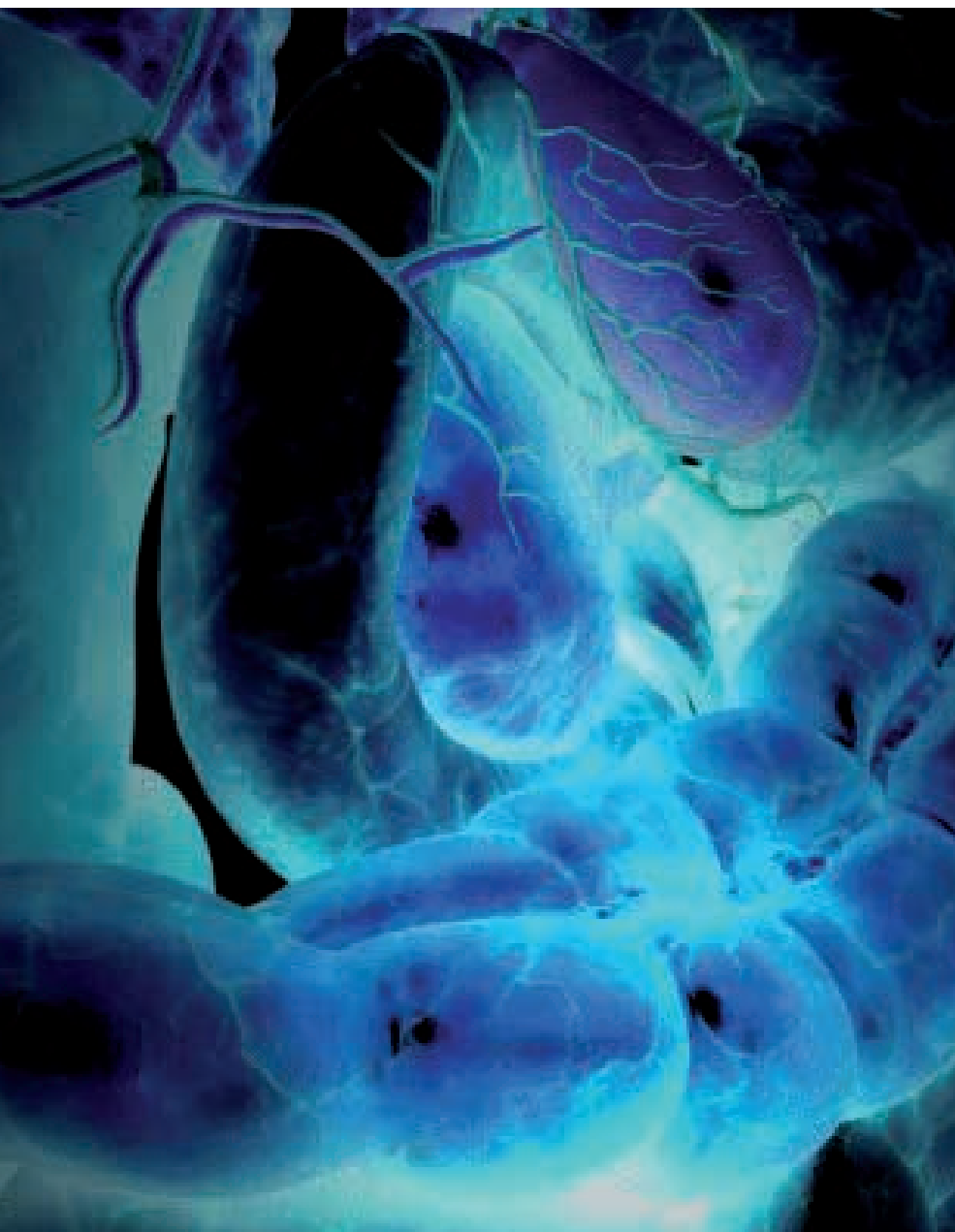


Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria

Volumen 05 - Número 01 - 2014
Periodicidad trimestral



01 Editorial. Tratamiento individualizado de la hiperglucemia en la DM2

Sara Artola Menéndez

Página 2

02 Evolución de pacientes con prediabetes en Atención Primaria de Salud (PREDAPS): resultados del primer año de seguimiento

Carolina Giráldez-García, F. Javier García Soidán, Rosario Serrano Martín, Lourdes Carrillo, Francisco Javier Sangrós González, Josep Franch Nadal, Sara Artola Menéndez, Javier Díez Espino, Patxi Ezkurra Loiola, José Manuel Millaruelo Trillo, Juan Martínez Candela, Mateu Seguí Díaz, Pedro Muñoz, Albert Goday y Enrique Regidor, en nombre del Grupo de Estudio PREDADS*

Página 3

03 Recomendaciones para el tratamiento de la DM2: control glucémico

José Juan Alemán Sánchez, Sara Artola Menéndez, Josep Franch Nadal, Manel Mata Cases, José Manuel Millaruelo Trillo, Francisco Javier Sangrós González, en nombre de la RedGDPS

Página 18

04 Conductas alimentarias anómalas en pacientes diabéticos

Ricardo V. García-Mayor

Página 22

05 Medidores de la glucemia y calculadoras del bolo de insulina

Cristina Tejera Pérez, Francisco Carramiñana Barrera

Página 28

06 Cirugía bariátrica. ¿Curación de la diabetes?

Alberto Goday Arnó

Página 34

07 2014. Retorno al pasado. El año de la glucosuria. Punto y final

Juan Carlos Álvarez Torices

Página 39

Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria



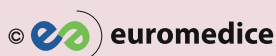
Director:
Pedro Muñoz Cacho

Secretario de redacción:
Josep Franch Nadal

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

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

Web redGDPS:
www.redgdps.org



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

Depósito legal: B-15336-2010
ISSN: 2013-7923

© Copyright 2014: De los autores.
© Copyright de la edición 2014: 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, en la portada se observan el sistema digestivo, la cirugía bariátrica sobre el tubo digestivo puede ofrecer resultados espectaculares en la remisión/curación de la diabetes tipo 2.

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 comuniquemos al e-mail redaccion@redgedaps.org.

SUMARIO:

EDITORIAL

Tratamiento individualizado de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2 2
Sara Artola Menéndez

ARTÍCULO ESPECIAL

Evolución de pacientes con prediabetes en Atención Primaria de Salud (PREDAPS): resultados del primer año de seguimiento 3
Carolina Giráldez-García, F. Javier García Soidán, Rosario Serrano Martín, Lourdes Carrillo, Francisco Javier Sangrós González, Josep Franch Nadal, Sara Artola Menéndez, Javier Díez Espino, Patxi Ezcurra Loiola, José Manuel Millaruelo Trillo, Juan Martínez Candela, Mateu Seguí Díaz, Pedro Muñoz, Albert Goday y Enrique Regidor, en nombre del Grupo de Estudio PREDADS

Recomendaciones para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2: control glucémico 18
José Juan Alemán Sánchez, Sara Artola Menéndez, Josep Franch Nadal, Manel Mata Cases, José Manuel Millaruelo Trillo, Francisco Javier Sangrós González, en nombre de la RedGDPS

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Conductas alimentarias anómalas en pacientes diabéticos 22
Ricardo V. García-Mayor

HABILIDADES PRÁCTICAS

Medidores de la glucemia y calculadoras del bolo de insulina 28
Cristina Tejera Pérez, Francisco Carramiñana Barrera

CASO CLÍNICO

Cirugía bariátrica. ¿Curación de la diabetes? 34
Alberto Goday Arnó

HISTORIA DE LA DIABETES

2014. Retorno al pasado. El año de la glucosuria. Punto y final 39
Juan Carlos Álvarez Torices

Tratamiento individualizado de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2

Sara Artola Menéndez

Especialista en Medicina Interna. Centro de Salud M.^a Jesús Hereza-Cuellar. Leganés (Madrid)

En este número de *Diabetes Práctica* se presentan dos hitos de la actividad de la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de Salud (redGDPS): el nuevo algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y los resultados del primer año de seguimiento del estudio *Evolución de pacientes con prediabetes en Atención Primaria de Salud* (PREDAPS).

La RedGDPS, en la que participan de forma activa unos 3500 médicos de familia de toda España, ha diseñado un nuevo algoritmo, actualizando el del 2009, que ayudará a los clínicos en la toma de decisiones para el manejo individualizado de la DM2. Dicho algoritmo resultará de utilidad para el colectivo de más de 30 000 médicos de Atención Primaria, al tiempo que también podrá ser de ayuda para otros muchos especialistas (internistas, endocrinos, nefrólogos, cardiólogos, geriatras, etc.) que manejan en su día a día a pacientes con diabetes. El tratamiento personalizado de la DM2 es actualmente un reto que obliga al clínico a contemplar las características particulares de la enfermedad, la comorbilidad, las preferencias del paciente y los recursos disponibles. Existen diferentes guías de práctica clínica para conseguir una atención de calidad y disminuir la variabilidad entre los profesionales de Atención Primaria; sin embargo, la progresiva introducción de nuevos grupos terapéuticos en los últimos años ha hecho que el algoritmo de tratamiento se haya vuelto cada vez más complejo.

Este nuevo algoritmo tiene un diseño novedoso, en forma circular, por lo que resulta de más fácil visualización y más práctico en su manejo, con dos entradas y seis opciones de tratamiento. La superior, sobre el grado de control glucémico, según sea la hemoglobina glucosilada inferior al 8 %, entre 8-10 % o mayor del 10 %. Y la inferior, con tres de las condiciones clínicas más destacadas de individuo con DM2 que condicionan su tratamiento: la insuficiencia renal avanzada, el anciano o persona con criterios de fragilidad, y el individuo con obesidad grado 2 (índice de masa corporal > 35 kg/m²).

El documento es el resultado del acuerdo alcanzado por todo el grupo impulsor y los representantes de las Comunidades Autónomas pertenecientes a la RedGDPS, coordinados por Manel Mata. Muchas reuniones, correos electrónicos, discusiones, «tormenta de ideas» y más de seis meses de trabajo al final han dado como resultado este algoritmo, cuya autoría es exclusiva de la redGDPS, que ha mantenido el criterio de independencia durante todas las fases de desarrollo y presentación.

Las recomendaciones que hoy presentamos no están destinadas a servir como una norma y no sustituyen al juicio clínico ni excluyen otras opciones terapéuticas que pudieran ser igualmente válidas o complementarias.

Es el momento de expresar el agradecimiento a todos y cada uno de los participantes en la elaboración de este algoritmo, que espero que contribuya al mejor tratamiento de las personas con diabetes, que constituyen el centro de nuestra atención.

El estudio PREDAPS es un estudio de seguimiento de una cohorte de 1184 pacientes con prediabetes y otra cohorte de 838 sujetos sin alteraciones en el metabolismo de la glucosa, cuyos datos de la etapa basal fueron recogidos durante el año 2012, en el contexto de la práctica clínica habitual, por 125 médicos de familia distribuidos por toda la geografía española y fueron objeto de un monográfico extraordinario (*Diabetes Practica 2013; Supl 4*).

En este número se presentan los resultados de la primera visita al año de seguimiento del estudio PREDAPS. Resulta relevante resaltar que, tras la primera visita de seguimiento, continúa en activo el 92,3 % de los pacientes que se incluyeron en la etapa basal. Esta alta tasa de participación la consideramos un éxito. Destaca que durante el primer año de seguimiento han aparecido 46 casos de diabetes, 44 en sujetos con prediabetes y 2 en sujetos sin alteraciones en el metabolismo de la glucosa, lo que supone una incidencia de diabetes del 4,1 % y el 0,3 %, respectivamente.

Evolución de pacientes con prediabetes en Atención Primaria de Salud (PREDAPS): resultados del primer año de seguimiento

Carolina Giráldez-García¹, F. Javier García Soidán², Rosario Serrano Martín³, Lourdes Carrillo⁴, Francisco Javier Sangrós González⁵, Josep Franch Nadal⁶, Sara Artola Menéndez⁷, Javier Díez Espino⁸, Patxi Ezkurra Loiola⁹, José Manuel Millaruelo Trillo⁵, Juan Martínez Candela¹⁰, Mateu Seguí Díaz¹¹, Pedro Muñoz¹², Albert Goday¹³ y Enrique Regidor^{1,14}, en nombre del Grupo de Estudio PREDADS*

¹Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública e Historia de la Ciencia, Universidad Complutense de Madrid, Madrid. ²Centro de Salud Porriño, Pontevedra. ³Centro de Salud Martín de Vargas, Madrid. ⁴Centro de Salud La Victoria de Acentejo, Santa Cruz de Tenerife. ⁵Centro de Salud Torrero La Paz, Zaragoza. ⁶Equipo de Atención Primaria Raval Sud, Barcelona. ⁷Centro de Salud Hereza, Madrid. ⁸Centro de Salud Tafalla, Navarra. ⁹Centro de Salud Zumaia, Guipúzcoa. ¹⁰Centro de Salud Yecla, Murcia. ¹¹Unidad Básica de Salud Es Castell, Menorca. ¹²Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria, Cantabria. ¹³Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital del Mar, Barcelona. ¹⁴CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid

RESUMEN

Introducción. En 2012, la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud (redGDPS) inició el Estudio PREDAPS con la finalidad de determinar la incidencia de diabetes en individuos con prediabetes e identificar los factores asociados al desarrollo de la enfermedad y de sus complicaciones. En la etapa basal se incluyeron 2022 participantes, formando dos cohortes: una cohorte de 838 sujetos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa y otra cohorte de 1184 sujetos con prediabetes. Durante el año 2013 se realizó la primera visita de seguimiento. El objetivo del presente trabajo es mostrar los principales resultados obtenidos en este primer año de seguimiento y evaluar la relación entre diversos factores registrados en la etapa basal y la incidencia de diabetes en la cohorte de sujetos con prediabetes.

Metodología. Durante el año 2013, los médicos de Atención Primaria de Salud citaron a los participantes del Estudio PREDAPS que habían incluido en la etapa basal para realizar la primera visita de seguimiento. A partir de los datos registrados, se evaluó la presencia de cambios estadísticamente significativos entre las estimaciones de los diversos factores de riesgo en la etapa basal y en la visita de seguimiento. La evaluación se realizó utilizando el test de McNemar en las variables cualitativas y la prueba de t de Student para datos apareados en las variables cuantitativas. Se estimó la incidencia de diabetes y la incidencia de

algún evento cardiovascular en cada cohorte. También se estimó el porcentaje de pacientes que normalizó las cifras de glucemia en 2013. Finalmente, mediante el cálculo de la odds ratio estimada por regresión logística, en la cohorte de sujetos con prediabetes se evaluó la asociación entre diferentes factores medidos en la etapa basal y la incidencia de diabetes.

Resultados. Un total de 1860 participantes realizaron la visita del primer año de seguimiento (92 % de los incluidos en la etapa basal): 778 de la cohorte sin alteraciones del metabolismo de la glucosa y 1082 de la cohorte con prediabetes. Con relación a la etapa basal, los valores medios de colesterol total y colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad disminuyeron en ambas cohortes. El valor medio de glucemia en ayunas y de hemoglobina glucosilada aumentó en la cohorte de sujetos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa y disminuyó en la cohorte de sujetos con prediabetes. La incidencia de diabetes durante el primer año de seguimiento fue del 0,3 % en la cohorte de sujetos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa y del 4,1 % en la cohorte de sujetos con prediabetes. La incidencia de eventos cardiovasculares fue del 0,5 % en sujetos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa y del 1,6 % en los sujetos con prediabetes. Un 18,8 % de los sujetos con prediabetes en la etapa basal evolucionaron a normoglicemia en el primer año de seguimiento. En la cohorte de sujetos con prediabetes, el sexo masculino, la presencia de antecedentes familiares de diabetes mellitus

y el consumo de alguna cantidad de alcohol se asociaron de manera independiente con el desarrollo de diabetes mellitus con odds ratios (intervalos de confianza al 95 %) de 2,38 (1,13-4,98), 1,99 (1,04-3,81) y 0,41 (0,21-0,83), respectivamente.

Conclusiones. Los resultados obtenidos durante el primer año de seguimiento de los participantes del estudio PREDAPS confirman que la prediabetes es un estado de riesgo aumentado para el desarrollo de diabetes y eventos cardiovasculares. En la cohorte de sujetos con prediabetes, ser hombre y tener antecedentes familiares de diabetes han sido los factores asociados a mayor riesgo de aparición de diabetes durante el primer año de seguimiento, mientras que el consumo de alguna cantidad de alcohol se presenta como un factor protector. El seguimiento de ambas cohortes de pacientes en los próximos años permitirá conocer mejor algunos aspectos de la historia natural de la diabetes.

INTRODUCCIÓN

El término prediabetes es comúnmente utilizado para referirse a personas que tienen niveles de glucosa en sangre superiores a lo normal, pero inferiores a los niveles de diagnóstico de diabetes mellitus (DM). Los criterios actuales que establece la Asociación Americana de Diabetes (ADA) para definir esta categoría de riesgo aumentado para el desarrollo de DM son: glucemia en ayunas entre 100 y 125 mg/dl (glucemia basal alterada), concentración de glucemia entre 140 y 199 mg/dl dos horas después de una sobrecarga oral con 75 g de glucosa (intolerancia a la glucosa) o hemoglobina glucosilada A1c (HbA1c) entre 5,7 y 6,4 %¹.

La prediabetes podría ser un estado clínico detectable en la historia natural de la enfermedad. Se ha estimado que entre un 5 y 10 % de los individuos considerados prediabéticos desarrollan DM cada año² y el 70 % desarrollará DM a lo largo de su vida³.

Estudios longitudinales realizados en España con la finalidad de determinar factores de riesgo asociados a la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) también coinciden en señalar a las diferentes categorías de prediabetes como factores fuertemente predictores de la aparición de DM2⁴⁻⁶.

Por otro lado, el estado de prediabetes también puede revertir a normogluceemia³. Se ha demostrado que intervenciones basadas en cambios en el estilo de vida realizadas en personas con alto riesgo de desarrollo de

DM pueden reducir la incidencia de DM o retrasar su aparición⁷⁻⁹.

Dada la importancia que tiene la identificación de sujetos prediabéticos como grupo de riesgo de desarrollo de DM, la redGDPS (Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud) inició en 2012 el Estudio PREDAPS «Evolución de pacientes con prediabetes en Atención Primaria de Salud». La finalidad de este estudio es determinar la incidencia de DM en individuos con prediabetes e identificar en este grupo de riesgo los factores asociados al desarrollo de la enfermedad y de sus complicaciones¹⁰. El estudio PREDAPS ha sido diseñado como un estudio observacional y prospectivo que pretende evaluar anualmente, durante al menos cinco años, un total de 2022 participantes. Estos sujetos fueron seleccionados durante el año 2012 por 125 médicos de Atención Primaria en los centros de Atención Primaria de Salud de 17 Comunidades Autónomas, donde estos médicos llevan a cabo su práctica clínica habitual.

En la etapa basal se formaron dos cohortes: una cohorte de 838 sujetos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa y otra cohorte de 1184 sujetos con prediabetes. La cohorte de prediabéticos está formada por sujetos que, en el momento de su inclusión en el estudio, presentaban niveles de glucemia en ayunas comprendidas entre 100 y 125 mg/dl y/o HbA1c entre 5,7 % y 6,4 %, y la cohorte de sujetos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa está formada por sujetos con niveles de glucemia en ayunas < 100 mg/dl y HbA1c < 5,7 %¹¹. Durante la entrevista en la etapa basal se recogió información de cada participante sobre antecedentes médicos familiares y personales, tratamiento farmacológico, hábitos de alimentación y actividad física, y consumo de alcohol y de tabaco. Asimismo, se obtuvieron diversos parámetros analíticos y se realizó examen físico registrando cifras de presión arterial y medidas antropométricas.

De los sujetos que fueron incluidos en el estudio en la etapa basal realizada en 2012, el 48,6 % de los participantes son hombres. La edad media de los sujetos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa fue de 56,8 años y la de los sujetos con prediabetes de 59,4 años. Con relación al tipo de prediabetes en la cohorte de sujetos prediabéticos, el 21,5 % tenía solo glucemia basal alterada, el 26,7 % tenía solo la HbA1c alterada y el resto (51,9 %) presentaba ambos parámetros alterados.

Con respecto a los sujetos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa, los sujetos con prediabetes presentaron mayor prevalencia de antecedentes de DM en familiares de

primer grado, sobrepeso y obesidad, hipertensión arterial y dislipemia. Los resultados detallados obtenidos en la etapa basal están publicados por García-Soidán et al.¹².

El presente trabajo presenta los resultados obtenidos en el primer año de seguimiento de ambas cohortes. Concretamente, los objetivos son mostrar la distribución de las visitas realizadas y no realizadas según diversas características de los pacientes, comparar las características de los participantes que han completado la primera visita con las características que mostraban esos pacientes en la etapa basal y estimar la incidencia de DM y de eventos cardiovasculares. Asimismo, se pretende evaluar la relación entre diversos factores registrados en la etapa basal y la incidencia de DM en la cohorte de sujetos con prediabetes.

