and country name or region/continent; «cardiovascular risk factors» and country name or region/continent*, en PubMed database y en Google Scholar. Se estratificaron en tres grupos etarios y se utilizó un comité de expertos basándose en el sistema Analytic Hierarchy Process. De 565 fuentes de datos, se seleccionaron 170 de 110 países.

Teniendo en cuenta que en el año 2011 se calculan unos 366 millones de personas con DM en el mundo, la prevalencia más alta en DM, según datos estandarizados por población mundial, se estimaría en medio, este y norte de África, seguido de Norteamérica y el Caribe y países del Pacífico oeste. Sin embargo, las regiones de África esperan tener el incremento de DM más grande en el adulto en el año 2013, seguido de medio, este y norte de África. El Pacífico oeste continuará teniendo el mayor número de adultos con DM, debido primariamente a los pacientes con DM procedentes de China. En general todas las regiones incrementarán el número de DM por encima del crecimiento de su población adulta, de manera que existirá un exceso de un 50,7% dentro de 19 años (2030), con una media de crecimiento anual del 2,7%, o sea, 1,7 veces el crecimiento anual de la población adulta mundial. Se estima, por tanto, que habrá 552 millones de personas con DM en el año 2030.

Por otro lado, la tasa de incremento del número de casos de DM estará inversamente relacionada con el nivel de ingresos, pues se estiman mayores incrementos en los países con ingresos bajos (92%), seguidos por los de ingresos bajos o medios (57%), seguidos por los de ingresos medio altos (46%), y finalmente por los de ingresos altos (25%). Todo ello no hace más que afirmar que la epidemia mundial de DM continúa su ascenso imparable independientemente del lugar geográfico o la condición económica; sin embargo, nos informa que acusa los cambios demográficos de la globalización, de la urbanización (cambios de estilos de vida, obesidad) y de la perspectiva de edad de la población mundial.

- Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. Diabetes Res Clin Pract 2011;94(3):311-21.

¿Cura la operación de reducción de estómago la diabetes tipo 2?

Se habla siempre de la cirugía bariátrica (CB) (cirugía de reducción de estómago) como el método más efectivo para llegar a la remisión de la DM tipo 2 en aquellos individuos con gran obesidad. ¿Es realmente así de cierto? El estudio que comentamos se plantea esta cuestión.

Primero, debemos definir lo que llamamos remisión de la DM tipo 2, pues el concepto ha ido cambiando, de tal modo que en el año 2009 Buse et al. consideraron remisión a mantener una HbA_{1C} menor de 6,5% y una GB entre 100-125 mg/dl, y remisión completa una HbA_{1C} inferior a 6% y una GB menor a 100 mg/dl, mantenidas al menos un año. Recientemente la ADA (American Diabetes Association) ha postulado que la remisión no sería más que la vuelta de la HbA_{1C} a niveles de normalidad, o sea, inferiores a 6%, y la GB inferior a 100 mg/dl, tras un año de haberse sometido a una CB y sin tomar medicación hipoglucemiante. ¿Cuántos pacientes a los que se somete a la CB entran en remisión? Para averiguarlo se hizo una revisión retrospectiva sobre datos de tres centros (dos en Estados Unidos y uno en Noruega) entre 2004 y 2009 que practicaron la CB mediante *bypass*, gastrectomía en manga y banda gástrica, que fue publicado en la *British Journal of Surgery*. De 1.006 pacientes sometidos a esta cirugía, se detectaron 209 que tenían DM tipo 2 y que presentaban una HbA_{1C} media de 8,0%, y el 30% utilizaba INS.

A éstos se les hizo un seguimiento de 23 (12-75) meses tras la cirugía y el IMC de 48 kg/m^2 previo a la operación fue a 35 kg/m^2 tras ella. En este tiempo la HbA_{1C} se redujo en los tres tipos de operaciones de CB. De los pacientes diabéticos, 72 (34,4%) de los 209 llegaron a la remisión completa de su DM tipo 2, según la definición que hemos apuntado, un 40,6% en el *bypass* gástrico, un 26% en la gastrectomía en manga y un 7% después de la banda gástrica. Sin embargo, si aplicamos la definición antigua de 2009 de Buse et al., existiría una diferencia de la prevalencia de la remisión del 49,3% al 34,4% con los estándares actuales.

- Buse JB, Caprio S, Cefalu WT, Ceriello A, Del Prato S, Inzucchi SE, et al. How do we define cure of diabetes? Diabetes Care 2009;32(11):2133-5.
- Pournaras DJ, Aasheim ET, Søvik TT, Andrews R, Mahon D, Welbourn R, et al. Effect of the definition of type II diabetes remission in the evaluation of bariatric surgery for metabolic disorders. Br J Surg 2012;99(1):100-3.

Evaluación de la mejora continuada de calidad de la diabetes tipo 2 en Cataluña

En muchas ocasiones hemos comentado algunos estudios de calidad asistencial. Estos estudios muestran que en general la mejora continuada de las complicaciones del diabético tipo 2 se relaciona con la evolución de los indicadores tanto de procedimiento como de resultados evaluados en el tiempo. El que traemos a colación hoy es uno más, pero de nuestra red y realizado en Cataluña.

Como es conocido, desde 1993 periódicamente el Grup d´Estudi de la Diabetes a l´Atenció Primària de Salut (GEDAPS) publica la *Guía para el tratamiento de la diabetes tipo 2 en la Atención Primaria* con recomendaciones tanto clínicas como organizativas para el manejo del diabético tipo 2, según la evidencia científica e indicadores de procedimiento y de resultados para su evaluación. Todo ello enmarcado en un programa de mejora continua de calidad (PMCC) en formato electrónico para su evaluación periódica. Desde el año 1993, cuando se hizo la primera evaluación en Cataluña, ésta se ha repetido en 1995, 1998, 2000, 2002 y 2007.

