

X Reunión Diabetes y Obesidad

Libro de Casos Clínicos

29-30 Enero 2016

Auditorio de la Diputación de Alicante





X Reunión Diabetes y Obesidad



ÍNDICE DE CASOS

- CC-2 CANAGLIFLOZINA Y ADIPOCITOQUINAS. UNA NUEVA INTERRELACIÓN A CONSIDERAR 7**
J. Fernández Soto¹, D. León Jiménez¹, M. Sidahi Serrano¹, E. Sánchez Ruiz-Granados¹, A. León-Justel²
¹Unidad Gestión Clínica Medicina Interna, ²Unidad Gestión Clínica Análisis Clínicos. Complejo Universitario Hospitalario Huelva.
- CC-3 LO QUE LADA ESCONDE..... 12**
A. Pujades Tàrraga, A. Garijo Saiz, M. Puccarelli Saccomandi, S. Pérez Martín, I. Sellés Sirera, F. Pasquau Liaño
Servicio Medicina Interna. Hospital Marina Baixa. Villajoyosa. Alicante
- CC-4 HIPERTENSIÓN ENMASCARADA EN UN PACIENTE DIABÉTICO OBESO 17**
N. Lorenzo Villalba¹, C. Acosta Calero², S. Quintana Arroyo², C. Arnás León², A. D. Santana Suárez², E. Perdomo Herrera³, M. B. Alonso Ortiz⁴, F. J. Martínez Martín⁵
¹MIR Servicio de Medicina Interna, ²MIR Servicio de Endocrinología y Nutrición, ³MIR Medicina Familiar y Comunitaria, ⁴Servicio de Medicina Interna, ⁵Consulta Monográfica de Hipertensión. Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín
- CC-8 CON UNA INYECCIÓN AL DÍA, ME AHORRO LA CIRUGÍA..... 22**
J. M. Gil Gascón¹, F. J. Ruiz Padilla¹, M. Tomé Fernández-Ladreda², J. L. Bianchi Llave¹
¹Unidad Clínica de Medicina Interna. AGS-CG. ²Unidad de Endocrinología. AGS-CG. Hospital Punta de Europa. Algeciras, Cádiz
- CC-9 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS, FARMACOTERAPIA Y EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 VISTOS EN LA UNIDAD DE RIESGO VASCULAR EN TRATAMIENTO CON DAPAGLIFLOZINA 26**
A. P. Crisolino Pozas¹, V. Polo San Ricardo¹, L. Mateos Polo¹, I. Barrera Mellado²
¹Servicio de Medicina Interna I. Hospital Virgen de la Vega. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca
²Departamento de Bioestadística. Facultad de Medicina. Universidad de Salamanca. Salamanca



X Reunión Diabetes y Obesidad

- CC-11 OBESIDAD Y DIABETES MELLITUS: LA CIRUGÍA NO SIEMPRE ES LA SOLUCIÓN 33**
M. Martín Asenjo¹, J. M. Martín Guerra¹, C. Rodríguez Martín¹, D. Bóveda Ruiz¹, P. J. Mújica Addimandi¹, H. K. Silvagni Gutiérrez¹, J. J. López Gómez², E. González Sarmiento¹
¹Servicio de Medicina Interna, ²Servicio de Endocrino y nutrición. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.
- CC-12 LA VISIÓN DE INTERNISTA; ABORDAJE INTEGRAL MEDIANTE EL USO DE INHIBIDORES SELECTIVOS DEL SGLT2 38**
C. Saval Segura¹, A. Pardo i Pelegrín¹, C. Fornós Astó², R. Salas Campos³, A. Mas Lorenzo⁴, A. Cárdenas Cárdenas⁵, A. Pelegrí Santos⁶, M. E. Batista Álvarez⁴
¹Residentes de Medicina Interna, ²Adjunta del servicio de Medicina; responsable de la Unidad de Diabetología, ³Tutora de residentes de Medicina Interna y adjunta del servicio de Medicina, ⁴Adjunto del servicio de Endocrinología, ⁵Adjunto del servicio de Medicina Interna, ⁶Jefe de servicio de Nefrología. Hospital Universitario Sagrat Cor
- CC-13 LA IMPORTANCIA DE MONITORIZAR LA GLUCEMIA EN EL TRATAMIENTO CON CORTICOIDES 45**
J. M. Martín Guerra¹, M. Martín Asenjo¹, S. Soldarini², C. Iglesias Pérez², I. Usategui Martín¹, C. Rodríguez Martín¹, P. L. Álvarez Álvarez¹, E. González Sarmiento¹
¹Servicio de Medicina Interna, ²Servicio de Neumología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid
- CC-15 PACIENTE CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 OBESA DE DIFÍCIL CONTROL 50**
M. Martín Romero, N. Ortega López, M. Navarro Rodríguez, M. Molina Cifuentes, J. Galián Ramírez, A. Castillo Navarro, L. Guirado Torrecillas, M. Cotugno
Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia
- CC-18 EXPERIENCIA CON DAPAGLIFLOZINA EN DIABETICOS TIPO 1 / LADA ETIQUETADOS INCIALMENTE COMO DIABETICOS TIPO 2 54**
J. M. Arrabal Díaz, D. León Jiménez, C. Magro Fernández, S. De la Rosa Riestra, J. Fernández Soto, M. Sáenz de Tejada López, E. N. Gutiérrez Cortizo, M. Sidahi Serrano.
Unidad Gestión Clínica Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario Huelva. Hospital Infanta Elena.



- CC-19 MEJORÍA DEL PERFIL METABÓLICO POSTERIOR A CIRUGÍA BARIÁTRICA EN UNA PACIENTE CON OBESIDAD MÓRBIDA Y DIABETES MELLITUS 2 59**
C. Carbonell¹, L. Manzanedo¹, L. Hernández², A. Sánchez²,
M. Marcos¹, J. Torres T¹
¹Servicio de Medicina Interna, ²Servicio de Cirugía General. Hospital Clínico Universitario de Salamanca.
- CC-20 ENFERMEDAD MITOCONDRIAL: DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA MIOCARDIOPATÍA DILATADA EN UNA MUJER JOVEN EN LA PENÍNSULA IBÉRICA. PRESENTACIÓN DE UN CASO 20**
C. Leyva Prado, F. J. Carrasco Sánchez, A. Hidalgo Jiménez,
M. Aguayo Canela
Centro Universitario y Hospitalario de Huelva. Unidad de Gestión Clínica Medicina Interna. Hospital Juan Ramón Jiménez.
- CC-21 CETOACIDOSIS DIABÉTICA EUGLUCÉMICA MEDIADA POR CANAGLIFOZINA. A PROPÓSITO DE DOS CASOS 73**
A. Hidalgo Jiménez, F. J. Carrasco Sánchez, A. I. Ostos Ruiz,
C. Leyva Prado, M. Soto Martín, G. Mariscal Vázquez, E. Ortiz López,
M. Aguayo Canela
Hospital de Especialidades Juan Ramón Jiménez. Complejo Hospitalario de Huelva
- CC-22 LOS ANÁLOGOS DE GLP-1 EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 DE LARGA EVOLUCIÓN 76**
M. E. Cañas-Ruano¹, S. Buján Rivas¹, A. Ciudad²
¹Servicio de Medicina Interna, ²Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitari Vall d'Hebrón. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona.
- CC-23 AUSENCIA DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON UN AGONISTA DE GLP-1. ¿EFECTO DE CLASE? 80**
L. Artajona García¹, R. Pérez Temprano², I. Moreno García¹,
M. Paniagua García¹
¹EIR UGC Medicina Interna, ²FEA UGC Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla
- CC-25 TRATAMIENTO CON AGONISTAS DE GLP-1 (EXENATIDE) EN INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA 83**
M. Paniagua García¹, R. Pérez Temprano², I. Moreno García¹,
L. Artajona García¹
¹EIR UGC Medicina Interna, ²FEA UGC Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.



X Reunión Diabetes y Obesidad

- CC-29 STATUS EPILÉPTICO SECUNDARIO A MAL CONTROL GLÚCEMICO 86**
H. Gómez Rodríguez, E. García Carús, S. Suárez Díaz, A. Martínez Zapico, D. Caravia Durán, J. Rugeles Niño, C. Yllera Gutiérrez, C. Argüello Martín
Hospital Universitario Central de Asturias
- CC-34 OJO CON LA DIABETES 92**
C. Jauset Alcalá, J. Martín Guerra, M. Martín Asenjo, M. I. López Gálvez, J. I. Alonso de la Fuente, M. López de Juan, E. González Sarmiento
Servicios de Medicina Interna y Oftalmología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid
- CC-35 LA IMPORTANCIA DE LA ADHERENCIA 96**
T. Dalama López, C. Lijó Carballada, D. García Alén, I. Bravo Blázquez, E. Martul Pego, E. Fernández Bouza, R. Vázquez Vigo, C. Tejera Pérez
Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol. La Coruña
- CC-36 ANÁLOGOS DE GLP-1 E INHIBIDORES DE SGLT-2, ¿LA SOLUCIÓN A LA OBESIDAD Y AL MAL CONTROL DE DIABETES TIPO 2? 99**
M. Sáenz de Tejada López¹, M. Laínez López², J. M. Arrabal Díaz¹, C. Magro Fernández¹, J. Fernández Soto¹, S. De la Rosa Riestra¹, E. Gutiérrez Cortizo¹, A. Hidalgo Castellón¹
¹Servicio de Medicina Interna. Hospital Infanta Elena. ²Servicio de Endocrinología. Hospital Juan Ramón Jiménez. Complejo hospitalario universitario de Huelva.



CC-2 CANAGLIFLOZINA Y ADIPOCITOQUINAS. UNA NUEVA INTERRELACIÓN A CONSIDERAR

J. Fernández Soto¹, D. León Jiménez¹, M. Sidahi Serrano¹,
E. Sánchez Ruiz-Granados¹, A. León-Justel²

¹Unidad Gestión Clínica Medicina Interna, ²Unidad Gestión Clínica
Análisis Clínicos. Complejo Universitario Hospitalario Huelva

Resumen

Presentamos el caso de una paciente con antecedentes de hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, claudicación intermitente, obesidad y diabetes mellitus tipo 2 (DM2) de larga evolución que es derivada a la consulta de Medicina Interna (MI) por mal control metabólico. Se decide añadir a su tratamiento previo canagliflozina, a dosis de 300 mg cada 24h, consiguiendo, además de una reducción importante de la Hb1a_c (Hemoglobina glicosilada), una normalización de los niveles séricos de leptina, adiponectina y del índice de resistencia a la insulina (HOMA-R) con una ligera disminución del peso y una disminución de los requerimientos diarios de las dosis de insulina. Este tipo de efecto no ha sido descrito previamente en la literatura científica.

Introducción

Los inhibidores de SGLT-2 (Sodium Glucose Luminal Transport 2) son un nuevo grupo de fármacos recientemente introducidos en el arsenal terapéutico de la DM2. Uno de sus propiedades más destacadas, es que mejoran la resistencia a la insulina (RI) eliminando la glucotoxicidad y favoreciendo la pérdida de peso. No se conoce aún bien el mecanismo de acción sobre las grasas o lípidos. Nuestra hipótesis de trabajo es que mejoran la oxidación de las mismas y por este motivo pueden mejorar el pronóstico cardiovascular, no encontrando datos previos en la literatura médica. Presentamos el primer paciente de una serie de casos en los que estamos estudiando las adipocitoquinas más importantes y su respuesta a estos fármacos.

Caso clínico

Mujer de 66 años, sin alergias medicamentosas conocidas, ni hábitos tóxicos con antecedentes de hipertensión, DM2 de 30 años de evolución con retinopatía diabética no proliferativa. Ingresó en Septiembre de 2014 por síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST e insuficiencia cardíaca descompensada, con implante de stent en circunfleja y enfermedad difusa en coronaria derecha. Estaba pendiente, además, de ser valorada por el Servicio de Cirugía Vasculard por tener claudicación intermitente. Su tratamiento antidiabético domiciliario habitual consistía en metformina/sitagliptina (2000mg/100mg diarios) desde el año 2010, insulina glargina 56 UI (Unidades Internacionales) en desayuno e insulina aspártica, 18 UI diarias repartidas en las comidas. También tomaba a diario, ácido acetilsalicílico, prasugrel, atorvastatina 80 mg, bisoprolol, telmisartán, hidroclorotiazida y eplerenona. Es derivada a nuestra consulta de MI por mal control metabólico. Se encontraba muy imposibilitada para la actividad física por la claudicación intermitente. Refería realizar cinco comidas al día sin tomar nada entre horas. No tenía parestesias. En la exploración física inicial: peso 77 Kg; talla 155 centímetros, índice tobillo/brazo 0,98; TA (tensión arterial) 181/78 mm/Hg y frecuencia cardiaca (fc) 83 lpm, regular. Aportaba una analítica de Junio de 2015



X Reunión Diabetes y Obesidad

detallada en la Tabla 1 junto con algunas variables antropométricas. La estimación del filtrado glomerular era de 89,7 ml/min/m². Se inició canagliflozina 100 mg una vez al día durante un mes aumentando la dosis a 300 mg al día. A los tres meses era valorada de nuevo en la consulta refiriendo importante mejoría subjetiva de su estado general. No había cambiado sus hábitos dietéticos ni el ejercicio físico. Aportaba autocontroles de glucemia en rangos objetivos sin haber presentado episodios de hipoglucemia y había suspendido la insulina rápida. En esta visita el peso era de 75,8 kg, la TA 149/75 mmHg y la fc 75 lpm. Los valores de la exploración y analíticos en esta segunda visita se describen también la Tabla 1.

*Tabla 1. Comparación de las variables de la primera visita y la revisión.
* Valores de referencia de Leptina para IMC=30.*

Variables	Junio 2015	Octubre 2015	Diferencia
Peso (kg)	77	75,8	- 1,2
IMC (kg/m ²)	32,04	31,55	- 0,49
Perímetro abdominal (cm)	106	103	- 3
Glucemia basal (mg/dL) [76 - 100]	181	87	- 94
Hb1a _c (%) [4-6]	9,5	7,2	-2,3
HOMA-R [0,00-3,80]	7,95	3,51	- 4,44
Adiponectina (mcg/mL) [7,1-19,3]	2,6	10,6	+ 8
Leptina (ng/mL)* [10-60]	85,3	64,3	- 21
Insulina (mcUI/mL) [3-17]	18,9	16,4	- 2,5

Conclusiones

La última familia de fármacos incorporada, en el tratamiento de la diabetes, es la del grupo de los inhibidores de SGLT-2. Los tres que hay aprobados en España son, por orden de comercialización, dapagliflozina, empagliflozina y canagliflozina. Su principal diferencia se basa en la selectividad de bloqueo sobre el receptor SGLT-2, siendo canagliflozina el menos selectivo. El SGLT-2 es el responsable de la reabsorción del 90% de la glucosa excretada por la orina. Al inhibir este receptor se consigue excretar una cantidad de glucosa diaria entre 52 y 90 gramos equivalente a una pérdida calórica entre 208 y 360 Kcal/día (1,2). Canagliflozina, a dosis de 300 mg/día, provoca más glucosuria que puede llegar a unos 119 gramos de glucosa/día lo que equivaldría a unas 476 Kcal/día (3,4). Al actuar de un modo independiente de la insulina no provocan hipoglucemias, permitiendo su uso en cualquier momento de la evolución de la diabetes y con posibilidades de combinarse con el resto de tratamientos antidiabéticos (5). Por otro lado, tienen la desventaja de perder eficacia al disminuir el filtrado renal glomerular, de favorecer infecciones sobretodo micosis genitales y de tener fenómenos relacionados



con la depleción de volumen (2,6,7). En los últimos meses, se ha visto que están relacionadas con la cetoacidosis euglucémica, sobre todo, si se usan en indicaciones no aprobadas en ficha técnica (8).. Sabemos que las probabilidades de padecer DM2 están íntimamente relacionadas con el sobrepeso y la obesidad y aumentan exponencialmente por encima de un IMC de 25 kg/m². La obesidad consiste en el exceso del acúmulo de grasa que se distribuye sobre todo, entre la grasa visceral y la grasa subcutánea, siendo ésta última, la que se encuentra en mayor proporción. La grasa visceral, también llamada grasa central, se mide por el perímetro abdominal y es un factor independiente mucho más importante que la grasa subcutánea para desarrollar DM2 (9). Además, los ácidos grasos libres (AGL) segregados por el tejido adiposo son importantes promotores de la RI. El tejido adiposo es una fuente importante de energía para el cuerpo humano, contiene adipocitoquinas siendo las más importantes la adiponectina y la leptina. La producción de la adiponectina es casi exclusiva de la grasa humana. Sus valores plasmáticos muestran una correlación inversa con el índice de masa corporal (especialmente con la adiposidad visceral), la RI y la cardiopatía isquémica. Con una pérdida de peso importante y los fármacos sensibilizadores de la insulina, como las glitazonas o la metformina, se consigue aumentar sus valores plasmáticos (10,11). La adiponectina favorece la sensibilidad a la insulina aumentando la combustión de los AGL y la oxidación de los mismos, reduce la síntesis de glucosa por el hígado y tiene, además, una acción antiinflamatoria. La disminución de la adiponectina predice la aparición de hipertensión, se relaciona con el desarrollo de arteriosclerosis y disfunción endotelial por lo que se podría usar como un marcador de alto riesgo de cardiopatía isquémica (11,12). Hay estudios recientes que demuestran su secreción por miocitos cardiacos y grasa epicárdica, sugiriendo una acción paracrina y autocrina. Esta grasa epicárdica está más relacionada con la grasa visceral que con la grasa total corporal y aumenta cuando aumenta la RI o la hipertrofia ventricular (11). La secreción autocrina de adiponectina a este nivel está muy relacionada de manera inversamente proporcional a la cardiopatía isquémica. En cambio, la secreción de IL-6 (Interleuquina 6) lo estaría de un modo directamente proporcional. Esto hace, que la grasa epicárdica, pueda tener una relevancia mucho mayor que la grasa subcutánea en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular (11). Por otro lado, está la leptina. Los niveles de leptina están directamente relacionados con la obesidad y la cantidad de masa grasa. Su estructura molecular se parece mucho a la de las citoquinas proinflamatorias como el TNF- α o la IL-6 y juega un papel muy importante en la inflamación crónica provocada por la obesidad (13). Aunque tiene algunos efectos a nivel central beneficiosos, como es la inhibición del apetito y estimular la termogénesis, a nivel periférico existe una relación directa con el aumento de secreción de citoquinas inflamatorias y el estrés oxidativo, favoreciendo el acúmulo de lípidos en el endotelio y la agregación plaquetaria (13,14). Varios estudios han demostrado la interacción entre citoquinas y la disminución de la acción de la insulina en los receptores favoreciendo la RI y el riesgo cardiovascular (10). En resumen, la obesidad y, sobre todo la grasa visceral, está íntimamente relacionada con la RI debido a las citoquinas segregadas por los adipocitos en especial, leptina, IL-6 y el TNF- α . Esta misma situación ocurre a nivel cardiaco por la grasa epicárdica. La adiponectina, que se encuentra disminuida en este tipo de situaciones, sería la “citoquina protectora” siendo la principal proteína



X Reunión Diabetes y Obesidad

contrarreguladora. La pérdida de peso moderada y la cirugía bariátrica han demostrado que pueden ayudar a disminuir estas citoquinas proinflamatorias y aumentar las “citoquinas protectoras” (10,13). Además, las estatinas, las glitazonas, la metformina y la aspirina a dosis bajas, a través de su acción antiinflamatoria, ayudan a disminuir el efecto deletéreo de dichas citoquinas. Canagliflozina al igual, que los otros inhibidores de SGLT-2, provoca una pérdida de peso moderada que es casi en 2/3 partes dependiente de la masa grasa y sobretodo del tejido adiposo visceral (15). Esto es debido a las adaptaciones que provoca la glucosuria persistente, con un aumento de la oxidación de los lípidos para mantener el estatus metabólico, consiguiendo un aumento de la sensibilidad a la insulina (16). Además, se está postulando que tiene un papel, como los otros inhibidores SGLT-2, cardioprotector por disminuir esa lipotoxicidad y glucotoxicidad tanto a nivel sistémico como cardíaco (17). Con respecto a nuestra paciente, y sin llegar a perder un peso destacable (alrededor del 1%), se han conseguido normalizar los valores de leptina, de adiponectina y la RI, del mismo modo que ocurre con los pacientes sometidos a cirugía bariátrica con pérdidas de peso llamativas. No hay ninguna referencia descrita en la bibliografía previamente, por lo que asumimos que este tipo de medicamentos, y en concreto canagliflozina, podrían tener una acción directa sobre la grasa visceral o epicárdica, no conocida aún, y un posible efecto beneficioso a nivel cardiovascular como lo ha demostrado recientemente empagliflozina (18). Esto abre una hipótesis nueva de investigación y quizás estas adipoquinas pudieran ser una diana terapéutica en un futuro cercano por lo que se podrían plantear en nuevos estudios más específicos.