METODOLOGÍA

Durante el año 2013, los médicos de Atención Primaria de Salud citaron a los pacientes que cada uno de ellos había incluido en la etapa basal, con el fin de evaluar el estado de conversión a DM y registrar los cambios que se hubiesen podido producir en algunas variables. Con la información obtenida de la historia clínica de cada participante y de la entrevista y el examen físico realizados en esta visita de seguimiento, los investigadores cumplieron el cuestionario de recogida de datos en la plataforma telemática alojada en la página electrónica de la redGDPS (www.redgdps.org).

Variables

Las variables recogidas en el cuestionario de la primera visita de seguimiento se organizaron en siete secciones:

1. Estado vital. En caso de fallecimiento, se registró la fecha y el código de la causa de defunción.
2. Nuevos diagnósticos. Se registró la aparición o no de los siguientes eventos: DM, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipertensión arterial, eventos coronarios, revascularización periférica, revascularización del tronco supraaórtico, hospitalización por insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular, arteriopatía periférica sintomática, amputación, nefropatía, neuropatía y retinopatía.
3. Tratamiento farmacológico actual. Se registró información de 37 grupos de medicamentos.
4. Examen físico y medidas antropométricas. Se midió la presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, frecuencia cardíaca, peso corporal y circunferencia de la cintura.
5. Parámetros analíticos. Se determinaron los niveles de glucemia en ayunas, HbA1c, perfil lipídico (colesterol total, colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad, colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad [c-LDL] y triglicéridos), hemoglobina, creatinina en plasma, albuminuria y cociente Alb/Cr en muestra de orina matutina.
6. Hábitos. Se recogió información sobre el número de comidas (desayuno, comida y cena) que el paciente realiza en un día normal, tipo de desayuno, frecuencia con que realiza la comida principal fuera de casa, frecuencia del consumo de frutas, frecuencia del consumo de verduras, consumo de tabaco, consumo de alcohol y actividad física en el tiempo libre.
7. Variables socioeconómicas. Se preguntó por la ocupación desempeñada por la persona que aporta más ingresos al hogar.

En función de que se haya realizado o no la visita de seguimiento y de la existencia de fallecimientos, cada sujeto incluido en la etapa basal se ha asignado a alguna de las siguientes tres categorías al año de seguimiento: visita realizada, fallecido y visita no realizada.

En cada paciente se ha estimado la presencia de alguno de los siguientes factores de riesgo, tanto en la visita de la etapa basal como en la visita de seguimiento. Concretamente, se ha considerado que un paciente es hipertenso si la presión arterial sistólica era mayor o igual de 140 mmHg, la presión arterial diastólica era mayor o igual de 90 mmHg, estaba en tratamiento farmacológico con antihipertensivos, o tenía antecedentes personales de hipertensión arterial. Se ha clasificado a un paciente con obesidad general si el índice de masa corporal era igual o mayor de 30 kg/m², y con obesidad abdominal si la circunferencia de la cintura era mayor de 102 cm en hombres y mayor de 88 cm en mujeres. En relación con el hábito tabáquico, cada paciente se ha asignado a una de las dos siguientes categorías: fumador (si fumaba diaria o no diariamente) y no fumador (si era exfumador o nunca había fumado). Con respecto al consumo de alcohol, cada paciente se clasificó en dos categorías: consumidor de alguna cantidad de alcohol (si bebía alcohol diaria o no diariamente) y no consumidor de alcohol (si nunca había bebido alcohol o si bebía pero dejó de hacerlo). Por lo que se refiere a los hábitos alimentarios, se consideró ausencia de desayuno o desayuno incompleto cuando el paciente decía que no desayunaba o que desayunaba diariamente solo café, leche, té, chocolate, cacao o yogur. Se clasificó a la frecuencia de consumo de frutas y a la frecuencia de consumo de verduras en dos categorías: ausencia y presencia de consumo diario. Finalmente, se consideró que un sujeto no realizaba actividad física si no hacía ejercicio

debido a que ocupaba el tiempo libre en actividades completamente sedentarias.

Durante la visita de seguimiento, se ha considerado que un paciente había desarrollado DM si aparecía registrada la DM como nuevo diagnóstico por parte del médico. Asimismo, se ha considerado que un paciente había desarrollado un evento cardiovascular si aparecía registrado como nuevo diagnóstico alguno de los siguientes: eventos coronarios (infarto al miocardio, angina, revascularización coronaria); revascularización periférica; revascularización del tronco supraaórtico; hospitalización por insuficiencia cardíaca; accidente vascular cerebral (ictus isquémico, hemorragia intracranial, isquemia cerebral transitoria), y arteriopatía periférica sintomática.

Análisis estadístico

En primer lugar se ha estimado el número y el porcentaje de participantes que realizaron la primera visita de seguimiento. Esta estimación se ha realizado tanto para el conjunto de participantes, como desagregada por sexo, edad, comunidad autónoma donde se realizó la visita, cohorte de pacientes y tipo de prediabetes.

Luego, en cada una de las dos cohortes de pacientes, y tanto para la visita de la etapa basal como para la visita de seguimiento, se ha estimado el porcentaje de pacientes que presentaban los siguientes factores de riesgo que se han asociado al desarrollo de DM: hipertensión arterial, obesidad general, obesidad abdominal, tabaquismo, consumo de alguna cantidad de alcohol, ausencia de desayuno o desayuno incompleto, ausencia de consumo diario de frutas, ausencia de consumo diario de verduras e inactividad física. La significación estadística de la diferencia entre los porcentajes estimados para la visita basal y los porcentajes estimados para la visita de seguimiento se ha calculado mediante el test de McNemar. También se han comparado en cada cohorte de pacientes los parámetros analíticos determinados en la visita basal y en la visita de seguimiento. Para ello, se ha determinado el valor medio de cada parámetro en la visita de la etapa basal y en la visita de seguimiento, y se ha evaluado, mediante la prueba de t de Student para datos apareados, la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre una y otra visita.

Posteriormente, se ha estimado la incidencia acumulada de DM y de eventos cardiovasculares durante el primer año de seguimiento y se ha expresado el resultado en porcentaje. Asimismo, en cada uno de los tres grupos de pacientes con prediabetes se ha estimado el porcentaje que al año de

seguimiento habían normalizado sus cifras de glucemia en ayunas o HbA1c y, por tanto, no cumplían los criterios de prediabetes.

Finalmente, en la cohorte de sujetos prediabéticos se ha evaluado la asociación entre diferentes factores medidos en la etapa basal y la incidencia de DM. La medida de la asociación ha sido la odds ratio calculada a través de modelos de regresión logística. En primer lugar, mediante análisis bivariable, se ha estimado la asociación con el desarrollo de DM de cada uno de los siguientes factores: sexo, edad, nivel educativo, antecedentes familiares de DM, tipo de prediabetes, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, obesidad general, obesidad abdominal, tabaquismo, consumo de alguna cantidad de alcohol, ausencia de desayuno o desayuno incompleto, ausencia de consumo diario de frutas, ausencia de consumo diario de verduras e inactividad física. Y, en segundo lugar, se ha realizado un análisis multivariable en el que se han incluido todos esos factores con el objeto de comprobar cuál de ellos mostraba una asociación independiente con la aparición de DM.

RESULTADOS

En la tabla 1 se observa que, de los 2022 participantes que se incluyeron en la etapa basal, 1860 realizaron la visita de seguimiento durante el año 2013, 155 no la realizaron y 7 fallecieron. Por tanto, el porcentaje global de participantes que realizaron la visita de seguimiento fue del 92 %. Ese porcentaje fue similar en hombres (91,7 %) y en mujeres (92,3 %). El porcentaje menor de visitas de seguimiento se observa en el grupo de edad de 30 a 49 años (88,7 %). De los siete participantes que han fallecido durante el primer año de seguimiento, cinco pertenecen al grupo de 65 a 74 años de edad.

La distribución de los participantes, según hayan realizado o no la visita de seguimiento en 2013, por cada Comunidad Autónoma donde se realiza la visita, se presenta en la tabla 2. Cantabria y La Rioja son las Comunidades donde se realizó el seguimiento del 100 % de los participantes incluidos en la etapa basal.

El 92,8 % de sujetos en la cohorte de pacientes sin alteraciones del metabolismo de la glucosa y el 91,4 % de sujetos en la cohorte de pacientes con prediabetes realizaron la visita de seguimiento (tabla 3). La distribución de visitas realizadas en la cohorte de prediabéticos según el tipo de prediabetes se muestra en la tabla 4. En ella puede observarse que los pacientes con ambas alteracio-

Tabla 1. Distribución de los participantes del estudio PREDAPS según hayan realizado o no la visita en el primer año de seguimiento, por sexo y por edad

Sexo y edad	Etapa basal (2012)		Primer año de seguimiento (2013)					
			Visita realizada		Fallecidos		Visita no realizada	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
SEXO								
Ambos sexos	2022	(100,0)	1860	(92,0)	7	(0,3)	155	(7,7)
Mujeres	1039	(100,0)	959	(92,3)	3	(0,3)	77	(7,4)
Hombres	983	(100,0)	901	(91,7)	4	(0,4)	78	(7,9)
EDAD								
30 a 49 años	388	(100,0)	344	(88,7)	1	(0,3)	43	(11,1)
50 a 64 años	999	(100,0)	929	(93,0)	1	(0,1)	69	(6,9)
65 a 74 años	635	(100,0)	587	(92,4)	5	(0,8)	43	(6,8)

Tabla 2. Distribución de los participantes del estudio PREDAPS según hayan realizado o no la visita en el primer año de seguimiento, por comunidad autónoma donde se realiza la visita

Comunidad autónoma	Etapa basal (2012)		Primer año de seguimiento (2013)					
			Visita realizada		Fallecidos		Visita no realizada	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Andalucía	145	(100,0)	136	(93,8)	0	(0,0)	9	(6,2)
Aragón	105	(100,0)	103	(98,1)	1	(1,0)	1	(1,0)
Principado de Asturias	45	(100,0)	41	(91,1)	0	(0,0)	4	(8,9)
Islas Baleares	34	(100,0)	32	(94,1)	1	(2,9)	1	(2,9)
Canarias	148	(100,0)	134	(90,5)	0	(0,0)	14	(9,5)
Cantabria	19	(100,0)	19	(100,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Castilla La Mancha	8	(100,0)	4	(50,0)	0	(0,0)	4	(50,0)
Castilla y León	87	(100,0)	85	(97,7)	0	(0,0)	2	(2,3)
Cataluña	326	(100,0)	301	(92,3)	0	(0,0)	25	(7,7)
País Vasco	105	(100,0)	88	(83,8)	0	(0,0)	17	(16,2)
Extremadura	93	(100,0)	84	(90,3)	2	(2,2)	7	(7,5)
Galicia	76	(100,0)	72	(94,7)	0	(0,0)	4	(5,3)
Comunidad de Madrid	487	(100,0)	442	(90,8)	1	(0,2)	44	(9,0)
Región de Murcia	99	(100,0)	83	(83,8)	0	(0,0)	16	(16,2)
Comunidad foral de Navarra	59	(100,0)	57	(96,6)	1	(1,7)	1	(1,7)
La Rioja	40	(100,0)	40	(100,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Comunidad Valenciana	146	(100,0)	139	(95,2)	1	(0,7)	6	(4,1)

Tabla 3. Distribución de los participantes del estudio PREDAPS según hayan realizado o no la visita en el primer año de seguimiento, en las dos cohortes de pacientes

Cohorte de pacientes	Etapa basal (2012)		Primer año de seguimiento (2013)					
			Visita realizada		Fallecidos		Visita no realizada	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Pacientes sin alteraciones del metabolismo de la glucosa	838	(100,0)	778	(92,8)	4	(0,5)	56	(6,7)
Pacientes con prediabetes	1184	(100,0)	1082	(91,4)	3	(0,3)	99	(8,4)

Evolución de pacientes con prediabetes en Atención Primaria de Salud (PREDAPS): resultados del primer año de seguimiento

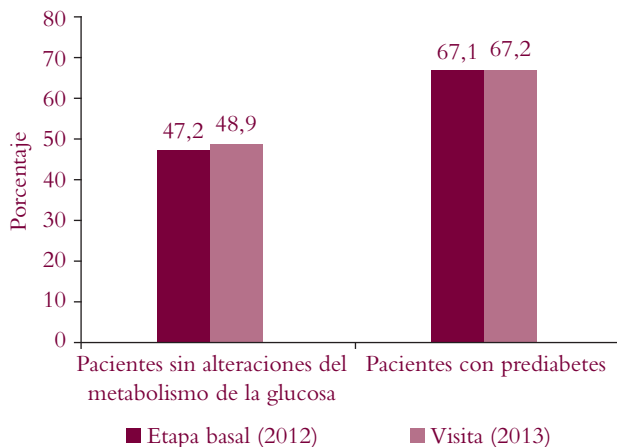
nes (glucemia entre 100 y 125 mg/dl y HbA1c entre 5,7 y 6,4 %) tienen un porcentaje menor de visitas realizadas (88,9 %).

En la figura 1 se observa que el porcentaje de pacientes con hipertensión arterial ha aumentado en relación al 2012, siendo la diferencia entre la etapa basal y la visita de seguimiento estadísticamente no significativa en ambas cohortes. En relación con la obesidad general (figura 2), en el año 2013 se observa un aumento en el porcentaje de obesos en la cohorte de pacientes sin alteraciones del metabolismo de la glucosa y una disminución en el porcentaje de obesos en la cohorte de prediabéticos, si bien estos cambios no son estadísticamente significativos en ninguna de las dos cohortes. En ambas cohortes de pacientes el porcentaje de participantes con obesidad abdominal ha aumentado durante el primer año de segui-

miento, sin que este aumento sea estadísticamente significativo (figura 3).

Al comparar los hábitos de tabaquismo, consumo de alcohol, alimentación e inactividad física (tabla 5), se observa que no se han producido cambios estadísticamente significativos entre la visita realizada en la etapa basal y la visita de seguimiento en ninguna de las dos cohortes. Sin embargo, cuando se comparan los parámetros analíticos (tabla 6), se observan algunas diferencias estadísticamente significativas entre las determinaciones realizadas en la etapa basal y las realizadas en la primera visita de seguimiento. Tanto el valor medio de la glucemia en ayunas y como el valor medio de la HbA1c determinado en 2013 han aumentado en la cohorte de pacientes sin alteraciones del metabolismo de la glucosa y han disminuido en la cohorte de pacientes con prediabetes. En el perfil lipídico se observa una disminución, con respecto a las determinaciones realizadas en 2012, estadísticamente significativa en los valores medios de colesterol y c-LDL en ambas cohortes.

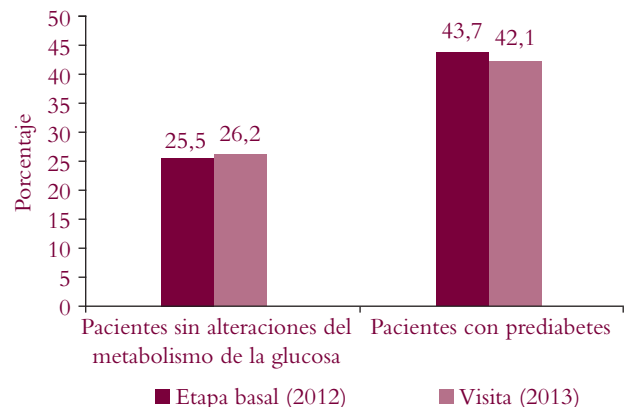
Figura 1. Porcentaje* de participantes del estudio PREDAPS con hipertensión arterial¹ según el tipo de paciente



¹ Hipertensión arterial definida como: presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg, presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg, en tratamiento farmacológico con antihipertensivos o con antecedentes personales de hipertensión arterial.

* No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la estimación de la etapa basal y la estimación de la visita de seguimiento.

Figura 2. Porcentaje* de participantes del estudio PREDAPS con obesidad general¹ según el tipo de paciente



¹ Obesidad general definida como índice de masa corporal ≥ 30 kg/m².

* No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la estimación de la etapa basal y la estimación de la visita de seguimiento.

Tabla 4. Distribución de los participantes del estudio PREDAPS según hayan realizado o no la visita en el primer año de seguimiento, en los tres grupos de pacientes con prediabetes

Tipo de prediabetes	Etapa basal (2012)		Primer año de seguimiento (2013)					
			Visita realizada		Fallecidos		Visita no realizada	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Glucemia 100-125 mg/dl	254	(100,0)	232	(91,3)	0	(0,0)	22	(8,7)
HbA1c 5,7- 6,4 %	316	(100,0)	304	(96,2)	0	(0,0)	12	(3,8)
Glucemia 100-125 mg/dl y HbA1c 5,7- 6,4 %	614	(100,0)	546	(88,9)	3	(0,5)	65	(10,6)

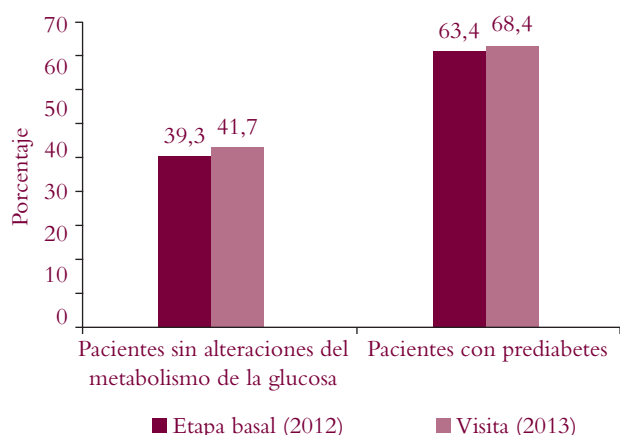
HbA1c: hemoglobina glucosilada A1c.

Durante el primer año de seguimiento han aparecido 46 casos de DM, 2 en sujetos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa y 44 en sujetos con prediabetes, lo que se traduce en una incidencia de DM de 0,3 % y 4,1 %, respectivamente (tabla 7). Los dos casos de DM de la cohorte de sujetos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa aparecieron en hombres del grupo de 50 a 64 años de edad. En el grupo de sujetos con prediabetes, la incidencia de DM en el grupo de pacientes que en la etapa basal presentaban ambas alteraciones (glucemia entre 100 y 125 mg/dl, y HbA1c entre 5,7 y 6,4 %) fue del 6,0 %. Esta incidencia es mayor a la observada en el grupo que presentaba solo alteración de la glucemia (2,6 %) y a la

observada en el grupo que presenta solo alteración de la HbA1c (1,6 %).

Un 18,8 % de los pacientes con prediabetes en la etapa basal no presentaron criterios de prediabetes en la visita de seguimiento. En la figura 4 puede observarse que este porcentaje en los pacientes que presentaban ambas alteraciones (glucemia entre 100 y 125 mg/dl, y HbA1c entre 5,7 y 6,4 %) era del 7,6 %, mientras que en los pacientes que presentaban una sola alteración oscilaba alrededor del 30 %: 31,7 % en el grupo que presentaba solo alteración de la glucemia y 29,1 % en el grupo que presenta solo alteración de la HbA1c.

Figura 3. Porcentaje* de participantes del estudio PREDAPS con obesidad abdominal¹ según el tipo de paciente



¹ Obesidad abdominal definida como circunferencia de la cintura > 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres.
* No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la estimación de la etapa basal y la estimación de la visita de seguimiento.

Un total de 21 pacientes presentaron algún evento cardiovascular durante el primer año de seguimiento, 4 de ellos hombres sin alteraciones del metabolismo de la glucosa y 17 pertenecientes a la cohorte de sujetos con prediabetes, lo que supone una incidencia de 0,5 y 1,6 %, respectivamente. Esa diferencia fue estadísticamente significativa. En la tabla 8 se observa que en ambas cohortes la incidencia fue mayor en hombres y en el grupo de edad de 65 a 74 años.

Los resultados de los análisis bivariantes de los factores sociodemográficos, sexo, edad y nivel educativo no sugieren la existencia de asociación estadísticamente significativa entre estos factores y la incidencia de DM (tabla 9). En la tabla 10 se puede observar que los antecedentes familiares de DM se asociaron con un mayor riesgo de desarrollar DM (OR, 2,03; IC 95 %, 1,09-3,81). También se asoció a un mayor riesgo el hecho de pertenecer a la categoría de prediabetes que presenta ambas alteraciones

Tabla 5. Hábitos de los participantes en el estudio PREDAPS que han realizado la visita en el primer año de seguimiento. Porcentajes en la etapa basal y en la visita de seguimiento y valor de la p que compara la diferencia de porcentajes en cada grupo de pacientes

Hábitos	Pacientes sin alteraciones del metabolismo de la glucosa				Pacientes con prediabetes			
	n	Etapa basal (2012)	Visita (2013)	p	n	Etapa basal (2012)	Visita (2013)	p
		%	%			%	%	
Tabaquismo	772	21,5	20,5	NS	1074	16,7	15,5	NS
Consumo de alguna cantidad de alcohol	770	64,5	63,6	NS	1070	67,6	65,2	NS
Ausencia de desayuno o desayuno incompleto ¹	774	10,6	10,6	NS	1078	12,6	12,2	NS
Ausencia de consumo diario de frutas	774	22,5	20,8	NS	1077	21,6	22,1	NS
Ausencia de consumo diario de verduras	774	43,4	44,2	NS	1078	42,8	44,3	NS
Inactividad física	774	23,5	23,8	NS	1074	25,9	26,4	NS

¹ Desayuno incompleto: desayunar diariamente solo café, leche, té, chocolate, cacao, yogur.
NS: diferencia no significativa.