El objetivo de este estudio fue, por tanto, describir el impacto de la intervención del PMCC del GEDAPS sobre el manejo y los cuidados del paciente con DM tipo 2, mediante indicadores de calidad entre los años 1993 y 2007 en Cataluña (España). Para ello, en dichas fechas se obtuvieron muestras aleatorias y representativas de los pacientes con DM tipo 2 con al menos seis meses desde el diagnóstico y se analizaron los indicadores de sus historias clínicas. Se excluyeron los diabéticos seguidos exclusivamente por el endocri-

nólogo y aquéllos con poca esperanza de vida (terminales). Se describieron las variables y los indicadores de proceso y de resultados que se debían evaluar. Los resultados encontrados volvieron en cada momento a los centros evaluados (*feedback*).

Durante dicho período se realizaron 55 seminarios a los que asistieron 2.041 profesionales de la salud (médicos y enfermeras) de 1.084 centros. La prevalencia de DM tipo 2 se incrementó con el tiempo del 3,3% en 1993 al 5,4% en 2007. De los diabéticos estudiados, el 50% recibieron tratamiento con antidiabéticos orales (ADO) y el 20% con INS sola o en combinación. El tratamiento combinado ADO + INS se incrementó del 2,1% al 10% en el tiempo estudiado.

Se evaluaron los registros de 23.501 pacientes con DM tipo 2 y resultó una mejoría significativa en los indicadores de proceso, tales como: HbA_{1C} del 51,7% al 88,9%; colesterol total del 75,9% al 90,9%; albuminuria del 33,9% al 59,4%; y examen de los pies del 48,9% al 64,2%. Los indicadores de resultados intermedios también mejoraron: así, en el control metabólico, la $HbA_{1C} \leq 7\%$ pasó del 41,5% al 64,2%; el colesterol total $\leq$ 200 mg/dl, del 25,5% al 65,6%; y la tensión arterial (TA) $\leq$ 140/90 mmHg, del 45,4% a 66,1%. Otros indicadores de resultados finales también mejoraron, de tal modo que la prevalencia de úlceras plantares pasó del 7,6% al 2,6%, las amputaciones del 1,9% al 0,6% y la retinopatía detectada del 18,8% al 8,6%.

En contraste, se incrementó ligeramente la prevalencia de nefropatía; así, la microalbumuria pasó del 7,1% al 9,9% y los resultados macrovasculares no fueron los deseados. La enfermedad isquémica del corazón pasó del 12,9% al 11,3%, el accidente vásculocerebral del 6,8% al 6,3%, al tiempo que el porcentaje de pacientes que acudieron al hospital por descompensaciones hiperglucémicas se incrementó significativamente (del 3,8% al 6,8%).

Por todo ello, concluyen que el PMCC del GEDAPS mejoró significativamente los indicadores de proceso, de resultados intermedios y finales, como expresión última de la intervención preventiva sobre las complicaciones de la DM tipo 2 de esta comunidad española. Sin embargo, y al margen de los buenos resultados en amputaciones y retinopatía, los resultados finales macrovasculares o en complicaciones agudas generan dudas en cuanto a la coste-eficacia de la implementación de dichos PMCC, pues los resultados intermedios no siempre se relacionan con los resultados finales, los más importantes. Esto probablemente podría ser achacado al aumento de peso de los casos incidentes de DM tipo 2; un tema no resuelto y relacionado con cambios socioeconómicos que escapan del sanitario.

- Mata-Cases M, Roura-Olmeda P, Berenguó-Iglesias M, Birulés-Pons M, Mundet-Tuduri X, Franch-Nadal J, et al.; on behalf of the Diabetes Study Group in Primary Health Care (GEDAPS: Grup d'Estudi de la Diabetis a l'Atenció Primària de Salut, Catalonian Society of Family and Community Medicine). Fifteen years of continuous improvement of quality care of type 2 diabetes mellitus in primary care in Catalonia, Spain. Int J Clin Pract 2012;66(3): 289-98.

Evaluación de la diabetes tipo 2 en Cataluña. Una evaluación en clave poblacional y en *Diabetes Care*

Está ampliamente admitido que las complicaciones en la DM tipo 2 dependen del control de la glucemia y de los FRCV; por ello, todo lo que se haga por el control de éstos redundará en la mejoría de aquéllas.

Desde 1993, el GEDAPS publica la *Guía para el tratamiento de la diabetes tipo 2 en la Atención Primaria*, con recomendaciones tanto clínicas como organizativas para el manejo del diabético tipo 2 según la evidencia científica e indicadores de procedimiento y de resultados para su evaluación. Todo ello, enmarcado en un PMCC. Asimismo, el Instituto Catalán de la Salud realiza recomendaciones en GPC propias. En este aspecto, el estudio que comentamos

se basa en el análisis del control metabólico y de los objetivos en los FRCV de los pacientes con DM tipo 2 en los centros de atención primaria de la comunidad autónoma de Cataluña.

El análisis se realizó a partir de las historias clínicas informatizadas de esta comunidad autónoma (sistema ECAP), y concretamente de la base de datos SIDIAP con los registros anónimos de 5,8 millones de personas del Instituto Catalán de la Salud, que integra tanto datos del ECAP como los del laboratorio, de las medicaciones, etc., desde 1998, y generalizado el sistema desde 2005 a todo el Instituto Catalán de la Salud. Se incluyeron todos los pacientes con DM tipo 2 entre 31-91 años y las variables introducidas hasta la finalización de 2009. Se tuvieron en cuenta los objetivos de control de la $HbA_{1C} \leq 7\%$, la TA $\leq$ 130/80 mmHg, los triglicéridos $\leq$ 200 mg/dl, y el colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) $\leq$ 100 mg/dl en prevención secundaria y el c-LDL $\leq$ 130 mg/dl en prevención primaria. También se evaluaron las medicaciones prescritas a este tipo de pacientes (base de datos CatSalut). De 3.755.038 personas entre 31-90 años, 286.791 fueron clasificadas como DM tipo 2, lo que significó una prevalencia de 7,6%. La edad media (+ desviación estándar [DE]) fue de 68,2 (11,4) años, la duración media de 6,5 (DE 5,1) años, y su IMC de 29,6 (DE 5) kg/m^2. La mayoría (96%) consultaron a sus médicos de cabecera y al 75% se le practicó una analítica sanguínea y HbA_{1C}, en la que el valor medio (+DE) fue de 7,15 (1,5)% y con un 56% de $HbA_{1C} \leq 7\%$. Al 85% se le tomó la TA, de los cuales el 65% tenía una tensión arterial sistólica (TAS) $\leq$ 140 mmHg y el 92,5% la tensión arterial diastólica (TAD) $\leq$ 90 mmHg. El colesterol total se le midió al 77,3% de los pacientes con DM tipo 2 y el valor medio (+DE) fue de 192 (38,6) mg/dl y el c-LDL de 112,5 (32,4) mg/dl. En cuanto al tratamiento, el 32% utilizaba sólo cambios en los estilos de vida, el 46,9% un fármaco antidiabético (FAD), el 22,9% dos FAD, el 2,8% tres FAD y el 23,4% insulinoterapia, aunque sólo un 10% como monoterapia.