Bibliografía

1. Tahrani A a., Barnett AH, Bailey CJ. SGLT inhibitors in management of diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1(2):140–51.
2. Albarrán OG, Ampudia-Blasco FJ. [Dapagliflozin, the first SGLT-2 inhibitor in the treatment of type 2 diabetes]. *Med Clin (Barc).* 2013 Sep;141 Suppl :36–43.
3. Stein P, Berg JK, Morrow L, Polidori D, Artis E, Rusch S, et al. Canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, reduces post-meal glucose excursion in patients with type 2 diabetes by a non-renal mechanism: results of a randomized trial. *Metabolism. The Authors;* 2014;63(10):1296–303.
4. Sha S, Devineni D, Ghosh A, Polidori D, Hompesch M, Arnolds S, et al. Pharmacodynamic effects of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, from a randomized study in patients with type 2 diabetes. *PLoS One.* 2014;9(8):e105638.
5. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: A patient-centered approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2015;58(January):429–42.
6. Nauck M. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Drug Des Devel Ther.* 2014 Sep;8:1335.
7. Hinnen D. Short commentary on empagliflozin and its potential clinical impact. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2015;6(2):68–81.



8. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, Diner JC, Hirsch IB. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care*. 2015 Jun 15;dc150843.
9. Day C, Bailey CJ. Obesity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Br J Diabetes Vasc Dis*. 2011;11(2):55–61.
10. Yadav A, Kataria M a, Saini V, Yadav A. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. *Clin Chim Acta*. Elsevier B.V.; 2013 Feb 18;417:80–4.
11. González-Juanatey JR, Paz FL, Eiras S, Teijeira-Fernández E. Adipocitocinas como nuevos marcadores de la enfermedad cardiovascular. *Perspectivas fisiopatológicas y clínicas*. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(SUPPL. 2):9–16.
12. Medina-Urrutia A, Posadas-Romero C, Posadas-Sánchez R, Jorge-Galarza E, Villarreal-Molina T, González-Salazar M del C, et al. Role of adiponectin and free fatty acids on the association between abdominal visceral fat and insulin resistance. *Cardiovascular Diabetology*. 2015. p. 20.
13. Antuna-Puente B, Feve B, Fellahi S, Bastard J-P. Adipokines: The missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab*. 2008 Feb;34(1):2–11.
14. J. Iglesias M, Eiras S, Piñeiro R, López-Otero D, Gallego R, L. Fernández Á, et al. Influencia del sexo en la expresión de adiponectina y leptina en el tejido adiposo epicárdico y subcutáneo. Estudio en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. *Rev Española Cardiol*. 2006;59(12):1252–60.
15. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon K-H, Arias P, Niskanen L, Xie J, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. Elsevier Ltd; 2013;382(9896):941–50.
16. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, Baldi S, Mari A, Heise T, et al. Clinical medicine Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest*. 2014;124(2):499–508.
17. Failure H, Taegtmeier H, Gutierrez AD. The Use of SGLT-2 Inhibitors in Type 2 Diabetes and Heart Failure. 2015;13(7):292–7.
18. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2117–28.



X Reunión Diabetes y Obesidad

CC-3 LO QUE LADA ESCONDE...

Seleccionado para su exposición en la X Reunión de Diabetes y Obesidad

A. Pujades Tàrraga, A. Garijo Saiz, M. Puccarelli Saccomandi, S. Pérez Martín, I. Sellés Sirera, F. Pasquau Liaño

Servicio Medicina Interna. Hospital Marina Baixa. Villajoyosa. Alicante

Resumen

Presentamos el caso de una mujer de 79 años que debuta con una Diabetes Autoinmune Latente del Adulto (LADA), una forma lentamente progresiva de diabetes tipo 1 o autoinmune que aparece en la edad adulta (por encima de los 30 años) (1). En su comienzo la paciente fue tratada con antidiabéticos orales, como si fuese una diabetes tipo 2; pero a medida que aumentó la destrucción de la célula beta, la paciente requirió aporte de insulina exógena. La prevalencia de diabetes tipo LADA es aproximadamente del 10% de las diabetes mellitus diagnosticadas como tipo 2 (2,3). El régimen bolo-basal con análogos de insulina mimetiza la secreción de insulina fisiológica del páncreas y es la opción terapéutica más adecuada para este tipo de diabetes. Además, la paciente seis meses antes había sido diagnosticada de Enfermedad de Graves-Basedow que requirió radiyodo con hipotiroidismo posterior en tratamiento sustitutivo con levotiroxina. La historia de autoinmunidad de la paciente, el estudio de los autoanticuerpos y la relación entre ambas entidades nos conduce a que pueda englobarse dentro de un conjunto de trastornos endocrinos autoinmunes (síndromes poliglandulares), en este caso síndrome poliglandular tipo III (4).

Introducción

La diabetes se clasifica clásicamente en dos tipos principales: la diabetes mellitus tipo 1 y la diabetes mellitus tipo 2. Sin embargo, hay algunas formas de diabetes que no se ajustan fácilmente a estas dos categorías. De hecho, existe una forma que la repasamos en el presente caso clínico que parece ir a horcajadas entre los dos tipos principales; se conoce como 'diabetes autoinmune latente del adulto' (LADA, en sus siglas en inglés). Mientras que parece afectar a adultos con diabetes tipo 2, estos pacientes probablemente tengan un proceso patológico similar a aquellos con diabetes tipo 1, tanto por la susceptibilidad genética, la presencia de autoanticuerpos, la disminución en la secreción de insulina y la progresión hacia la insulinodependencia (5). Las características más frecuentemente asociadas a la enfermedad en comparación con diabéticos tipo 2 son: edad de inicio < 50 años, síntomas agudos al debut, IMC < 25 kg/m² e historia personal o familiar de enfermedad autoinmune. La presencia de 2 o más de estos criterios presenta 90% de sensibilidad y 71% de especificidad para la identificación de pacientes con LADA (6,7). En caso de sospecha deben solicitarse los anticuerpos específicos para confirmar el diagnóstico.

Caso clínico

Se trata de una mujer de 79 años, remitida desde Atención Primaria al Servicio de Urgencias Hospitalarias por mal estado general consistente en náuseas, poliuria, polidipsia, pérdida de peso en los últimos 6 meses de unos 20 kg y cifras de glucemia capilar de 435 mg/dl. Entre sus antecedentes médicos, destaca alergia al ácido acetilsalicílico, bocio multinodular en seguimiento por medicina interna con hipertiroidismo



diagnosticado hacía seis meses en el contexto de una enfermedad de Graves-Basedow que se trató con radioyodo con hipotiroidismo posterior en tratamiento sustitutivo, asma alérgico estable, fibrilación auricular paroxística anticoagulada con acenocumarol, dislipemia y artropatía degenerativa. Sin hábitos tóxicos. En tratamiento con: diltiazem 120 mg cada 12 horas, lovastatina 20 mg cada 24 horas, acenocumarol 4 mg, bromuro de tiotropio cada 24 horas, montelukast 10 mg cada 24 horas, esomeprazol 40 mg cada 24 horas, condroitin sulfato 400 mg cada 12 horas, levotiroxina 50 mcg cada 24 horas. A la exploración física: Peso 67 kg. Talla 163 cm. IMC 24. Tensión Arterial 167/111, Frecuencia cardíaca 86 lpm, Temperatura 36,5°C, Saturación basal 96%, Glucemia capilar 551 mg/dL. Deshidratación de piel y mucosas. Taquipneica a 22 rpm, sin uso de musculatura accesoria. Auscultación cardíaca: Rítmica, sin soplos. Auscultación pulmonar: Murmullo vesicular globalmente disminuido, sin ruidos patológicos asociados. Resto de la exploración sin hallazgos relevantes. En las pruebas complementarias realizadas en urgencias, en la analítica destacaba: Quick 21,5%, INR 3,89, glucosa 548 mg/dL, urea 52 mg/dL, creatinina 0,8 mg/dL, bilirrubina total 2,4 mg/dL, sodio 130 mEq/L, potasio 4,8 mEq/L, transaminasas normales. Gasometría venosa: pH 7,40, pCo₂ 33 mmHg, pO₂ 27 mmHg, HCO₃ 20,4 mmol/L, exceso de bases -3,3 mmol/L. Sedimento de orina: densidad 1005, pH 6,0, glucosa +++, cuerpos cetónicos +++. Electrocardiograma y radiografía de tórax sin alteraciones. Se realizó corrección de la glucemia con insulina rápida subcutánea (10 UI) así como reposición hídrica con suero fisiológico. Fue dada de alta con diagnóstico de síndrome hiperosmolar resuelto y los siguientes parámetros: glucosa 182 mg/dL, pH 7,41, pCo₂ 36 mmHg, pO₂ 25 mmHg, HCO₃ 22,8 mmol/L, exceso de bases -1,5 mmol/L. Se prescribió como tratamiento domiciliario medidas higiénico-dietéticas y glimepirida 1mg (1 comprimido cada 24 horas). Acude a los tres días con marcado empeoramiento clínico, síndrome poliúrico-polidipsico, vómitos y glucemia capilar 592 mg/dL, decidiendo ingreso en medicina interna como síndrome hiperosmolar hiperglucémico/debut diabético en diabetes mellitus tipo 2. Durante el ingreso en planta se mantuvieron las pautas alimentarias de educación diabetológica, se le suspendieron los antihipertensivos orales y se comenzó tratamiento insulínico en régimen bolo-basal, con análogos de insulina de acción ultra-rápida en cada comida (10UI-10UI-10UI) y de acción lenta (insulina Lantus) 30UI a las 12 h. Con el nuevo tratamiento tendencia a la aparición de hipoglucemias de intensidad leve-moderada con reconocimiento por parte de la paciente, por lo que se reajustó la dosis de insulina. Ante la posibilidad de que pudiera tratarse de una diabetes autoinmune del adulto se realizó autoinmunidad pancreática destacando la existencia de anticuerpos anti IA-2 positivos a título elevado (> 400,0 UI/mL para un límite superior 10,0 UI/mL), anti-GAD positivos a título elevado (>120,0 UI/mL para un límite superior de 5.0 UI/mL), anticuerpos antiinsulina (>40,5 UI/mL para un límite superior de 10UI/mL), insulina basal 6,9 uU/mL (4,0-25,0) y un péptido C 0,80 ng/mL en el límite bajo (0,80-4,00). En el resto de la analítica destacaba: HbA1C 17,2%, cociente microalbúmina/creatinina < 3,0 mg/dL. Colesterol total 208 mg/dL (HDL-c 33 mg/dL) y triglicéridos 226 mg/dL. Por el contexto autoinmune que presentaba la paciente se solicitó un perfil tiroideo que confirmaba su antecedente de enfermedad tiroidea subyacente: T4L 0,59 ng/dL (0,58-1,64), TSH 6,90 microUI/mL (0,34-5,60). Anticuerpos antitiroideos: antimicrosomales 128,5 UI/mL (15,0-65,0), antireceptor de



X Reunión Diabetes y Obesidad

TSH 4,5 UI/L (0,0-2,8) y antitiroglobulina < 10 UI/mL. Durante su estancia en la planta la evolución fue favorable con desaparición de la clínica cardinal. En las siguientes visitas a consultas externas su control metabólico mejoró con el tratamiento insulínico pautado, precisando incluso reducciones progresivas de insulina, con HbA1c de 5,6% a los 4 meses y recuperación paulatina del peso. Se incrementó además la dosis de levotiroxina, por mantener niveles de TSH en el límite superior.

Conclusiones

El caso presentado muestra el de una paciente con una importante historia de autoinmunidad. Las enfermedades autoinmunes afectan al 5 a 10% de la población (4) y un gran porcentaje de éstas compromete una glándula endocrina. Cualquier glándula endocrina puede ser objeto del sistema inmune y frecuentemente pueden ser múltiples los órganos comprometidos en un mismo individuo, pudiendo conformar síndromes poliglandulares autoinmunes (8). En este caso existía la asociación entre enfermedad autoinmune tiroidea y otra enfermedad autoinmune donde no se encontraba la Enfermedad de Addison, conformando el conocido síndrome poliglandular tipo III (9). La historia familiar de autoinmunidad y el estudio de los autoanticuerpos puede identificar a aquellos individuos en riesgo. Por otro lado, actualmente la Asociación Americana de Diabetes (ADA) no reconoce la diabetes tipo LADA como un tipo específico (3). Sin embargo el estudio UKPDS, realizado en diabéticos tipo 2, mostró que 10% de los pacientes presentaba anticuerpos específicos, de los cuales un número significativo de ellos podrían ser considerados como portadores de LADA. En este estudio la presencia de anticuerpos anti decarboxilasa del ácido glutámico (anti-GAD) o anti células beta (ICA), predijo el fracaso a hipoglicemiantes orales e insulinodependencia más temprana en el seguimiento (5,10). Aunque la historia natural de la enfermedad no ha sido bien definida. Desde el punto de vista genético, las pacientes que padecen LADA poseen una mayor frecuencia de antígenos humanos de histocompatibilidad (HLA) característicos de diabetes tipo 1: HLA-DR3 (28% de los pacientes), DR4 (27%) y DR 3/4 (22%), en comparación con la población general (11). Ambas enfermedades presentan anticuerpos específicos: anti-GAD, anti células de los islotes (ICA), anti-tirosín fosfatasa (IA-2) y anti-insulina, siendo el primero de ellos el de mayor prevalencia, seguido por ICA (12). Finalmente, ambas entidades tienen asociación con otras enfermedades autoinmunes, siendo la tiroiditis la más frecuente (7). Estudios recientes han descrito una mayor frecuencia de genes protectores (HLA-DQ 0602(3)/X, 0602(3)/031) en los pacientes con LADA y una menor de genes considerados de riesgo (HLA-DQ 0302/02, 0302/X) en comparación con pacientes diabéticos tipo 1, tanto de aparición temprana como tardía (después de los 35 años). Según estos resultados la diabetes tipo 1, temprana y tardía, y el tipo LADA corresponderían a entidades diferentes dentro de un espectro de autoinmunidad donde LADA es la presentación de menor agresividad (13). Respecto a los factores ambientales, al igual que en diabetes tipo 1, es una incógnita y quedan pendientes muchos aspectos por aclarar. Para explicar la presentación más tardía y menos agresiva de los pacientes con LADA, se han planteado diferentes teorías. *Pozilli y Di Mario* postulan los siguientes aspectos: Exposición menos marcada a factores ambientales, menores títulos de anticuerpos específicos, crisis intermitente de agresión autoinmune y mayor capacidad para regenerar las células beta. Probablemente, los



últimos 3 puntos serían producto de un mejor balance genético protección/riesgo en comparación con diabéticos tipo 1. Ver tabla 1. (5,14).

Tabla 1. Características de la DM tipo 1, LADA y DM tipo 2

Características	DM tipo 1	LADA	DM tipo 2
Edad de inicio	Infancia a adultez	Adulto	Adulto
Síndrome metabólico	Similar población general	Similar población general	80 a 90%
Cetoacidosis	Frecuente	Infrecuente	Ausente
Autoinmunidad	Presente (predomina ICA)	Presente (predomina anti-GAD)	Ausente
Insulinoterapia	Desde el diagnóstico	6 meses sin requerimientos	Tardía

La diabetes tipo LADA es una patología que podría ser considerada como la expresión menos agresiva de una enfermedad autoinmune. Debemos pensar en ella, en aquellos pacientes que se presenten como diabéticos tipo 2 con rasgos “atípicos”. Los factores más frecuentemente asociados a su presencia son: edad de aparición antes de los 50 años, estado nutricional normal e historia personal o familiar de autoinmunidad. El diagnóstico de certeza se hace a través de la detección de anticuerpos específicos, siendo el anti-GAD el de mayor prevalencia. La no necesidad de insulina al diagnóstico los diferencia de los casos de diabetes tipo 1 tardía. Respecto al tratamiento, las glitazonas, en etapas tempranas (15), y la insulinoterapia deben ser consideradas como las terapias de elección. Sobre todo en casos de control metabólico insuficiente, el esquema con insulina basal/bolus debiese ser considerado desde el inicio, aunque dada la estabilidad inicial de la enfermedad algunos pacientes pudiesen ser controlados con esquemas más sencillos (insulina basal o bífásica). Las sulfonilureas parecen ser perjudiciales sobre el deterioro de la reserva pancreática y deben ser evitadas, lo que acentúa la importancia de un diagnóstico precoz (16). Son necesarios más estudios para establecer la etiopatogenia, evolución y mejores alternativas terapéuticas en este tipo de diabetes. Además el conocimiento de estas enfermedades de perfil autoinmune y la relación entre ellas pueden llevarnos a un diagnóstico más temprano y con ello a una menor morbimortalidad.

Bibliografía

1. Furlanos S, Dotta F, Greenbaum CJ, Palmer JP, Rolandsson O, Colman PG, et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. *Diabetologia* 2005 Nov;48(11):2206-2212.
2. Hernández M, Mauricio D. Latent autoimmune diabetes in adults: are we paying sufficient attention? *Endocrinología y nutrición (English Edition)* 2015;1(62):1-3.
3. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014 Jan;37 Suppl 1:S81-90.