Evolución de pacientes con prediabetes en Atención Primaria de Salud (PREDAPS): resultados del primer año de seguimiento

Tabla 6. Parámetros analíticos de los participantes en el estudio PREDAPS que han realizado la visita en el primer año de seguimiento. Medias en la etapa basal y en la visita de seguimiento y valor de la p que compara la diferencia de medias en cada grupo de pacientes

Parámetros analíticos	Pacientes sin alteraciones del metabolismo de la glucosa				Pacientes con prediabetes			
	n	Etapa basal (2012)	Visita (2013)	p	n	Etapa basal (2012)	Visita (2013)	p
		Media	Media			Media	Media	
Glucemia en ayunas (mg/dl)	768	87,04	88,18	< 0,001	1077	104,95	103,56	< 0,001
HbA1c (%)	766	5,34	5,39	< 0,001	1073	5,84	5,81	< 0,01
PERFIL LIPÍDICO								
Colesterol (mg/dl)	769	211,14	205,90	< 0,001	1078	209,85	203,00	< 0,001
c-HDL (mg/dl)	762	58,96	58,22	NS	1063	54,78	54,69	NS
c-LDL (mg/dl)	764	129,33	124,61	< 0,001	1065	128,76	121,21	< 0,001
Triglicéridos (mg/dl)	763	113,55	113,83	NS	1074	131,79	132,32	NS
Hemoglobina (g/dl)	763	14,32	14,38	NS	1064	14,50	14,48	NS
Creatinina en plasma (mg/dl)	767	0,84	0,83	NS	1066	0,84	0,85	NS
FILTRADO GLOMERULAR								
Estimación MDRD (ml/min/1,73 m ²)	769	90,77	90,70	NS	1078	91,25	89,48	NS
Estimación C-G (ml/min)	738	102,22	97,48	NS	1006	103,32	100,46	< 0,01

c-HDL: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad; HbA1c: hemoglobina glucosilada A1c; NS: diferencia no significativa.

Tabla 7. Incidencia (en porcentaje) de diabetes en la primera visita de seguimiento en cada grupo de pacientes por sexo y edad

Sexo y edad	Pacientes sin alteraciones del metabolismo de la glucosa	Pacientes con prediabetes	Tipo de prediabetes		
			Glucemia 100-125 mg/dl	HbA1c 5,7-6,4 %	Glucemia 100-125 mg/dl y HbA1c 5,7-6,4 %
SEXO					
Ambos sexos	0,3	4,1	2,6	1,6	6,0
Mujeres	0,0	3,3	2,2	1,6	4,9
Hombres	0,6	4,8	2,8	1,6	7,2
EDAD					
30 a 49 años	0,0	4,8	2,0	3,8	7,8
50 a 64 años	0,5	3,7	3,4	1,3	5,1
65 a 74 años	0,0	4,3	1,6	1,0	6,7

HbA1c: hemoglobina glucosilada A1c.

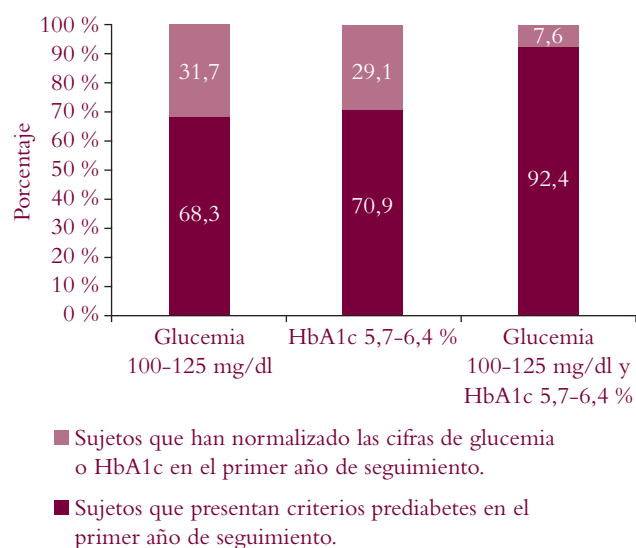
(glucemia entre 100 y 125 mg/dl, y HbA1c entre 5,7 y 6,4 %), cuya OR con respecto a los sujetos con prediabetes que solo tenían la glucemia alterada fue de 2,42 (IC 95 %, 1,00-5,86).

La hipertensión arterial y la obesidad general también muestran asociación con el desarrollo DM en los análisis bivariable, con OR de 3,08 (IC95 % 1,20-7,90) y 2,12 (IC95 % 1,14-3,93), respectivamente (tabla 11). Finalmente,

en la tabla 12 puede observarse que el consumo de alguna cantidad de alcohol se asoció con un menor riesgo de DM (OR: 0,52; IC95 %: 0,28-0,95) y la inactividad física con un mayor riesgo de aparición de esta enfermedad (OR: 1,86; IC95 %: 1,00-3,47).

Los resultados del análisis multivariable se presentan en la tabla 13. Después de ajustar por todas las variables incluidas en la tabla, el hecho de ser hombre y la presencia

Figura 4. Porcentaje de sujetos que siguen cumpliendo los criterios de prediabetes y porcentaje de sujetos que han normalizado las cifras de glucemia y/o HbA1c al año de seguimiento en cada grupo de sujetos con prediabetes en la etapa basal



HbA1c: hemoglobina glucosilada A1c.

Tabla 8. Incidencia (en porcentaje) de eventos cardiovasculares¹ durante el primer año de seguimiento en cada grupo de pacientes por sexo y edad

Sexo y edad	Pacientes sin alteraciones del metabolismo de la glucosa	Pacientes con prediabetes
SEXO		
Ambos sexos	0,5	1,6
Mujeres	0,0	0,7
Hombres	1,1	2,4
EDAD		
30 a 49 años	0,0	0,6
50 a 64 años	0,3	0,9
65 a 74 años	1,4	2,9

¹ Evento cardiovascular definido como nuevo diagnóstico de: eventos coronarios (infarto al miocardio, angina, revascularización coronaria); revascularización periférica; revascularización del troncosupraaórtico; hospitalización por insuficiencia cardíaca; accidente vascular cerebral (ictus isquémico, hemorragia intracraneal, isquemia cerebral transitoria); y arteriopatía periférica sintomática.

de antecedentes familiares de DM son los dos factores que se asociaron de manera independiente con mayor riesgo de aparición de DM al año de seguimiento, cuyas OR fueron 2,38 (1,13-4,98) y 1,99 (1,04-3,81), respectivamente. Por su

Tabla 9. Factores sociodemográficos en la etapa basal e incidencia de diabetes en pacientes prediabéticos durante el primer año de seguimiento. Análisis bivariable

	Odds ratios (OR) e intervalos de confianza al 95 % (IC 95 %)	
	OR	IC 95 %
SEXO		
Mujer	1,00	-
Hombre	1,46	(0,79-2,70)
EDAD		
30 a 49 años	1,00	-
50 a 64 años	0,76	(0,33-1,77)
65 a 74 años	0,89	(0,37-2,12)
NIVEL EDUCATIVO		
Educación inferior a secundaria	1,00	-
Educación secundaria y superior	0,76	(0,39-1,46)

Tabla 10. Antecedentes familiares de diabetes y tipo de prediabetes en la etapa basal e incidencia de diabetes en pacientes prediabéticos durante el primer año de seguimiento. Análisis bivariable

	Odds ratios (OR) e intervalos de confianza al 95 % (IC 95 %)	
	OR	IC 95 %
ANTECEDENTES FAMILIARES DE DIABETES		
No	1,00	-
Sí	2,03	(1,09-3,81)
TIPO PREDIABETES		
Glucemia 100-125 mg/dl	1,00	-
HbA1c 5,7-6,4 %	0,63	(0,19-2,09)
Glucemia 100-125 mg/dl y HbA1c 5,7-6,4 %	2,42	(1,00-5,86)

HbA1c: hemoglobina glucosilada A1c.

parte, el consumo de alguna cantidad de alcohol se asoció con un menor riesgo de desarrollo de DM, cuya OR fue de 0,41(0,21-0,83).

DISCUSIÓN

El porcentaje de participación de los pacientes del estudio PREDAPS en la primera visita de seguimiento ha sido superior al 90 %. La dificultad para localizar a algunos pacientes, el rechazo de otros pacientes a realizar la visita y el abandono del estudio de algún investigador han impedi-

Evolución de pacientes con prediabetes en Atención Primaria de Salud (PREDAPS): resultados del primer año de seguimiento

Tabla 11. Comorbilidad y obesidad en la etapa basal e incidencia de diabetes en pacientes prediabéticos durante el primer año de seguimiento. Análisis bivariante

Odds ratios (OR) e intervalos de confianza al 95 % (IC 95 %)		
	OR	IC 95 %
COMORBILIDAD		
Hipertensión arterial¹		
No	1,00	-
Sí	3,08	(1,20-7,90)
Hipercolesterolemia²		
No	1,00	-
Sí	0,89	(0,49-1,64)
Hipetrigliceridemia³		
No	1,00	-
Sí	1,20	(0,50-2,89)
OBESIDAD		
General⁴		
No	1,00	-
Sí	2,12	(1,14-3,93)
Abdominal⁵		
No	1,00	-
Sí	1,78	(0,89-3,57)

¹ Hipertensión arterial: presión arterial sistólica \geq 140 mmHg, presión arterial diastólica \geq 90 mmHg, en tratamiento farmacológico con antihipertensivos, o tenía antecedentes personales de hipertensión arterial.

² Hipercolesterolemia: colesterol sérico > 200 mg/dl.

³ Hipetrigliceridemia: triglicéridos séricos > 200 mg/dl.

⁴ Obesidad general: índice de masa corporal \geq 30 kg/m².

⁵ Obesidad abdominal: circunferencia de la cintura > 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres.

do la realización de la visita a todos los pacientes incluidos en la etapa basal.

El porcentaje de visitas realizadas es ligeramente más bajo en el grupo de 30 a 49 años. Los cambios de residencia, más frecuentes en la población joven, y la maternidad podrían explicar esa menor frecuencia de participación en este grupo de pacientes más jóvenes. De hecho, estas fueron algunas de las causas de la ausencia de participación mencionadas por los investigadores que no lograron completar la visita de seguimiento de todos sus pacientes.

En el primer año de seguimiento, la prevalencia de hipertensión arterial, obesidad, y de hábitos de alimentación, consumo de alcohol, tabaquismo e inactividad física de los pacientes no se han modificado con respecto a la etapa basal.

Tabla 12. Hábitos en la etapa basal e incidencia de diabetes en pacientes prediabéticos durante el primer año de seguimiento. Análisis bivariante

Odds ratios (OR) e intervalos de confianza al 95 % (IC 95 %)		
	OR	IC 95 %
HÁBITOS		
Tabaquismo		
No	1,00	-
Sí	0,94	(0,41-2,14)
Consumo de alguna cantidad de alcohol		
No	1,00	-
Sí	0,52	(0,28-0,95)
Ausencia de desayuno o desayuno incompleto¹		
No	1,00	-
Sí	0,69	(0,24-1,95)
Ausencia de consumo diario de frutas		
No	1,00	-
Sí	1,38	(0,70-2,73)
Ausencia de consumo diario de verduras		
No	1,00	-
Sí	1,24	(0,68-2,27)
Inactividad física		
No	1,00	-
Sí	1,86	(1,00-3,47)

¹ Desayunar incompleto: desayunar diariamente solo café, leche, té, chocolate, cacao, yogur.

En cambio, el valor medio de la glucemia en ayunas y el valor medio de la HbA1c en el primer año de seguimiento han disminuido en la cohorte de pacientes con prediabetes y han aumentado en la cohorte de pacientes sin alteraciones del metabolismo de la glucosa. Al ser un estudio realizado en la práctica clínica habitual, este hallazgo en los sujetos con prediabetes puede ser el resultado de las intervenciones realizadas por los médicos para normalizar esos parámetros. En cambio, en la cohorte de pacientes sin alteraciones del metabolismo de la glucosa, esa intervención no se habría producido. Asimismo, tanto en los sujetos con prediabetes como en los sujetos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa disminuyó el valor medio de c-LDL en la visita de seguimiento con respecto a la visita basal. En el futuro habrá que averiguar si esta disminución se ha producido como consecuencia de la prescripción terapéutica para la reducción de las cifras de colesterol.

Los resultados obtenidos en el estudio PREDAPS corroboran que la prediabetes es un estado de riesgo aumen-

Tabla 13. Análisis multivariable de la relación entre diversos factores en la etapa basal e incidencia de diabetes en pacientes prediabéticos durante el primer año de seguimiento

Odds ratios (OR) e intervalos de confianza al 95 % (IC 95 %)		
	OR	IC 95 %
SEXO (hombre/mujer)	2,38	(1,13-4,98)
EDAD		
30 a 49 años	1,00	
50 a 64 años	0,68	(0,27-1,66)
65 a 74 años	0,76	(0,29-2,01)
NIVEL EDUCATIVO		
Educación (secundaria y superior/inferior a secundaria)	0,91	(0,44-1,85)
ANTECEDENTES FAMILIARES		
Diabetes mellitus (sí/no)	1,99	(1,04-3,81)
TIPO PREDIABETES		
Glucemia 100-125 mg/dl	1,00	
HbA1c 5,7-6,4 %	0,70	(0,21-2,39)
Glucemia 100-125 mg/dl y HbA1c 5,7-6,4 %	2,15	(0,86-5,38)
COMORBILIDAD		
Hipertensión arterial ¹ (sí/no)	2,56	(0,95-6,88)
Hipercolesterolemia ² (sí/no)	1,01	(0,53-1,90)
Hipetrigliceridemia ³ (sí/no)	0,96	(0,38-2,41)
OBESIDAD		
General ⁴ (sí/no)	1,56	(0,74 -3,33)
Abdominal ⁵ (sí/no)	1,18	(0,50-2,76)
HÁBITOS		
Tabaquismo (sí/no)	0,85	(0,36-2,04)
Consumo de alguna cantidad de alcohol (sí/no)	0,41	(0,21-0,83)
Ausencia de desayuno o desayuno incompleto ⁶ (ausencia/presencia)	0,61	(0,21 -1,81)
Ausencia de consumo diario de frutas (ausencia/presencia)	1,16	(0,55 -2,44)
Ausencia de consumo diario de verduras (ausencia/presencia)	1,08	(0,56 -2,05)
Inactividad física (sí/no)	1,75	(0,89 -3,45)

¹ Hipertensión arterial: presión arterial sistólica \geq 140 mmHg, presión arterial diastólica \geq 90 mmHg, en tratamiento farmacológico con antihipertensivos, o tenía antecedentes personales de hipertensión arterial.

² Hipercolesterolemia: colesterol sérico > 200 mg/dl.

³ Hipetrigliceridemia: triglicéridos séricos > 200 mg/dl.

⁴ Obesidad general: índice de masa corporal \geq 30 kg/m².

⁵ Obesidad abdominal: circunferencia de la cintura > 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres.

⁶ Desayunar incompleto: desayunar diariamente solo café, leche, té, chocolate, cacao, yogur.

HbA1c: hemoglobina glucosilada A1c.

tado para el desarrollo de DM. Durante este primer año de seguimiento, la incidencia de DM en la cohorte de sujetos con prediabetes fue del 4,1 %, casi 14 veces superior a la encontrada en la cohorte de sujetos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa. Esa cifra es ligeramente superior a la observada en un estudio realizado en Asturias que incluía sujetos con glucemia basal alterada, donde se observó una incidencia de 3,5 casos por 100 personas-año⁵. En cambio, esa incidencia de DM en esta primera visita de seguimiento

es menor a la incidencia anual estimada por Gerstein et al. en un metaanálisis de estudios prospectivos realizados en sujetos con prediabetes². En dicho metaanálisis se incluyeron estudios que utilizaron la glucemia basal alterada o la intolerancia a la glucosa como criterio de prediabetes. La HbA1c no era criterio de prediabetes para la fecha de realización del metaanálisis. La mayor parte de los estudios incluidos utilizaron los límites establecidos por la Organización Mundial de la Salud, en lugar de los establecidos por

la ADA, por lo que, al menos para el criterio de glucemia basal alterada, los participantes partían de un riesgo basal más alto.

Un estudio longitudinal realizado en población japonesa, que utilizó los mismos criterios de prediabetes de este estudio, encontró una incidencia anual menor a la de la cohorte de sujetos con prediabetes de PREDAPS, concretamente 3,4 casos/100 personas-año. Esta diferencia podría explicarse por las diferencias porcentuales existentes en la distribución de los sujetos en cada categoría de prediabetes, ya que la presencia de ambas alteraciones se ha asociado con un riesgo mayor de aparición de DM¹³. En el presente estudio, la mitad de los pacientes pertenecían a la categoría de prediabetes con ambas alteraciones, mientras que en el estudio mencionado con población japonesa solo el 19,6 % de los sujetos incluidos presentaban ambas alteraciones.

En comparación con los sujetos que presentaban una de las dos alteraciones aisladas (glucemia entre 100 y 125 mg/dl o HbA1c entre 5,7 y 6,4 %), un mayor porcentaje de los sujetos con ambas alteraciones analíticas, en la etapa basal, desarrollaron DM durante este primer año de seguimiento. Resultados similares se han observado en estudios longitudinales que han utilizado la glucemia en ayunas y la HbA1c como criterio de prediabetes¹³⁻¹⁵, donde el grupo de sujetos con ambos criterios al inicio del seguimiento presentó tasas de incidencia de DM de 3 a 5 veces más altas que los grupos de individuos con solo uno de los dos criterios de prediabetes. Por otro lado, el uso combinado de ambos parámetros (glucemia entre 100 y 125 mg/dl, y HbA1c entre 5,7 y 6,4 %) ha demostrado ser útil para predecir la DM¹⁶. Algunos autores que han comparado la exactitud en la predicción de DM de los diferentes criterios de prediabetes establecidos actualmente por la ADA, han señalado que la combinación de glucemia basal y HbA1c tiene la mejor capacidad predictiva de DM¹⁵.

Al año de seguimiento, casi un tercio de los pacientes con glucemia basal o con HbA1c alteradas en la etapa basal no cumplen criterios de prediabetes. La reversión al estado de normoglucemia de los pacientes con prediabetes ha sido descrita³. En un estudio realizado en sujetos con prediabetes con la finalidad de valorar el posible efecto de intervenciones basadas en cambios en el estilo de vida y el uso de medicamentos en el desarrollo de la enfermedad (*The Diabetes Prevention Program*), uno de los resultados encontrados fue la normalización de las cifras de glucemia⁸. Dicha normalización se observó tanto en los grupos de intervención como en el grupo placebo. En España, el estudio de Baena-Díez et al., realizado en una cohorte de sujetos con glucemia

basal alterada, la mitad de los participantes normalizaron su glucemia a los 10 años de seguimiento¹⁷. Recientemente, el grupo de investigadores del *Diabetes Prevention Program* han analizado la relación entre la reversión al estado de normoglucemia y el desarrollo de DM, y han llegado a la conclusión de que la reversión, aunque sea transitoria, se asocia a una reducción significativa del riesgo de DM al compararse con la no reversión¹⁸.

En ambos sexos y en los tres grupos de edad, la incidencia de eventos cardiovasculares fue mayor en la cohorte de sujetos con prediabetes en relación con la cohorte de sujetos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa. Estos resultados coinciden con lo establecido hasta ahora, es decir, que la prediabetes es un factor de riesgo cardiovascular^{19,20}. También la prediabetes se ha asociado con un riesgo aumentado de mortalidad cardiovascular³. El seguimiento de estas cohortes durante los próximos años permitirá evaluar el papel de los diferentes criterios de prediabetes en la predicción de complicaciones macro y microvasculares.

Los factores que se asociaron de manera independiente a la incidencia de DM en la cohorte de sujetos prediabéticos han sido: el sexo masculino, tener antecedentes familiares de DM como factores que aumentan el riesgo y el consumo de alguna cantidad de alcohol como un hábito que disminuye el riesgo de desarrollo de DM.

Con relación a la edad, aunque la incidencia de DM fue algo mayor en el grupo de 30 a 49 años, durante este primer año de seguimiento no se observó asociación entre edad e incidencia de DM. Estudios realizados en población general señalan un incremento en la incidencia de DM asociado a mayor edad⁴⁻⁶. Sin embargo, algunos estudios realizados en sujetos con prediabetes no muestran asociación con la edad^{17,21}.