Concluyen que, al margen de la proporción de DM tipo 2 en buen control (56,1% con $HbA_{1C} \leq 7\%$), éste es inferior a otras evaluaciones españolas, debido probablemente a problemas de estandarización de este parámetro. Sin embargo, estos datos en general no difieren de los encontrados en otras evaluaciones previas realizadas en otros lugares de nuestro país. Cabe destacar, sin embargo, la importancia de las bases de datos integradoras de toda la información disponible de la DM tipo 2, tal es el caso de SIDIAP en Cataluña, que permiten realizar evaluaciones de tal calado.

- Vinagre I, Mata-Cases M, Hermosilla E, Morros R, Fina F, Rosell M, et al. Control of glycemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care in Catalonia (Spain). Diabetes Care 2012;35(4):774-9.

El síndrome metabólico en España. Una nueva entrega del estudio DARIOS

El síndrome metabólico (SM) es uno de los conceptos más controvertidos de la historia de la diabetología. Negada su existencia por los mismos que la definieron, tiene el valor de aportar una teoría explicativa sobre las causas filogenéticas y ambientales de la epidemiología de la DM tipo 2. Una causa subyacente o incluso, diría yo, un valor predictivo de riesgo tanto de diabetes, al modo de la prediabetes, y de RCV, al modo de las ecuaciones de RCV. Dada la controversia, surgió un consenso internacional que propuso una definición armonizada. Según ésta, la prevalencia de SM se encontraría alrededor del 30% en los países occidentales. La OMS, por su parte, propuso la exclusión de los pacientes con DM tipo 2 o con ECV, con el propósito de que la misma identificara a individuos en prevención primaria, o síndrome metabólico premórbido (SMP).

Sea como fuere, siguen saliendo trabajos epidemiológicos que abordan esta

cuestión. En este aspecto, el estudio DARIOS, del que ya hemos hablado en dos ocasiones, aborda el tema de la prevalencia del SM en España y su relación con el riesgo coronario asociado, según ambas definiciones.

El DARIOS es un estudio observacional basado en una encuesta epidemiológica sobre muestras aleatorias y representativas y con base poblacional de diversos estudios españoles (70% del territorio). Los estudios utilizados fueron el ARTPER (Cataluña-Barcelona), el CDC de Canarias (Canarias), el CORSAIB (Islas Baleares), el DINO (Murcia), el DRECA-2 (Andalucía), el HERMEX (Extremadura), el PREDIMERC (Madrid), el RECCyL (Castilla y León), el REGICOR (Cataluña), el RIVANA1 (Navarra) y el TALAVERA (Castilla-La Mancha). Todos ellos incluyeron a individuos entre 35-74 años, salvo el ARTPER entre 49-74.

Se admitieron 24.670 participantes de diez comunidades autónomas, cuya población sería aproximadamente el 70% de la población española en ese estrato de edad, y se concluyó en estudios previos que la prevalencia de los distintos FRCV era similar entre todos los estudios (variabilidad inferior al 20%), pero se encontró mayor prevalencia de DM tipo 2, hipertensión arterial, dislipemias en ambos sexos, en Canarias, Andalucía y Extremadura, que presentaban mayor mortalidad por cardiopatía isquémica que el resto de las comunidades autónomas.

La definición del SM según el consenso o definición armonizada requirió al menos tres de los cinco criterios apuntados: 1) glucemia en ayunas $\geq$ 100 mg/dl o utilización de antidiabéticos; 2) TAS $\geq$ 130 mmHg o TAD $\geq$ 85 mmHg o tratamiento antihipertensivo; 3) colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad $\leq$ 40 mg/dl en varones o $\leq$ 50 mg/dl en mujeres; 4) triglicéridos $\geq$ 150 mg/dl; y, por último, 5) un perímetro abdominal $\geq$ 102 cm en varones o $\geq$ 88 cm en mujeres. Para el SMP se excluyeron aquellos pacientes con SM que padecían DM tipo 2 o antecedentes de ECV. Se calculó además a todos ellos el RCV según la ecuación calibrada del REGICOR. Las prevalencias de SM por definición armonizada y de SMP fueron estandarizadas por grupos etarios y población europea.

Con ello se encontró que 7.832 personas tenían SM (31%), con una prevalencia del 32% (IC 95%, 29-35) en varones y del 29% (IC 95%, 25-33) en mujeres. Al restringir la definición al SMP, la prevalencia disminuyó hasta el 26% (IC 95%, 23-28) de los varones y el 24% (IC 95%, 21-27) de las mujeres. Al margen del estudio ARTPER (más viejos), la mayor prevalencia de SM se obtuvo en las Islas Baleares, las Islas Canarias y Extremadura, y en las mujeres de las Islas Canarias, las Islas Baleares y Castilla y León. No hubo diferencias cuando se aplicó la definición de SMP. El RCV a los diez años fue mayor en los varones con SM o SMP que en la población sin SM y los individuos varones con SM de Cataluña tenían los valores más elevados de RCV. En cuanto a la edad, tanto el SM como el SMP fueron más prevalentes en los varones hasta los 54 años, se igualaban entre los 55-64 años y las mujeres superaban a los varones a partir de los 65 años.