X Reunión Diabetes y Obesidad

4. Letelier BMC. *Síndromes endocrinos autoinmunes: cuándo sospechar y estudiar un síndrome poliglandular (SPG)*. Revista Médica Clínica Las Condes 2013;24(5):784-789.
5. Naik RG, Brooks-Worrell BM, Palmer JP. *Latent autoimmune diabetes in adults*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2009;94(12):4635-4644.
6. Lutgens MW, Meijer M, Peeters B, Poulsen MN, Rutten MJ, Bots ML, et al. *Easily obtainable clinical features increase the diagnostic accuracy for latent autoimmune diabetes in adults: an evidence-based report*. primary care diabetes 2008;2(4):207-211.
7. Furlanos S, Harrison LC, Colman PG. *A Clinical Screening Tool Identifies Autoimmune Diabetes in Adults Response to Davis et al*. Diabetes Care 2006;29(11):2560-2561.
8. Anderson MS. *Update in endocrine autoimmunity*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2008;93(10):3663-3670.
9. Rodríguez FJ, Pérez RB, Martell JAO, Takane EO. *Síndrome Poliglandular Autoinmune tipo III*.
10. Turner R, Stratton I, Horton V, Manley S, Zimmet P, Mackay IR, et al. *UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes*. The Lancet 1997;350(9087):1288-1293.
11. Leslie RDG, Williams R, Pozzilli P. *Type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults: one end of the rainbow*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2006;91(5):1654-1659.
12. Palmer JP, Hampe CS, Chiu H, Goel A, Brooks-Worrell BM. *Is latent autoimmune diabetes in adults distinct from type 1 diabetes or just type 1 diabetes at an older age?* Diabetes 2005 Dec;54 Suppl 2:S62-7.
13. Andersen MK, Lundgren V, Turunen JA, Forsblom C, Isomaa B, Groop PH, et al. *Latent autoimmune diabetes in adults differs genetically from classical type 1 diabetes diagnosed after the age of 35 years*. Diabetes Care 2010 Sep;33(9):2062-2064.
14. Pollak F, Vásquez T. *Diabetes autoinmune (latente) del adulto*. Revista médica de Chile 2012;140(11):1476-14.
15. Yang Z, Zhou Z, Li X, Huang G, Lin J. *Rosiglitazone preserves islet β -cell function of adult-onset latent autoimmune diabetes in 3 years follow-up study*. Diabetes Res Clin Pract 2009;83(1):54-60.
16. Brophy S, Davies H, Mannan S, Brunt H, Williams R. *Interventions for latent autoimmune diabetes (LADA) in adults*. Cochrane Database Syst Rev 2011;9.



CC-4 HIPERTENSIÓN ENMASCARADA EN UN PACIENTE DIABÉTICO OBESO

N. Lorenzo Villalba¹, C. Acosta Calero², S. Quintana Arroyo², C. Arnás León²,
A. D. Santana Suárez², E. Perdomo Herrera³, M. B. Alonso Ortiz⁴,
F. J. Martínez Martín⁵

¹MIR Servicio de Medicina Interna, ²MIR Servicio de Endocrinología y Nutrición,

³MIR Medicina Familiar y Comunitaria, ⁴Servicio de Medicina Interna,

⁵Consulta Monográfica de Hipertensión. Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín

Resumen

Los estudios epidemiológicos demuestran que la hipertensión enmascarada (definida como presión arterial ambulatoria elevada pero normal en la consulta médica) es una situación muy frecuente en la población, especialmente en los pacientes diabéticos tipo 2 obesos, que sin embargo casi nunca se diagnostica en la clínica. El infradiagnóstico expone a los pacientes a complicaciones graves al impedir que reciban el tratamiento adecuado. Presentamos a continuación el caso de un paciente obeso con diabetes tipo 2 que pese a mantener aceptable control glucémico presentaba complicaciones orgánicas serias y progresivas (hipertrofia de ventrículo izquierdo, nefropatía con microalbuminuria persistente, retinopatía hipertensiva) que orientaban a la presencia de hipertensión arterial pese a que presentaba cifras de presión arterial en la consulta dentro de la normalidad. Estas complicaciones solamente se pudieron controlar y revertir una vez que se estableció el diagnóstico de hipertensión arterial mediante monitorización ambulatoria de 24 horas (MAPA) y se instauró el tratamiento adecuado. Nuestro caso pone de manifiesto la insuficiencia diagnóstica de la medición habitual de la presión arterial en consulta; remarca la importancia de sospechar la hipertensión enmascarada (especialmente en pacientes de riesgo con complicaciones o presencia de lesiones orgánicas que puedan ser atribuibles a hipertensión) para poder diagnosticarla y tratarla, y muestra la necesidad de métodos alternativos para la medición de la presión arterial (automedida reglada de la presión ambulatoria o AMPA, y MAPA de 24 horas).

Introducción

La hipertensión enmascarada se define como presión arterial normal medida en la consulta ($< 140/90$ mmHg) en pacientes que presentan presión arterial ambulatoria elevada (diurna $> 135/85$ mmHg y/o nocturna $> 120/70$ mmHg). Es por tanto el inverso de la más conocida "hipertensión de bata blanca". Es una situación relativamente frecuente, con prevalencias que se han estimado en un 10-20% de la población adulta, y que asocia un riesgo de complicaciones cardiovasculares semejante a la de la hipertensión manifiesta. Es más frecuente en sujetos varones, relativamente jóvenes, diabéticos, obesos, fumadores o bebedores y sometidos a estrés durante las actividades diarias habituales. Sin embargo se diagnostica muy raramente en relación con su alta prevalencia. La gran mayoría de las personas que padecen hipertensión enmascarada permanecen sin tratamiento ni control, expuestas a complicaciones graves como la hipertrofia cardíaca, la nefropatía hipertensiva y los eventos cardiovasculares, por lo que es necesario establecer estrategias alternativas para su diagnóstico y su control. Mención aparte merece la "hipertensión incontrolada enmascarada", situación que



X Reunión Diabetes y Obesidad

se presenta en pacientes hipertensos tratados que presentan buen control tensional en la consulta médica pero mantienen presión arterial ambulatoria incontrolada. Estos pacientes presentan un riesgo de complicaciones mayor que el indicado por su presión arterial en consulta. Según datos del estudio MAPAPRES (en pacientes no seleccionados aleatoriamente) esta situación afecta al 25-30% de los pacientes hipertensos tratados en nuestro medio, lo que subraya la importancia de utilizar AMPA y/o MAPA en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes hipertensos.

Caso clínico

Motivo de Consulta: Paciente remitido en Noviembre de 2014 de Atención Primaria por diabetes mellitus tipo 2 aceptablemente controlada que sin embargo presentaba complicaciones (retinopatía y nefropatía). Antecedentes Familiares: Madre: Diabetes mellitus tipo 2 tratada con insulina + antidiabéticos orales, hipertensión y dislipemia tratadas, no cardiopatía establecida. Antecedentes Personales: Paciente de origen vietnamita, empleado de banca, sedentario, fumador de 25-30 cigarrillos/día, consumidor esporádico moderado de alcohol (no más de 2 UBA diarias), no refiere otros hábitos tóxicos, alergias medicamentosas ni intervenciones quirúrgicas. Enfermedad Actual: Varón de 54 años con diabetes mellitus tipo 2 diagnosticada a los 42 años de edad. Insulinizado con glargina hace 5 años por insuficiente control con antidiabéticos orales (tenía HbA1c 8.2% con glibenclamida y metformina; se suspendió la glibenclamida). Buena instrucción diabetológica, cumple bien la dieta pero realiza escaso ejercicio. En general aceptable control metabólico desde la insulinización (HbA1c 6.8 - 7.5%) aunque con glucemias basales ocasionalmente elevadas en los últimos meses; tuvo HbA1c 7.3% en última determinación previa a la consulta (octubre de 2104). No dislipémico, no etiquetado de HTA, con presión arterial en consulta habitualmente 120-130/75-85 mmHg. Refiere haberse medido la presión arterial ocasionalmente a domicilio encontrándola elevada (en torno a 160/95 mmHg). No presentaba clínica de polineuropatía periférica (no se ha realizado EMG/ENG). Presentaba microalbuminuria detectada hace 2 años y no tratada, con discreto deterioro asintomático de la función renal. Tratamiento actual: Dieta de 1500 kcal. para diabetes, ejercicio físico diario, insulina glargina 0-0-32 ud., linagliptina/metformina 2.5/1000 mg 1-0-1, insulina aspart que utiliza esporádicamente (antes de las comidas: 3 ud. si glucemia > 200 mg/dL, 5 si > 250, 7 si > 300). Exploración Física: Buen estado general, peso 74 kg, talla 157 cm, perímetro de cintura 118 cm, IMC 31 kg/m, PA 133/81 mmHg, FC 67 lpm; auscultación cardiopulmonar normal, panículo adiposo abdominal abundante, sin otros hallazgos relevantes. Analítica: Glucemia basal 136 mg/dL, HbA1c 7.1%, Cr 1.27 mg/dL, FGe (CKD-EPI) 64 ml/min/1.73 m, iones normales, AST, ALT, GGT normales, perfil lipídico normal (colesterol 185, HDL 59, LDL 99 triglicéridos 134 mg/dL), sistemático de orina normal, cociente Alb/Cr 154 mg/g (previa de 167 mg/g), TSH normal, hemograma normal. En 2014 tenía Cr 0.95 mg/dL y FGe 92ml/min/1.73 m. Otras Exploraciones Complementarias: ECG en ritmo sinusal con eje izquierdo e hipertrofia de ventrículo izquierdo según los criterios Sokolow-Lyon (R en V6 + S en V1: 39 mm). Funduscopia: No signos de retinopatía diabética. Retinopatía HTA estadio II de Keith-Wagener (estrechamiento, cruces). Evolución: Se confirmó la presencia de hipertrofia de VI mediante ecocardiografía, con espesor de pared posterior de 13 mm y tabique interventricular de 13.5 mm, con índice de masa



ventricular izquierda (IMVI) 128 g/m (normal < 112) con buena función valvular y de ventrículo izquierdo. Se sospechó HTA enmascarada puesto que el paciente refería presión arterial elevada a domicilio, junto con la presencia de hipertrofia de VI, retinopatía hipertensiva y microalbuminuria persistente con deterioro de función renal pese al control glucémico relativamente bueno. Se realizó MAPA de 24 h. resultando presión arterial diurna promediada de 145/93 mmHg, con frecuencia cardiaca de 89 lpm y carga sistólica diurna del 97%. La presión nocturna promediada fue de 139/87 mmHg, FC 76 lpm; el patrón circadiano era no *dipper*. Confirmada de este modo la sospecha de hipertensión enmascarada, inició tratamiento con delapril/manidipino 30/10 mg 0-0-1 y se asoció además empagliflozina 10 mg 0-1-0 para mejorar el control glucémico previo junto con refuerzo de dieta y ejercicio físico. El paciente refirió inicialmente síntomas leves de hipotensión (mareo, cefalea, astenia) que cedieron pasadas 2 semanas. Se le instruyó para realizar automedida de la presión arterial domiciliaria (AMPA) de forma reglada. Pasado un mes se realiza nuevo MAPA de 24 h. con presión arterial diurna promediada de 122/78 mmHg, carga sistólica diurna del 11% y FC de 79 lpm, con presión arterial nocturna promediada de 109/68 mmHg, patrón circadiano *dipper*. La PA en consulta fue de 118/76 mmHg (promediada según técnica BP-TRU de 4 tomas automatizadas descartando la primera). Pasados 3 meses pesaba 70.5 kg (IMC 28.6 kg/m). La analítica mostraba Cr 1.22 mg/dL, FGe (CKD-EPI) 67 ml/min/1.73 m, cociente albuminuria/Cr de 48 mg/g y HbA1c 6.7% sin otros cambios. Aldosterona, ARP, cociente Aldo/ARP y metanefrinas normales. El paciente se encontraba asintomático excepto por ocasionales hipoglucemias basales leves con sensación de hambre y mareo, por lo que se le redujo la dosis de glargina a 28 ud. manteniendo el tratamiento sin más cambios. Pasados 6 meses pesaba 68.7 kg (IMC 27.9 kg/m), con perímetro de cintura 106 cm. La analítica mostraba Cr 1.18 mg/dL, FGe (CKD-EPI) 70 ml/min/1.73 m, cociente albuminuria/Cr de 28 mg/g y HbA1c 6.8% sin otros cambios relevantes. No había vuelto a presentar hipoglucemias basales. Mantiene la presión arterial bien controlada tanto a domicilio (AMPA) como en la consulta, sin episodios de hipotensión sintomática. Se realizó nuevo ecocardiograma a 9 meses del previo con TIV y PP 11 mm e IMVI de 107 g/m. No se hallaron cambios relevantes en una nueva funduscopia.

Diagnóstico

- Diabetes mellitus tipo 2 de 12 años de evolución, bien controlada en la actualidad. Destaca el hallazgo de hipertensión arterial esencial enmascarada con múltiples lesiones de órgano diana (nefropatía estadio II con microalbuminuria persistente, hipertrofia de ventrículo izquierdo, retinopatía hipertensiva grado II de Keith-Wagener), con presión arterial actualmente controlada. Se ha descartado razonablemente hipertensión secundaria.
 - Tabaquismo.
 - Obesidad central grado 1.
 - Sedentarismo.

Tratamiento

- Estilo de vida: Se le ha recomendado mejorar dieta y ejercicio, y dejar el tabaco (sin embargo el paciente continúa fumando y apenas ha aumentado el ejercicio, pero cumple bien la dieta).



X Reunión Diabetes y Obesidad

- Medicación: Linagliptina/metformina (combinación fija): 2.5/1000 mg: 1-0-1, empagliflozina 10 mg: 0-1-0, delapril/manidipino (combinación fija) 30/10 mg: 0-0-1, insulina glargina: 22 ud. a las 23 h; insulina aspart si glucemia > 200 (que apenas utiliza).

Comentarios y Conclusiones

Nuestro paciente presentaba un deterioro orgánico progresivo sin causa aparente que solamente pudo controlarse y revertirse a partir de un correcto diagnóstico, que permitió implementar el tratamiento adecuado, de acuerdo con las actuales recomendaciones de las guías terapéuticas europeas para el tratamiento de la hipertensión. Implantamos desde el inicio un tratamiento combinado a dosis bajas (inhibidor de ECA + calcioantagonista dihidropiridínico) puesto que en pacientes diabéticos hipertensos raramente se consigue lograr el control con la monoterapia, y por la severidad de las lesiones de órgano diana que presentaba el paciente. Decidimos utilizar una combinación fija para simplificar el esquema terapéutico y asegurar el cumplimiento. Con este tratamiento se ha controlado la presión arterial ambulatoria; la hipertrofia de ventrículo izquierdo y la microalbuminuria han revertido, y se ha detenido el deterioro de la función renal (+6 ml/min/1.73m). La adición de empagliflozina parece haber contribuido mejorando el control glucémico del paciente (-0.4% HbA1c, alcanzando el objetivo <7%), además de lograr reducción ponderal (-5.3 kg, con paso de obesidad grado I a sobrepeso grado II) y del perímetro de cintura (- 12 cm). Como único efecto adverso se presentaron hipoglucemias basales leves que cedieron al reducir la dosis de insulina basal. Como alternativa podría haberse utilizado un agonista de receptor GLP-1 pero no lo consideramos necesario puesto que el paciente se hallaba cercano a su objetivo de HbA1c. Por otra parte la empagliflozina puede contribuir modestamente a reducir la presión arterial sistólica, y según los datos del reciente estudio EMPA-REG OUTCOMES puede reducir muy notablemente el riesgo de mortalidad, hospitalización por insuficiencia cardíaca y eventos cardiovasculares graves en los pacientes diabéticos tipo 2, aunque este efecto permanece inexplicado y solo se ha demostrado por el momento en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida. Como conclusiones aportadas por este caso destacamos:

- La hipertensión enmascarada es una situación muy infradiagnosticada; es necesario mejorar la estrategia diagnóstica, por ello debería implementarse la automedida de la PA en sujetos de riesgo.
- Es de capital importancia sospechar hipertensión enmascarada en pacientes aparentemente normotensos cuando la Historia Clínica y la presencia de lesión orgánica lo sugieran. Solo de este modo podemos alcanzar el diagnóstico e implementar un tratamiento adecuado que permita prevenir el deterioro orgánico y la aparición de complicaciones cardiovasculares.
- El diagnóstico precoz de hipertensión enmascarada seguido de un control adecuado de la presión arterial ambulatoria con los fármacos actualmente recomendados permite revertir lesiones de órgano diana como la hipertrofia de ventrículo izquierdo y la microalbuminuria, y detener la progresión de la insuficiencia renal por nefropatía hipertensiva, como ha sucedido con nuestro paciente.
- Para el diagnóstico y control de la hipertensión enmascarada se hacen imprescindibles las técnicas de MAPA de 24 h. y AMPA, resultando claramente insuficiente la medición habitual de la presión arterial en la consulta médica.



- Aunque la AMPA realizada de forma reglada permite una valoración adecuada de la presión arterial ambulatoria diurna, solo la MAPA de 24 h. permite la valoración de la presión arterial durante el reposo nocturno y del ritmo circadiano
- La adición de un inhibidor de SGLT2 como empagliflozina en los pacientes diabéticos tipo 2 obesos insuficientemente controlados puede ser efectiva para contribuir a la reducción ponderal además de mejorar el control glucémico. Queda para el futuro dilucidar si este tratamiento reduce el riesgo de mortalidad y eventos en pacientes diabéticos tipo 2 sin enfermedad cardiovascular establecida.

Bibliografía

1. Pickering TG, Eguchi K, Kario K. Masked hypertension: a review. *Hypertens Res.* 2007; 30:479-88.
2. Franklin SS, O'Brien E, Thijs L, Asayama K, Staessen JA. Masked hypertension: a phenomenon of measurement. *Hypertension.* 2015; 65:16-20.
3. Gorostidi M, Vinyoles E, Banegas JR, de la Sierra A. Prevalence of white-coat and masked hypertension in national and international registries. *Hypertens Res.* 2015; 38:1-7.
4. Cuspidi C, Sala C, Tadic M, Rescaldani M, Grassi G, Mancia G. Untreated Masked Hypertension and Subclinical Cardiac Damage: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Hypertens.* 2015; 28:806-13.
5. Angeli F, Reboldi G, Verdecchia P. Masked hypertension: evaluation, prognosis, and treatment. *Am J Hypertens.* 2010; 23:941-8.
6. Kawano Y, Horio T, Matayoshi T, Kamide K. Masked hypertension: subtypes and target organ damage. *Clin Exp Hypertens.* 2008; 30:289-96.
7. Yano Y, Bakris GL. Recognition and management of masked hypertension: a review and novel approach. *J Am Soc Hypertens.* 2013; 7:244-52.
8. Schwartz C, Koshliaris C, Clark C, Haque S, Gill P, Mant J, Martin U, McManus R. Left, right, left, does it matter which arm? Ethnic variations in clinical interarm difference and relationship to white coat effects. *J Hypertens* 2015; 33 (Suppl 1 - ESH 2015 Abstract Book):e7.
9. The Task Force for the management of arterial hypertension of the ESH and of the ESC. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension* 2013, 31:1281–1357.
10. The EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:2117-2128.