Aunque en el análisis bivariado no se observó una asociación estadísticamente significativa entre sexo y aparición de DM, tras ajustar por todas las variables, en el análisis multivariado, el hecho de ser hombre se asoció de manera independiente con un riesgo dos veces mayor de desarrollar DM. En este aspecto existe cierta controversia, pues algunos estudios han encontrado una asociación positiva con alguno de los dos sexos y en otros no se han encontrado diferencias en la incidencia entre ambos sexos²¹. Por otro lado, Meisinger et al. han señalado que algunos factores asociados al desarrollo de DM son diferentes para hombres y mujeres²²; este es un aspecto que habrá que evaluar en los próximos años, cuando el número de sujetos con DM sea mayor y permita un análisis desagregado por sexo.

Diferentes estudios señalan que la incidencia de DM2 es mayor en personas que tienen algún antecedente familiar de esta enfermedad^{23,24}. Los resultados obtenidos en la cohorte de sujetos con prediabetes durante este primer año de seguimiento confirman este hecho: la presencia de antecedentes familiares de DM se asocia a un riesgo dos veces mayor de desarrollo de DM. Estos hallazgos ponen de relieve, una vez más, la importancia del componente hereditario en la patogenia de la DM.

Entre los hábitos estudiados como posibles factores de riesgo de desarrollo de DM, destacan los hallazgos relativos al consumo de alguna cantidad de alcohol. Los resultados muestran que se trata de un factor protector del desarrollo de DM. Estos resultados son congruentes con los obtenidos en estudios que evalúan esta asociación²⁵, donde el consumo moderado del alcohol se asocia con una reducción del riesgo de DM. Concretamente, los autores mencionan una relación en forma de U entre los gramos de etanol consumidos diariamente y la incidencia de DM, señalando un riesgo similar para el no consumo y el consumo excesivo.

La relación de otras características del consumo de alcohol, como frecuencia del consumo y tipo de bebida, con la DM también ha sido evaluada en otros estudios^{26,27}. Con relación a la frecuencia del consumo, en el presente estudio se ha evaluado la asociación del consumo diario y del consumo no diario de alcohol con la aparición de DM, y el resultado ha sido similar para ambas categorías, es decir, menor riesgo de desarrollo de DM que los pacientes que no consumen alcohol (datos no mostrados). En el futuro, un análisis más detallado de la información disponible acerca del consumo de alcohol en la cohorte de sujetos prediabéticos permitirá averiguar cuál es el patrón y la cantidad de consumo que se asocia a un menor riesgo de desarrollo de DM.

En resumen, la participación de los pacientes en la primera visita de seguimiento ha sido muy alta. Con respecto a la etapa basal, los pacientes no han modificado los factores de riesgo de la DM relacionados con hábitos y estilos de vida. En cambio, el valor medio de la glucemia en ayunas y el valor medio de la HbA1c en el primer año de seguimiento han disminuido en la cohorte de pacientes con prediabetes y han aumentado en la cohorte de pacientes sin alteraciones del metabolismo de la glucosa. En los sujetos con prediabetes, el hecho de ser hombre y la presencia de antecedentes familiares de DM se asocian de manera independiente con mayor riesgo de aparición de DM al año de seguimiento, mientras que el consumo de alguna cantidad de alcohol se asocia con un menor riesgo de desarrollo de DM. El se-

guimiento de ambas cohortes de pacientes en los próximos años permitirá conocer mejor algunos aspectos de la historia natural de la DM.

AGRADECIMIENTOS

A Novartis y Sanofi por su ayuda para la elaboración de la plataforma telemática de recogida de datos, para la celebración de las reuniones de los investigadores y para la monitorización y análisis de la información recogida en la etapa basal.

* LOS OTROS MIEMBROS DEL GRUPO DE ESTUDIO PREDAPS SON:

Margarita Alonso (CS De la Eria, Asturias), Beatriz Álvarez (CS Andrés Mellado, Madrid), Fernando Álvarez (CS La Calzada 2, Asturias), J. Joaquín Antón (CS Murcia-Centro, Murcia), Oriol Armengol (EAP Poblenou, Barcelona), Luis Ávila (Consultorio Almachar, Málaga), Carmen Babace (CS Rodríguez Paterna, La Rioja), Lourdes Barutell (CS Andrés Mellado, Madrid), M.^a Jesús Bedoya (CS Hereza Leganés, Madrid), Belén Benito (EAP Raval Sud, Barcelona), Martí Birules (EAP Poble Nou, Barcelona), Concepción Blanco (CS Sada, A Coruña), M.^a Isabel Bobé (EAP La Mina, Barcelona), Carmen Boente (CS Porriño, Pontevedra), Antonia Borrás (CS Canal Salat, Menorca), M.^a Jesús Brito (CS de La Matanza, Baleares), Pilar Buil (EAP Azpilagaña, Navarra), J. José Cabré (EAP Reus-1, Tarragona), Francisco Carbonell (CS Mislata, Valencia), Francisco Carramiñana (CS San Roque de Badajoz, Badajoz), Ana Casorrán (CS Fuente de San Luis, Valencia), Rafael Colás (CS Santoña, Cantabria), Blanca Cordero (CS Sta. M.^a de Benquerencia, Toledo), Xavier Cos (EAP Sant Martí de Provençals, Barcelona), Gabriel Cuatrecasas (CAP de Sarrià, Barcelona), Cristina De Castro (CS Sta. M.^a de Benquerencia, Toledo), Manuel De la Flor (CS Ntra. Sra. De Gracia, Sevilla), Carlos de la Sen (Consultorio San Gabriel, Alicante), Rosa Mar de Miguel (EAP Pubilla Casas, Barcelona), Mercedes del Castillo (CS Andrés Mellado, Madrid), Javier Gamarra (CS Medina del Campo Rural, Valladolid), Francisco García (CS Don Benito Este, Badajoz), Luis García-Giralda (CS Murcia Centro, Murcia), M.^a Teresa Gijón (CS Los Yébenes, Madrid), Ángel Gómez (CS Lasarte, Guipúzcoa), María del Carmen Gómez (CS Vélez Norte, Málaga), J. Carles González (EAP Girona 3, Girona), María González (CS Alcantarilla Sangonera, Murcia), Esteban Granero (CS Vistalegre Murcia, Murcia), Félix Gutiérrez (CS Bombarda-Monsalud, Zaragoza), Luisa Gutiérrez (CS Beraun, Guipúzcoa), M. Ángel Gutiérrez (CS Ávila Suroeste, Ávila), Ana María Hernández (CS El Calero, Las Palmas),

Mercedes Ibáñez (CS Vandel, Madrid), Rosario Iglesias (CS Laín Entralgo, Madrid), Dimas Igual (CAP Manuel Encinas de Cáceres, Cáceres), Rafael Llanes (CS Villanueva de la Cañada, Madrid), Flora López (EAP Martorell, Barcelona), Regina López (EAP El Carmel, Barcelona), Riánsares López (CS Artilleros, Madrid), Ángela Lorenzo (CS Ángela Uriarte, Madrid), Carmen Losada (UGC Adoratrices, Huelva), Ramón Macía (CS Roces Montevil, Asturias), Fernando Malo (CS Ares, A Coruña), José Mancera (CS Ciudad Jardín, Málaga), M.^a José Mansilla (CS Martín de Vargas, Madrid), M.^a Teresa Marín (CS General Ricardos, Madrid), José Luis Martín (CS Salvador Caballero, Granada), F. Javier Martínez (CS Federica Monseny, Madrid), Juan Martínez (CS Yecla, Murcia), M.^a del Carmen Martínez (EAP Raval Sud, Barcelona), Anna Massana (EAP Raval Sud, Barcelona), Beatriz Bilbeny (EAP Raval Sud, Barcelona), Neus Piulats (EAP Raval Sud, Barcelona), Manel Mata (EAP La Mina, Barcelona), M.^a Soledad Mayayo (CS Martín de Vargas, Madrid), José Javier Mediavilla (CS Burgos rural, Burgos), Luis Mendo (CS Cadreita, Navarra), Alicia Monzón (CS Vecindario, Las Palmas), Ana Moreno (CAP San Roque, Badajoz), Xavier Mundet (EAP Carmel, Barcelona), Teresa Mur (CAP Terrassa Sud, Barcelona), Jorge Navarro (CS Salvador Pau, Valencia), Pedro Nogales (CS Águilas, Madrid), J. Carlos Obya (CS Chopera I, Madrid), Cristina Oria (CS Aizarnazabal-

Getaria, Guipúzcoa), Francisco Javier Ortega (CS Campos-Lampreana, Zamora), Francisca Paniagua (CS Ciudad Jardín, Málaga), José Luis Pardo (CS Orihuela I, Alicante), Francisco Carlos Pérez (CS Martín de Vargas, Madrid), Raquel Plana (CS Pontearreas, Pontevedra), Nuria Porta (CAP Terrassa Sud, Barcelona), Luis Prieto (CAP La Mejostillas de Cáceres, Cáceres), Ramón Pujol (EAP Trepmp, Lleida), Sol Reixa (CS Arrabal Zaragoza, Zaragoza), Jazmín Ripoll (CS Fuente de San Luis, Valencia), Antonio Rodríguez (EAP Anglés, Girona), J. José Rodríguez (CS Villaviciosa de Odón, Madrid), M.^a Ángeles Rollán (CS Los Yébenes, Madrid), María Teresa Rollán (CS Hereza, Madrid), Laura Romera (EAP Raval Nord, Barcelona), Pilar Roura (EAP Badia del Vallès, Barcelona), José Félix Rubio (CS Lasarte, Guipúzcoa), Antonio Ruiz (CS Pinto, Madrid), Irene Ruiz (EAP La Torrassa, Barcelona), Manuel Antonio Ruiz (CS Agost, Alicante), Isabel Saenz (CS Espronceda, Madrid), Julio Sagredo (CS Los Rosales, Madrid), Alejandro Salanova (CS Fuente de San Luis, Valencia), L. Gabriel Sánchez (CS Carballeda, Zamora), Manuel Sánchez (CS Vistalegre Murcia, Murcia), Gloria Sanz (CS San José centro, Zaragoza), Dulce Suárez (CS El Calero Telde, Las Palmas), Eduard Tarragó (EAP Bellvitge, Barcelona), Jesús Torrecilla (CS Bombarda-Monsalud, Zaragoza), José Luis Torres (CS Rodríguez Paterna, La Rioja), Mercè Villaro (EAP Terrassa Sud, Barcelona).

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care* 2014;37(Suppl 1):S14-80.
2. Gerstein HC, Santaguida P, Raina P, Morrison KM, Balion C, Hunt D, et al. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;78(3):305-12.
3. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet* 2012;379(9833):2279-90.
4. Soriguer F, Rojo-Martínez G, Almaraz MC, Esteve I, Ruiz de Adana MS, Morcillo S, et al. Incidence of type 2 diabetes in southern Spain (Pizarra Study). *Eur J Clin Invest* 2008;38(2):126-33.
5. Valdés S, Botas P, Delgado E, Álvarez F, Cadórniga FD. Population-based incidence of type 2 diabetes in northern Spain: The Asturias Study. *Diabetes Care* 2007;30(9):2258-63.
6. Vázquez JA, Gaztambide S, Soto-Pedre E. Estudio prospectivo a 10 años sobre la incidencia y factores de riesgo de diabetes mellitus tipo 2. *Med Clin (Barc)* 2000;115(14):534-9.
7. Costa B, Barrio F, Cabré J-J, Pinol J-L, Cos X, Solé C, et al. Delaying progression to type 2 diabetes among high-risk Spanish individuals is feasible in real-life primary healthcare settings using intensive lifestyle intervention. *Diabetologia* 2012;55(5):1319-28.
8. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346(6):393-403.
9. Tuomilehto J, Schwarz P, Lindström J. Long-term benefits from lifestyle interventions for type 2 diabetes prevention: time to expand the efforts. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl 2):S210-4.
10. Serrano R, García-Soidán FJ, Díaz-Redondo A, Artola S, Franch J, Díez J, et al. Estudio de cohortes en atención primaria sobre la evolución de sujetos con prediabetes (PREDAPS): fundamentos y metodología. *Rev Esp Salud Pública* 2013;87(2):121-35.
11. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2011. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl 1):S11-61.
12. García-Soidán FJ, Serrano Martín R, Díaz-Redondo A, Artola Menéndez S, Franch Nadal J, Díez J, et al. Evolución de pacientes con prediabetes en Atención Primaria de Salud (PREDAPS): resultados de la etapa basal. *Diabetes Práctica* 2013;(Supl 4):1-32.

13. Heianza Y, Hara S, Arase Y, Saito K, Fujiwara K, Tsuji H, et al. HbA_{1c} 5.7-6.4 % and impaired fasting plasma glucose for diagnosis of prediabetes and risk of progression to diabetes in Japan (TOPICS 3): a longitudinal cohort study. *Lancet* 2011;378(9786):147-55.
14. Selvin E, Steffes MW, Gregg E, Brancati FL, Coresh J. Performance of A1c for the classification and prediction of diabetes. *Diabetes Care* 2011;34(1):84-9.
15. Váldez S, Botas P, Delgado E, Álvarez F, Díaz-Cadorniga F. HbA_{1c} in the prediction of type 2 diabetes compared with fasting and 2-h post-challenge plasma glucose: The Asturias Study (1998-2005). *Diabetes Metab* 2011;37(1):27-32.
16. Sato KK, Hayashi T, Harita N, Yoneda T, Nakamura Y, Endo G, et al. Combined measurement of fasting plasma glucose and A1c is effective for the prediction of type 2 diabetes: The Kansai Healthcare Study. *Diabetes Care* 2009;32(4):644-6.
17. Baena-Díez JM, Bermúdez-Chillida N, Mundet X, Val-García JL del, Muñoz MA, Schröder H. Glucemia basal alterada y riesgo de diabetes mellitus a los 10 años: estudio de cohorte. *Med Clin (Barc)* 2011;136(9):382-5.
18. Perreault L, Pan Q, Mather KJ, Watson KE, Hamman RF, Kahn SE. Effect of regression from prediabetes to normal glucose regulation on long-term reduction in diabetes risk: results from the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2012;379(9833):2243-51.
19. Rydén L, Mellbin L. Glucose perturbations and cardiovascular risk: challenges and opportunities. *Diab Vasc Dis Res* 2012;9(3):170-6.
20. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010;362(9):800-11.
21. Edelstein SL, Knowler WC, Bain RP, Andres R, Barrett-Connor EL, Dowse GK, et al. Predictors of progression from impaired glucose tolerance to NIDDM: an analysis of six prospective studies. *Diabetes* 1997;46(4):701-10.
22. Meisinger C, Thorand B, Schneider A, Stieber J, Döring A, Löwel H. Sex differences in risk factors for incident type 2 diabetes mellitus: The MONICA Augsburg Cohort Study. *Arch Intern Med* 2002;162(1):82-9.
23. Klein BEK, Klein R, Moss SE, Cruickshanks KJ. Parental history of diabetes in a population-based study. *Diabetes Care* 1996;19(8):827-30.
24. Meigs JB, Cupples LA, Wilson PWF. Parental transmission of type 2 diabetes: The Framingham Offspring Study. *Diabetes* 2000;49(12):2201-7.
25. Koppes LLJ, Dekker JM, Hendriks HFJ, Bouter LM, Heine RJ. Moderate alcohol consumption lowers the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective observational studies. *Diabetes Care* 2005;28(3):719-25.
26. Heianza Y, Arase Y, Saito K, Tsuji H, Fujihara K, Hsieh SD, et al. Role of alcohol drinking pattern in type 2 diabetes in Japanese men: The Toranomon Hospital Health Management Center Study 11 (TOPICS 11). *Am J Clin Nutr* 2013;97(3):561-8.
27. Liu C, Yu Z, Li H, Wang J, Sun L, Qi Q, et al. Associations of alcohol consumption with diabetes mellitus and impaired fasting glycemia among middle-aged and elderly Chinese. *BMC Public Health* 2010;10:713.

Recomendaciones para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2: control glucémico

José Juan Alemán Sánchez¹, Sara Artola Menéndez², Josep Franch Nadal³, Manel Mata Cases⁴, José Manuel Millaruelo Trillo⁵, Francisco Javier Sangrós González⁵, en nombre de la RedGDPS

¹Médico de Familia. Centro de Salud de Tacoronte. Tenerife. ²Centro de Salud Hereza, Madrid. ³Equipo de Atención Primaria Raval Sud, Barcelona. ⁴Médico de familia. CAP La Mina, Barcelona. ⁵Centro de Salud Torrero La Paz, Zaragoza.

El tratamiento personalizado es actualmente el paradigma en el abordaje terapéutico de la diabetes tipo 2. En la toma de decisiones, los clínicos han de atender a las características particulares de la enfermedad, la comorbilidad, las preferencias del paciente y los recursos disponibles.

El objetivo del presente *Algoritmo terapéutico de la RedGDPS* es el de ayudar a los clínicos en la toma de decisiones para el manejo individualizado de la diabetes tipo 2. Contempla las situaciones clínicas, en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 (excluyendo embarazadas), que se han considerado más relevantes y frecuentes en nuestra práctica habitual.

Estas recomendaciones no están destinadas a servir como una norma y no sustituyen al juicio clínico ni excluyen otras opciones terapéuticas que pudieran ser igualmente válidas o complementarias.

Factores limitantes administrativos o económicos pueden condicionar también las decisiones.

ALGORITMO DE TRATAMIENTO DE LA HIPERGLUCEMIA EN LA DIABETES MELLITUS 2

El algoritmo ofrece dos opciones de entrada: según cifras de hemoglobina glucosilada (HbA1c) o glucemia media estimada (GME) y según la situación clínica predominante (insuficiencia renal, edad avanzada y obesidad), que ayudan a valorar las opciones terapéuticas y a personalizar el tratamiento.

A. Según cifras de hemoglobina glicosilada (HbA1c)

- **HbA1c < 8 %:** En algunos pacientes es posible conseguir el objetivo solo con la modificación de estilos de vida (dieta y ejercicio). Si en 3-6 meses no se consigue, se recomienda la introducción de la metformina (Met) titulando progresivamente la dosis hasta 2-3

comprimidos/día (o máxima tolerada). En caso de intolerancia o contraindicación, se optará por una sulfonilurea (SU) (gliclazida o glimepirida) o inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP4) (si hay riesgo elevado de hipoglucemias, edad avanzada o insuficiencia renal). Si con monoterapia no se consigue el objetivo, se combinará con SU o iDPP4 u otro fármaco oral (individualizar). Si no se alcanza el objetivo, se añadirá un tercer fármaco oral, insulina basal o un agonista del receptor del péptido similar al glucagón 1 (arGLP1).

- **HbA1c 8-10 %:** Aunque es posible iniciar con monoterapia en pacientes asintomáticos, parece razonable comenzar con dosis bajas de dos fármacos antidiabéticos (Met + SU o iDPP4) o insulina basal + Met si el paciente está muy sintomático.
- **HbA1c > 10 %:** El paciente suele estar muy sintomático. Si hay pérdida de peso reciente, es preferible comenzar con insulina basal asociada a Met. En casos poco sintomáticos, se puede probar con dosis bajas de dos fármacos (Met + SU o iDPP4).

B. Según condicionante clínico predominante (de mayor a menor):

1. **Insuficiencia renal con filtrado molecular (FG) < 30 ml/min:** Dado que existe contraindicación para Met, SU, un inhibidor del cotransportador de sodio y glucosa (iSGLT2) y arGLP1, el fármaco preferible sería un iDPP4 (con o sin ajuste de dosis). Aunque en algunos casos se podría utilizar repaglinida, el mayor riesgo de hipoglucemias y la necesidad de tres tomas diarias hace preferible el iDPP4. La pioglitazona presenta un perfil de seguridad peor, por lo que se considera de segunda línea. Como tercer fármaco, es preferible la insulina.
2. **Edad > 75 años/paciente frágil:** La edad avanzada se asocia a un riesgo elevado de hipoglucemia, por lo que se ha optado por un iDPP4 en vez de una SU en

el segundo escalón. Se debe prestar especial atención a una posible alteración de la función renal.

- Obesidad grado 2 (índice de masa corporal > 35 kg/m²):** En el segundo escalón se ha optado por un arGLP1 o iSGLT2 porque ambos se asocian a pérdida de peso. Algunos arGLP1 son más eficaces en cuanto a reducción de HbA1c, pero su precio es notablemente mayor. La exenatida diaria y la lixisenatida tienen una acción principalmente posprandial, y la liraglutida y la exenatida semanal tienen una acción principalmente basal, por lo que se podría individualizar la elección según el perfil del paciente. En estos pacientes se debe considerar la posibilidad de cirugía bariátrica.