La importancia de este trabajo es que se trata del mayor estudio poblacional sobre el SM realizado en España, a la vez que introduce el cálculo del RCV y la restricción del SMP. Con la definición armonizada un tercio de la población española padece SM, la aplicación del criterio SMP la reduce al 24%, y es ligeramente más prevalente en los varones. El patrón epidemiológico se mantuvo en todas las comunidades autónomas, lo que da idea de la fiabilidad de los datos de los estudios introducidos y también de la coherencia en la prevalencia del SM según las zonas.

- Fernández-Bergés D, Cabrera de León A, Sanz H, Elosua R, Guembe MJ, Alzamora M, et al. Metabolic syndrome in Spain: prevalence and coronary risk associated with harmonized definition and WHO proposal. DARIOS Study. Rev Esp Cardiol 2012;65(3):241-8.

Nuevo varapalo de la Cochrane para el autoanálisis glucémico en diabéticos tipo 2 que no utilizan insulina

Se trata de un nuevo documento de revisión de la evidencia, en este caso sobre el controvertido tema del autoanálisis glucémico (AAGLU) en el diabético tipo 2. Un tema que hemos tratado en varias ocasiones y que últimamente, dadas las evidencias y los nuevos documentos de consenso, tiende a clarificarse. Un tema que queda claro en el diabético tipo 1 y en el tipo 2 que utiliza INS en su tratamiento, pero sobre el que, sin embargo, aún existen discrepancias cuando se refiere al tratamiento con ADO. De ahí que esta revisión sistemática se proponga como objetivo evaluar los efectos del AAGLU en los pacientes con DM tipo 2 que no utilizan INS. Para ello se hizo una búsqueda en bases de datos bibliográficas hasta el 7 de julio de 2011, sobre ECA que compararan los efectos del AAGLU con los cuidados habituales, con la automonitorización urinaria (AAGLUO) o con ambos, en pacientes con DM tipo 2 que no utilizaban INS, teniendo en cuenta la HbA_{1C}, la calidad de vida, la sensación de bienestar y la satisfacción como objetivos primarios de la evaluación; y, como secundarios, la GB, las hipoglucemias, la morbilidad, los efectos adversos y el coste.

Para ello se incluyeron 12 ECA, lo que supuso 3.259 pacientes, con un período de intervención de entre 6 y 12 meses. El metaanálisis de los ECA con DM tipo 2 con una duración $\geq$ 1 año mostró con significación estadística que el AAGLU es capaz de disminuir la HbA_{1C} a los 6 meses de seguimiento en -0,3% (IC 95%, -0,4, [0,1] 2.324 pacientes con DM tipo 2 en 9 ECA), si bien globalmente con el AAGLU a los 12 meses el descenso es sólo de -0,1% (IC 95%, -0,3, [0,04] 493 pacientes con DM tipo 2 en 2 ECA). En cuanto a las hipoglucemias, en 4 ECA fueron más frecuentes en el grupo de AAGLU que en el de control, lo que se achaca a la utilización del AAGLU para confirmar los episodios clínicos.

Cualitativamente el AAGLU no afectó a la sensación de bienestar, a la calidad de vida ni a la satisfacción de los pacientes diabéticos. En cuanto a los costes, sólo 2 ECA mostraron resultados. Uno, según los costes del AAGLU en Estados Unidos (1990), mostró que era más caro que la utilización de la AAGLUO. El otro estudio era una evaluación económica global, que mostró 104 euros para el tratamiento estándar frente a 212 euros en el grupo de tratamiento no intensivo y 203 euros en el tratamiento intensivo (costes achacados básicamente a las pérdidas en el estudio). No se encontraron datos sobre la morbilidad del AAGLU.

Se concluye que, cuando la duración de la DM tipo 2 es superior al año, el efecto general de la aplicación del AAGLU en pacientes diabéticos que no utilizan INS es pequeño a los 6 meses e indetectable a los 12 meses tras el inicio. Además, el AAGLU no afecta a la satisfacción, a la sensación de bienestar ni a la calidad de vida. Falta estudiar el impacto psicológico sobre el paciente diabético, las hipoglucemias y las complicaciones de la DM tipo 2. Esto nos lleva a pensar que existe aún mucho margen de maniobra en este tema y que no queda de ninguna manera zanjado.

- Malanda UL, Welschen LM, Riphagen II, Dekker JM, Nijpels G, Bot SD. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus who are not using insulin. Cochrane Database Syst Rev 2012;1:CD005060.

Prevalencia de la retinopatía diabética en el mundo

La retinopatía diabética (RD) es la complicación principal y definitoria de la DM y actualmente aún supone la principal causa de ceguera en todo el mundo en los pacientes adultos. El aumento de la prevalencia actual de la DM tipo 2 y de sus previsiones a lo largo de los años (como ya vimos en un comentario anterior) hace que ésta tenga cada vez mayor interés. De ahí que la RD proliferativa (RDP) y el edema macular diabético (EMD) cada vez sean más importantes como causas de ceguera

en ciertas partes del mundo (Asia, etc.). Sin embargo, las tasas de prevalencia de RD son muy variables según la zona geográfica, o según la DM tipo 2 sea conocida o desconocida, pues van del 17,6% en la India al 33,2% de los pacientes con DM tipo 2 en Estados Unidos, según leemos.