X Reunión Diabetes y Obesidad

CC-8 CON UNA INYECCIÓN AL DÍA, ME AHORRO LA CIRUGÍA

J. M. Gil Gascón¹, F. J. Ruiz Padilla¹, M. Tomé Fernández-Ladreda²,
J. L. Bianchi Llave¹

¹Unidad Clínica de Medicina Interna. AGS-CG. ²Unidad de Endocrinología.
AGS-CG. Hospital Punta de Europa. Algeciras (Cádiz).

Resumen

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad progresiva multifactorial, asociada con disfunción de las células β pancreáticas, resistencia a la insulina e incapacidad de suprimir la secreción de glucagón, lo que está estrechamente vinculado con complicaciones micro y macrovasculares¹. El manejo óptimo requiere un tratamiento precoz e intensivo a nivel glucémico, y minimizar los potenciales efectos secundarios. La liraglutida es un análogo de la GLP-1 que estimula la secreción de insulina, inhibe la liberación de glucagón de forma glucosa-dependiente, y preserva la masa y función de las células β pancreáticas, y por esto se convierte en un candidato potencial para modificar el curso natural de la enfermedad. Asimismo, tiene potenciales efectos benéficos en el peso corporal, la presión arterial, el perfil lipídico y la disminución de la glucemia.² El efecto de la liraglutida en el control glucémico de nuestra paciente fue evidente, con disminución de más de 5 puntos porcentuales en la HbA1c, consiguiendo además una espectacular pérdida de peso de 30 kg. Esto podría explicarse porque a mayor índice de masa corporal, mayor es la reducción de peso con liraglutida.³ Respecto al perfil lipídico se constató también mejoría, sin necesidad de emplear estatinas. A su vez se controló la esteatosis hepática en relación a la pérdida de peso y hubo también disminución del índice de resistencia a insulina (escala HOMA2). Todos estos efectos provocan una disminución del riesgo cardiovascular y también evitan la necesidad de tratamiento quirúrgico bariátrico, planteado antes de esta terapia con liraglutida y metformina.

Introducción

La obesidad y la DM2 son 2 pandemias similares de la sociedad moderna actual. En las últimas décadas se ha producido en España, al igual que en el resto del mundo, un aumento en la prevalencia de dichas enfermedades. La existencia de sobrepeso u obesidad en el paciente diabético tipo 2 es muy frecuente.⁴ De forma paradójica, y a excepción de la metformina, los tratamientos clásicos para la hiperglucemia en la DM2 producen incremento de peso y mayor riesgo de hipoglucemias.⁵ La aparición de nuevos fármacos, concretamente 2 nuevos grupos terapéuticos, los agonistas del receptor de GLP-1 y los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2, que consiguen descender de forma simultánea las cifras de HbA1c, el peso y otros factores de riesgo cardiovascular sin provocar hipoglucemias, representa un salto cualitativo en el manejo de los pacientes con diabetes y obesidad, con la probable y esperable disminución de la morbimortalidad cardiovascular al controlar estos factores. En nuestra paciente, con el uso de metformina y liraglutida (análogo de GLP-1), además de conseguir un adecuado control metabólico y pérdida de peso mantenido en el tiempo, ha llegado a evitar la realización de cirugía bariátrica, con la consiguiente disminución de riesgo de causa quirúrgica que esto conlleva.



Caso clínico

Se trata de una mujer de 45 años que es derivada a la consulta por obesidad para probable derivación a cirugía bariátrica. No tenía antecedentes familiares de interés. Entre sus antecedentes personales destaca DM2 (desde hacía 2 años), hipertensión arterial esencial bien controlada, obesidad grado IV, hígado graso no alcohólico (HGNA), quiste renal unilateral e intervenida de histerectomía con doble anexectomía por hiperplasia endometrial atípica. Había tenido 2 embarazos normales, con partos vaginales. Entre sus hábitos tóxicos sólo refería ser fumadora de 20 cigarrillos diarios y no consumía alcohol. Hacía tratamiento habitual con metformina 1 gr./12h y ramipril 10 mg/24h. En la exploración física destacaba un peso de 118.2 kg, una talla de 152 cm, un IMC de 51.15 kg/m², un perímetro abdominal de 131 cm, una obesidad generalizada, aunque más marcada a nivel abdominal y no presentaba estrías abdominales, plétora facial ni otros estigmas cushingoides. El resto de la exploración era anodina. En esta 1ª visita, se añadió al tratamiento fluoxetina y se derivó para valoración a Salud Mental, previa a la realización de cirugía bariátrica. Se solicitó analítica (incluyendo supresión con 1 mg de dexametasona) y se citó 1 mes después. En dicha analítica destacaban los siguientes resultados: glucemia 238 mg/dl, colesterol total 214 mg/dl, HDL 47 mg/dl, LDL 148 mg/dl, triglicéridos 95 mg/dl, GOT 116 U/L, GPT 143 U/L, GGT 89 U/L, fosfatasa alcalina 170 U/L, insulina basal 48.3 µU/ml, HOMA2 IR 7.41, HbA1c 10 %, cortisol 1.15 µg/dl (tras supresión con 1 mg de dexametasona). El resto fue normal (incluidas h. tiroideas). Ante el evidente mal control de la diabetes y la obesidad, se inició tratamiento con liraglutida 0.6 mg (la 1ª semana), para luego continuar con liraglutida 1.2 mg/24h, junto con metformina 850 mg/12h. En la siguiente visita (2 meses y medio después), ya se evidenció una mejoría notable en la mayoría de parámetros clínicos y analíticos, destacando una pérdida de peso de 15 kg (103 kg) y un descenso de HbA1c de 2.5 puntos porcentuales (7.5 %). Esta mejoría se siguió observando en la siguiente revisión (6 meses después), con los resultados espectaculares siguientes: peso 87.4 kg (- 30.8 kg), IMC 37.83 (- 13.32), perímetro abdominal 118 cm (-10 cm), glucemia 94 mg/dl, colesterol total 168 mg/dl, triglicéridos 72 mg/dl, HDL 55 mg/dl, LDL 100 mg/dl, GOT 12 U/L, GPT 17 U/L, GGT 13 U/L, HbA1c 4.9 % (- 5.1 %), HOMA IR 1,49 e insulina basal 11,4 µU/ml. Dada esta excepcional mejoría, tanto clínica como analítica, actualmente se ha desestimado la opción de la cirugía bariátrica.

Conclusiones

Aunque todos lo hemos oído en innumerables ocasiones, no por ello deja de ser cierto: la diabetes tipo 2 y la obesidad son, probablemente, las dos grandes pandemias del siglo XXI. Hasta hace poco afectaba sólo a la población del mundo desarrollado, pero actualmente está creciendo de forma alarmante en los países en desarrollo, probablemente como “precio” a pagar por el crecimiento económico, que se acompaña de cambios profundos en el estilo de vida, con reducción de las necesidades de realizar esfuerzo físico y aumento de la disponibilidad de alimentos altamente calóricos. La obesidad es, sin duda, la principal responsable del aumento de la prevalencia de diabetes tipo 2 que se está produciendo en las últimas décadas en el mundo, con el aumento consiguiente de complicaciones derivadas de ella, tanto a nivel macroangiopático (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, arteriopatía periférica), como



X Reunión Diabetes y Obesidad

microangiopático (neuropatía, retinopatía, nefropatía), con el consiguiente coste sociosanitario que esto ocasiona, e incluso responsable del comienzo en el descenso de la esperanza de vida humana.⁶ Desgraciadamente el tratamiento farmacológico clásico de la diabetes tiende muchas veces a empeorar el problema de la obesidad, a excepción de la metformina. Sin embargo, y por suerte, la aparición de 2 nuevos grupos terapéuticos, los agonistas del receptor de la GLP-1 y los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2, consiguen mejorar de forma simultánea la HbA1c, el peso y otros factores de riesgo cardiovascular sin producir hipoglucemias, representando por tanto un salto de calidad en el manejo de los pacientes con diabetes y obesidad. Estos fármacos vienen a ocupar el hueco existente entre la modificación del estilo de vida y la cirugía bariátrica/metabólica. Tienen la ventaja añadida de que pueden usarse en cualquier estadio evolutivo de la diabetes, dado su efecto parcialmente independiente de la masa y función de las células β pancreáticas.⁷ Incluso se están utilizando para el tratamiento de pacientes con obesidad sin diabetes. Respecto a los agonistas del receptor de GLP-1 (p.e. liraglutida), uno de sus principales mecanismos de acción es aumentar el efecto incretina, esto es, la liberación de insulina en respuesta a la ingesta de glucosa oral. Sus principales acciones son:

- a. la estimulación de la síntesis y liberación de insulina inducida por la ingesta de alimentos
- b. inhibir la secreción de glucagón
- c. tener efectos trópicos sobre la célula β pancreática
- d. entorpecer el vaciamiento gástrico

El efecto incretina se fundamenta en que son moléculas de vida media muy corta que se inactivan por mediación de la enzima DPP-4. En la diabetes tipo 2 hay un descenso del efecto incretina, y los agonistas del receptor de GLP-1 aumentan este efecto (el otro grupo de fármacos que también lo incrementan son los inhibidores de la DPP-4). La liraglutida es un análogo humano de GLP-1 producido por tecnología de ADN recombinante. El fármaco viene presentado en pluma preparada con indicador de dosis, y se administra por vía subcutánea una vez al día, independientemente de la hora y sin tener relación con la ingesta oral. Suele iniciarse a dosis de 0.6 mg al día para proseguir con dosis de mantenimiento de 1.2 mg. Puede combinarse con otros antidiabéticos, como la metformina, sulfonilureas (disminuye la necesidad de dosis de éstas), glitazonas e insulina. Es eficaz en el descenso de la glucemia basal y de la HbA1c (0.75 % junto con metformina, y 1.25 % junto con insulina). Suele acompañarse además de pérdida de peso entre 4.5 y 5 kg de media. Suele tener menos efectos secundarios que el resto de antidiabéticos, siendo las náuseas y diarrea los más frecuentes, aunque iniciando a dosis de 0.6 mg, se minimizan bastante, y es casi anecdótico que esto obligue a abandonar el tratamiento. Destaca la muy poca frecuencia de hipoglucemias, incluidas las graves, siendo este hecho uno de las principales ventajas del fármaco.⁸ En nuestra paciente, la asociación de liraglutida con metformina provocó:

- disminución de peso muy significativa (descenso de un 26%, equivalente a 30 kg de pérdida de peso), lo que hace replantearse la posibilidad de cirugía bariátrica, descartándose actualmente
- descenso de HbA1c > 5 puntos (actual en 4.9 %)



- mejora del perfil lipídico sin necesidad de estatinas
- control del hígado graso no alcohólico conforme iba descendiendo el peso
- disminución del índice de resistencia a insulina (HOMA2)

Estos beneficios terapéuticos de la liraglutida (mejora del control glucémico, de la obesidad y del perfil lipídico) deben repercutir en una reducción del riesgo cardiovascular. En nuestro caso, además, ha llegado a retrasar o desestimar la necesidad de cirugía bariátrica, con los beneficios que conlleva el evitar cualquier tipo de acto quirúrgico.

Bibliografía

1. American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes 2014*. *Diabetes Care*. 2014; 37: 14-80.
2. Drucker D. *Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes*. *Diabetes Care*. 2003; 26: 2929-2940.
3. Litwak L, Maffei L, Viñes G, Cintora H, et al. *Liraglutida, análogo de GLP-1 humano de administración una vez al día, mejora el control glucémico global en sujetos con diabetes tipo 2. Análisis de la cohorte en sujetos argentinos en os LEAD 1 y 5*. *Rev Soc Arg Diabet*. 2009; 43: 137-149.
4. Gutiérrez-Fisac JL, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, Graciani A, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. *Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008-2010: The ENRICA study*. *Obes Rev*. 2012; 13: 388-92.
5. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff Jr DC, Bigger JT, Buse JB, et al. *Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes*. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2545-59.
6. WHO Factsheet. *Obesity and overweight (2007)*.
<http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/facts/obesity/en/>.
7. Davies MJ, Chubb BD, Smith IC, Valentine WJ. *Cost-utility analysis of liraglutide compared with sulphonylurea or sitagliptin, all as add-on to metformin monotherapy in type 2 diabetes mellitus*. *Diabet Med*. 2012; 29: 313-20.
8. DeVries JH, Bain SC, Rodbard HW, et al. *Sequential intensification of metformin treatment in type 2 diabetes with liraglutide followed by randomized addition of basal insulin prompted by A1C targets*. *Diabetes Care*. 2012 Jul; 35(7): 1446-54.

X Reunión Diabetes y Obesidad

CC-9 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS, FARMACOTERAPIA Y EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 VISTOS EN LA UNIDAD DE RIESGO VASCULAR EN TRATAMIENTO CON DAPAGLIFLOZINA

Seleccionado para su exposición en la X Reunión de Diabetes y Obesidad

A. P. Crisolino Pozas¹, V. Polo San Ricardo¹, L. Mateos Polo¹, I. Barrera Mellado²

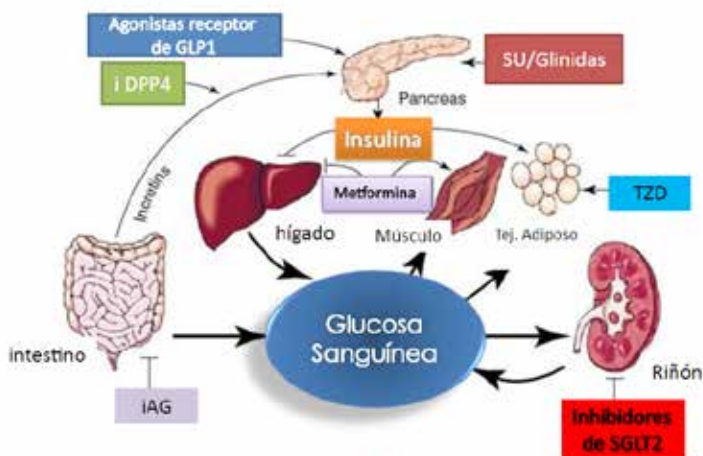
¹Servicio de Medicina Interna I. Hospital Virgen de la Vega. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca

²Departamento de Bioestadística. Facultad de Medicina. Universidad de Salamanca. Salamanca

Introducción

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) tienen un alto o muy alto riesgo cardiovascular. Las guías de práctica clínica se centran en la necesidad de alcanzar un control glucémico óptimo, sin olvidar que las estrategias de abordaje terapéutico multifactorial han demostrado importantes beneficios cardiovasculares en estos pacientes. Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 (SGLT-2) son un nuevo grupo de fármacos de administración por vía oral en el tratamiento de la DM2 que actúan inhibiendo la reabsorción de glucosa en el túbulo proximal renal con el consiguiente efecto glucosúrico y disminución de la glucemia plasmática (Imagen 1). Dapagliflozina, inhibidor del SGLT-2, ha demostrado conseguir reducciones de hemoglobina glucosilada similares a otros antidiabéticos orales, así como efectos beneficiosos en las principales comorbilidades asociadas a la DM2.

Imagen 1: Vías de actuación de fármacos antidiabéticos



Bailey CL. Trends in Pharmacological Sciences February 2011, Vol. 32, No. 2



Por ello con nuestro estudio pretendemos realizar un análisis descriptivo en relación con la variación de los parámetros antropométricos, analíticos y farmacológicos de los enfermos diagnosticados de DM tipo 2, tratados y seguidos con dapagliflozina.

Material y métodos

La Unidad de Riesgo Vascular de Salamanca es de ámbito provincial y atiende a enfermos hipertensos, diabéticos tipo 2, dislipémicos, etc. En nuestro estudio pretendemos analizar las características epidemiológicas, sexo, edad, índice de masa corporal (IMC), prevalencia de hipertensión arterial (HTA), presencia y grado de enfermedad renal crónica (ERC) según las Guías de la Sociedad Europea de Nefrología, número de antihipertensivos, antidiabéticos orales (ADOS), tratamiento con análogo del receptor del glucagón like péptido 1 (rGLP-1), dosis de insulina, tiempo con dapagliflozina, variación de la concentración de hemoglobina glicosilada (HbA1c), variación en el número de hipolipemiantes, efecto del tratamiento sobre los niveles de LDL y triglicéridos, así como incidencia y tipo de efectos secundarios tras la incorporación de dicho fármaco. Los datos fueron analizados con el sistema estadístico SPSS-20 por el Departamento de Bioestadística de la Facultad de Medicina de la Universidad de Salamanca. Se utilizó el test ANOVA para medidas con factor de variación tiempo y para datos apareados y significación se usó la t de Student.

Resultados

De los 24 pacientes inicialmente incluidos en el estudio uno fue excluido por éxitus. De la muestra de 23 pacientes, el 52% eran varones (Fig. 1). La edad media fue de 63 años (rango 43-83) y la mediana de 68 años. La media del IMC fue de 32.08 kg/m² al inicio (máximo 42.1), siendo de 30.1 kg/m² al final del estudio (p valor <0.01) (Fig. 2).

Figura 1: Distribución por sexos

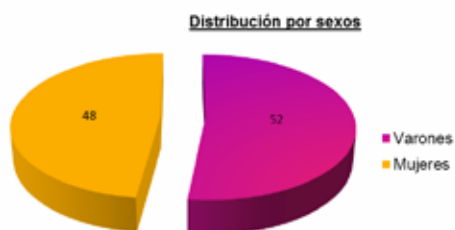
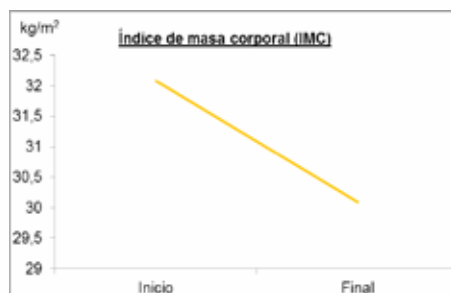


Figura 2: Comportamiento IMC

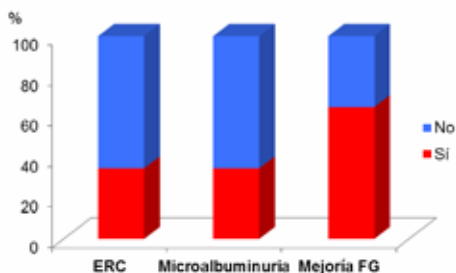




X Reunión Diabetes y Obesidad

El 34.8 % de los pacientes estaban en una situación de ERC estadio 3 presentando todos éstos microalbuminuria en orina de 24 horas. Se objetivó mejoría de las cifras de filtrado glomerular (CKD-EPI) en el 65%, no modificándose el estadio en el que se encontraban los mismos (Fig. 3).