Consideraciones para establecer objetivos terapéuticos

- Los objetivos terapéuticos y las distintas intervenciones deben basarse en el juicio clínico. Serán definidos y planificados de forma personalizada.
- Los objetivos terapéuticos deben orientarse hacia un abordaje global e integral, para reducir el riesgo cardiovascular, las complicaciones agudas y crónicas y para mejorar la calidad de vida. En este sentido, es de capital importancia el control de las cifras de presión arterial (< 140/90 mmHg) y lípidos (lipoproteínas de baja densidad < 100 mg/dl).
- El objetivo de control glucémico será establecido de forma individualizada atendiendo a la edad del paciente (la edad cronológica del paciente será modulada por la edad biológica), los años de evolución de la enfermedad, la presencia de complicaciones micro o macrovasculares, la comorbilidad asociada, así como a las capacidades y recursos disponibles para conseguir dicho objetivo.
- En los pacientes más jóvenes sin complicaciones, se debería intentar conseguir un objetivo de HbA1c lo más próximo posible a la normalidad y sin riesgo alto de hipoglucemias, al menos durante los 10 primeros años de evolución.
- En el paciente frágil o con escasa expectativa de vida, primarán los objetivos e intervenciones orientadas a evitar los síntomas de la enfermedad y a mejorar o mantener la calidad de vida.
- La educación diabetológica del paciente y sus familiares o cuidadores constituye el pilar básico de todas las intervenciones, que han de ser estructuradas y planificadas, incluyendo las recomendaciones sobre alimentación, actividad física/ejercicio físico y tratamiento farmacológico.
- El seguimiento clínico periódico es fundamental para evitar la inercia clínica y alcanzar los objetivos. Todo cambio terapéutico ha de evaluarse en tres meses.

- Tanto los objetivos de control como las distintas intervenciones deberían pactarse con el paciente para lograr la máxima la máxima adherencia y evitar el incumplimiento terapéutico.

Objetivos individualizados según edad, duración de la diabetes y presencia de complicaciones o comorbilidades

Edad	Duración de la diabetes mellitus, presencia de complicaciones o comorbilidades	HbA1c objetivo
≤ 65 años	Sin complicaciones o comorbilidades graves	< 7,0 %*
	> 15 años de evolución o con complicaciones o comorbilidades graves	< 8,0 %
66-75 años	≤ 15 años de evolución sin complicaciones o comorbilidades graves	< 7,0 %
	> 15 años de evolución sin complicaciones o comorbilidades graves	7,0-8,0 %
	Con complicaciones o comorbilidades graves	< 8,5 %**
> 75 años		< 8,5 %**

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

* Puede plantearse un objetivo de HbA1c ≤ 6,5 % en los pacientes más jóvenes y de corta evolución de la diabetes en tratamiento no farmacológico o con monoterapia.

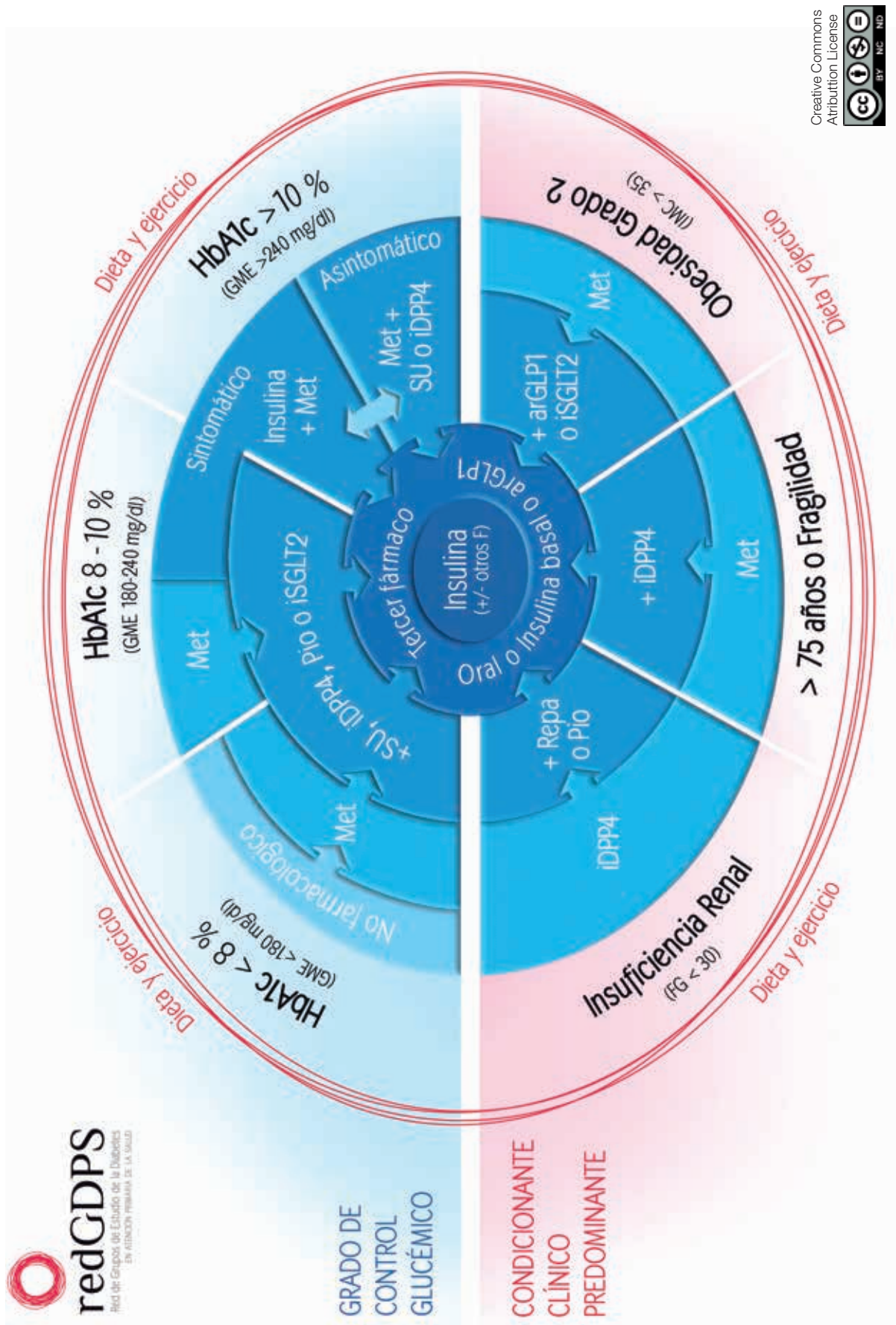
** No se debe renunciar al control de los síntomas de hiperglucemia, independientemente del objetivo de HbA1c.

Principales efectos de los fármacos (en monoterapia)

Clase de fármaco	Reducción HbA1c	Riesgo de hipoglucemias	Efecto sobre el peso corporal	Coste
Met	+++	-	Neutro o reducción	Bajo
SU	+++	++	Incrementa	Bajo
Repaglinida	++	+	Incrementa	Medio
iDPP4	+	-	Neutro	Alto
arGLP1	+/+++	-	Reducción	Muy alto
iSGLT2	+	-	Reducción	Alto
Pioglitazona	+++	-	Incrementa	Alto
Insulinas	++++	+++	Incrementa	Medio/alto

Basado en el consenso ADA/EASD. Diabetes Care 2012;35:1364-79.

Algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2



arGLP1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1; F: fármacos; FG: filtrado glomerular; GME: glucemia media estimada; iDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; IMC: índice de masa corporal; iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa 2; Met: metformina; Pio: pioglitazona; Repa: repaglinida; SU: sulfonilureas.

Conductas alimentarias anómalas en pacientes diabéticos

Ricardo V. García-Mayor

Fundación Biomédica. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Perpetuo Socorro, Vigo

INTRODUCCIÓN

Las conductas alimentarias anómalas (CAA) se definen como conductas peligrosas encaminadas a perder o controlar el peso corporal. Cursan con un importante componente de obsesión, que puede llegar a dominar la vida del que la padece. En el espectro de las CAA se incluyen hábitos o conductas aisladas, como el hacer frecuentemente dietas para perder peso, los vómitos provocados ocasionales, la toma de laxantes o diuréticos y, en el caso de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1), omitir o disminuir la dosis de insulina; los trastornos de la conducta alimentaria (TCA), enfermedades psiquiátricas bien definidas, como la anorexia nerviosa (AN) o la bulimia nerviosa (BN); y los trastornos de la conducta alimentaria no especificados (TCANE), en los que se incluyen casos con AN o BN en los que falta algún criterio diagnóstico.

Los pacientes que omiten las dosis de insulina pueden ser incluidos en los grupos de BN cuando esta práctica ocurre después de una ingesta abundante de comida, como una conducta compensatoria, o en el de TCANE cuando la omisión de insulina ocurre después de la ingesta de una cantidad normal de comida. Recientemente, han sido incluidos en el manual estadístico y diagnóstico de las enfermedades psiquiátricas de la Sociedad Americana de Psiquiatría (última edición [DSM-V]) los trastornos por atracón (TPA). También se consideran las formas leves, en las que la frecuencia o intensidad de la sintomatología es menor que la presentada en los cuadros bien establecidos. Las CAA son más frecuentes en adolescentes y adultos jóvenes, y afectan especialmente al sexo femenino.

Por otra parte, el debut de la DM1 y el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) son acontecimientos que los pacientes perciben como muy negativos y que les cambia la vida, siendo necesaria una adaptación psicológica correcta (más importante en los DM1). Cuando la adaptación no es óptima, surgen innumerables problemas en el futuro, entre

ellos, los trastornos psíquicos. Es bien conocido que los diabéticos padecen depresión o ansiedad con más frecuencia que los no diabéticos.

La concurrencia de DM1 y CAA es previsible, ya que ambas entidades afectan con mayor frecuencia a mujeres jóvenes y tienen consecuencias devastadoras en los pacientes, con deterioro del control metabólico y aparición precoz de complicaciones microangiopáticas. El manejo de estos pacientes es muy complejo. El motivo de la presente revisión es informar al colectivo médico, de una forma sencilla, sobre la problemática de los pacientes con DM y CAA.

EPIDEMIOLOGÍA

En diabéticos tipo 1

Como se ha mencionado previamente, los datos disponibles indican que las CAA y los TCA afectan principalmente a mujeres adolescentes¹. En la tabla 1 se resumen los datos de la literatura sobre su prevalencia en diabéticos tipo 1.

Como se puede apreciar en la tabla 1, predominan las CAA aisladas y, entre los TCA, los TCANE, de forma simi-

Tabla 1. Prevalencia de CAA y TCA en diabéticos tipo 1

Formas clínicas	Globalmente	Chicas	Chicos
CAA	16,9 %	14,9-49,4 %	–
AN	0,0-1,8 %	0,27 %	–
BN	0,0-5,8 %	1,23-13,3 %	–
TCANE	7 %	5,3 %	1,7 %
Manipulación insulina		3,1-35,6 %	

AN: anorexia nerviosa; BN: bulimia nerviosa; CAA: conductas alimentarias anómalas; TCA: trastornos de la conducta alimentaria; TCANE: trastornos de la conducta alimentaria no especificados.

lar a lo que ocurre en la población general en nuestro país². También es relativamente frecuente la manipulación de las dosis de insulina para perder peso; es una anomalía específica de personas con diabetes.

Dado que tanto las CAA como los TCA son relativamente frecuentes en jóvenes no diabéticos, la pregunta inmediata es si los diabéticos padecen con más frecuencia estas anomalías que los no diabéticos. Los estudios epidemiológicos realizados en los años 80 mostraron resultados conflictivos. Esto se debió a que los estudios tenían una pequeña muestra de pacientes, no tenían grupos de control y, sobre todo, no constaban en el material y métodos los criterios utilizados para el diagnóstico de los pacientes. Estudios posteriores, con una metodología más rigurosa, mostraron una prevalencia significativamente mayor de CAA y TCA en diabéticas jóvenes en comparación con sus contemporáneas no diabéticas. En la tabla 2 se pueden ver los resultados de un metaanálisis de ocho estudios.

Al combinar los resultados de estos estudios, se observa una significativa mayor prevalencia de TCA y formas leves de TCA en diabéticos comparados con los controles: OR 1,99 y 1,78, respectivamente.

Podemos concluir que los trastornos más frecuentes en adolescentes diabéticas son conductas aisladas, como la manipulación de las dosis de insulina, la práctica frecuente de dietas para perder peso sin llegar a la frecuencia o intensidad como para ser considerado un TCA. Entre estos, los más

frecuentes son los trastornos de la conducta alimentaria no especificados y las formas leves de TCA.

Una vez establecida la mayor prevalencia de CAA en adolescentes y jóvenes diabéticas, la pregunta es: ¿cuál es el motivo para ello? Se ha explicado por el hecho de que las pacientes con DM1 perciben restricción de su alimentación, lo que condiciona estrés. Está demostrado que, en personas susceptibles, esto es suficiente para desarrollar una CAA. Otra causa es que, en la adolescencia, las niñas con sobrepeso o preocupación por el peso tienen mayor riesgo para desarrollar TCA. Otro factor es el aumento marcado de peso que experimentan estas pacientes al comenzar la insulino terapia, que les causa siempre preocupación y, en algunos casos, obsesión. Asimismo, se ha demostrado en estudios controlados que las adolescentes diabéticas tienen problemas de comunicación y confianza con sus padres. Estos factores son suficientes para explicar las diferencias con sus contemporáneas, que también tienen una estimable prevalencia de estos trastornos.

Un hecho contrastado es el que la prevalencia de CAA y TCA se mantiene durante años en los estudios longitudinales³.

En diabéticos tipo 2

Los datos disponibles indican que la prevalencia de TCA está entre el 2,5 % y el 40 %, siendo la forma clínica predominante el trastorno por atracón^{4,5}. En un estudio sobre una muestra amplia de DM2 jóvenes, se observó que un 6 % tenían trastorno por atracón y un 20 % formas leves de TPA. El grupo de pacientes con estas anomalías tenía una elevada prevalencia de obesidad extrema⁶. En un estudio reciente, llevado a cabo por nuestro grupo, con diseño de casos y controles, observamos una prevalencia de TCA de 7,1 % frente a 2,9 %, $p < 0,05$, en el grupo de diabéticos mayores de 40 años y el grupo control, respectivamente. Con respecto a las CAA, los resultados fueron de 36,5 % frente a 20 % para los grupos DM2 y control, respectivamente⁷.

DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico de CAA o TCA en DM1, es necesario que los profesionales que tratan a estas pacientes tengan presente que tienen alto riesgo de desarrollar CAA, sobre todo las que tienen sobrepeso o preocupación excesiva por su aspecto físico. También han de saber que es una de las causas de mal control metabólico.

Tabla 2. Prevalencia y formas leves de TCA en diabéticos tipo 1 y controles

	TCA	Formas leves de TCA		
		Controles	DM1	Controles
Fairburn et al., 1991	DM1			
Peveler et al., 1992	11 %	7,5 %	-	-
Striegel-Moore et al., 1992	0 %	0 %	33 %	24 %
Vila et al., 1993	8 %	0 %	35 %	4 %
Mannucci et al., 1995	8 %	6 %	33 %	22 %
Vila et al., 1995	8 %	2 %	6,5 %	1,7 %
Engstrom et al., 1999	7 %	0 %	-	-
Jones et al., 2000	10 %	4,5 %	13,8 %	7,7 %
Media	6,5 %	2,5 %	24,26 %	11,88 %

DM1: diabetes mellitus tipo 1; TCA: trastornos de la conducta alimentaria.

El diagnóstico de CAA expresado en conductas aisladas se basa en una anamnesis cuidadosa, en el sentido de detectar el hábito alimentario negativo y en el grado en que este domina al paciente. En el caso de los TCA, los pacientes tienen que cumplir los criterios diagnósticos previamente establecidos en el DSM; para ello, se emplean entrevistas estructuradas o semiestructuradas y cuestionarios psicológicos específicos para cada entidad, validados para la población en estudio.

CONSECUENCIAS DE LA ASOCIACIÓN DE DIABETES MELLITUS Y CONDUCTAS ALIMENTARIAS ANÓMALAS

Diabetes mellitus tipo 1 y conductas alimentarias anómalas

Existe un espectro en la severidad de los hábitos alimentarios anómalos. Algunos de ellos no tendrían la mayor relevancia en personas sin DM, pero sí la tienen directamente en el control metabólico de los pacientes con DM1; por ejemplo, la práctica de hacer frecuentes dietas por períodos cortos de tiempo.

El clásico estudio de Rydall et al.³ demostró un aumento significativo en el valor medio de la hemoglobina glucosilada en jóvenes diabéticas con CAA, comparándolas con las que no tenían CAA. La coexistencia de DM1 y CAA o TCA es una de las causas de cetoacidosis recurrente. Este hecho se debe tener presente ante un paciente que presente episodios de cetoacidosis frecuentes, sobre todo si son niñas diabéticas. Pero no solo el deterioro del control metabólico es la consecuencia de esta peligrosa asociación, sino que también está descrito el aumento de la incidencia y prevalencia de complicaciones microangiopáticas, concretamente la retinopatía diabética³ (figura 1).

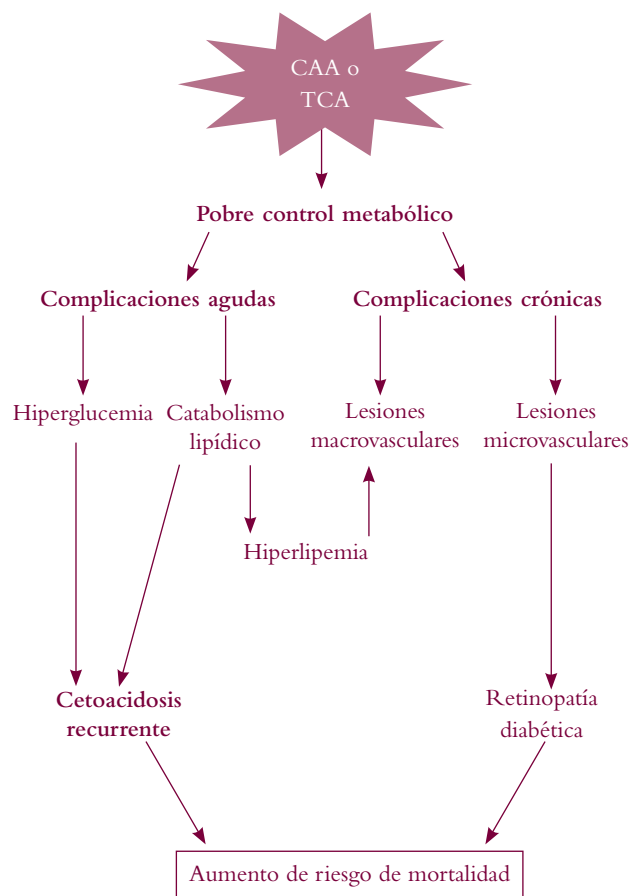
Diabetes mellitus tipo 2 y conductas alimentarias anómalas

Además del deterioro del control metabólico, esta comorbilidad se asocia con desarrollo de obesidad mórbida, sobre todo en pacientes jóvenes con DM2⁶.

TRATAMIENTO

A pesar de que se ha investigado muy poco acerca del tratamiento de las CAA y los TCA en pacientes con DM1, se

Figura 1. Consecuencias de la asociación de DM1 y CAA o TCA



CAA: conductas alimentarias anómalas; DM1: diabetes mellitus tipo 1; TCA: trastornos de la conducta alimentaria.

considera que lo ideal es tratar a estos pacientes tan complejos en unidades multidisciplinarias o interdisciplinarias, con la concurrencia de un diabetólogo o especialista en endocrinología y nutrición, profesionales de la salud mental, psiquiatra y psicólogo, educador en DM y nutricionista.

Como veremos a continuación, el tratamiento de estos pacientes tiene varios componentes.

Psicoterapia

Existen varias modalidades de psicoterapia que pueden ser utilizadas para tratar pacientes con TCA. Ha demostrado su eficacia en el manejo de la BN, TCANE y TPA la psicoterapia cognitivo-conductual⁸; sin embargo, no existen ensayos clínicos que hayan determinado la mejor forma de psicoterapia para pacientes que padezcan la comorbilidad DM y CAA o TCA.

Manejo de la diabetes

Se aconseja, sobre todo al comienzo de la terapia, que los regímenes alimentarios sean menos rígidos y, en el caso de los DM1, que la insulino-terapia sea flexible con el fin de que los pacientes no estén mucho tiempo involucrados en el manejo de su enfermedad, ya que el estar pendientes de la alimentación y la medicación, especialmente la insulina, produce estrés y dificulta su tratamiento^{9,10}. Una vez que los resultados de la psicoterapia se van notando y el estado psíquico mejora, se puede ir optimizando gradualmente el tratamiento. Puede ser de utilidad emplear insulinas con mejor perfil sobre el peso corporal, como la insulina glargina.