Con todo, los factores de riesgo de RD (FRRD) no quedan del todo claros y los estudios al respecto se han hecho en población caucásica y en diabéticos tipo 2, por lo que urgía hacer un estudio más global, como es el que comentamos: un estudio a partir de muestras de población de todos los continentes (Estados Unidos, Australia, Europa y Asia), con la que determinar la prevalencia de la RD (tanto RDP como EMD) y sus FRRD. Para ello, basándose en unos criterios de inclusión definidos, se hizo una revisión sistemática sobre estudios poblacionales que mostraran la relación entre la RD (con fotografías de fondo de ojo [FO]), a partir de Medline, EMBASE, Current Contents, EBSCO, JSTOR, y Science Direct utilizando los términos: *diabetes* y *retinopathy* o *diabetic macular edema* y *population*. Con ello se identificó a 3.539 estudios hasta el 10 de febrero de 2010. Se excluyó a aquellos que no tuvieran una base poblacional o fotografías de los FO de la retina. Se identificaron 58 estudios poblacionales con FO, en los que se evaluaban variables como la gravedad de la RD y del EMD, la edad, el sexo, la raza, el tipo de DM, su duración, la HbA_{1C}, la TAS o la TAD, los lípidos, el hábito tabáquico, el IMC y el tipo de medicación utilizada. De los 58 estudios, 23 declinaron la invitación de participar y al final quedaron los datos aportados por 35, que en su mayoría utilizaron el sistema de gradación de la RD Early Treatment Diabetic Retinopathy Scale, con su modificación a partir de la American Academy of Ophthalmology International Clinical Diabetic Retinopathy Disease Severity Scale. La RD se clasificó en no RDP (puntuación entre 20-53) y RDP (superior nivel 60), y el EMD, en presente o ausente.

Los individuos estudiados fueron 22.896 de 35 estudios de Estados Unidos, Australia, Europa y Asia, en los que se incluyeron distintas razas (caucásica, asiática, hispánica y en menor grado afroamericana), con una media de edad de 58,1 (3-97) años, una media de duración de 7,9 años y una HbA_{1C} de 8,0% (6,7-9,9). De éstos se determinó la prevalencia estandarizada por edad y año de la RD, que fue del 34,6% (IC 95%, 34,5-34,8), de la RDP, que fue del 6,96% (6,87-7,04), y del EMD, que fue del 6,81% (6,74-6,89), sin variaciones según el sexo. Las estimaciones en números absolutos para el año 2010 serían que 92,6 millones (91,2-94,0) de adultos tendrían RD, 17,2 millones (16,6-17,7) tendrían RDP, y 20,6 millones (19,6-21,6) EMD. Se observa mayor RD en los afroamericanos y menor en los asiáticos. La RD se incrementa con la duración de la DM (21% a los 10 años frente al 76,3% en más de 20 años), la HbA_{1C} (18,0% en menos de 7,0% frente al 51,2% en 9,0%), la TA (30,8% en menos de 140/90 mmHg frente a 39,6% en 140/90 mmHg), y es mayor en la DM tipo 1 que en la DM tipo 2 (77,3% frente a 25,2%), con relaciones parecidas con la RDP y el EMD.

Se concluye, con todas las limitaciones de la evidencia aportada, que la estimación de la prevalencia de la RD en el mundo a partir de estos 35 estudios (1980-2008) sería de un 34,6% anual, o sea, 93 millones de personas tendrían RD; que la de la RDP sería de un 6,8%, y la del EMD del 10,2%. La RD estaría relacionada con la raza, el tipo de DM, la duración de la DM, el control metabólico y la hipertensión, entre otros.

- Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al.; for the Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. Diabetes Care 2012;35(3):556-64.

¿Mejora el cribado de la diabetes no conocida la morbi-mortalidad?

Está ampliamente admitido que cuanto antes se diagnostique la DM tipo 2 menores serán las complicaciones a largo plazo, pues el diagnóstico precoz puede influir en los FRCV, y con ello en el RCV del paciente con DM tipo 2. Sin bien es cierto que no existen muchas evidencias al respecto, habida cuenta del amplio período de latencia entre el inicio de la DM tipo 2 y las manifestaciones clínicas o las complicaciones. Comentan, por ejemplo, que en 1992 Harris et al. mostraron cómo el comienzo de la enfermedad en casos de retinopatía se encontraba 9-12 años antes de la detección clínica. Por ello, el intervalo de tiempo entre el inicio y la detección de complicaciones es importante en términos de salud pública y de economía sanitaria, mayor beneficio cuanto mayor es éste. Este estudio intenta, pues, cuantificar el impacto del cribado del diagnóstico de DM tipo 2 a los 12 años frente a un grupo control sin esta actuación.

The Ely Study se trata de una cohorte prospectiva generada en 1990 en Cambridgeshire (Reino Unido), que intentó comparar la duración de la DM tipo 2 y los resultados en salud en una población evaluada en cinco ocasiones con intervalos anuales (cribado) frente a otra no invitada a participar en el cribado. Se trataba de pacientes (4.936) entre 40-65 años sin DM tipo 2 conocida identificados por un registro poblacional en la población de Ely. De éstos, un tercio (1.705) entre 1990-92 fueron aleatorizados e invitados a participar en un cribado de DM tipo 2 mediante TSOG con 75 g y de FRCV (HbA_{1C}, TA, colesterol, etc.) anual durante cinco años. Del mismo modo, 1.705 individuos aleatorizados fueron invitados a someterse a un cribado diez años más tarde (control).

De todos ellos, los diagnosticados de DM tipo 2 fueron invitados a realizarse un chequeo de salud que incluía cuestionario, examen físico (retinopatía, neuropatía, etc.), analítica, etc., con el que detectar complicaciones de la DM tipo 2.

En el tiempo estudiado, 199 individuos fueron diagnosticados de DM tipo 2 y 152 (76%) fueron evaluados. De los 199 con DM tipo 2, en 116 (58%) el diagnóstico fue por cribado y en 83 (42%) sin él. El 93% del grupo de cribado lo hicieron con TSOG, no en cambio en el de no cribado, donde sólo se hizo en un 31%. Se destaca que la duración media de la DM tipo 2 fue significativamente mayor (5 años) en los del grupo de cribado que en aquéllos no cribados (1,7 años, $p = 0,006$). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a aspectos clínicos ni farmacológicos. Concluyen que, aunque el cribado identifica a los pacientes diabéticos 3,3 años antes, no se traduce en un impacto significativo en los controles intermedios (HbA_{1C}, TA, IMC, colesterol, etc.), la medicación y las complicaciones macro- o microvasculares. Sólo destacan que el índice tobillo-brazo fue más bajo en el grupo del cribado (1,17) que en el de no cribado (1,24), aunque la prevalencia de enfermedad vascular periférica fue de un 4,6%, sin diferencias entre los grupos; y hubo mayor proporción de RD no proliferativa en el grupo de no cribado (35% frente a 21%, $p = 0,08$), pero sin significación estadística.