Figura 3: Enfermedad renal crónica



El 74% era hipertenso con una media de 2.4 antihipertensivos por paciente hipertenso. Se logró un descenso de la presión arterial en el 66% y el proporción de hipertensos al final del estudio se situó en el 70% (Fig. 4). La media de fármacos antihipertensivos por paciente al concluir fue de 2.17 ($p > 0.05$) (Fig. 5).

Figura 4: Evolución de la HTA

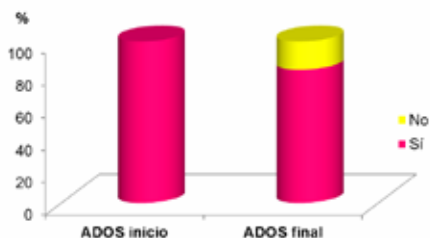
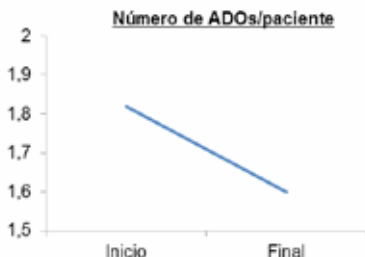


Figura 5: Comportamiento en el número de fármacos antihipertensivos/paciente



Todos los pacientes estaban con ADOS al inicio del estudio. Al final del mismo, el 82,5% de estos continuaba con algún ADO diferente a dapagliflozina (Fig. 6). Al inicio del estudio, los pacientes tomaban una media de 1.82 ADOS/paciente, mientras que al final del seguimiento ésta era de 1.60 ($p > 0.05$) (Fig. 7).



Figura 6: Tratamiento con otros ADOS

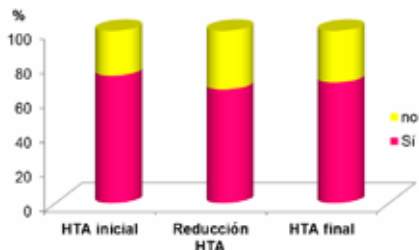
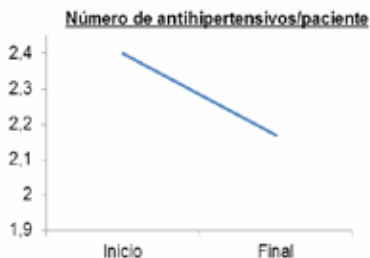


Figura 7: Comportamiento en el número de fármacos ADOS/paciente



El 48% (11/23) estaba bajo tratamiento insulínico al inicio del estudio, mientras que la cifra final fue del 52%. El 90% (10/11) de los pacientes inicialmente con insulina, sufre algún tipo de modificación: en tres pacientes (27%) se aumentó la dosis, en cinco (45%) se redujo y dos pacientes (18%) la suspendieron (Fig. 8). Tan solo uno de ellos no modificó la dosis y tres pacientes iniciaron la insulinización. De los pacientes no insulinizados, uno de ellos recibió análogo de rGLP-1 y tres estaban ya con esta terapia antes de comenzar el estudio.

Figura 8: Comportamiento en la terapia insulínica



El 35% de los pacientes estaba con análogos de rGLP-1 en el momento de la introducción de dapagliflozina; mientras que el 17,5% de ellos recibieron estos fármacos en algún momento después de la introducción de dapagliflozina (Fig. 9). El tiempo medio con dapagliflozina fue de 6.13 meses, con una desviación estándar de 3.6.



X Reunión Diabetes y Obesidad

Figura 9: Presencia de análogos de rGLP-1



El valor medio de hemoglobina glicosilada (HbA1c) al inicio fue de 8.23% mientras que el valor final descendió a 7.71% (p valor de 0.058) (Fig. 10). El 74% era dislipémico. En el 61% se observó descenso del LDL-c y en el 35% de los triglicéridos. El 90% de los pacientes se encontraba solo con un hipolipemiante (Fig. 11).

Figura 10: Evolución de la HbA1c

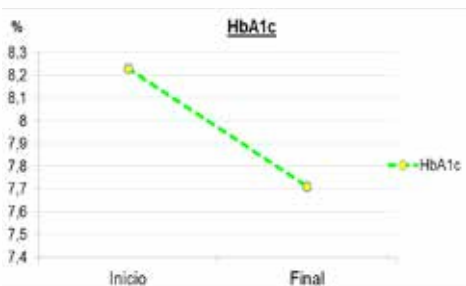
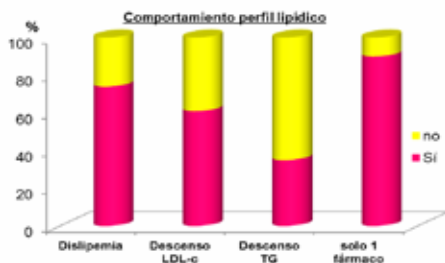


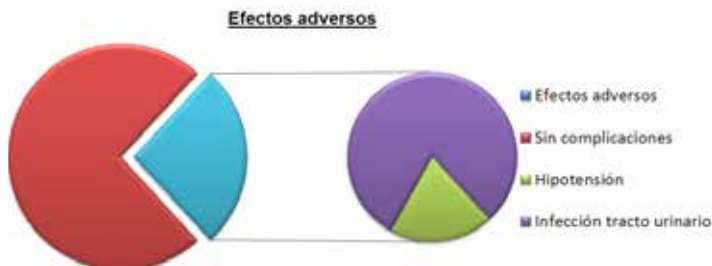
Figura 11: Evolución en el perfil lipídico



En el 78.3% de la muestra no se registraron efectos adversos. Cuatro pacientes (3 mujeres y un hombre) tuvieron infección del tracto urinario inferior y en otro paciente apareció hipotensión sintomática que obligó a la retirada de dapaglifozina. No se constataron episodios de hipoglucemia ni cetoacidosis. (Fig. 12).



Figura 12: Presencia de efectos adversos



Conclusiones

En nuestra serie podemos observar que dapagliflozina produce una bajada de peso estadísticamente significativa. Sin embargo, a pesar de que también se observa un descenso en los valores de HbA1c, no alcanza valor estadístico significativo. Algo similar ocurre con la HTA, número de antihipertensivos, ADOs e insulina, donde aun descendiendo el número/dosis de los respectivos fármacos, no logramos significación. Estos valores difieren a los resultados obtenidos en otras series y entre las causas que pueden justificarlo se encuentra el pequeño tamaño muestral de nuestro estudio. Respecto a los efectos adversos, principalmente son de tipo infeccioso, siendo todos ellos leves, de manejo ambulatorio y sin implicar retirada del fármaco. Solo un paciente (no hipertenso) presenta hipotensión sintomática sin evidenciar otra causa concomitante que lo justificara, por lo que prescindimos de dapagliflozina y se resolvió el cuadro.

Bibliografía

1. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38: 140-149 \DOI: 10.2337/dc14-2441
2. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012;55:1577–1596.
3. Katz PM, Leiter LA. The Role of the Kidney and SGLT2 Inhibitors in Type 2 Diabetes. *Can J Diabetes*. 2015 Dec;39 Suppl 5:S167-75.
4. Muskiet MH, van Bommel E, van Raalte DH. Antihypertensive effects of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 Nov 24.
5. Weber MA, Mansfield TA, Cain VA, Iqbal N, Parikh S, Ptaszynska A. Blood pressure and glycaemic effects of dapagliflozin versus placebo in patients with type 2 diabetes on combination antihypertensive therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 Nov 27.



X Reunión Diabetes y Obesidad

6. Mudaliar S, Polidori D, Zambrowicz B, Henry RR. Sodium-Glucose Cotransporter Inhibitors: Effects on Renal and Intestinal Glucose Transport: From Bench to Bedside. *Diabetes Care*. 2015 Dec;38(12):2344-53.
7. Pol Sanz-Serra, Juan Pedro-Botet, Juana A. Flores-Le Roux, David Benaiges, Juan J. Chillarón. Dapagliflozina: Más allá del control glucémico en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *Clin Invest Arterioscl*. 2015;27(4):205---211.
8. National Institute for Health and Care Excellence. *Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes [CG87]*. London, NICE, 2009.



CC-11 OBESIDAD Y DIABETES MELLITUS: LA CIRUGÍA NO SIEMPRE ES LA SOLUCIÓN

M. Martín Asenjo¹, J. M. Martín Guerra¹, C. Rodríguez Martín¹, D. Bóveda Ruiz¹, P. J. Mújica Addimandi¹, H. K. Silvagni Gutiérrez¹, J. J. López Gómez², E. González Sarmiento¹

¹Servicio de Medicina Interna, ²Servicio de Endocrino y nutrición. Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Resumen

La enfermedad más frecuente en los países desarrollados es la obesidad, la cual es responsable, a su vez, de muchas enfermedades que surgen como complicaciones de la misma, entre ellas la diabetes mellitus tipo 2. Su tratamiento ha de ser individualizado para cada paciente, pero debe de constar de tres pilares básicos: dieta, ejercicio y modificación de la conducta. La cirugía bariátrica surge como una alternativa a los mismos en caso de fracaso terapéutica, sin embargo sus técnicas no están exentas de riesgo ni a corto ni a largo plazo. Presentamos un caso clínico de una mujer con diabetes mellitus tipo 1 de larga evolución y obesidad, que fue intervenida quirúrgicamente hace 13 años, presentando en el momento actual complicaciones de la misma, que inducen a un mal control de su diabetes mellitus, presentando hipoglucemias de forma frecuente.

Introducción

La obesidad es una enfermedad crónica que se caracteriza por un aumento de la masa grasa perjudicial para la salud, en consecuencia, un incremento del peso corporal con respecto al que le correspondería tener a una persona por su talla, edad y sexo. Se trata la enfermedad metabólica más prevalente del mundo desarrollado. Según estimaciones realizadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) hay cerca de 1500 millones de personas con sobrepeso, de las cuales 500 millones son obesas, por lo que ha definido la obesidad como “la epidemia del siglo XXI” debido a las dimensiones adquiridas y su impacto sobre la morbimortalidad, la calidad de vida y el gasto sanitario. En España la prevalencia de la misma es alta: 29,4 % de sobrepeso y 22,9 % de obesidad, y al igual que ocurre en otros países desarrollados, la prevalencia de la obesidad es mayor en grupos socioeconómicos desfavorecidos. Para evaluación de la obesidad, los comités internacionales de expertos y las diferentes guías clínicas recomiendan el cálculo del índice de masa corporal (IMC) como el método de referencia por su fácil utilización, reproductibilidad y capacidad para reflejar la adiposidad en la mayoría de la población. Se acepta como punto de corte para la obesidad un IMC mayor o igual a 30 kg/m². La OMS recomienda utilizar, además del IMC, el perímetro de cintura. En la población española, se considera que el riesgo cardiovascular es elevado cuando dicho perímetro excede de 94 cm en varones y 80 cm en mujeres. Las complicaciones de la obesidad son múltiples. El tejido adiposo es un órgano metabólicamente activo que genera un ambiente proinflamatorio, protrombótico, aterogénico, con un aumento de la insulinorresistencia que contribuye a la aparición de numerosas patologías. Entre las diferentes complicaciones, la más frecuente es la aparición de diabetes mellitus tipo 2, así más del 60 % de los casos de diabetes son directamente causados por la excesiva ganancia de peso y hasta un 13 % de los pacientes con un IMC superior al 35 Kg/



X Reunión Diabetes y Obesidad

m². Otras de las múltiples complicaciones que presenta la obesidad son enfermedades cardiovasculares (hipertensión arterial, cardiopatía isquémica...), respiratorias (síndrome hipoventilación obesidad), musculoesqueléticas (artrosis), alteraciones digestivas (reflujo gastroesofágico), ginecológicas, oncológicas... El tratamiento de la obesidad consta en la mayoría de los pacientes de tres pilares: dietas hipocalóricas, ejercicio físico y pautas de modificación de conducta.

Los objetivos del tratamiento no solo son la disminución de la grasa corporal manteniendo grasa magra, sino también el mantenimiento de la pérdida de peso a largo plazo, previniendo ganancias del mismo. De esta forma el paciente experimenta una mejoría en la calidad de vida y una disminución del riesgo cardiovascular. Sin embargo, el tratamiento frente a la obesidad no es fácil y las recaídas por parte del paciente son constantes. Muchas veces a pesar de realizar una correcta alimentación, el descenso de peso no es el adecuado y por ello es necesario recurrir como última opción a la cirugía bariátrica. La cirugía bariátrica es un conjunto de técnicas y procedimientos quirúrgicos que buscan cambios en la fisiología para conseguir pérdidas de peso mantenidas y duraderas en el tiempo. Se trata de procedimientos técnicamente complejos, no exentos de complicaciones a largo ni a medio plazo. Al igual que ocurre con el resto de tratamientos requiere cambios en el estilo de vida. Las principales indicaciones de la cirugía bariátrica son dos:

1. IMC superiores a 40 Kg/m².
2. IMC superior a 35 Kg/m² y patología asociada (síndrome de apnea del sueño, síndrome de Pickwick, miocardiopatías, diabetes mellitus grave o problemas físicos que interfieren en su autonomía).

En ambos grupos se considera imprescindible haber recibido un tratamiento intensivo para la obesidad que ha fracasado y la valoración de un equipo multidisciplinar. Se consideran contraindicaciones absolutas entre otras, la psicosis, la drogadicción, el etilismo y la bulimia nerviosa activa. Las cirugías que se realizan buscan reducir la ingesta, o bien, reducir la capacidad de absorción, utilizándose técnicas restrictivas (gastroplastia vertical anillada o banda gástrica ajustable), malabsortivas o mixtas (bypass gástrico o derivación biliopancreática). Todos los pacientes que se someten a dicha cirugía, independientemente de cual sea la técnica precisan se un seguimiento estricto por parte de múltiples profesionales así como u a intervención nutricional estricta. Por todo lo anteriormente descrito la inclusión de pacientes y el seguimiento de los mismos deben ser personalizados.

Caso clínico

Antecedentes personales: Paciente mujer de 59 años de edad, sin alergias medicamentosas conocidas y con antecedentes personales de hipertensión arterial, hipercolesterolemia, Diabetes Mellitus tipo 1 de 25 años de evolución sin complicaciones microvasculares, hipotiroidismo primario autoinmune, artrosis generalizada y fibromialgia en seguimiento por Reumatología. Gastroplastia vertical anillada por obesidad hace 14 años. En tratamiento crónico domiciliario con ezetimiba simvastatina, tramadol, pregabalina, valsartan, levotiroxina, insulina glargina (22 unidades en desayuno y 38 unidades en cena) e insulina glulisina (4 unidades en desayuno y comida y dos unidades en cena). Motivo de consulta: Acude a consulta debido a que desde hace un mes solo



tolera dieta pastosa, con intolerancia a sólidos, refiriendo epigastralgia moderada tras la ingesta de los mismos. La paciente refiere varios episodios similares desde que se realiza gastroplastia, pero de menor duración y con resolución espontánea. Desde hace tres días, refiere vómitos ocasionales tras la ingesta. Desde el comienzo del cuadro la paciente refiere episodios de sudoración, mareo y malestar general, coincidentes con glucemias capilares menores de 70 mg/dl, que se solucionan tras la ingesta de bebidas azucaradas (zumos). En la actualidad dichos episodios han desaparecido pero la persistencia de hipoglucemias es continua. Nos muestra los siguientes perfiles glucémicos de los últimos cinco días:

Tabla glucemias capilares. Glucemias expresadas en mg/dl. (Pre: preprandrial, Post: postprandrial, De: desayuno; Co: comida, Ce: cena)

Día	Pre-De	Post-De	Pre-Co	Post-Co	Pre-Ce	Post-Ce
1	67	187	59	210	134	221
2	48	221	87	312	95	186
3	75	165	110	247	76	226
4	36	261	71	265	121	256
5	49	161	45	186	82	167

Exploración física: Paciente hemodinámicamente estable y afebril, presentando tensión arterial de 135/83 mmHg y frecuencia cardíaca de 67 lpm. Obesidad periférica. Destaca un peso de 84 kg, una talla de 1.54 y por consiguiente, un índice de masa corporal de 35 kg/m². La auscultación cardíaca es rítmica sin soplos, no objetivándose ningún hallazgo significativo en la exploración pulmonar. El abdomen es blando, depresible, y levemente doloroso a la palpación en epigastrio. Ruidos intestinales presentes, sin masas ni megalias a la palpación. En extremidades no se objetivan edemas ni signos de trombosis venosa profunda. En la analítica destaca principalmente una hemoglobina glicosilada (HbA1c) de 7.5 %, colesterol total de 157 mg/dl (HDL 59 mg/dl, LDL 99.60 mg/dl), perfil hepático y renal dentro de la normalidad y sin alteraciones en el hemograma. En el perfil tiroideo presenta T4L 1,10 mg/dl y TSH 3.28 mg/dl. Control y seguimiento: Se trata de una paciente con diabetes mellitus tipo 1, sin complicaciones microvasculares ni macrovasculares, con obesidad grado I en el momento actual. Como parte del tratamiento de la obesidad fue intervenida quirúrgicamente hace 14 años realizándose una gastroplastia (entonces presentaba un IMC de 39 kg/m²), con una pérdida inicial de peso pero que ha recuperado en la actualidad. Las complicaciones de la cirugía bariátrica a largo plazo son múltiples, sino se realiza un seguimiento y control adecuado de la misma. La paciente presenta disfagia total a sólidos, probablemente secundaria a estenosis a nivel del estómago, por lo que se deriva a Servicio de Digestivo para realización de gastroscopia. Dado que la paciente no sigue la dieta adecuada para su insulización, se objetivan hipoglucemias de forma constante, al principio sintomáticas, pero según se perpetúan dejan de serlo, lo que supone un aumento de la gravedad de las mismas, ya que la paciente no actúa frente a estas. Dado que la paciente ha



X Reunión Diabetes y Obesidad

disminuido considerablemente su dieta y la aparición de hipoglucemias se disminuye un 20% la insulina basal, pautando insulina glargina (16 unidades en desayuno y 32 unidades en cena) e insulina glulisina (4 unidades en desayuno y comida y 2 unidades en cena). Se deriva a la educadora diabética para control de su dieta y glucemias. Consulta a los 15 días: La paciente ha precisado ingreso en Servicio de Digestivo donde se le realiza gastroscopia objetivándose estenosis gástrica por lo que precisa de varias dilataciones. Refiere mejor tolerancia a sólidos y disminución del dolor abdominal a nivel de epigastrio. La paciente continúa con dieta blanda, aumentando el número de frutas y verduras por raciones, realizando cinco ingestas diarias y con controles metabólicos en desayuno, comida y cena, aportando los controles de los cuatro días previos:

Tabla glucemias capilares. Glucemias expresadas en mg/dl. (Pre: preprandial, Post: postprandial, De: desayuno; Co: comida, Ce: cena)

Día	Pre-De	Post-De	Pre-Co	Post-Co	Pre-Ce	Post-Ce
1	112	165	136	183	134	210
2	121	153	121	210	95	186
3	132	162	126	237	121	216
4	126	183	135	235	112	233

La paciente presenta glucemias basales en límites normales y ligeramente elevadas las glucemias postprandiales en comida y cena por lo que dado es necesario optimizar el tratamiento insulínico aumentando dosis de insulinas preprandiales en dichas comidas. Dado que se trata de una paciente con expectativas de vida largas y en ausencia de complicaciones macrovasculares o microvasculares en el momento actual, nos planteamos como objetivo en el tratamiento de la diabetes mellitus una HbA1c menor del 7%, pero siempre intentando evitar la aparición de hipoglucemias. La paciente precisa de un control estricto de su diabetes, debido sobre todo a los continuos cambios que sufre en la alimentación, ya que es muy probable que la estenosis vuelva a reproducirse en un futuro (complicación que aparece en el 6-20 % de los pacientes intervenidos de cirugía bariátrica). Por ello es necesario, una educación importante a cerca de su enfermedad que le permita reconocer las hipoglucemias en el momento que aparecen y actuar frente a las mismas. Dado que la cirugía bariátrica no ha sido eficaz a largo plazo nos planteamos comenzar de nuevo con un tratamiento diabéticos y un programa de actividad física.