En el aspecto educativo

En este aspecto, como es obvio, es importante enseñar a los pacientes a incorporar la DM en su vida, y no lo contrario. También puede ser útil informar a los pacientes de que el aumento marcado de peso tras la instauración de la insulino-terapia es debido a la retención de líquidos, y no al aumento de grasa. Se recomienda utilizar aparatos que midan la composición corporal

PREVENCIÓN

La prevención tiene varios componentes. En primer lugar, tratar precozmente los problemas de adaptación psicológica y de aceptación de la enfermedad que ocurren ante el conocimiento de que se padece una enfermedad

de por vida, sobre todo en pacientes jóvenes con DM1. Existen distintas técnicas psicoterápicas que han demostrado ser eficaces en estos casos: psicoeducación, terapia familiar, etc. Otro aspecto es el diagnóstico precoz de las CAA o los TCA; para ello, los profesionales que atienden a estos pacientes deben tener un alto índice de sospecha ante cualquier persona con preocupación por su peso corporal o excesiva preocupación por su estética, y recordar que los trastornos psíquicos son una causa de mal control metabólico. Hay que evitar regímenes dietéticos o de insulina muy rígidos y que tengan al paciente muy pendiente de su enfermedad durante mucho tiempo, sobre todo poco después del debut de la misma. Sería aconsejable hacer una prueba psicológica en los pacientes sospechosos de padecer una CAA o un TCA¹¹.

CONCLUSIONES

Las CAA y los TCA afectan con mayor frecuencia a adolescentes o adultos jóvenes, edad a la que suele debutar la DM1. La comorbilidad de ambas entidades da lugar a cuadros complejos y difíciles de manejar cuando están muy evolucionados, por lo que es importante el diagnóstico precoz. El tratamiento de estos pacientes requiere un equipo compuesto por especialistas en salud mental, diabetología, nutrición y educadores en DM; debería haber un equipo con estas características al menos en cada comunidad autónoma. En el caso de los DM2 que tengan asociada CAA o TCA, la consecuencia más negativa en el aumento de peso redundaría en el control metabólico. El tipo de psicoterapia para ellos es similar al empleado en los DM1, aunque con otros objetivos.

BIBLIOGRAFÍA

1. García-Mayor RV, Larrañaga A. Inadequate coping attitudes, disordered eating behaviours and eating disorders in type 1 diabetic patients. In: Type 1 diabetes: complications, pathogenesis and alternative treatments. Liu CP, ed. Rijeka (Croatia): Intech Open Access Publisher; 2011. pp 95-118.
2. Larrañaga A, Docet MF, García-Mayor RV. High prevalence of eating disorders not otherwise specified in North-Western Spain: A population-based study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2012;47:1669-73.
3. Rydall AC, Rodin GM, Olmsted MP, Devenyi RG, Daneman D. Disordered eating behavior and microvascular complications in Young women with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1997;336:1849-54.
4. Mannucci E, Tesi F, Ricca V, Pierazzuoli E, Barciulli E, Moretti S, et al. Eating behaviours in obese patients with and without type 2 diabetes mellitus. *Int J Obes* 2002;26:848-53.
5. Menghin LF, Spadola J, Flores H. Prevalence and associations of binge eating disorder in a multiethnic population with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2760.
6. Today Study Group. Binge eating, mood and quality of life in youth with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:858-60.
7. Larrañaga A, García Soidán FC, García-Mayor RV. Eating disorders and food anomalous behaviors rates in type 2 diabetics. 49th Annual Meeting of EASD. Barcelona, September 23-27, 2013.
8. Larrañaga A, Docet MF, Fluiters E, Fernández Sastre JL, García-Mayor RV. Comparative study of cognitive behavioral

psychotherapy and nutritional support in patients with different types of eating disorders. *Med Clin (Barc)* 2013 Sep 11. [Epub ahead of print]

9. Stewart TM, Williamson DA, White MA. Rigid VS. Flexible dieting: association with eating disorder symptoms in non-obese women. *Appetite* 2002;38:39-44.
10. Goebel-Fabbri AE. Disturbed eating behaviors and eating disorders in type 1 diabetes: clinical significance and treatment recommendations. *Curr Diab Rep* 2009;9:133-9.
11. Larrañaga A, Docet MF, García-Mayor RV. Disordered eating behaviors in type 1 diabetic patients. *W J Diabetes* 2011;15:189-95.

Medidores de la glucemia y calculadoras del bolo de insulina

Cristina Tejera Pérez¹, Francisco Carramiñana Barrera²

¹ Servicio Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz. ² Médico de Atención Primaria. Centro de Salud de San Roque. Badajoz

INTRODUCCIÓN

La evidencia nos ha demostrado que la optimización del control glucémico, tanto en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) como tipo 2 (DM2), es la mejor estrategia para disminuir las complicaciones micro y macrovasculares. La terapia basal-bolus es la más fisiológica en DM1 y DM2 insulino-pénicos, ya que imita el funcionamiento normal pancreático. Una insulina de acción prolongada cubre las necesidades basales de insulina encargadas de regular la neoglucogénesis hepática, mientras que las dosis adicionales de insulina rápida o ultrarrápida se administran según las ingestas del individuo o bien para corregir una situación de hiperglucemia.

La terapia basal-bolus puede ser administrada en forma de infusión continua subcutánea de insulina (ISCI) o bien en forma de múltiples dosis de insulina (MDI). En la actualidad, el 3 % de los pacientes DM1 reciben tratamiento con ISCI, mientras que el resto y los DM2 insulino-pénicos reciben tratamiento con MDI, ya sea en terapia basal-bolus o en forma de insulina premezclada¹.

¿CÓMO AJUSTAR LA DOSIS DE INSULINA PRANDIAL?

En la pauta basal-bolus, el factor más fácil de ajustar es la basal. Las necesidades basales de insulina suelen ser estables a lo largo del día, con excepción de aquellos pacientes con fenómenos del alba o del atardecer muy marcados. Sin embargo, los bolos de insulina han de ajustarse según la glucemia capilar (GC), los hidratos de carbono (HC) que van a ingerirse y otros factores como el ejercicio físico o las enfermedades intercurrentes. A ello hay que añadir la posible insulina residual (I res) de bolos previos, con el consecuente riesgo de hipoglucemia. Todos estos factores vienen a complicar el cálculo mental que ha de realizar el paciente. Por si esto no fuera poco, deben tenerse en cuenta factores como

la ratio insulina (RI)-HC y el factor de sensibilidad a la insulina (FSI) de cada comida, que definiremos más adelante (tabla 1).

$$\text{Dosis insulina} = \text{RI} \times \text{HC} + \frac{(\text{GC inicial} - \text{GC objetivo})}{\text{FSI}} - \text{I res}$$

Veámoslo con un ejemplo. Juan es un paciente de 29 años con DM1 desde los 13 años, sin complicaciones crónicas conocidas, en tratamiento con basal-bolus y que realiza habitualmente tres comidas sin suplementos adicionales. Como insulina basal, utiliza 20 UI de glargina a las 21 horas, y como insulina rápida, aspart que calcula según su RI: 1,4 UI/ración en desayuno, 1,2 UI/ración al mediodía y 1,3 UI/ración en la cena.

Sus FSI son: para el desayuno 40 mg/dl, para el mediodía 50 mg/dl y para la cena 45 mg/dl. Se dispone a desayunar, antes de ir al trabajo (sedentario), seis raciones de HC, y su glucemia en este momento es de 174 mg/dl. Supongamos que su objetivo de glucemia es de 100 mg/dl. El cálculo que debe realizar el paciente es: RI x número de raciones: 1,4 x 6 = 8,4 UI; (glucemia real - glucemia objetivo) / FSI: (174 - 100)/50 = 1,48; dosis de insulina prandial a administrar: 8,4 + 1,48 = 9,88 → redondeando, 10 UI de insulina aspart.

Supongamos ahora que el paciente, en vez de ir a trabajar, se dispone a jugar un partido de dos horas de tenis, justo cuando ya se ha administrado las 10 UI de insulina aspart. Mide su GC y es de 290 mg/dl. En ese momento, Juan debe decidir si corrige esta glucemia o bien espera a que el ejercicio y la insulina ya administrada disminuyan sus valores de glucemia. Si corrige, debe aplicar la misma regla anterior, pero sin toma de HC: (290-100)/50 = 3,8 → redondeando, deberían administrarse 4 UI de insulina.

Tabla 1. Algunos conceptos importantes

Factor de sensibilidad a la insulina: es el valor de glucemia expresado en mg/dl que disminuye 1 UI de *insulina rápida*

- Para el cálculo de *análogos de insulina*, se calcula como $1800/DTI$
- Para el cálculo de *insulinas humanas*, se calcula como $1500/DTI$

En la DTI, se incluyen tanto las unidades de insulina basal como las de insulina prandial

Índice de insulina por raciones de HC (RI): es la cantidad de insulina necesaria para metabolizar una ración de HC de 10 g

Puede calcularse con dos fórmulas:

- $500/DTI$
- UI insulina rápida/número de raciones de HC

Objetivos de glucemia preprandiales: son propios de cada paciente

- Más exigentes en situaciones como el embarazo
- Más permisivo en situaciones como pacientes con alta tasa de hipoglucemias o con riesgo cardiovascular elevado

Duración de la insulina activa: es el tiempo que la insulina inyectada está ejerciendo su función

Aumento de glucemia tras la comida: es la elevación de glucemia que se considera como adecuada tras una ingesta antes de que la insulina comience a hacer su efecto, ya que esta tiene un tiempo de retardo

Retardo de acción de la insulina: tiempo estimado en el que la insulina administrada comienza a descender la glucemia de forma significativa

Tamaño del aperitivo: define el umbral de ingesta considerado ya como comida y que, por tanto, exige corrección como tal. Puede programarse desde 0 raciones a 2,5 raciones de HC

DTI: dosis diaria total de insulina; HC: hidratos de carbono; RI: ratio insulina.

Esta situación, sacada de un ejemplo real, es la situación a la que varias veces al día hacen frente los pacientes con DM en terapia basal-bolus. Una ecuación complicada en la que numerosas variables forman parte.

Ello hace que el paciente calcule los bolos a administrar de una forma aproximada, lo cual contribuye a que el control metabólico no sea el deseable. De hecho, según el estudio de Ahola et al.², hasta el 64 % de los DM1 realizaban de forma incorrecta el cálculo de insulina prandial, lo cual se ha demostrado incluso en aquellos pacientes con una hemoglobina glucosilada (HbA1c) adecuada según objetivos. Estos resultados se extrapolan a los DM2 en tratamiento con insulina, en los que el 38 % de los pacientes presentan glucemias posprandiales elevadas en el 40 % de las ingestas. La glucemia posprandial contribuye a entre el 30 y el 60 % del valor de la HbA1c.

Entre las causas de errores en el cálculo del bolus se encuentran la falta de tiempo, las necesidades educativas que ello conlleva y la realidad de la práctica asistencial en la que se omiten preguntas sobre FSI o contaje de HC. Este último factor es el más importante a la hora del cálculo del bolus; de hecho, en el estudio Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), los pacientes que mejor estimaban los HC tenían 0,5 % menos de HbA1c que aquellos que no lo hacían, porcentaje que se ampliaba al 0,8 % en el caso de que el contaje fuera muy preciso. A ello hay que añadir la

dificultad en la interpretación de los controles de glucemia. Para que los controles de glucemia sean realmente útiles, no solo deben hacerse, sino que deben interpretarse para trasladar esos datos en actuaciones correctas en su tratamiento. Si el DM no interpreta correctamente, sus controles hacen que omita controles de glucemia y tienda a usar dosis prandiales fijas¹.

CALCULADORAS DE BOLUS EN TERAPIA CON MULTIDOSIS DE INSULINA

Calculadoras de bolus disponibles

Para ayudar a los DM en el cálculo de la insulina prandial y la interpretación de los controles de glucemia, se ha desarrollado un *software* capaz de simplificar los cálculos. Este *software* está disponible desde hace 10 años, integrado en las bombas de insulina, y los pacientes portadores de esta terapia se han venido beneficiando de esta aplicación. Sin embargo, los pacientes en tratamiento con MDI no disponían de este soporte.

Hasta la fecha, tenemos disponibles en nuestro país dos calculadoras de bolus: AccuCheck Aviva Expert® (F Hoffmann-La Roche Ltd, Basilea, Suiza) y Freestyle Insulinx® (Abbott Laboratories, Illinois, EE. UU.).

La primera calculadora, AccuCheck Aviva Expert[®], tiene un único modo de configuración, en el cual se pueden programar hasta un total de ocho franjas horarias, atendiendo a las necesidades del paciente en cuanto a objetivos de glucemia, RI y FSI. Estos factores los aplica a la glucemia del momento y la cantidad de HC que se ingiere, ofreciendo un resultado redondeado sobre la cantidad de insulina prandial a administrar. Además, pueden configurarse otros parámetros, como tiempo de acción de la insulina y tiempo de retardo de la misma, tomas intermedias y posibilidad de adaptar los cálculos a situaciones especiales, como ejercicio físico, menstruación o enfermedades intercurrentes³ (figura 1).

Figura 1. Glucómetro AccuCheck Aviva Expert[®].



La segunda calculadora, Freestyle Insulinx[®], tiene dos modos de configuración: modo sencillo y modo experto. En modo sencillo o básico, útil para pacientes que no cuentan HC o bien realizan una dieta fija, da una recomendación en función del FSI a la insulina de cada comida y los objetivos de glucemia. El modo avanzado se asemeja a la calculadora anterior, con la posibilidad de configurar cuatro franjas horarias. No obstante, no incluye la posibilidad de configurar tiempo de retardo de la insulina, si bien no recomienda correcciones hasta dos horas después de una dosis y no permite modificaciones del bolus según situaciones especiales⁴ (figura 2 y tabla 1).

La evidencia se centra en el uso de estos sistemas en los pacientes en tratamiento con ISCI, sin embargo, en los últimos años han aparecido estudios que demuestran sus beneficios en pacientes tratados con MDI en tratamiento con basal-bolus. Hasta el momento actual, se han publicado cinco estudios con AccuCheck Aviva Expert[®] y un estudio con Freestyle Insulinx[®].

Figura 2. Glucómetro Freestyle Insulinx[®].



Estudios con AccuCheck Aviva Expert[®]

El estudio que ha marcado un punto de inflexión en el uso de calculadoras fue publicado en el año 2012 por Schmidt et al., conocido como BolusCal⁵. En este estudio aleatorizado de tres ramas, en 51 adultos DM1 y de 16 semanas de duración, se demostró que, en aquellos pacientes que realizaban contaje de HC y cálculo de bolus prandial manual y en aquellos que también realizaban contaje de HC y hacían uso de la calculadora, descendía significativamente la HbA1c a las 16 semanas. El descenso era mayor para el grupo que usaba la calculadora. Asimismo, los pacientes que empleaban la calculadora manifestaban un alto grado de satisfacción. En el año 2013, los mismos autores publicaron una prolongación de dicho estudio a las 26 semanas (en total, 52 semanas) del inicio del anterior en el que los pacientes que venían ya utilizando la calculadora mantuvieron el descenso de HbA1c; sin embargo, aquellos pacientes que comenzaron a utilizar la calculadora tras estar 16 semanas realizando el cálculo manual empeoraron su HbA1c⁶.

En el último congreso de la Asociación Americana de Diabetes (ADA), Cavan et al. publicaron los resultados preliminares del estudio Abacus, en el que 218 adultos con

DM1 y DM2 se aleatorizaron en dos ramas: una que usaba el cálculo manual y otra que hacía uso de la calculadora. El objetivo fue determinar qué porcentaje de pacientes disminuían el 0,5 % de HbA1c. En el grupo control, el descenso fue del 34,4 %, mientras que en el grupo intervención fue del 65 %, $p < 0,01$. Asimismo, en dicho grupo se constató una mayor satisfacción y una menor variabilidad glucémica expresada por Mean Amplitud of Glycemic Excursions (MAGE). Las hipoglucemias leves aumentaron en el grupo intervención, pero no así las hipoglucemias graves. La precisión en el conteo de HC aumentó al final del estudio⁷.

El estudio que se ha centrado en el desarrollo de hipoglucemias ha sido el de Barnard et al.⁸, en el que se remitió una encuesta a usuarios de calculadora, tanto DM1 como DM2, niños y adultos. De 1412 pacientes, respondieron 588. De ellos, el 76,7 % la usaban para calcular el bolus prandial siempre o casi siempre, y el 41,5 % la empleaban para calcular el bolus corrector. El 52 % consideraba que el uso de calculadora había reducido su miedo a experimentar hipoglucemias, el 78,8 % había aumentado su confianza en calcular las dosis de insulina prandial y el 89,3 % pensaba que el cálculo de dosis era más sencillo haciendo uso de la calculadora.

El estudio de Zucchini et al.⁹ se ha centrado en la edad pediátrica. En él, 30 niños con DM1 se distribuyeron de forma aleatoria a cálculo manual de bolus y empleo de calculadora durante un mes. El objetivo primario fue determinar las glucemias posprandiales situadas entre 90 y 180 mg/dl, y los objetivos secundarios fueron determinar las hipoglucemias posprandiales (< 60 mg/dl) y el descenso de HbA1c. Tras un mes de uso, los pacientes que hacían uso de la calculadora tenían mayor número de glucemias en rango. El número de bolus correctores y de hipoglucemias fue similar en ambos grupos. Hubo también un descenso significativo en la HbA1c en el grupo intervención (7,2 % frente a

7,7 %; $p = 0,008$). El 69,2 % de los pacientes del grupo intervención hicieron uso de la calculadora para decidir el bolus prandial, el 30,8 % utilizó la calculadora para el bolus corrector, el 53,8 % opinaba que la calculadora simplificaba el cálculo de su dosis prandial y el 90 % hizo una valoración de su empleo como fácil o muy fácil.

Estudio con Freestyle Insulin[®]

En el trabajo de Sussman et al.¹⁰, se valoró el número de errores en el cálculo de insulina prandial en DM1 y DM2 ($n = 205$, tanto niños como adultos) en tratamiento con MDI en dos escenarios, normo e hiperglucemia, según el uso o no de la calculadora de bolos Insulin[®], tanto en modo sencillo como en modo avanzado. Para ello, se determinó la necesidad de administrar un bolus corrector entre tres y ocho horas de la administración de insulina. El porcentaje de pacientes que realizaron el cálculo de forma incorrecta, llevándolo a cabo de forma manual, fue del 63 %, y en el caso de los pacientes que utilizaron la calculadora, fue del 6 %. El 83 % de los pacientes del estudio se sintieron más seguros empleando la calculadora y el 97 % preferían hacer uso de la calculadora, en vez de seguir realizando los cálculos de forma manual.

LA IMPORTANCIA DEL PROFESIONAL SANITARIO. PARÁMETROS A CONFIGURAR

La importancia del profesional sanitario

Si bien estos glucómetros ayudan a calcular bolus prandiales y correctores, también posibilitan un análisis exhaustivo de los resultados, al igual que otros glucómetros (tabla 2). Sin embargo, tanto por parte del profesional como por parte

Tabla 2. Características básicas de las dos calculadoras de bolus disponibles

AccuChek Aviva Expert [®]	Insulinx FreeStyle [®]
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Modo único de configuración</i> • <i>Hasta ocho franjas horarias</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Dos modos de configuración: sencillo y avanzado</i> • <i>Modo sencillo: seleccionar ingesta, dosis fija de insulina según comida del día, FSI y objetivos, tiempo fijo de acción de la insulina (4 horas)</i>
Ratio y FSI	• <i>Modo avanzado: 4 franjas horarias no modificables (ratio y FSI)</i>
• <i>Parámetros adicionales:</i>	• <i>Parámetros adicionales:</i>
Tiempo de acción insulina, tiempo de retardo, aumento de glucemia tras ingesta, tamaño de aperitivo, eventos de salud	Tiempo de acción de la insulina, no recomienda corrección antes de dos horas, pantalla táctil
FSI: factor de sensibilidad a la insulina.	

del paciente, estos recursos en no pocas ocasiones se infrautilizan. El profesional debe guiar al paciente y ayudarlo a explotar todos estos recursos. Parte de la consulta debe estar orientada a examinar los resultados de glucemia y las actuaciones consecuentes del paciente, y no solo centrarse en parámetros finales de control metabólico, como la HbA1c. Asimismo, estos glucómetros pueden ser utilizados como una herramienta motivacional, ya que el paciente que sabe interpretar sus glucemias gana independencia y flexibilidad en su terapia.

Parámetros a configurar

Para que el glucómetro con calculadora de bolus realice una recomendación sobre la insulina a administrar, se deben programar una serie de parámetros:

- **FSI:** es el valor de glucemia expresado en mg/dl que disminuye 1 UI de insulina rápida. Para el cálculo de análogos de insulina, se calcula como $1800/\text{dosis diaria total de insulina (DTI)}$. Para el cálculo de insulinas humanas se calcula como $1.500/\text{DTI}$. En la DTI se incluyen tanto las unidades de insulina basal como las de insulina prandial.
- **Índice insulina por raciones de hidratos de carbono (RI):** es la cantidad de insulina necesaria para metabolizar una ración de HC de 10 g. Puede calcularse con la fórmula $500/\text{DTI}$ o con la fórmula *UI insulina rápida/número raciones de HC*.
- **Objetivos de glucemia preprandiales:** son propios de cada paciente. Se puede ser más exigente o bien más permisivo, según la situación fisiológica y metabólica del paciente. Se será más exigente en situaciones como el embarazo o más permisivo en situaciones como pacientes con alta tasa de hipoglucemias o riesgo cardiovascular elevado.
- **Duración de la insulina activa:** es el tiempo que la insulina inyectada está ejerciendo su función. Ello implica que el paciente notifique al medidor que se ha inyectado insulina para que sea tenida en cuenta en futuros cálculos.