Se trata, por tanto, de un estudio fallido, pero que permite concluir la dificultad de cuantificar la fase preclínica de la diabetes, en donde las diferencias en términos de tiempo en el diagnóstico entre un grupo y otro son pequeñas (3,3 frente a los 9-12 años de Harris et al.). De ahí, la dificultad de cuantificar la coste-efectividad en términos clínicos y, por ende, económicos de instaurar un programa de cribado de la DM tipo 2 de más largo alcance. Se necesitan más estudios con mayor potencia para poder extraer conclusiones de si el diagnóstico precoz se traduce en una menor morbimortalidad en el paciente con DM tipo 2.

- Rahman M, Simmons RK, Hennings SH, Wareham NJ, Griffin SJ. How much does screening bring forward the diagnosis of type 2 diabetes and reduce complications? Twelve year follow-up of the Ely cohort. Diabetologia 2012;55(6):1651-9.
- Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knuiman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. Diabetes Care 1992;15(7):815-9.

Metaanálisis sobre los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4

Es de todos conocidos que en el algoritmo de la ADA y de la European Association for the Study of Diabetes de 2009 no aparecían los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), dado lo limitado de los datos que se tenían hasta ese momento. El National Institute for Health and Clinical Excellence en su GPC sobre la DM tipo 2, posteriormente introdujo la utilización de los inhibidores de la DDP-4 en vez de las SU en el segundo escalón junto con la MET, si existía riesgo de hipoglucemia, o cuando las SU no se toleraban o estaban contraindicadas. Por ello, dado el tiempo transcurrido desde la comercialización de estas moléculas, era necesario un metaanálisis que tuviera el objetivo de evaluar la eficacia de estos fármacos en los pacientes con DM tipo 2 en comparación con la MET en monoterapia y con otros ADO en combinación o no con la MET.

Se hizo una búsqueda sistemática en formato de metaanálisis de ECA a partir de Medline, Embase, Cochrane Library, entre 1980 y el 5 de marzo de 2011, y de ECA a partir de registros y páginas web farmacéuticas. Los criterios de inclusión fueron ECA que compararan los inhibidores de la DDP-4 con la MET en monoterapia, con las SU, con la PIO, con los agonistas del GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) y con la INS en combinación con la MET en relación con la HbA_{1C}. Los objetivos primarios fueron, por tanto, el cambio en el porcentaje de la HbA_{1C}, y los secundarios la proporción de DM tipo 2 con HbA_{1C} inferior a 7%, el cambio del peso corporal, el abandono del tratamiento por efectos adversos, la mortalidad, la hipoglucemia, la nasofaringitis, las infecciones urinarias, las infecciones respiratorias, las náuseas y los vómitos, y la diarrea.

En total, se identificaron 27 documentos, que incluían 7.136 pacientes aleatorizados a inhibidores de la DPP-4 y 6.745 a otros ADO. Los inhibidores de la DPP-4 se asociaron con un descenso reducido de la diferencia media ponderada de la HbA_{1C} de 0,2 (IC 95%, 0,08-0,32) y del peso corporal de 1,5 (0,9-2,11) con respecto a la MET, y parecido a la PIO: 0,09% (IC 95%, 0,07-0,24) en la HbA_{1C} y 1,5 (0,9-2,11) en el peso corporal.

En segunda línea de tratamiento los inhibidores de la DPP-4 fueron inferiores en la reducción de la HbA_{1C} que otros ADO, con una diferencia media de 0,12 (0,04-0,2). Fueron inferiores a los agonistas del GLP-1: 0,49% (IC 95%, 0,31-0,67), y parecidos a la PIO: 0,09%(IC 95%, 0,07-0,24) en reducción de la HbA_{1C}. Sin embargo, la PIO tuvo mayor posibilidad de mantener la HbA_{1C} inferior a 7%, *risk ratio* (RR): 1,33, (1,09-1,63) que los inhibidores de la DPP-4.

No tuvieron ventajas sobre las SU en el mantenimiento del control metabólico: 0,07 (0,03-0,11), sin diferencias a la hora de mantener la HbA_{1C} inferior al 7%, RR: 1,06 (0,98-1,14). Aunque sí en el control ponderal sobre las SU, con una diferencia ponderal de −1,92 (−2,34 t−1,49), y sobre la PIO: −2,96 (−4,13 −1,78), pero no con los agonistas del GLP-1: 1,56, (0,94-2,18).

En cuanto a los efectos secundarios, las hipoglucemias fueron mínimas en comparación con la MET como monoterapia, o con la PIO o los agonistas del GLP-1 en segunda línea de tratamiento. Si se comparan en segunda línea (+ MET) los inhibidores de la DPP-4 con las SU, el riesgo de hipoglucemia fue más alto en el grupo tratado con SU.

Aunque ningún ECA estudió la mortalidad, no hubo diferencias ni en las tasas ni en las causas entre los inhibidores de la DPP-4 y sus comparadores. En cuanto a los eventos graves, fueron más reducidos en el grupo de los inhibidores de la DDP-4 que en el de la PIO: RR: 0,47 (0,27-0,82), y parecido a otro tipo de tratamientos.

En cuanto a las náuseas y los vómitos, fueron más frecuentes en los grupos de la MET o los agonistas del GLP-1 que en el grupo de los inhibidores de la DPP-4. Y en cuanto a nasofaringitis, infecciones respiratorias de vías altas o de vías urinarias, no hubo diferencias con los comparadores.

Se concluye, como era conocido, que los inhibidores de la DPP-4 son inferiores a la MET en monoterapia y que en pacientes en tratamiento con MET son útiles para controlar la HbA_{1C} en una medida similar a las SU o la PIO, sin efectos sobre el peso corporal. Tie-

nen una incidencia más baja en hipoglucemias que las SU y menos efectos secundarios que la PIO. Este metaanálisis no muestra que los inhibidores de la DPP-4 incrementen el riesgo de nasofaringitis ni de infecciones urinarias o respiratorias.

- Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. BMJ 2012;344:e1369.

La fibra dietética ayuda al control metabólico de la diabetes tipo 2

Es conocida por todos la influencia que tienen los estilos de vida en la aparición de la DM tipo 2 y también en su tratamiento. En ella, la dieta y el ejercicio son dos pilares fundamentales. El objetivo del tratamiento dietético es mejorar el control metabólico y mantenerlo en unos márgenes aceptados (alrededor del 7% de HbA_{1C}), a la vez que controlamos otros FRCV tales como la TA, el colesterol y el peso corporal. En cuanto al control dietético, hemos visto en otras ocasiones cómo la dieta puede hacer descender la HbA_{1C} en proporciones parecidas a algunos ADO.

Dentro de la dietoterapia, uno de los capítulos que se suele olvidar es el del consumo de alimentos ricos en fibra. Pero ¿cuánta evidencia existe al respecto? Sabemos que cuanta más es la fibra de los alimentos menor es su índice glucémico, y ello a priori tiene que influir en el control metabólico; sin embargo, como muestra el metaanálisis que comentamos, no todos los estudios confirman esta afirmación. El objetivo de este trabajo es hacer un metaanálisis de los estudios publicados hasta la fecha que muestren el grado de influencia del consumo de fibra vegetal en la HbA_{1C} y la GB en pacientes con DM tipo 2.

Se trata, por tanto, de un metaanálisis de ECA captados a partir del sistema OVID, de la Cochrane Clinical Register of Controlled Trials, del Cumulative Index to Nursing, etc., publicados entre el 1 de enero de 1980 y el 31 de diciembre de 2010, en DM tipo 2, basándose en los términos *«dietary fiber» and «diabetes mellitus»*, que incluyeran la ingesta de fibra dietética en el grupo de intervención y evaluaran la HbA_{1C} y la GB en los resultados.

Se encontraron 1.623 estudios, de los que 28 cumplían los criterios de inclusión, que al final quedaron en 15 ECA que cumplían todos los criterios. El número de pacientes con GB fue de 400, y con HbA_{1C} de 324. Se trataba de individuos entre 52,1-69,1 años y con un IMC entre 23,4-32,5 kg/m^2. El grupo de fibra tomó entre 4-40 g de fibra dietética y la media por ECA era de 15 g.

La diferencia media global entre los que tomaron fibra frente a los del placebo en cuanto a la GB fue de 0,85 mmol/dl (IC 95%, 0,46-1,25) o su equivalente 15,32 mg/dl (IC 95% 8,29-22,52). En cuanto a su efecto en la HbA_{1C} frente al placebo, se encontró una diferencia global media en el descenso de la HbA_{1C} del 0,26% (IC 95%, 0,02-0,51).

Concluyen que la inclusión de fibra dietética en la dieta del paciente con DM tipo 2 puede tener un efecto en la reducción de los valores de la GB y la HbA_{1C}; pero este efecto, aunque estadísticamente significativo, es más bien modesto clínicamente, lo que se achaca al escaso tiempo de duración de los estudios (media de 12 semanas).

Por último, se ha de señalar que la ADA recomienda una ingesta de al menos 14 g/1.000 kcal/día o de 25-30 g/día de fibra dietética diaria.

- Post RE, Mainous AG 3rd, King DE, Simpson KN. Dietary fiber for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. J Am Board Fam Med 2012;25(1):16-23.

Una nueva era en diabetes. La insulina (I)

Juan Carlos Álvarez Torices
Doctor en Medicina y Cirugía. Médico de familia. Centro de Salud Eras de Renueva. León

Musgrave Harbor, Terranova, 21 de febrero de 1941. Aquel bonito paisaje, lleno de abetos, ahora sólo parecía la antesala del infierno. Cuando entre tanta conífera tu piloto está buscando una explanada para aterrizar, ya que no puede recorrer los pocos kilómetros que quedan hasta el aeropuerto de Gander, no eres capaz de apreciar la belleza que te rodea. El motor derecho había dejado de funcionar unos minutos atrás. Desde hacía unos momentos, el izquierdo expulsaba un humo negro muy poco halagüeño.

Frederic (Grant Banting, 1891-1941) se encontraba en uno de esos bucles temporales de la vida en los que el tiempo parece detenerse ya que, interiormente, prevalece un sentimiento que te dice que se acerca el final. Las ideas y los recuerdos aparecían muy rápidamente en su mente. Aunque era una de esas paradojas del destino, alguien a quien la Fuerza Aérea Canadiense no había admitido por su miopía iba a acabar sus días en un avión militar con rango de coronel, eso sí, del Cuerpo Médico Militar, en un fallido viaje hacia Inglaterra. Desde luego, este salto del Atlántico no se parecía a aquel que había hecho en 1934, para recibir la Orden del Imperio Británico de manos del rey Jorge V, que le había otorgado el título de «Sir».

Su mente había vuelto al 14 de noviembre de 1891. Ese día, en Alliston, Ontario, en el cuarto de la planta baja engrosaba, con el número cinco, la prole de William Thompson Banting y Margaret Grant. Su madre había sido el primer bebé nacido en aquel asentamiento de unos emigrantes ingleses. Así pues, no era un sitio con mucha historia.

Recordaba perfectamente su trabajo en la granja, ayudando a sus padres con el ganado. De ahí partían sus conocimientos y su facilidad del manejo de los animales. Se veía, junto con sus amigos, pescando en el río Nottawasaga. No lo hacía en el Boyne porque pasaba justo por el centro del pueblo y, casi siempre, había algún botarate que se metía con ellos. Además, la existencia de la presa Nicolston, aguas arriba, evitaba que hubiera una buena pesca. Lo cierto es que aquel paisaje se parecía mucho a éste, donde iba a acabar su historia.

Sus días de colegio fueron como los de cualquier chico. Toda su enseñanza preuniversitaria la hizo en el colegio y el instituto del pueblo. Quién le iba a decir que éste último acabaría llamándose el Banting Memorial High School.