Conclusiones

- El tratamiento de la obesidad ha de ser personalizado para cada paciente y siempre debe basarse en dieta, ejercicio y modificaciones de la conducta.
- La cirugía bariátrica solo debe realizarse en casos refractarios al tratamiento convencional. Los pacientes deben de ser valorados de forma multidisciplinar para procurar el éxito de la misma.
- Las hipoglucemias suponen la complicación más frecuente y habitual de los diabéticos, por lo que reconocer las mismas es muy útil para evitar su aparición.



- La educación diabetológica es imprescindible en los pacientes diabéticos, ya que les permite un mejor manejo de la dieta y la insulinización, así como un reconocimiento de las complicaciones (hipoglucemias).

Bibliografía

1. *Consenso FESNAD-SEEDO 2011: recomendaciones basadas en la evidencia para la prevención y el tratamiento del sobrepeso y la obesidad en adultos. Rev Esp Obes. 2011; Vol 10. Sp 1.*
2. *American Heart Association. Assessing adiposity. Circulation 2011;124:1996-2019.*
3. *Management of obesity in adults. The Journal of Family Practice 2014;63(7): S1-S32.*
4. *Fried M, Hainer V, Basdevant A, Buchwald H, Deitel M, Finer N, Willem J, et al. Interdisciplinary European Guidelines on Surgery of Severe Obesity. Obesity Facts 2008;1:52–59.*
5. *Colquitt JL, Pickett K, Loveman E, Frampton GK. Surgery for weight loss in adults, Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 8.*



X Reunión Diabetes y Obesidad

CC-12 LA VISIÓN DE INTERNISTA; ABORDAJE INTEGRAL MEDIANTE EL USO DE INHIBIDORES SELECTIVOS DEL SGLT2

C. Saval Segura¹, A. Pardo i Pelegrín¹, C. Fornós Astó², R. Salas Campos³, A. Mas Lorenzo⁴, A. Cárdenas Cárdenas⁵, A. Pelegrí Santos⁶, M. E. Batista Álvarez⁴

¹Residentes de Medicina Interna, ²Adjunta del servicio de Medicina; responsable de la Unidad de Diabetología, ³Tutora de residentes de Medicina Interna y adjunta del servicio de Medicina, ⁴Adjunto del servicio de Endocrinología, ⁵Adjunto del servicio de Medicina Interna, ⁶Jefe de servicio de Nefrología. Hospital Universitario Sagrat Cor

Resumen

Disminuir las concentraciones de glucosa circulante aumentando su eliminación a través de la excreción renal constituye un nuevo enfoque para el manejo de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) sobre el que se fundamenta el mecanismo de acción de los fármacos inhibidores selectivos del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2). A continuación presentamos dos casos clínicos; el primero trata de un paciente varón, joven, sin antecedentes de diabetes, portador de una mutación en heterocigosis del gen SLC5A2 (c.1007G>A) correspondiente a la proteína del transportador renal SGLT2, no descrita en la literatura. Clínicamente esta mutación se manifiesta únicamente con glucosuria, no causa hipoglucemias y sigue un curso benigno. A pesar de la rareza del caso, resulta de interés por compartir el mecanismo de acción con los fármacos iSGLT2. Estos fármacos glucosúricos, además de mejorar el control glucémico y reducir el peso han demostrado un efecto beneficioso sobre la hipertensión arterial, probablemente relacionado con un aumento de la natriuresis. Aunque los mecanismos implicados todavía son ampliamente desconocidos, los resultados son prometedores en cuanto al manejo global del riesgo cardiovascular, que en definitiva, es el objetivo que persigue el médico internista. Así, el segundo caso clínico muestra la mejoría del control metabólico en una paciente afecta de DM2 tras el inicio de empagliflozina. El abordaje integral de los factores de riesgo cardiovascular es fundamental en pacientes con DM2, objetivo que se puede alcanzar gracias a los fármacos iSGLT2, con buena tolerancia y bajo riesgo de hipoglucemias.

Introducción

En los últimos años se han descubierto nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento de la DM2 que han puesto de manifiesto la importancia del riñón en su fisiopatología. Éste juega un papel importante como regulador del metabolismo glucídico mediante el filtrado glomerular y la reabsorción de glucosa en los túbulos contorneados proximales. Aproximadamente, unos 180g de glucosa son filtrados al túbulo renal desde el torrente sanguíneo a través del glomérulo. La glucosa filtrada es posteriormente reabsorbida desde los túbulos a los capilares peritubulares por la acción de los cotransportadores de sodio-glucosa (SGLT). Hay dos cotransportadores fundamentales en el riñón, SGLT1 y SGLT2, que son los encargados de reabsorber la glucosa (en un 10% y un 90%, respectivamente), y devolverla a la sangre. La inhibición farmacológica selectiva de SGLT2 aumenta la excreción renal de glucosa y secundariamente disminuye sus valores plasmáticos. Así pues, los fármacos iSGLT2 disminuyen la hemoglobina



glicosilada (HbA1c) alrededor de un 0,66%, pero, además, contribuyen a mejorar otros factores de riesgo cardiovascular frecuentemente asociados a la DM2. Producen un descenso de peso debido a la pérdida calórica que supone la excreción de glucosa por la orina, la cual estimularía a su vez la lipólisis; En relación a la presión arterial, estos fármacos inducen una diuresis osmótica que favorece la reducción de las cifras tensionales. La inhibición de SGLT2 es independiente de la secreción de insulina, con lo cual, presentan bajo riesgo de hipoglucemias. Su principal efecto adverso es la infección del tracto genitourinario que se atribuye a la propia glucosuria, que favorece el crecimiento bacteriano, probablemente también favorecida por la predisposición del paciente diabético a este tipo de infecciones.

Caso clínico

CASO Nº1: Se trata de un paciente varón de 38 años, natural de Barcelona, donde reside con su mujer y su hija de seis años. Trabaja como enfermero en un centro de atención primaria. Fumador de 20 paquetes/año, sin hábito enólico ni consumo de otros tóxicos. No refiere alergias medicamentosas conocidas. Peso: 54,5Kg; Talla: 170cm; IMC: 18,8. Entre sus antecedentes familiares destaca diabetes mellitus tipo 2 en su abuela materna y un hermano con epilepsia en tratamiento desde la infancia. Como antecedentes patológicos presenta hipercolesterolemia de 5 años de evolución en tratamiento con atorvastatina 40mg/día, deshidrosis y atrofia distal de la extremidad inferior izquierda secundaria a intervención quirúrgica en 1995. Destaca glucosuria detectada en 2011 (tabla 1) por clínica de poliuria, polidipsia y polifagia iniciada en 2010 y atribuida a mutación en heterocigosis del gen SLC5A2 (c.1007G>A) correspondiente a la proteína del transportador renal SGLT2. En el estudio inicial se objetivó función renal normal, proteinograma normal, ausencia de proteinuria, sin afectación tubular distal (bicarbonato normal, potasio normal, pH urinario de 5 y citraturia normal) con capacidad de concentración urinaria normal y sin otra afectación tubular proximal a excepción de la glucosuria. Siempre ha presentado valores de HbA1c normales. Niega infecciones urinarias o candidiasis genital. Desde Octubre de 2015 presenta episodios compatibles con hipoglucemia sintomática postprandial, (consistentes en clínica de inestabilidad cefálica, sudoración y visión borrosa) que mejoran tras la ingesta de glucosa. Por este motivo se realizó test de ayuno prolongado que no objetivó hipoglucemia bioquímica ni clínica; ante la ausencia de otra causa identificable de hipoglucemia, se ha relacionado con la ingesta de hidratos de absorción rápida asociado a la glucosuria. El paciente presenta buen control clínico con dieta fraccionada en seis comidas al día, evitando hidratos de carbono de absorción rápida y asociando grasa y proteína para retrasar la absorción de glucosa. Los valores analíticos se muestran en la tabla 2. En este paciente se ha identificado una mutación en heterocigosis (c.1007G>A), cuya patogenia es desconocida. Se amplificaron y secuenciaron los exones del gen SLC5A2, que corresponde al transportador renal de la glucosa dependiente de sodio (SGLT). Las mutaciones en este gen causan glucosuria sin diabetes. Se encontró un cambio por secuenciación no descrito previamente en la literatura o bases de datos de mutaciones, en heterocigosis y que corresponde a c.1007G>A a nivel genómico o Arg336His a nivel proteico. La existencia de este cambio se comprobó con un análisis de restricción con la enzima Fnu4H1. El origen y el desarrollo de este cambio se desconocen, pero si fuera la causa de la glucosuria renal, sería consistente



X Reunión Diabetes y Obesidad

con el hecho de que las mutaciones en heterocigosis producen glucosurias más leves, como la que se ha detectado en este caso.

Tabla 1

TIRA REACTIVA ORINA		BIOQUÍMICA EN ORINA	
Glucosa (mg/dL)	200	Osmolaridad (mOsm/Kg)	673
Bilirrubina	NEGATIVO	Creatinina (mg/dL)	141
Acetoacetato	NEGATIVO	Urea (mg/dL)	1925
Densidad	1035	Urea/creatinina (mg/mg)	13,7
Hemoglobina	NEGATIVO	Calcio/Creatinina (mg/mg)	0,1
pH	5,5	Fosfato/creatinina (mg/mg)	0,56
Proteínas	NEGATIVO	Magnesio/creatinina (mg/mg)	0,04
Nitritos	NEGATIVO	Sodio/creatinina (mmol/mmol)	6,6
		Potasio/creatinina (mmol/mmol)	3,8
		Excreción potasio en 24h (mmol/24h)	100,5
		Glucosa (mg/dL)	260
		Excreción de glucosa en 24h (mg/24h)	4225
		Excreción de citrato en 24h (mg/24h)	524



Tabla 2

	dic-10	mar-15
Colesterol total (mg/dL)	288	202
LDL (mg/dL)	194	103
HDL (mg/dL)		71
Triglicéridos (mg/dL)	259	141
Glucosa (mg/dL)	98	85
HbA1c (%)	5,4	5,7
Urea (mg/dL)	32	32
Creatinina (mg/dL)	0,79	0,68
Sodio (mmol/L)	140	138
Potasio (mmol/L)	4,01	4,1
Insulina (mUI/L)	6,4	7,6
Péptido C (ng/mL)		1,8
GH (mcg/L)		1,26
IGF1 (ng/mL)		209
ACTH (pg/mL)		15
Cortisol (mcg/dL)		16,8
Prolactina (ng/mL)		12
FSH (UI/L)		1,75
TSH (mcUI/mL)		2,84

CASO N°2: Se trata de una mujer de 69 años, natural de Barcelona, exfumadora desde 1992, sin otros hábitos tóxicos, alérgica al ácido acetilsalicílico y pirazonas, profesora jubilada, sin antecedentes familiares de interés, con los siguientes antecedentes patológicos: 1. Diabetes mellitus tipo 2 diagnosticada en el año 2000, con mal control metabólico (desde 2005 presenta HbA1c 8-11%) en tratamiento con insulina mixta (lispro25% - NPH75%) 32-0-0, Insulina NPL 0-0-16 y metformina 850mg cada 8h. Sin complicaciones micro ni macrovasculares, y con glitrado glomerular estimado >60mL/min/1.73 m². 2. Hipertensión arterial de 10 años de evolución en tratamiento con losartán 50mg diario. 3. Dislipemia de 7 años de evolución en tratamiento con simvastatina 20mg diario. 4. Fibrilación auricular crónica de reciente diagnóstico, anticoagulada con acenocumarol. 5. Neoplasia de mama derecha tratada con tumorectomía, radioterapia y quimioterapia adyuvante en 1999; Recibió durante 5 años tratamiento hormonal con inhibidores de la aromatasa. Libre de enfermedad. Peso actual 93Kg; Talla 167cm; IMC 33. Consulta con servicio de Endocrinología en Mayo de 2015 por mal control tanto de la glucemia como de la tensión arterial y ganancia de peso en los últimos años (obesidad grado 1). Aporta analítica sanguínea (tabla 3). Además de mejorar el control glucémico,



X Reunión Diabetes y Obesidad

se planteó como objetivo primario la pérdida de peso y el control de la HTA, por lo que se inició tratamiento con empagliflozina 10mg/día y se redujeron las dosis de insulina (lispro25%-NPH75% 24-0-0 y NPL 0-0-12). En el control sucesivo a las 2 semanas, la paciente había tolerado bien el fármaco, y presentaba cifras de glucemia basal y preprandial óptimas (Basal 120mg/dL; preComida 120mg/dL; preCena 140mg/dL) con TA 145/89mmHg. Se realizó una nueva visita 6 meses después, objetivándose pérdida de 2,5Kg de peso, mejoría del control metabólico con reducción de la HbA1c de 0,5%, un perfil lipídico correcto (tabla 4) y tensión arterial de 142/85mmHg.

Tabla 3

	may-15
Colesterol total (mg/dL)	195
LDL (mg/dL)	100
HDL (mg/dL)	56
Triglicéridos (mg/dL)	135
Glucosa (mg/dL)	150
HbA1c (%)	7,9
Urea (mg/dL)	35
Creatinina (mg/dL)	1,02
Sodio	137
Potasio	5,4

Tabla 4

	may-15	nov-15
Colesterol total (mg/dL)	195	180
LDL (mg/dL)	100	102
HDL (mg/dL)	56	62
Triglicéridos (mg/dL)	135	143
Glucosa (mg/dL)	150	120
HbA1c (%)	7,9	7,4
Urea (mg/dL)	35	37
Creatinina (mg/dL)	1,02	1,1
Sodio	137	140
Potasio	5,4	4,9



Conclusiones

En el primer caso, se presenta un paciente afectado de glucosuria renal por mutación *de novo* del SGLT2. Este defecto genético constituye un mecanismo excepcional de autorregulación glucémica en individuos sanos, que se asemeja al efecto producido por los fármacos inhibidores selectivos del SGLT2. El efecto glucosúrico que se consigue al inhibir el cotransportador de sodio-glucosa (SGLT2) mediante las gliflozinas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 mejora el control metabólico tal y como se refleja en el segundo caso. La intensa glucosuria que provocan, en relación a los niveles de glucemia plasmática, acompañado de un incremento de la natriuresis, permite notables mejoras del control metabólico y presión arterial. Por otro lado, la glucosuria supone una pérdida calórica que aporta beneficios adicionales en la reducción ponderal. Por tanto, los iSGLT2 han demostrado eficacia y seguridad, asociados a otros hipoglucemiantes o en combinación con insulina. La DM2 es una enfermedad de alto riesgo cardiovascular. Además de hiperglucemia, muchos pacientes tienen obesidad, hipertensión arterial, dislipemia y otros factores de riesgo de arteriosclerosis, asociados a hiperinsulinemia. La enfermedad cardiovascular es la causa más frecuente de muerte en estos pacientes, de ahí la importancia del estudio EMPA-REG, estudio sobre seguridad cardiovascular en pacientes con DM2 en tratamiento con empagliflozina, en el que el uso de este fármaco frente a placebo ha demostrado reducciones del riesgo de muerte por causa de ahí la importancia de los excelentes resultados obtenidos en el estudio EMPA-REG sobre seguridad cardiovascular a largo plazo en pacientes con DM2 y alto riesgo de eventos cardiovasculares. Este estudio, evaluaba los efectos del tratamiento con empagliflozina como terapia adyuvante al tratamiento de referencia frente a placebo añadido al tratamiento de referencia. Demostró reducción del riesgo de muerte por causa cardiovascular, de la mortalidad total y de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. Los autores concluyen que los mecanismos de estos efectos beneficiosos son especulativos y que posiblemente podrían estar relacionados con cambios en la rigidez arterial, función cardíaca y demanda de aporte de oxígeno, así como por su efecto nefroprotector (reducción de albuminuria, reducción de los niveles de ácido úrico), y mejor control de la hiperglucemia, del peso, perfil lipídico y presión arterial.

Bibliografía

1. Cefalu WT, Riddle MC. SGLT2 inhibitors: the latest "new kids on the block". *Diabetes Care*. 2015;38:352-4
2. Gallo LA, Wright EM, Vallon V. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: basic physiology and consequences. *Diab Vasc Dis Res*. 2015;12:78-89.
3. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johanse OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Sep 18
4. Velez-Escalante AM, Vives-Toledo R. Glucosuria renal familiar y diabetes: un mecanismo excepcional de autorregulación glucémica. *Med Gen y Fam*. 2015; 4(2):59-61
5. Lee YW. Clinical and genetic analysis in a patient with primary renal glucosuria: Identification of a novel mutation in the SLC5A2 gene. *Exp Ther Med*. 2013 Dec;6(6):1532-1534. *Epub* 2013 Oct 4



X Reunión Diabetes y Obesidad

6. Mauricio D. *Inhibidores SGLT-2: de la corteza del manzano y la glucosuria familiar al tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Med Clin (Barc).* 2013;141(Supl 2):31-35
7. Galindo-Campos M, Carrillo-Ocampo L, Cortázar-Benítez F, Aisa-Álvarez A, Rodríguez-Weber F, Díaz-Greene E. *Inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2(SGLT2) en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus: el control glucémico a través de la glucosuria. Med Int Mex* 2013;29:399-403
8. Pérez-López G, González-Albarrán O, Cano-Megías M. *Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2): de la glucosuria renal familiar al tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Nefrología* 2010;30(6):618-25



CC-13 LA IMPORTANCIA DE MONITORIZAR LA GLUCEMIA EN EL TRATAMIENTO CON CORTICOIDES

J. M. Martín Guerra¹, M. Martín Asenjo¹, S. Soldarini², C. Iglesias Pérez², I. Usategui Martín¹, C. Rodríguez Martín¹, P. L. Álvarez Álvarez¹, E. González Sarmiento¹

¹Servicio de Medicina Interna, ²Servicio de Neumología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Resumen

La diabetes mellitus se está convirtiendo en una epidemia mundial, relacionada con el rápido aumento del sobrepeso, la obesidad y la inactividad física. Sin embargo dentro del espectro de esta enfermedad, hay situaciones que no se les presta toda la atención necesaria. Un ejemplo es la diabetes inducida por corticoides. En la actualidad no disponemos de evidencia científica sobre las consecuencias de la hiperglucemia inducida por glucocorticoides y tampoco estudios clínicos sobre los efectos de la prevención de la misma. A pesar de ello, la hiperglucemia inducida por los glucocorticoides constituye un problema importante en la práctica clínica por diversos motivos, como son los posibles efectos deletéreos de la hiperglucemia sobre el pronóstico de la enfermedad para la que se han indicado y el aumento de riesgo de infección que supone la hiperglucemia mantenida. Con este caso clínico pretendemos resaltar la importancia de pensar en la diabetes corticoidea, de manera especial en pacientes de edad avanzada, obesidad y en tratamiento con glucocorticoides. Para ello sería necesario adecuar los controles de glucemia a la fisiopatología de esta entidad.