- **Aumento de glucemia tras la comida:** es la elevación de glucemia que se considera como adecuada tras una ingesta antes de que la insulina comience a hacer su efecto, ya que esta tiene un tiempo de retardo.
- **Retardo de acción de la insulina:** tiempo estimado en el que la insulina administrada comienza a descender la glucemia de forma significativa.
- **Tamaño del aperitivo:** define el umbral de ingesta considerado ya como comida y que, por tanto, exige corrección como tal. Puede programarse desde 0 raciones a 2,5 raciones de HC.

CONCLUSIONES

La optimización del control glucémico es la clave en la prevención de complicaciones en nuestros pacientes con DM. En los pacientes en tratamiento con insulina en régimen de basal-bolus, debemos incidir en el control de la glucemia posprandial. Las calculadoras de bolus son una herramienta útil porque reducen el tiempo empleado en el cálculo de las dosis prandiales de insulina y reducen el número de errores. Son en sí mismas una herramienta terapéutica, ya que pueden aumentar la adherencia del paciente y aumentar su autoconfianza. Además, son percibidas como fáciles o muy fáciles de utilizar.

Las calculadoras de bolus también tienen algunos inconvenientes, como que no tienen en cuenta el cálculo de insulina en el período ventana posprandial, otras medicaciones que influyen en la glucemia y la ingesta de grasas y proteínas. Son útiles en pacientes en tratamiento con MDI en pauta basal-bolus, pero no son útiles si el paciente recibe tratamiento con insulina premezclada o con solo insulina basal.

Los datos disponibles indican que el control glucémico mejora con el uso de calculadora de bolus, sin embargo, aún son pocos los estudios realizados. Además, exigen un paso más en la educación diabetológica del paciente; si no, pueden verse relegadas al mero uso como medidor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chico A. Calculadoras de bolus: mucho más que un glucómetro en el manejo de los pacientes con diabetes. *Av Diabetol* 2013;29(5):120-5.
2. Ahola AJ, Mäkimattila S, Saraheimo M, Mikkilä V, Forsblom C, Freese R, et al. Many patients with Type 1 diabetes estimate their prandial insulin need inappropriately. *J Diabetes* 2010;2(3):194-202.
3. <https://www.accu-check.es/es/productos/calculadoresdebolo/index.html>.
4. http://www.abbottdiabetescare.es/productos/producto_insulinx.asp.
5. Schmidt S, Meldgaard M, Serifovski N, Storm C, Christensen TM, Gade-Rasmussen B, et al. Use of an automated bolus

calculator in MDI-treated type 1 diabetes: the BolusCal Study, a randomized controlled pilot study. *Diabetes Care* 2012;35(5):984-90.

6. Schmidt S, Meldgaard M, Serifovski N, Storm C, Christensen TM, Gade-Rasmussen B, et al. Long-term use of an automated bolus calculator in type 1 diabetes. *Diabet Technol Ther* 2013;15 Suppl 1:A90.
7. Ziegler R, Cavan DA, Cranston I, Barnard K, Ryder J, Vogel C, et al. Use of an insulin bolus advisor improves glycemic control in multiple daily insulin injection (MDI) therapy patients with suboptimal glycemic control: first results from the ABACUS trial. *Diabetes Care* 2013;36(11): 3613-9.
8. Barnard K, Parkin C, Young A, Ashraf M. Use of an automated bolus calculator reduces fear of hypoglycemia and improves confidence in dosage accuracy in patients with type 1 diabetes mellitus treated with multiple daily insulin injections. *Diabet Technol Ther* 2012;6:144-9.
9. Zucchini S, Maltoni G, Scipione M, Balsamo C, Rollo A. Utilizzo del calcolatore del bolo automatico in bambini con diabete di tipo 1 in terapia multiniettiva. *GIDM* 2012;32: 100-4.
10. Sussman A, Taylor EJ, Patel M, Ward J, Alva S, Lawrence A, et al. Performance of a glucose meter with a built-in automated bolus calculator versus manual bolus calculation in insulin-using subjects. *J Diabetes Sci Technol* 2012;6:339-44.

Cirugía bariátrica. ¿Curación de la diabetes?

Alberto Goday Arnó

Unidad de Atención a la Obesidad Mórbida. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital del Mar. Barcelona

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente varón de 50 años, sin alergias medicamentosas conocidas ni hábitos tóxicos. Sin antecedentes familiares de interés. Trabaja como delineante en una ingeniería. A los 30 años, a raíz de una analítica de rutina en la que destaca una glucemia de 156 mg/dl, se le diagnosticó una diabetes mellitus tipo 2 (DM2). En aquel momento tenía sobrepeso. Se inició tratamiento con metformina, junto con dieta y ejercicio. Posteriormente, se añadió glibenclamida, así como rosiglitazona hasta su retirada del mercado. Más tarde se añadió sitagliptina. El grado de control metabólico de la diabetes mellitus (DM) fue empeorando progresivamente, con cifras de hemoglobina glucosilada (HbA1c) de 8,2, 9,0, 10,3, 10,5 y 11,4 %. A los 41 años se le diagnosticó una artritis psoriásica, que condicionó una dificultad importante para mantener la actividad física recomendada para el tratamiento de la DM asociada a obesidad.

Como factores de riesgo cardiovascular asociados, se detectó hipertensión arterial, en tratamiento combinado progresivo con enalapril, hidroclorotiazida, amlodipino y olmesartán, así como una dislipemia en tratamiento con gemfibrocilo a dosis plenas, pese a lo que mantenía hipertrigliceridemia de entre 256 y 652 mg/dl.

En el estudio de complicaciones crónicas de la DM, se detectó una macroproteinuria, de entre 1300 y 2500 mg/24 horas, con fondo de ojo normal. Se practicó una biopsia renal que demostró esclerosis segmentaria. La proteinuria se atribuyó a la obesidad, la DM y la hiperfiltración.

A la exploración, el peso era de 131 kg, la talla de 189 cm, el índice de masa corporal (IMC) de 37 kg/m² y la tensión arterial de 148/88 mmHg, siendo la exploración por aparatos y sistemas normal.

A modo de resumen, se trataba de un paciente de 50 años con obesidad grado II (IMC entre 35 y 39 kg/m²), que

como comorbilidades asociadas a la obesidad sufría DM2, dislipemia e hipertensión arterial de muy difícil control.

Se propuso al paciente la opción terapéutica de la cirugía bariátrica, que en un primer momento rechazó ante la posibilidad de complicaciones de la cirugía. Finalmente, el paciente solicitó ser incluido en el programa de cirugía bariátrica de nuestro centro. Se realizó el estudio preoperatorio, incluyendo una analítica completa, un test de reserva pancreática, una valoración psiquiátrica, una radiografía de tórax, un electrocardiograma, una ecografía abdominal, una fibrogastroscopia con biopsia gástrica para detectar *Helicobacter pylori*, unas pruebas funcionales respiratorias y un estudio del sueño. Ninguna de las citadas exploraciones desaconsejaba la cirugía. El estudio de reserva pancreática demostró secreción de insulina mantenida. Se instauró tratamiento dietético previo, encaminado a conseguir una pérdida de peso preoperatoria de al menos el 5 %.

En mayo de 2012 fue intervenido por vía laparoscópica; se le practicó una gastrectomía tubular o «en manga» (*sleeve gastrectomy*) sin complicaciones. Se escogió esta técnica para preservar mejor la absorción de fármacos que pudiera precisar por su artritis o nefropatía. La pérdida de peso al año de la intervención fue de 37 kg, con lo que el IMC era de 27 kg/m². La medicación hipoglucemiante, hipotensora e hipolipemiante fue reduciéndose progresivamente, de forma que a los 12 y 18 meses de la cirugía no recibía ninguno de los tres fármacos hipoglucemiantes orales ni hipolipemiantes, habiéndose reducido los fármacos hipotensores de cuatro a uno, olmesartán. La HbA1c se mantuvo por debajo del 6,5 %, la glucemia inferior a 110 mg/dl y los triglicéridos por debajo de 140 mg/dl. La tensión arterial se mantuvo entre 138-148 y 80-88 mmHg. La pérdida de peso conseguida se acompañó de una mayor capacidad para realizar ejercicio físico. La excreción urinaria de proteínas mejoró, de manera que la proteinuria pasó a valores entre 230 y 470 mg/24 horas. No se objetivaron déficits nutricionales posquirúrgicos.

Así pues, se trata de un paciente con obesidad grado II, no mórbida, y múltiples comorbilidades asociadas (DM, dislipemia, hipertensión) pésimamente controladas y en tratamiento médico. Estas, tras la cirugía bariátrica, mejoraron espectacularmente en paralelo a la pérdida de peso, hasta «curarse» en el caso de la DM y la dislipemia. No obstante, la evidencia científica actual sugiere que la remisión obtenida puede ser transitoria.

DISCUSIÓN

La obesidad es el principal factor de riesgo para la DM. Así, un 90 % de los pacientes con DM tienen un IMC ≥ 25 kg/m², y alrededor de un 50 % presentan obesidad. Los cambios del estilo de vida y la alimentación están provocando un aumento de la obesidad tanto en países industrializados como en aquellos en vías de desarrollo, hecho que contribuye de una forma decisiva al incremento progresivo de la prevalencia de DM. En este sentido, se estima que, a escala mundial, la epidemia de DM2 aumentará de los 240 millones actuales a más de 380 millones en el año 2025¹.

Actualmente, a pesar de disponer de un amplio arsenal terapéutico para la DM2, el control metabólico que se consigue en parte de los pacientes no es el recomendado. Además, cuando la obesidad se asocia a la DM, el control metabólico se convierte en un auténtico reto clínico. Así, varios fármacos para tratar la DM (entre ellos, la insulina, el más potente) tienen un efecto perjudicial sobre el peso. Además, el aumento ponderal puede disminuir la eficacia de los tratamientos convencionales e incide negativamente en otros aspectos como la motivación o el cumplimiento. Los principales estudios que evalúan la eficacia de estrategias terapéuticas intensivas en la DM2 demostraron que no todos los pacientes del grupo de tratamiento intensivo alcanzan los objetivos de control metabólico y que, además, los sujetos de este grupo presentan una mayor ganancia ponderal con respecto al grupo de tratamiento convencional.

Poires et al., en 1995, fue el pionero en hablar de «curación» de la DM2 tras la cirugía bariátrica². Describió, en una serie de 141 sujetos, la normalización del metabolismo de la glucosa en el 83 % de los pacientes con DM2 y en el 99 % de los que tenían intolerancia oral a la glucosa. Desde entonces, trabajos posteriores han definido con mayor precisión la eficacia de las diferentes técnicas de cirugía bariátrica, los factores predictores y los mecanismos implicados³. Además, en la actualidad, tanto la American Diabetes Association⁴ como la International Diabetes Federation⁵ contemplan la cirugía bariátrica como una opción terapéutica a tener en cuenta en

la DM2 con un IMC ≥ 35 kg/m², especialmente si existen comorbilidades asociadas y difícil control farmacológico.

En los últimos 10 años se han publicado múltiples estudios descriptivos que muestran los efectos de la cirugía bariátrica sobre la DM⁶. El más citado es probablemente el estudio SOS (Swedish Obese Subjects)⁷, con 4047 pacientes obesos, en el que presentaron criterios de resolución de DM un 72 % del grupo quirúrgico respecto a solo un 21 % del grupo de tratamiento convencional. Además, la prevalencia de DM2 a los ocho años aumentó en el grupo control y se mantuvo estable en los intervenidos de cirugía bariátrica. Tras la cirugía, también mejoran otras enfermedades asociadas, como la dislipemia⁸, la hipertensión arterial o el riesgo cardiovascular⁹. Pero, además, más recientemente tres ensayos clínicos aleatorizados compararon la cirugía bariátrica con la terapia convencional para la DM, demostrando un claro beneficio de la cirugía a corto plazo. Dixon et al. diseñaron el primer ensayo clínico aleatorizado en cirugía bariátrica y demostraron resolución de la DM2 en un 73 % de los sujetos tratados con banda gástrica ajustable respecto a un 13 % en el grupo control¹⁰. Posteriormente, Mingrone¹¹ y Schauer¹² publicaron dos ensayos clínicos, demostrando con claridad los beneficios de la opción quirúrgica respecto al tratamiento convencional optimizado.

La evaluación y control de un paciente candidato a cirugía bariátrica requiere un equipo multidisciplinar, en el que figuran cirujanos, endocrinólogos, dietistas, anestesistas y psiquiatras, entre otros¹³. Cada vez más centros hospitalarios disponen de este procedimiento quirúrgico en su cartera de servicios, y esto se ve reflejado en un aumento progresivo del número de intervenciones y en los resultados publicados al respecto¹⁴. Así, en Cataluña se pasó de 51 intervenciones en 1996 a 544 en el año 2003¹⁵, y actualmente superan el millar anual.

Las técnicas de cirugía bariátrica se clasifican según el mecanismo para perder peso en restrictivas, malabsortivas o mixtas¹³. Las técnicas restrictivas, como la banda gástrica ajustable laparoscópica o la gastroplastia vertical anillada, disminuyen la capacidad del estómago, con la consiguiente reducción de la ingesta alimentaria. Las técnicas malabsortivas, como la derivación biliopancreática, acortan la longitud del intestino, disminuyendo la absorción de nutrientes. Producen mayores pérdidas ponderales y más mantenidas, pero con una mayor mortalidad perioperatoria y un mayor riesgo de déficits nutricionales.

El bypass gástrico en Y de Roux laparoscópico es una técnica mixta que combina la restricción gástrica mediante una gastrectomía y la malabsorción mediante el bypass del

duodeno y la parte proximal de yeyuno. Es la técnica que ofrece un mejor equilibrio entre eficacia y efectos adversos, por lo que se ha convertido en la técnica de referencia y la más utilizada¹³. En los últimos años, junto al bypass gástrico, una nueva técnica denominada gastrectomía tubular o «en manga» (*sleeve gastrectomy*) se plantea como una eficaz alternativa, dada su mayor simplicidad técnica, una menor incidencia de déficits nutricionales, una menor interferencia en la absorción de fármacos y los buenos resultados a corto plazo¹⁴.

La cirugía bariátrica es considerada por una parte de la opinión pública y por algunos profesionales de la salud como un procedimiento peligroso y como la última alternativa para tratar la obesidad. Sin embargo, el riesgo de complicaciones y mortalidad perioperatoria va disminuyendo progresivamente, aunque aún es superior a otras cirugías abdominales como la colecistectomía. Además, este riesgo debe ponderarse con los beneficios a largo plazo: la mejoría de las comorbilidades, la disminución de la mortalidad y ser coste-eficiente¹⁶. El estudio prospectivo sueco de base poblacional, realizado en 2010 obesos intervenidos de cirugía bariátrica (7,4 % con DM2), reportó una disminución del 30 % en el riesgo global de mortalidad. Gran parte del exceso de muertes en el grupo control fue de causa cardiovascular⁷.

Durante los últimos años ha existido un cierto grado de confusión y heterogeneidad en relación con cómo denominar la mejoría de la DM tras la cirugía, qué parámetros y puntos de corte utilizar, y si los resultados reportados son a corto, medio o largo plazo¹⁷. Así, algunos autores utilizaron el término «curación» de DM, imprudente para una enfermedad evolutiva y crónica. La tendencia actual y la recomendación de la mayoría de sociedades científicas es utilizar el término «remisión», ya sea «remisión total» o «remisión parcial», de la DM. Más adelante expondremos el consenso actual sobre el tema¹⁸.

Los factores predictivos de resolución de la DM2 tras la cirugía bariátrica han sido uno de los aspectos más analizados en las publicaciones sobre el tema¹⁹⁻²¹. La mayoría de estudios coinciden en que la probabilidad de remisión clínica de la DM es más alta en pacientes con un menor tiempo de evolución clínica de la enfermedad, menos de 5 o 10 años, tratamiento previo con dieta o fármacos orales, o grado de control metabólico mejor, evaluado mediante HbA1c. Con respecto a la técnica quirúrgica, el metaanálisis de Buschald ya mostró una mayor tasa de resolución para la derivación bilio-pancreática, seguida del bypass gástrico y, por último, las técnicas restrictivas⁶. Otros factores que predicen la persistencia de remisión de la DM tras cirugía bariátrica son

una menor reganancia de peso a largo plazo. Por lo tanto, los pacientes con DM2 con un mayor deterioro de la célula beta, porque tienen un mayor tiempo de evolución y requieren la administración exógena de insulina para controlar las glucemias, son los que menos se pueden beneficiar de la cirugía.

Recientemente, se ha publicado una propuesta de posicionamiento de las sociedades científicas de cirugía de la obesidad (SECO), endocrinología (SEEN), obesidad (SEEDO) y DM (SED) sobre la cirugía metabólica en la DM2¹⁸, que creemos que es un buen documento marco para la comunidad sanitaria.

El documento define la cirugía metabólica como la aplicación de los procedimientos quirúrgicos encaminados al tratamiento de la DM2 y de los factores de riesgo cardiometabólicos susceptibles de mejora.

La cirugía metabólica está indicada en pacientes con obesidad grado II o superior ($IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$), especialmente si la DM o sus comorbilidades son difíciles de controlar con cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico (nivel de evidencia B). Aunque no recomienda de manera indiscriminada la cirugía metabólica en DM2 con $IMC 30-35 \text{ kg/m}^2$, debido a insuficientes datos a largo plazo sobre reducción de morbimortalidad cardiovascular o disminución de complicaciones microvasculares (nivel de evidencia E), se puede plantear su aplicación en ciertas situaciones. Analizando la experiencia positiva de algunas series de casos y ensayos clínicos pequeños a corto y medio plazo en la mejoría del control glucémico y de las comorbilidades asociadas, los autores del documento consideran que también podrían ser candidatos a cirugía metabólica los pacientes con DM2 e $IMC 30-35 \text{ kg/m}^2$ en caso de que cumplan los siguientes requisitos:

- Pacientes en los que, habiendo sido evaluados por un endocrinólogo, en el contexto de un equipo interdisciplinar, se hayan descartado otras formas de DM diferentes de la DM2 (DM tipo 1, LADA, MODY, etc.).
- Que muestren un deterioro progresivo del control glucémico ($HbA1c > 7,5 \%$) a pesar del tratamiento convencional optimizado y en los que, especialmente, coexistan otras comorbilidades mayores no controladas adecuadamente (dislipemia aterogénica, hipertensión arterial, apneas obstructivas del sueño).

Hoy en día, la inclusión de pacientes fuera de estos criterios debe formar parte de protocolos de investigación bien diseñados y controlados, confrontados a tratamientos convencionales basados en cambios del estilo de vida y tratamiento farmacológico habitual.

Conviene señalar que las tasas de remisión son menores cuando el diagnóstico de la DM supera los 10 años, el paciente sigue tratamiento con insulina y existe evidencia de escasa reserva pancreática.

En lo que respecta a los criterios de remisión, es importante recalcar que se debe emplear el concepto de remisión y no el de curación en la evaluación de los resultados tras la cirugía metabólica. Los criterios de remisión de la DM2 propuestos en este posicionamiento son los mismos que los establecidos por consenso por un grupo de expertos endocrinólogos, cirujanos bariátricos, onco-hematólogos y educadores en DM bajo los auspicios de la Asociación Americana de Diabetes¹⁷.

Se define «remisión parcial» de la DM:

- HbA1c no diagnóstica de DM (< 6,5 %).
- Glucosa basal entre 100 y 125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l).
- Ausencia de tratamiento farmacológico.
- Al menos durante un año de seguimiento.

Se define «remisión completa» de la DM:

- HbA1c «normal» (< 6 %).
- Glucosa basal < 100 mg/dl (< 5,6 mmol/l).
- Ausencia de tratamiento farmacológico.
- Al menos durante un año de seguimiento.

Se define «remisión prolongada» de la DM:

- Al menos 5 años de remisión.

Se define «mejoría» de la DM:

- HbA1c < 7 %, con tratamiento farmacológico.

En cualquier caso, la cirugía metabólica en la DM2 debe contribuir, en la totalidad de los casos, a conseguir alcanzar las metas mínimas de buen grado de control metabólico (con/sin tratamiento activo coadyuvante): HbA1c < 7 %, colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad < 100 mg/dl, triglicéridos < 150 mg/dl, colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad > 40 mg/dl (hombres) y > 50 mg/dl (mujeres), y presión arterial < 140/80 mmHg.

Respecto a los aspectos de técnica quirúrgica, la cirugía metabólica debe ser realizada por un cirujano bariátrico ex-

perto (según criterios de acreditación definidos por SECO), cuya técnica quirúrgica comporte una mortalidad < 1 %, una morbilidad < 10 % y un índice de reintervenciones < 2 % anual.

La cirugía metabólica tiene que basarse en técnicas ya conocidas, pudiendo adaptarse a las nuevas condiciones de peso y control metabólico que necesite el paciente. Los procedimientos novedosos han de formar parte únicamente de ensayos clínicos estructurados.