Luego vino Toronto. La rentabilidad de la granja de su padre le había permitido ese lujo para un campesino. En 1917 obtuvo, con buenas notas, su MB (Medicinae Baccalaureus, algo similar a nuestra licenciatura) en medicina. En aquel año su país estaba inmerso en la Primera Guerra Mundial y él sería uno de los 620.000 canadienses que partieron hacia ella. Por lo menos no fue uno de los 57.000 que no volvieron de Europa. Y por poco. En Francia, en 1918, durante la llamada Ofensiva de los Cien Días, le hirieron en la batalla de Cambrai. Pese a ello siguió con su trabajo hasta que otro médico de la Canadian Army Medical Corps le mandó parar e ir a curarse. Por esta razón colgaba en la pared de su despacho una Cruz Militar, condecoración que sólo se otorgó a 2.877 miembros del ejército canadiense en esa guerra. Era curioso, en aquella ocasión no había tenido en ningún momento la sensación de que la vida se le iba, a diferencia de lo que ahora le pasaba.

A su regreso a casa intentó ejercer la medicina, pero fue un desastre en cuanto a clientela y, consecuentemente, económico. Ello le llevó a completar sus estudios. Así, desde 1919 a 1920 estudió medicina ortopédica. Fue cirujano residente en el Hospital para Niños Enfermos de Toronto. Allí empezó a tener contacto con los niños diabéticos. Al acabar, encontró un puesto de Profesor Ayudante de Farmacología en la Universidad de esa ciudad, trabajo que realizó desde 1921 hasta 1922. Este último año recibió su grado MD con medalla de oro (algo similar a nuestro doctor cum laude).

¡Qué recuerdos! Casi no sabía con exactitud cuándo había empezado a maquinar la forma de investigar lo que ahora se llamaba insulina. Le venían a la mente los múltiples trabajos que había leído y en los que había basado el suyo.

Desde que, en 1869, **Paul Langerhans (Alemania, 1847-1888)** había descrito en su tesis doctoral los islotes pancreáticos, que posteriormente recibieron su apellido y que, por supuesto, no sabía para qué valían, muchos investigadores habían puesto sus miras en el páncreas. Esta glándula había pasado de ser considerada un «relleno» para que ajustaran bien las tripas a algo bastante más importante. Recordaba con qué atención había leído el trabajo de **Oskar Minkowsky (Lituania, 1858-1931)** y de **Josef Von Mering (Alemania, 1849-1908)** de 1889. En él relataban cómo habían conseguido producir una diabetes experimental en los perros mediante la pancreatectomía total. Realmente, tan sólo iban buscando demostrar la función digestiva de la glándula, pero el cuidador de los animales le dijo a Minkowsky que, no sabía por qué, había un auténtico enjambre de moscas alrededor de la orina del perro que no podía ahuyentar. Esto hizo que examinaran su composición y que encontraran grandes cantidades de azúcar que no debían estar presentes; lo que es lo mismo, estaban ante un perro diabético. De ello se deducía claramente que el páncreas era capaz de producir una sustancia cuya carencia era la responsable de la enfermedad. Más tarde, en 1893, **Edouard Laguesse (Francia, 1861-1927)** sugirió que los racimos de células, que él había llamado «islotes de Langerhans», constituían la parte endocrina del páncreas. Ocho años después, en 1901, otro paso importante fue dado por **Eugene Lindsay Opie (Estados Unidos, 1873-1971)**, cuando estableció claramente que la diabetes mellitus se producía sólo cuando los islotes de Langerhans están, en parte o totalmente, destruidos. Hasta este autor el vínculo entre el páncreas y la diabetes estaba claro, pero no la función específica de los islotes. Posteriormente, en 1909, **Jean de Meyer (Bélgica, 1878-1934)** denominó por primera vez «insulina» a la sustancia procedente de los islotes (latín: islote = «insula»). Debía poseer, hipotéticamente, una actividad hipoglucemiante. Incluso hubo investigadores que se acercaron bastante. Recordaba a **Georg Ludwig Zuelger (Alemania, 1870-1949)**, que obtuvo extractos pancreáticos de terneros en alcohol, capaces de reducir los síntomas diabéticos en los perros pancreatectomizados. Éste, en 1907, patentó su extracto (Acomatol®) con los laboratorios Schering. Pero tenía graves efectos tóxicos y hubo de desecharse. Incluso recordaba lo cerca que había estado **Israel Kleiner (Estados Unidos, 1885-1966)** que, aparte de ser uno de los primeros científicos en utilizar mediciones seriadas de glucemia en sus estudios en 1919 en el Rockefeller Institute de Albany, redujo la glucemia en unos perros pancreatectomizados, utilizando una solución acuosa de páncreas fresco. Desgraciadamente, la Primera Guerra Mundial paró sus investigaciones y no regresó a ellas jamás. Ya se sabe, la guerra frecuentemente cambia las perspectivas, tanto de presente como de futuro, de las personas.

No obstante, lo que de verdad hizo que se le iluminara la mente fue la lectura, en octubre de 1920, de un artículo de **Moses Baron**, en el *Journal of Surgery, Gynecology and Obstetrics*, en el que se decía que la ligadura del conducto pancreático provocaba la degeneración de las células que segregaban tripsina, mientras que los islotes permanecían intactos. Pensó que podría recurrir a este procedimiento para obtener insulina, sin que ésta fuera destruida por la tripsina, que era el problema que habían tenido sus antecesores. Más adelante supo que este procedimiento ya había sido descrito en Estados Unidos por un canadiense, el doctor **William George MacCallum (1874-1944)** en su trabajo «On the relation of the islands of Langerhans to glycosuria» (*The Johns Hopkins Hospital Bulletin* 1909;20: 265-8). Incluso recordaba con claridad aquella anotación que él mismo había hecho en la copia que tenía del trabajo de Baron, que fue el motor de toda la investigación: «Ligar los conductos del perro y mantenerle vivo hasta que se degeneren los acinos; así quedarán sólo los islotes. Tratar de aislar la secreción interna de éstos para aliviar la glucosuria a otros animales».

Continuará en el próximo número.