Introducción

Muchos de los pacientes ingresados en los Servicios de Medicina Interna tienen como parte de su tratamiento glucocorticoides. Según Third National Healthand Nutritional Examination Survey (NHANES-III), la prevalencia del uso de glucocorticoides en la población mayor de 60 años es del 1,7%, la duración media del tratamiento de 45 meses y en el 80% el tratamiento se prolongó más de 1 mes¹. Los efectos secundarios de estos fármacos son numerosos e importantes. Uno de los más importantes es la hiperglucemia, afectando prácticamente a la totalidad de pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus previo a la terapia con glucocorticoides, empeorando el control de la glucemia o precipitando la aparición de Diabetes Esteroidea en pacientes no diagnosticados. Existen muchos estudios que demuestran que la hiperglucemia en el hospital se asocia con resultados desfavorables a corto y medio plazo y que su control adecuado produce una reducción de la mortalidad, menor frecuencia de infección, reducción de la estancia media y del coste de hospitalización 4. La Diabetes Esteroidea es una entidad infravalorada, prueba de ello es la escasa bibliografía disponible acerca de su diagnóstico y tratamiento. Entendemos por Diabetes Esteroidea, aquella que aparece tras la administración de esteroides en pacientes no diagnosticados previamente de diabetes. Los mecanismo fisiopatológicos son varios, sin embargo, los que tienen mayor importancia en la génesis de esta entidad son posiblemente la inducción de una insulinoresistencia en los tejidos periféricos y la inhibición de la secreción de insulina. Ambos efectos son dosis-dependientes, es decir, a más dosis de glucocorticoide más



X Reunión Diabetes y Obesidad

resistencia a la insulina y mayor inhibición de la secreción de la misma. El efecto hiperglucemiante es poco predecible, ya que este depende de factores no controlables como la respuesta individual de cada paciente y otros ligados al propio tratamiento: dosis diaria, pauta administrada, vía de administración y tipo de corticoide². Distintos artículos consideran que debe existir una predisposición previa⁵, considerándose diversos factores predictivos: antecedentes familiares de diabetes, predisposición genética, sexo masculino, mayor edad e índice de masa corporal (IMC), dosis de esteroides y grado de tolerancia previa a la glucosa. La incapacidad de secreción de insulina para compensar la reducción de la sensibilidad a esta justifica la hiperglucemia desencadenada por los glucocorticoides en la práctica totalidad de pacientes con diabetes tipo 2 y el desarrollo de diabetes esteroidea en los pacientes sin diabetes previa³. El patrón de hiperglucemia refleja la reducción del consumo de glucosa en el tejido muscular y adiposo inducido por los glucocorticoides y el escaso efecto sobre la glucogénesis, y varía según el glucocorticoide y la pauta administrada. Los glucocorticoides de acción intermedia (fludocortisona, prednisona, prednisolona, deflazacort, triamcinolona o metilprednisona) administrados en una sola dosis matutina, causan una hiperglucemia muy marcada, especialmente después de la comida, lo que determina hiperglucemias por la tarde y por la noche, mientras que la finalización del efecto hiperglucemiante durante el ayuno nocturno se refleja en la ausencia o mínima elevación de la glucemia basal. Esto nos lleva de la mano para entender el perfil de hiperglucemias.

- predominio de la hiperglucemia postprandial sobre preprandial
- predominio de la hiperglucemia vespertina sobre la matutina
- mínima elevación de la glucemia basal
- es rara la cetosis a pesar de la franca hiperglucemia con la que cursan.

Por ello, la hiperglucemia por corticoides puede pasar inadvertida si solo realizamos controles de glucemias en ayunas, debiéndose determinar también previamente a comida y cena. El conocimiento de este patrón de hiperglucemia es esencial para seleccionar medidas terapéuticas con efecto hipoglucemiante preferentemente por la tarde, para prevenir la hiperglucemia vespertina, y escaso o nulo en la madrugada, para evitar la hipoglucemia nocturna. Este patrón hiperglucemiante queda atenuado cuando los glucocorticoides de acción intermedia se administran en 2 o más dosis, o cuando los glucocorticoides son de acción prolongada.

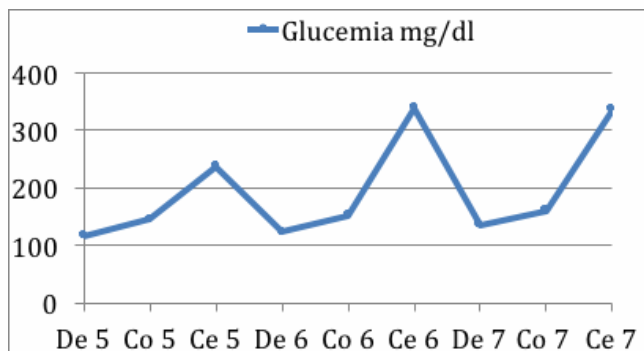
Caso clínico

Paciente de 83 años independiente para las actividades básicas de la vida diaria, con antecedentes personales de hipertensión arterial, síndrome de apnea hipopnea del sueño en tratamiento con ventilación no invasiva, cardiopatía hipertensiva, fibrilación auricular paroxística y asma grave. Acude a urgencias por aumento de su disnea habitual hasta hacerse de mínimos esfuerzos, asociada a tos con expectoración, ortopnea y edemas en miembros inferiores hasta rodillas. Durante la exploración física previa al ingreso, la paciente estaba hemodinámicamente estable, afebril y saturando al 96% con O₂ en gafas a 3 litros por minuto. Destacaba un peso de 74kg, talla 1,50 m y un IMC 33,3. En la auscultación cardiaca, se apreciaban ruidos cardiacos rítmicos con un soplo sistólico en foco aórtico de intensidad II/IV no irradiado, que ya era conocido. A la auscultación pulmonar, se percibían crepitantes húmedos bibasales. En



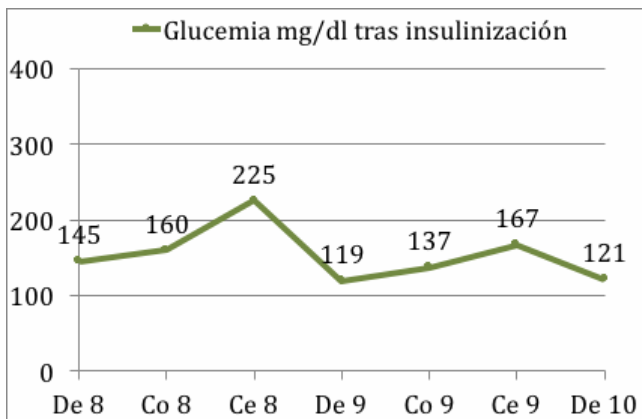
las extremidades inferiores presentaba edemas con fovea hasta rodilla, sin signos de trombosis venosa profunda. En cuanto a la exploraciones complementarias, destaca una anemia normocítica normocrómica (hemoglobina 10,7 g/dl), creatinina de 0,75 mg/dl, glucosa de 160 mg/dl, iones normales y proteína c reactiva de 73 mg/l. Presentaba un sistemático de orina patológico, con nitritos y flora bacteriana abundante. En la gasometría arterial destacaba una insuficiencia respiratorio tipo 1 acompañado de una alcalosis metabólica, electrocardiograma con ritmo de marcapasos sin alteraciones de la repolarización y radiografía de tórax posteroanterior y lateral con cardiomegalia, edema intersticial, hilios congestivos y pinzamientos de ambos senos costodiafragmáticos, sin objetivarse condensaciones neumónicas. Se ingresó a la paciente con el diagnóstico de Insuficiencia cardiaca descompensada en el contexto de una infección respiratoria, instaurándose tratamiento diurético (furosemida 20mg c/8h), oxigenoterapia a 2 lpm y antibiótico (levofloxacin 500mg c/12h). Durante su estancia, la paciente evoluciona favorablemente con el tratamiento diurético, se observó en las sucesivas analíticas de control glucemias en ayunas en torno a 115mg/dl y HbA1c de 6.1, diagnosticando a la paciente de pre-diabetes (glucemias alteradas en ayunas). Tras 4 días de ingreso, la paciente refiere aumento de su disnea y auto-escucha de ruidos respiratorios. En la exploración física, se objetiva crepitantes acompañados de sibilantes espiratorios y saturaciones de O₂ en torno al 85% con oxigenoterapia a 2 lpm. Ante esta situación clínica, se decide comenzar con tratamiento corticoideo con metilprednisolona 60 mg a las 8.00h, bromuro de ipatropio 500cc y salbutamol 0.5cc c/8h. Dada la terapéutica instaurada, se ordena control glucémico cada 8h, con el siguiente perfil glucémico.

	Basal	Pre-comida	Pre-Cena
Día 5	116 mg/dl	145 mg/dl	238 mg/dl
Día 6	123 mg/dl	152 mg/dl	339 mg/dl
Día 7	136 mg/dl	160 mg/dl	337 mg/dl



X Reunión Diabetes y Obesidad

Ante este perfil glucémico se diagnostica a la paciente de Diabetes Corticoidea, iniciándose tratamiento insulínico. Dado que la paciente presentaba glucemias precena mayores a 200 y que estaba en tratamiento con un glucocorticoide de acción intermedia a dosis única por la mañana, nos decidimos por tratamiento con NPH predesayuno. Nuestra paciente tenía pautado 60 mg/día de glucocorticoide y un peso de 74kg, siendo la dosis de insulina requerida alrededor de 29 U/día. Tras la instauración del tratamiento insulínico, se observan las siguientes glucemias. Al décimo día de su ingreso, la paciente tuvo una buena evolución clínica y se consideró resuelto el motivo por el que ingresó. Por ello, se decide el alta hospitalaria de la paciente con una pauta descendente de metilprednisona e insulina NPH. En la primera semana después del alta, continuaría con 40 mg/día de metilprednisona y 29 U/día de NPH predesayuno, en la siguiente semana continuaría con 30 mg/día y 22 U/día de NPH predesayuno, siguiéndose de 20 mg/dl y 15 U/día y para finalizar 10 mg/día de metilprednisona y 8 U/día de NPH.



Se le citó en consulta externa para valorar la necesidad de instaurar tratamiento antidiabético, en caso de persistir diabetes mellitus.

Conclusiones

Debemos pensar en esta entidad cuando instauramos tratamiento con glucocorticoides, con especial atención en aquellos pacientes con las siguientes características: antecedentes familiares de diabetes, predisposición genética, sexo masculino, mayor edad e índice de masa corporal (IMC). El diagnóstico de Diabetes Corticoidea, como para la Diabetes de otras etiologías se establece según los criterios establecidos por los comités de expertos (glucemia mayor de 126 mg/dl, glucemia en cualquier momento mayor o igual a 200 mg/dl, la HbA1c mayor de 6,5 % o glucemia a las 2h de sobrecarga oral de glucosa mayor de 200 mg/dl). Según la fisiopatología y el patrón de hiperglucemia de los glucocorticoides, la glucemia que mayor sensibilidad ofrece es la presencia de glucemias mayores de 200 mg/dl, especialmente la postprandial de la comida.



Se debe plantear tratamiento hipoglucemiante cuando la glucemia postprandial es mayor a 200 mg/dl o la preprandial es mayor a 140 mg/dl. El hipoglucemiante deseado será la insulina NPH, en especial cuando el glucocorticoide sea de acción intermedia. Los pacientes diagnosticados de diabetes previa al tratamiento corticoideo y éste se mantenga en el momento del alta, deberán monitorizar su perfil glucémico y programar revisiones cercanas para ajustar el tratamiento y evitar hipoglucemias. Con posterioridad se puede reconsiderar si precisan seguir con tratamiento insulínico o bien pueden volver a terapia oral, si ese era su tratamiento previo. Los pacientes que no eran diabéticos, una vez suspendidos los corticoides requieren una prueba diagnóstica posterior, cuando el paciente se encuentre metabólicamente estable. En caso de ser normal dicha prueba, el hecho de haber presentado la hiperglucemia comporta mayor riesgo de padecer diabetes en un futuro.

Bibliografía

1. Choi HK, Seeger JD. *Glucocorticoid use and serum lipid levels in US adults: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arthritis Rheum.* 2005;15:528–35.
2. Ignasi Saigó Ullastre y Antonio Pérez Pérez. *Hiperglucemia inducida por glucocorticoides. Semin Fund Esp Reumatol.* 2011;12(3):83–9
3. León de Zayas.B, Campos Alborg.V (2012) *Tratamiento de hiperglucemia inducido por corticoides. En Merino Torres J.F (coord), Manual de atención al paciente diabético hospitalizado (pp 99-107). Madrid.*
4. D. Sáenz-Abad, J.A. Gimeno-Orna, J.I. Pérez-Calvo. *Importancia pronóstica de la variabilidad glucémica sobre la mortalidad intrahospitalaria en pacientes ingresados en Medicina Interna. Rev Clin Esp.* 2015;215:479-85
5. Arner P, Gunnarsson R, Blomdahl S, Groth CG. *Some characteristics of steroid diabetes: a study in renal-transplant recipients receiving high-dose corticosteroid therapy. Diabetes Care.* 1983;6:23-5



X Reunión Diabetes y Obesidad

CC-15 PACIENTE CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 OBESA DE DIFÍCIL CONTROL

M. Martín Romero, N. Ortega López, M. Navarro Rodríguez, M. Molina Cifuentes, J. Galián Ramírez, A. Castillo Navarro, L. Guirado Torrecillas, M. Cotugno
Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia

Resumen

Paciente diabética tipo 2 diagnosticada en 2006, con obesidad clase III, hipertensión y dislipemia. Tras años de tratamiento con antidiabéticos orales y controles insuficientes se planteó iniciar insulino terapia pero lo rechaza sistemáticamente. La aparición en los últimos años de nuevas terapias, con un efecto importante sobre el peso, permitió una novedosa asociación capaz de conseguir los niveles de HbA1c < 7% deseados sin aparición de efectos adversos reseñables.

Introducción

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) es una de las enfermedades con mayor incidencia y prevalencia en la actualidad, y está íntimamente ligada a la obesidad. Hoy día alrededor del 50% de los pacientes con DM2 son obesos, proporción que en los próximos años aumentará preocupantemente según las últimas previsiones. Aunque las medidas sobre modificación de estilo de vida (dieta y ejercicio) constituyen la primera línea de tratamiento, con frecuencia son insuficientes y es necesario añadir una intervención terapéutica farmacológica. Este caso clínico pretende ilustrar la existencia en el momento actual de un arsenal terapéutico capaz de actuar de forma simultánea en las dos esferas: permitiendo un mejor control de las glucemias así como una reducción del peso de los pacientes.

Caso clínico

Mujer de 66 años, sin alergias medicamentosas conocidas, seguida en la Unidad de Riesgo Cardiovascular. Diagnosticada de hipertensión arterial refractaria en 1990, precisando 4 fármacos para su control. Presenta miocardiopatía hipertensiva y microalbuminuria. Asocia dislipemia de larga evolución en tratamiento con estatinas y obesidad grado III. En el año 2006 es diagnosticada de diabetes mellitas tipo 2 (DM2), iniciándose tratamiento con dieta y fármacos orales. Otros antecedentes personales de interés son una gonartrosis bilateral que le dificulta la movilización y un ingreso por hemorragia digestiva alta secundaria a ulcus duodenal que requirió transfusión de 2 concentrados de hematies. Está intervenida quirúrgicamente de safenectomía bilateral y meniscectomía de rodilla derecha. En el momento del diagnóstico de su diabetes presentaba una HbA1 de 9,2% así como un peso de 112 kg, lo que asociado a su estatura (1,55 m) constituye una obesidad clase III o mórbida (IMC 47). Hay que recordar que esta paciente tiene muy limitada la posibilidad de realizar ejercicio físico debido a su importante gonartrosis bilateral, por lo que es remitida a la Unidad de Nutrición para pautar dieta y se inicia tratamiento farmacológico con Metformina 850mg/12h. A las 6 semanas refiere episodios muy frecuentes de diarrea y de malestar abdominal, obligando a la suspensión de dicho fármaco por intolerancia. Se inicia entonces tratamiento combinado con Glimepirida 2mg/día y Pioglitazona 30mg/día,



siendo seguida periódicamente en consultas externas durante los años siguientes. En el año 2008 su HbA1c era de 8,1% y en 2010 de 8,3%, encontrándose en todo momento lejos de alcanzar el objetivo control de una HbA1c inferior a 7%. Durante los primeros 4 años desde el diagnóstico de su DM su peso osciló entre los 110 y los 120 kg, a pesar de intentar varias dietas prescritas por la Unidad de Nutrición. La actividad física era nula en todo momento por sus problemas de rodilla. En el año 2010 se añade al tratamiento Linagliptina 5mg/día y se le insiste en las medidas dietéticas y la necesidad de ejercicio físico. En el año 2012 la paciente aún mantenía cifras de HbA1c de 8,1% y por primera vez se le sugiere la necesidad de iniciar insulinización, a lo que se niega. En los siguientes años mantiene niveles de HbA1c similares. El peso apenas varía y nunca baja de 110 kilos, continuando sin realizar ninguna actividad física. Al inicio de 2015 su peso era de 116 kilos y la HbA1c de 8.3%. Se insiste en la insulinización pero se niega nuevamente. Se le plantea entonces iniciar una terapia por vía subcutánea con Exenatida, de administración semanal, a lo que accede, suspendiéndose linagliptina. Apenas unas semanas después de su inicio acude a las consultas refiriendo una reacción cutánea eritematosa y muy pruriginosa localizada de forma específica en región abdominal, alrededor de las zonas de pinchado. No refería molestias intestinales serias y había perdido algo de peso (3 kilos en poco más de un mes). Esta pérdida inicial de peso permitió que accediera a iniciar un tratamiento subcutáneo diario, en esta ocasión con Liraglutida, que toleró sin problemas. La paciente es revisada en consulta a los 6 meses, observándose una importante mejoría en el control de la diabetes y en el peso. La HbA1c desciende 1 punto porcentual (de 8'3 a 7'3%) y la pérdida de peso se establece en 8 kilos (114 al inicio, 106 en consulta). A pesar de la mejoría analítica significativa, se sigue sin alcanzar el objetivo de control planteado (HbA1c inferior al 7%). La ausencia de tratamiento concomitante con diuréticos de asa, síntomas de depleción de volumen y ausencia de antecedentes de infecciones del tracto urinario, llevan a que se decida asociar un inhibidor de los receptores SGLT-2, Canagliflozina 100 mg, y esperar evolución. En noviembre de 2015, a los 6 meses del inicio de Canagliflozina, la paciente acude a consulta presentando por primera vez desde su diagnóstico una HbA1c inferior a 7% (6,9%, lo que supone una reducción de 0,4% con respecto a la visita de junio de 2015) y un peso de 100 kg (disminución de otros 6 kg de peso). En este periodo no se produjo ningún efecto secundario reseñable, tales como infecciones, hipoglucemias ni ortostatismo. Por primera vez podemos hablar de un adecuado de control de la enfermedad, ligado muy directamente a la significativa pérdida de peso. En el momento actual la paciente continúa en seguimiento en la Unidad de Riesgo Cardiovascular. Se mantiene el tratamiento antidiabético con pioglitazona, glimepirida, liraglutida y canagliflozina sin efectos adversos reseñables. Mantiene niveles de colesterol y cifras tensionales adecuadamente controladas con estatinas y antihipertensivos. El peso se ha estabilizado en torno a 100 kilos y continúa sin realizar ninguna actividad física.