La cirugía metabólica debe realizarse en el contexto de una colaboración interdisciplinar que agrupe, con los cirujanos bariátricos, a otros especialistas con los que compartir experiencias y resultados: endocrinólogos, cardiólogos, neumólogos, internistas, radiólogos, investigadores básicos y clínicos, etc.

Como consideraciones finales, las sociedades científicas firmantes de este documento consideran la necesidad de valorar la incorporación progresiva y racional de la cirugía metabólica como un tratamiento alternativo eficaz en los algoritmos de tratamiento escalonado de la DM2.

En definitiva, el espectro clínico de la DM2 es muy amplio. Así, en un extremo se situaría la DM asociada a sobrepeso u obesidad leve, en que mediante modificaciones del estilo de vida y fármacos hipoglucemiantes orales se consiguen alcanzar los objetivos terapéuticos en un porcentaje mayoritario de casos. En el extremo opuesto se situaría la DM asociada a obesidad grave, de muy difícil control pese a utilizar altas dosis de insulina en monoterapia o terapia combinada, con complicaciones crónicas avanzadas. En el primer escenario clínico sería obviamente precipitado indicar la cirugía bariátrica únicamente por la DM, mientras que, en el segundo, llegaríamos demasiado tarde tanto por el deterioro de la capacidad de secreción de insulina como por el alto riesgo de la cirugía. Por tanto, a mitad de camino entre ambas situaciones estaría probablemente la ventana terapéutica de la cirugía bariátrica, de forma que incluiría obesidad avanzada de difícil control, secreción beta pancreática mantenida y riesgo quirúrgico asumible.

BIBLIOGRAFÍA

1. NICE. Obesity: guidance on the prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2006.
2. Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, Long SB, Morris PG, Brown BM, et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg* 1995;222:339-50.

3. Benaiges B, Goday A, Pedro-Botet JC. La cirugía bariátrica como tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *Med Clin (Barc)* 2012;138(9):391-6.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2013 (Position Statement). *Diabetes Care* 2013;36(Suppl 1):S11-66.
5. Dixon JB, Zimmet P, Alberti KG, Rubino F. Bariatric surgery: an IDF statement for obese type 2 diabetes. *Diabet Med* 2011;28:628-42.
6. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and metaanalysis. *JAMA* 2004;292(14):1724-37.
7. Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Swedish Obese Subjects Study Scientific Group: Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004;351:2683-93.
8. Benaiges D, Flores JA, Pedro-Botet J, Ramon JM, Parri A, Villatoro M, et al.; on behalf the Obemar Group. Impact of restrictive (sleeve gastrectomy) vs hybrid bariatric surgery procedure (Roux-en-Y gastric bypass) on lipid profile. *Obesity Surgery* 2012;22(8):1268-75.
9. Benaiges D, Goday A, Ramón JM, Hernández E, Pera M, Cano JF. Laparoscopic sleeve gastrectomy and laparoscopic gastric bypass are equally effective for reduction of cardiovascular risk in severely obese patients at 1 year follow-up. *Surgery for Obesity and Related Diseases* 2011;7(5):575-80.
10. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, Chapman L, Schachter LM, Skinner S, et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for T2DM: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:316-23.
11. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Laconelli A, Leccesi L, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;366(17):1577-85.
12. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;366(17):1567-76.
13. Morales MJ, Díaz-Fernández MJ, Caixas A, Goday A, Moreira J, Arrizabalaga JJ, et al. Tratamiento quirúrgico de la obesidad: Recomendaciones prácticas basadas en la evidencia. *Endocrinología y Nutrición* 2008;55: Monográfico 3:1-24.
14. Vidal P, Ramón JM, Goday A, Benaiges D, Trillo L, Parri A, et al. Laparoscopic gastric bypass versus laparoscopic sleeve gastrectomy as a definitive surgical procedure for morbid obesity. Mid-term results. *Obes Surg* 2012;23:292-9.
15. Pons-Ràfols JM, Espallargues M, Tebé C. Obesidad y cirugía bariátrica: de último recurso a tratamiento de primera elección. *Med Clin (Barc)* 2006;126:19-24.
16. Hoerger TJ, Zhang P, Segel JE, Kahn HS, Barker LE, Couper S. Cost-effectiveness of bariatric surgery for severely obese adults with diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:1933-9.
17. Buse JB, Caprio S, Cefalu WT, Ceriello A, del Prato S, Inzucchi SE, et al. How do we define cure of diabetes? *Diabetes Care* 2009;32:2133-5.
18. Rubio MA, Monereo S, Lecube A, Resab J, Masdevall C, de la Cruz Vigo F, et al. Posicionamiento de las sociedades SEEN-SECO-SEEDO-SED sobre la cirugía metabólica en la diabetes mellitus tipo-2. *Endocrinol Nutr* 2013;60(10):547-8.
19. Dixon JB, Chuang LM, Chong K, Chen SC, Lambert GW, Straznicky NE, et al. Predicting the glycemic response to gastric bypass surgery in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36(1):20-6.
20. Hamza N, Abbas MH, Darwish A, Shafeekb Z, Newa J, Ammori BJ. Predictors of remission of type 2 diabetes mellitus after laparoscopic gastric banding and bypass. *Surg Obes Relat Dis* 2011;7(6):691-6.
21. Lee WJ, Chong K, Chen JC, Ser KH, Lee YC, Tsou JJ, et al. Predictors of diabetes remission after bariatric surgery in Asia. *Asian J Surg* 2012;35(2):67-73.

2014. Retorno al pasado. El año de la glucosuria. Punto y final

Juan Carlos Álvarez Torices

Doctor en Medicina y Cirugía. Médico de familia. Centro de Salud Eras de Renueva. León

Era un día nublado y frío. Corría el año 1835. La niebla lo invadía todo. Estaba claro que, tras dos horas en medio de tan desapacible clima, era hora de volver a casa y tomarse un chocolate bien caliente. **Laurent-Guillaume de Koninck (Bélgica, 1809-1887)**, un médico que se hizo químico y acabó siendo conocido como paleontólogo, difícilmente se podía imaginar por entonces que esos bosques, en los que se pasaba las horas buscando fósiles, iban a ser más tarde la tumba de miles de hombres, tanto en la Primera como en la Segunda Guerra Mundial. Su situación estratégica entre Francia y Alemania les depararía un futuro aterrador. Ya cerca de la civilización, pasó al lado de una plantación de manzanos. Al observar sus despegadas cortezas, le vino a la mente una idea: ¿no tendrían alguna sustancia que fuera útil para el tratamiento de infecciones como la malaria? Al otro lado del Atlántico, en Perú, en 1638, las propiedades de la corteza del quino fueron «descubiertas» por la Condesa de Chinchón (tan solo transcribió lo que hacían los indios con ella). ¿No dejaría la naturaleza algo similar en Europa? Se puso a trabajar y, tras muchas horas, obtuvo un flavonoide, el *phlorizin*. Lo cierto es que, como ocurre con demasiada frecuencia, su acción sobre el objeto de la investigación, la malaria, era nula. No obstante, a alguien con su capacidad de observación no se le escapó que, a altas dosis, producía una intensa glucosuria. Con los conocimientos de la época, pensó que desencadenaba una diabetes. No debemos olvidar que el diagnóstico, por aquel entonces, se hacía por la orina. Así, hasta principios del siglo XX, se empleó para producir «diabetes experimental». No es de extrañar que en las antiguas clasificaciones existiera la «diabetes por malnutrición» como consecuencia de lo observado en los animales de experimentación al emplear esta sustancia, que a la par de producirles una «diabetes» les dejaba literalmente en los huesos (recordar que no fue hasta 1997 cuando la American Diabetes Association [ADA] y la Organización Mundial de la Salud [OMS] descartaron definitivamente esta causa de las clasificaciones de la diabetes).

Luego pasaron los años y las décadas. El primer cuarto del siglo XX fue la explosión de la insulina. En el segundo cuarto, además del desarrollo de nuevas insulinas de acción más larga,

los diabetólogos se dedicaban a la descripción de la enfermedad. Así, **Sir Harold P. Himsworth (Reino Unido, 1905-1993)**, aparte de idear el Test de Tolerancia Oral, demostró las diferencias bioquímicas entre la diabetes insulino dependiente (tipo 1) y no insulino dependiente (tipo 2) en 1936, dando una base científica a lo ya expresado seis siglos antes de Jesucristo por **Súsrutra** y por **Étienne Lancereaux (Francia, 1829-1910)** en 1880. Por su parte, **Frank Young (Reino Unido, 1908-1988)** adjudicó, en 1938, la producción de insulina a las células beta del páncreas. Pero también, por primera vez, se empezaron a describir las complicaciones a largo plazo de la enfermedad. Antes de la insulina no existían. Los diabéticos tipo 1, simplemente, se morían. Es en 1936 cuando **Paul Kimmelstiel (Alemania/EE. UU., 1900-1970)** y **Clifford Wilson (Reino Unido, 1906-1997)** describen la nefropatía diabética.

Igualmente, este segundo cuarto del siglo XX destaca por el nacimiento del asociacionismo en torno a la enfermedad. En 1940, en Nueva York, 26 médicos de distintos estados de la Unión fundan la **American Diabetes Association**. Su primer presidente y promotor fue el **Dr. Cecil Striker (EE. UU., 1897-1976)**. La idea surgió en 1939, durante una comida en Nueva Orleans, en el transcurso del congreso anual de la American College of Physicians. Su primer presupuesto era de 35 \$ al mes. No hace falta ser un gran matemático para darse cuenta de que, económicamente, no fueron muy dádivosos los galenos. Poco se imaginaban que en el año 2011 moverían más de 200 000 000 \$. Celebraron su primer congreso el 1 de junio de 1941, en Cleveland, Ohio. Unos meses después, el 7 de diciembre de ese año, los japoneses bombardeaban Pearl Harbor y la guerra lo impregnó todo. No obstante, supongo que muy a su pesar, no fueron los primeros. En 1934 se fundó en el Reino Unido **the Diabetic Association**, que posteriormente se llamó **the British Diabetic Association** y, actualmente, **Diabetes UK**. Pero, realmente, la primera sociedad de diabetes de la que se tiene constancia es la **Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal**, que fundó **Ernesto Roma (Portugal, 1887-1978)** en 1926.

El tercer cuarto del siglo XX fue otro cantar. El cambio social, las ganas de hacer cosas y no quedarse como un simple espectador lo impregna todo. Si Bill Haley & His Comets cambiaron la música con su *Rock Around the Clock* en 1953, la diabetes lo hizo con los distintos fármacos orales prescritos a pacientes asintomáticos (sulfonilureas, metformina, etc.), como ya hemos contado. Pero también marcó el inicio de la actuación sobre las complicaciones retinianas. **Gerd Meyer-Schwickerath (Alemania, 1920-1992)**, siendo aún estudiante de medicina, pudo ver una quemadura retiniana debida al eclipse de 1945. Esto le hizo dar vueltas a la idea de que la fotocoagulación de la retina podía detener la progresión de su desprendimiento, especialmente en diabéticos. En 1947 ideó un fotocoagulador solar. Está claro que solo era un primer paso, pues algo que depende del sol, máxime si desempeñas tu profesión en Hamburgo, tiene muy poco futuro. Entre 1950 y 1956 trabajó en ello. Ideó el arco de carbón que tenía el inconveniente de las quemaduras en la piel. Probablemente sonaba en la radio el *Heartbreak Hotel* de Elvis o el *Roll Over Beethoven* de Chuck Berry cuando, en 1956, junto a **Littman** y a **Zeiss** acabaron el primer fotocoagulador de arco de xenón. Con este pudo abordar el tratamiento tanto de los tumores como de las enfermedades vasculares de la retina. Posteriormente, en 1960, **Theodore Harold Maiman (EE. UU., 1927-2007)** desarrolla y patenta el primer láser, basado en un rubí rosa. El 13 de julio de 1963, el **Dr. Harold Christian Zweng (Alemania, 1922-1977)** publica en la revista *Nature* los primeros resultados basados en su empleo en su clínica de California. A partir de aquí, ha sido una rueda constante de avances tecnológicos en este campo hasta llegar a nuestros días.

Los años sesenta no solo fueron el asiento de la beatlemania, del festival de Woodstock y de los hippies. En el Bronx Veterans Administration Hospital de Nueva York, el **Dr. Solomon Berson (EE. UU., 1918-1972)** y la **Dra. Rosalín Sussman Yalow (EE. UU., 1921-2011)** desarrollan y aplican el radioinmunoensayo, que inventaron, para el estudio y la medición de los niveles en sangre de la insulina. Ambos se negaron a patentar el método. Les parecía demasiado importante para que no pudieran trabajar con él otros científicos por problemas tanto de licencias como económicos. La Dra. Yalow recibió por ello el Nobel en 1977. Era la primera mujer judía que recibía el galardón. No obstante, el mayor record en estos premios, ligado a la insulina, lo tiene el Dr. Banting, al recibirlo con tan sólo 32 años (es, a día de hoy, la persona más joven que lo ha ganado). Hay que añadir que, desde 1974, este premio no se da a personas fallecidas, motivo por el que el Dr. Berson no está dentro del exclusivo grupo de los «novelizados». Esta norma tan solo se ha roto en una ocasión. En 2011, el Nobel de Medicina Ralph Steinman murió, por un cáncer de páncreas, en el intervalo entre su nominación y la entrega del mismo. Asimismo, los sesenta nos traen una nueva relación entre la insulina y este galar-

dón, aunque esta vez de química, pues en 1964 **Dorothy Crowfoot Hodgkin (Egipto-Imperio Británico, 1910-1994)** lo recibe por describir su estructura tridimensional, así como la de otras proteínas, por medio de la cristalografía por rayos X. Es curioso como en muchos sitios se relata que la Dra. Hodgkin describió con posterioridad al Nobel la estructura de la insulina, pero basta con leer su discurso ante la Academia Sueca, para darse cuenta del error de esa afirmación.

Por otra parte, en medio del *flower power*, de los viajes espaciales y de la guerra de Vietnam, se dan los primeros pasos para el desarrollo de los dos grupos farmacológicos que marcarán el comienzo del siglo XXI. En 1960, el **Dr. Robert Kellogg Crane (EE. UU., 1919-2010)** presenta en Praga el descubrimiento del cotransportador de sodio glucosa y su mecanismo de absorción en el intestino. Algo más tarde, en 1967, en el año del *Sgt. Pepper's Lonely Hearts Club Band* de los Beatles, se descubre la DPP4, aunque no será hasta 1995 cuando **Edwin B. Villhauer (EE.UU., 1930-X)**, de Novartis, desarrolla su primer inhibidor, la vildagliptina.

Y el siglo acaba con su traca final. En el 2000, la farmacéutica francesa **Sanofi-Aventis** vuelve al campo de la diabetes, en el que tenía algún tentáculo a través de una de sus filiales, la absorbida **Hoechst**, y comercializa el primer análogo de insulina de acción larga: **la glargina (Lantus®)**. Con ella ha logrado, en tan solo 12 años, superar a los fabricantes clásicos de la insulina, como **Lilly** o **Novo-Nordisk**, siendo el fármaco para la diabetes que más dinero ha movido en el período entre octubre de 2012 y septiembre de 2013 en EE. UU. (en torno a los 5200 millones de dólares según el IMS Health).

Por su parte, el siglo XXI ha empezado con fuerza, terapéuticamente hablando. Han aparecido muchos fármacos. Unos no acaban de despegar, como el colesevelam **Welchol®** (aprobado por la Food and Drug Administration [FDA] en el 2008 para la diabetes) y el mesilato de bromocriptina **Cycloset®** (FDA-2009). Otros han sido efímeros como una estrella fugaz, como el muraglitazar **Pargluva®** (FDA-2005, pero no se llegó a comercializar por el artículo del Dr. Nissen donde demostraba que aumentaba los eventos cardiovasculares) o la insulina inhalada **Exubera®**, aprobada en el 2006 tanto por la FDA como por la European Medicines Agency (EMA), para luego ser comercializada y retirada en el 2008. Pero este inicio de milenio por lo que realmente se ha caracterizado ha sido por la explosión de las incretinas. Así, tenemos que, tras la exenatida **Byetta®** (FDA-2005; EMA-2009), han llegado la sitagliptina **Januvia®** (FDA-2006; EMA-2007), la vildagliptina **Galvus®** (EMA-2009; no aprobada por la FDA), la saxagliptina **Ongliza®** (FDA y EMA: 2009), la liraglutida **Victoza®** (EMA-2009; FDA-2010), la linagliptina **Tradjenta®** (FDA y EMA: 2011), la exenatida semanal **Bydureon®** (EMA-2011; FDA-2012), la lixisenatida **Lyxumia®** (EMA-2012; FDA: no

evaluada) y, por último, la alogliptina Nesina® (FDA-2013, EMA: no evaluada). Una tormenta de eventos difícilmente digerible tanto por los médicos como por los pacientes, máxime cuando los estudios sobre el riesgo cardiovascular de dos de ellas (saxa y alogliptina) no han demostrado ninguna superioridad frente al placebo y cuando se cierne la duda sobre todas ellas de la posibilidad de aumentar el riesgo de padecer cáncer de páncreas. Pese a todo, no es nada despreciable que, en el último año, su *top chart* (Januvia® y Janumet®) ha movido en EE. UU. la nada despreciable cantidad de 3700 millones de dólares.

Y en medio de la tempestad incretínica volvemos al **Dr. Laurent-Guillaume de Koninck** y su manzano. A raíz de saber que su *phlorizin* inhibía tanto la SGLT-1 como la SGLT-2, y que la primera era la responsable del déficit de galactosa, imprescindible para las neuronas, que la hacía inaplicable en clínica, se han buscado fármacos específicos de la segunda, de ubicación renal. Evidentemente, con los medios actuales, solo era cuestión de esperar. Ya casi todas las farmacéuticas tienen el suyo. De principio, el canagliflozin (Invokana®) ha logrado la autorización en 2013 a ambos lados del Atlántico. El primero en presentarse a su evaluación, el dapagliflozin (Forxiga®), nos ha dejado, una vez más, atónitos. Con los mismos datos, los mismos estudios, nuestros «sabios» europeos lo aprueban en el 2012. Sin embargo, los americanos le piden explicaciones al fabricante al haber observado un número más elevado de cánceres de mama, vejiga y próstata. ¡Y eso que lo presentaba una compañía americana (Bristol-Myers Squibb, junto a la europea AstraZeneca), que siempre es un factor favorable a la hora de pasar el filtro de la FDA! Cosas como esta nos hacen dudar de la validez del criterio seguido, en ocasiones, por las Agencias, que solo deberían pensar en la ciencia y en la seguridad de los pacientes. Pero está claro que el que la sigue la consigue. El 13 de diciembre de 2013 el Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee (EMDAC) vota su aprobación por 16 a 1 votos.

En fin, a la vista de los hechos, está claro que el segundo tifón del siglo será el de este grupo farmacológico. Será la era de la glucosuria, donde se nos volverá a hablar de las «glucosurias de seguridad» y mediremos sus niveles para comprobar

la efectividad del fármaco. Un consejo, si el lector, en un futuro, tiene un amigo diabético con uno de estos tratamientos y va con él al campo, que le mande a orinar muy lejos de donde se haga la paella o no habrá manera de alejar a las moscas y a las abejas de allí.

EPÍLOGO

Cuando hace tres años el Dr. Josep Franch me propuso embestir el asunto de «la historia de la diabetes», me pregunté si podía hacer algo diferente. Hay una literatura excelente al respecto. Por ello, simplemente he intentado contarla como un conjunto pequeñas viñetas que entretuvieran a la vez que enseñaran alguna que otra cosa. Sé que esto ha hecho que hayan quedado fuera muchos eventos. No obstante, he intentado recoger los más cruciales dentro de la historia de la enfermedad. Pido disculpas a aquellos que echen de menos un hecho en concreto. Ha sido muy gratificante leer esos antiguos artículos, habitualmente escritos con una vieja máquina de escribir que dejaba las letras a distinto nivel y, que, en ocasiones, hasta estaban impresos en un papel sin guillotinar por los lados. Esos legados de la ciencia en los que no hay valores de P, ANOVA o regresiones, sino tan solo listados de pacientes, denominados por una letra o un número, con sus tratamientos y el resultado obtenido. Era la forma de transmitir conocimientos que tenían los que enseñaron a los que nos enseñaron a nosotros.

La cara oscura de todo este trabajo ha sido España. He recogido momentos importantes de americanos, canadienses, belgas, franceses, ingleses, alemanes, daneses, portugueses..., pero ni uno solo de un español (ni murcianos, ni catalanes, ni andaluces...). Nada innovador, nada digno de destacar. Y, para tener tan buenos diabetólogos, se echa de menos alguna que otra aportación para la posteridad.

Agradezco a la revista *Diabetes Práctica* este hueco que me ha dejado para incluir estas pequeñas historias de la diabetes y al lector el tiempo que me ha dedicado. Espero que, dentro de unos años, alguien cuente de nuevo la historia de esta enfermedad y pueda incluir el capítulo titulado «Año 2xxx: El final de la diabetes. El descubrimiento de....».