X Reunión Diabetes y Obesidad



Conclusiones

Más del 80% de los pacientes con DM tipo 2 padecen obesidad o sobrepeso. El control del peso constituye una parte fundamental en el manejo de la DM2, aunque es conocida la dificultad para lograr que los pacientes pierdan peso, debido en parte a la imposibilidad de realizar una actividad física adecuada por su patología concomitante. La aparición en los últimos años de tratamientos para la diabetes con importante efecto sobre el control del peso supone una atractiva y eficaz opción terapéutica en este tipo de pacientes. En el caso clínico presentado se objetiva de manera clara el efecto sinérgico de dos de estos tratamientos (un análogo de la GLP-1 y un inhibidor de los receptores SGLT-2) en cuanto al control del peso, y la consecuente mejoría en los niveles glucémicos, medidos a través de la HbA1c. Consideramos que en el momento actual se dispone de un amplio abanico terapéutico que permite optimizar el tratamiento de la DM2 sin asociar ganancia de peso, cuestión fundamental en los pacientes diabéticos obesos.

Bibliografía

1. Sorriquer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Diabet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55:88-93.
2. Estándares para la atención médica de la diabetes. American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 2014; 37 (Supl. 1): S14-S79
3. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al.; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35:1364– 1379.



4. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med* 2011;154:602–613.
5. Ampudia-Blasco FJ, Jodar E. ¿Por qué plantear el tratamiento con liraglutida en los pacientes con diabetes tipo2? *Endocrinol Nutr.* 2013; 60 (Supl.2): 8-14
6. De Fronzo RA. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2009;58:773-95.
7. DeFronzo RA, Abdul-Ghani M. Inhibition of renal glucose reabsorption: a novel strategy for achieving glucose control in type 2 diabetes mellitus. *Endocrine Practice.* *Endocr Pract* 2008 Sep;14(6):782-90.



X Reunión Diabetes y Obesidad

CC-18 EXPERIENCIA CON DAPAGLIFLOZINA EN DIABÉTICOS TIPO 1/LADA ETIQUETADOS INICIALMENTE COMO DIABÉTICOS TIPO 2

Seleccionado para su exposición en la X Reunión de Diabetes y Obesidad

J. M. Arrabal Díaz, D. León Jiménez, C. Magro Fernández,
S. De la Rosa Riestra, J. Fernández Soto, M. Sáenz de Tejada López,
E. N. Gutiérrez Cortizo, M. Sidahi Serrano.

Unidad Gestión Clínica Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario Huelva. Hospital Infanta Elena

Resumen

Presentamos tres pacientes con sobrepeso, mal control metabólico y/o mucha variabilidad glucémica diagnosticados de diabetes mellitus (DM) tipo 1. Dos de ellos estaban diagnosticados previamente de DM tipo 2, aunque posteriormente, dadas las características de los mismos, se consiguieron diagnosticar como DM tipo LADA (Latent Autoimmune Diabetes Adult) gracias a la positividad del anticuerpo antiGAD (anticuerpo anti glutamato decarboxilasa). Se decidió añadir dapagliflozina a su tratamiento habitual. Se siguieron en la consulta de Medicina Interna a los 6 y 12 meses. De esta pequeña serie destacamos que hay pacientes con diagnóstico erróneo de DM tipo 2 y el uso "off label" de dapagliflozina en pacientes DM tipo 1 sin presentar complicaciones y que permite mejorar tanto los perfiles metabólicos como la variabilidad.

Introducción/ Objetivo

La DM engloba un conjunto de enfermedades metabólicas de diversa etiología caracterizadas principalmente por la presencia de niveles elevados de glucosa. En la práctica clínica, en ocasiones, el diagnóstico diferencial entre los distintos tipos de diabetes en pacientes de 25 a 45 años no es sencillo. La DM más prevalente es la tipo 2 que supone más del 90% del total de casos, seguida de la diabetes tipo 1 que representa del 5 al 10% (1). Además, encontramos un grupo menos prevalente, entre las que destacan los diabéticos tipo LADA y los diabéticos tipo Mody (Maturity Onset Diabetes of the Young). Para el control de la DM existe un variado arsenal terapéutico entre los que se encuentra dapagliflozina. Dapagliflozina ha sido el primer inhibidor selectivo del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT-2) aprobado por la Agencia Europea del Medicamento para el tratamiento de la DM tipo 2. Actúa bloqueando la reabsorción renal de glucosa a través de un mecanismo de acción independiente de la insulina, produciendo un aumento de excreción renal de la glucosa, y por tanto una reducción de sus valores plasmáticos, ocasionando la eliminación de unos 60-80 gramos de glucosa al día a través de la orina. De este modo, asocia unos efectos beneficiosos, como son la reducción del peso moderada, del ácido úrico y de la presión arterial (2).

Caso clínico

Presentamos una serie de casos de 3 pacientes seguidos en la consulta de medicina interna durante un año. Se trata de pacientes diabéticos tipo 1 mal controlados en tratamiento con pauta bolo-basal a los que añadimos dapagliflozina a dosis de 10 mg/día. Realizamos un estudio observacional descriptivo prospectivo. Inicialmente se recogieron datos epidemiológicos: edad, sexo y años de evolución de la DM, mostrados en la Tabla 1. Analizamos las variables siguientes basalmente, a los 6 y a los 12 meses:



Índice de masa corporal (IMC), Hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}), dosis de insulina rápida e insulina lenta promedios y la variabilidad glucémica.

Tabla 1: Datos epidemiológicos.

	Caso A	Caso B	Caso C
Sexo	Mujer	Hombre	Hombre
Edad	43	26	35
Años de evolución de DM	4	21	14

Resultados y Conclusiones

Los resultados de las variables que analizamos fueron los siguientes: Del total de pacientes de nuestra serie dos eran hombres y una mujer, con una edad media de diagnóstico de diabetes de 34,7 años (rango 26 - 43). En cuanto a los años de evolución de DM, la media era de 13 años (rango 4-21). La media de las HbA_{1c} fue basalmente 8,83 %, a los 6 meses 7.47 % y a los 12 meses 7,73 %. El peso medio fue basalmente de 81 kg, a los 6 meses 78,7 kg y a los 12 meses 78,8 kg. El promedio del IMC basal fue de 27,8 kgr/m², a los 6 meses IMC= 27,09 kgr/m² y a los 12 meses IMC= 27,08 kgr/m². La dosis media de insulina lenta basal fue 53,3 UI, a los 6 meses de 30,6 UI y a los 12 meses de 30,3 UI. Las dosis de insulina rápida al inicio de la serie eran de 22,6 UI, a los 6 meses de 18,6 UI y a los 12 meses de 25,3 UI. En las Tablas 2, 3 y 4 se recogen las variaciones individuales de cada caso.

Tabla 2: Resultados de las variables analizadas del caso A

Caso A	Basal	6 meses	12 meses
HbA_{1c} (%)	8,5	8	8
Dosis I. rápida (UI)	32	24	44
Dosis de I. lenta (detemir) (UI)	76	44	47
IMC (kgr/m²)	29,75	28,77	29,64
Peso (kgr)	88	85,1	87,7

Tabla 3: Resultados de las variables analizadas del caso B

Caso B	Basal	6 meses	12 meses
HbA_{1c} (%)	8,6	6,4	7.4
Dosis I. rápida (UI)	14	14	14
Dosis de I. lenta (glargina) (UI)	36	24	20
IMC (kgr/m²)	25,54	24,30	24,37
Peso (kgr)	81	77	77,2

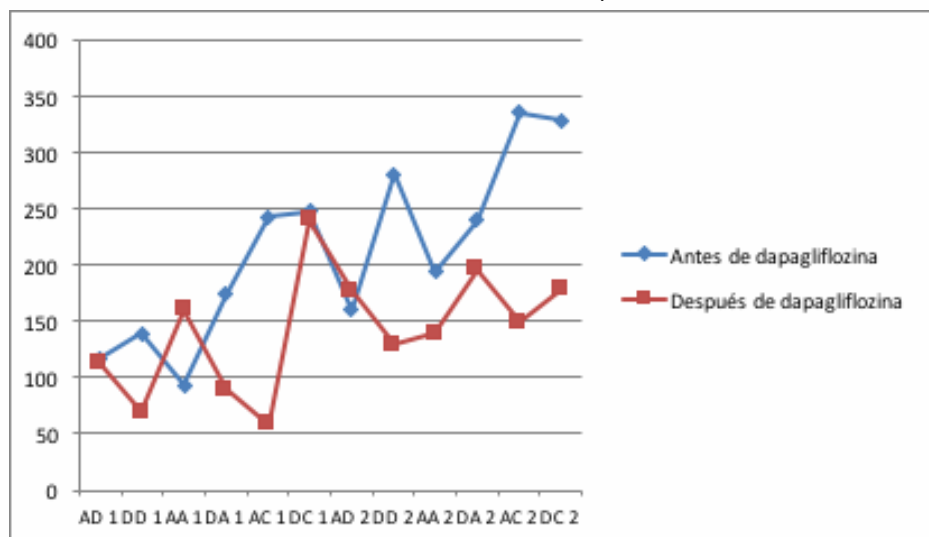
X Reunión Diabetes y Obesidad

Tabla 4: Resultados de las variables analizadas del caso C

Caso C	Basal	6 meses	12 meses
HbA1c (%)	9,4%	8%	7,8%
Dosis I. rápida (UI)	22	18	18
Dosis de I. lenta (glargina) (UI)	48	24	24
IMC (kgr/m ²)	28,20	28,20	27,24
Peso (kgr)	74	74	71,5

Nuestros pacientes también presentaban gran variabilidad, tanto en las glucemias pre- como postprandiales, como entre las glucemias de distintos días (Gráfica 1).

Gráfica 1. Variabilidad glucémica del paciente A. 1: Día 1. 2: Día 2. AD: Antes del desayuno. DD: después del desayuno. AA: antes del almuerzo. DA: después del almuerzo. AC: antes de la cena. DC: después de la cena.



Entre los datos epidemiológicos y los resultados de las variables estudiadas destacaban que, los dos pacientes diagnosticados inicialmente de DM tipo 2, eran pacientes con un diagnóstico sobre la tercera década de la vida, sobrepeso y altos requerimientos insulínicos. Estas características nos llevaron a cuestionarnos el diagnóstico y para ello ampliamos el estudio detectando antiGAD positivos en ambos casos (paciente A y paciente C). Pudimos comprobar, tras introducir dapagliflozina, que en todos nuestros pacientes disminuyeron los requerimientos de insulina basal que se mantuvieron al año de tratamiento. Con respecto a la insulina rápida, tuvimos que aumentar las dosis



en la visita final pues los pacientes, al tener las glucemias mejor controladas, usaban menos dosis de las requeridas teóricas por “miedo” a las hipoglucemias, como se puede comprobar en la Gráfica 1. En cuanto a los niveles de HbA_{1c}, IMC y peso comprobamos que en todos nuestros casos se acercaron a los valores objetivos. No tuvimos complicaciones destacables ni cetoacidosis. Igualmente, la variabilidad glucémica disminuyó tras introducir dapagliflozina (Gráfica 1). La DM tipo LADA se considera una forma intermedia entre la DM tipo 1 y la 2, ya que comparte susceptibilidad genética con ambos tipos (3). En 1994, Zimmet describió una serie de pacientes que fueron diagnosticados de diabetes en la edad adulta (>30 años), que en su gran mayoría eran dependientes de insulino terapia para el correcto control de su glucemia. Estos pacientes mostraban, además de unas características fenotípicas comunes, una mayor concentración de autoanticuerpos contra estructuras propias de la célula Beta, anti-GAD e ICA (anticuerpos antiislotos pancreáticos), al igual que en la DM tipo 1. En este tipo de pacientes, es frecuente encontrar antecedentes familiares de DM 1 u otra enfermedad autoinmune. Suelen tener un IMC elevado (normalmente sobrepeso). También es habitual que no sean correctamente diagnosticados teniendo una prevalencia dentro de la diabetes del adulto de aproximadamente del 10% . No presentan síntomas de insulinopenia (adelgazamiento, poliuria, polidipsia o polifagia), y suelen mostrar un buen control metabólico cuando se tratan de inicio con antidiabéticos orales. Asimismo, la prevalencia del síndrome metabólico es menor a la encontrada en los pacientes con DM tipo 2. En la actualidad el abordaje terapéutico inicial de los pacientes con LADA no está bien establecido existiendo gran controversia sobre la estrategia terapéutica que se debe seguir. La administración de insulina desde el inicio es una opción terapéutica estandarizada, aunque la metformina también podría ser una primera opción válida sobretodos si hay exceso ponderal (5). Con respecto a dapagliflozina, a pesar de que la DM tipo 1 no se encuentra entre las indicaciones de su ficha técnica (2), existen estudios aislados que han descrito buenos resultados siendo segura su administración (6). En nuestro estudio de práctica clínica, se demuestra que dapagliflozina es un fármaco adecuado para ayudar a alcanzar el correcto control metabólico en pacientes tipo LADA, consiguiendo disminuir las dosis de insulina, mejorar la HbA_{1c} y controlar la variabilidad sin aumentar las hipoglucemias.

Bibliografía

1. *International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 6th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013. <http://www.idf.org/diabetesatlas>. 2013.*
2. *European Medicines Agency. Forxiga 5 and 10 mg film-coated tablets: summary of product characteristics. 2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR/_/Product_Information/human/002322/WC500136026.pdf. Acceso Oct 2015.*
3. *Hawa MI, Kolb H, Schloot N, Beyan H, Paschou S a., Buzzetti R, et al. Adult-onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent with a broad clinical phenotype: Action LADA 7. *Diabetes Care*. 2013;36(4):908–13.*



X Reunión Diabetes y Obesidad

4. Zimmet PZ, Tuomi T, Mackay IR, Rowley MJ, Knowles W, Cohen M, et al. Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. *Diabet Med.* 1994 Apr;11(3):299–303.
5. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: A patient-centered approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2015;58(January):429–42.
6. Henry RR, Rosenstock J, Edelman S, Mudaliar S, Chalamandaris A-G, Kasichayanula S, et al. Exploring the Potential of the SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin in Type 1 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. *Diabetes Care.* 2014;38(March):1–8.



CC-19 MEJORÍA DEL PERFIL METABÓLICO POSTERIOR A CIRUGÍA BARIÁTRICA EN UNA PACIENTE CON OBESIDAD MÓRBIDA Y DIABETES MELLITUS 2

C. Carbonell¹, L. Manzanedo¹, L. Hernández², A. Sánchez²,
M. Marcos¹, J. Torres T¹

¹Servicio de Medicina Interna, ²Servicio de Cirugía General. Hospital Clínico Universitario de Salamanca.

Resumen

La obesidad es una enfermedad que constituye un importante factor de riesgo para el desarrollo de diabetes, hipertensión arterial y dislipemia, entre otras complicaciones, y se ha demostrado que la reducción de peso se asocia a mejoría de los mismos. Presentamos el caso de una mujer con obesidad y diabetes mellitus tipo 2 de largo tiempo de evolución y mal controlada, asociada a dislipemia mixta e hipertensión arterial, que se somete a cirugía bariátrica. Se realiza el seguimiento de la paciente durante doce meses observándose una adecuada evolución clínica postcirugía, con marcada reducción de peso, mejoría del control glucémico y normalización de las cifras de presión arterial, así como de lípidos y triglicéridos.

Introducción

La obesidad y la diabetes mellitus constituyen uno de los principales problemas de salud pública mundial, con un impacto socio-sanitario enorme(1, 2). La obesidad actualmente representa el quinto factor principal de riesgo de defunción en el mundo, siendo responsable de 2,8 millones de muertes cada año, cifra que representa el 5% del total de la mortalidad mundial, solo siendo superada dentro de este grupo por la hipertensión arterial (13%), el consumo de tabaco (9%), la glucemia alterada en ayunas (6%) y la inactividad física (6%)(3). A su vez participa en el desarrollo de enfermedades crónicas como hipertensión, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares y algunos tipos de cánceres(2, 4). En España, la Encuesta Nacional de Salud de 2011-2012, revela un incremento de la prevalencia de obesidad cercano al 10% en los últimos 25 años, pasando del 7,4% en 1987 al 17% actual, de igual forma el sobrepeso se ha incrementado, afectando al 53,7% de la población española(5). La diabetes tipo 2 se asocia fuertemente con la obesidad en todos los grupos étnicos, cerca del 90% de las personas que desarrollan diabetes tipo 2 tienen un IMC superior a 23,0 kg/m²(6), a su vez, el riesgo de diabetes tipo 2 aumenta progresiva y significativamente con el aumento del IMC a edades tempranas y también con la duración del exceso de peso y la obesidad(7, 8). Además del IMC, la distribución de la grasa corporal es un factor importante en el desarrollo de diabetes tipo 2, siendo el acumulo de grasa visceral uno de los factores de riesgo independientemente más importante para su desarrollo(9). Diferentes estudios han demostrado el efecto benéfico de la cirugía bariátrica en la mejoría del control glucémico y los factores de riesgo vascular en pacientes con obesidad y diabetes mellitus 2(10-12). En el siguiente trabajo presentamos los cambios metabólicos y la reducción de peso de una paciente con obesidad y diabetes mellitus 2 posterior a la realización de una cirugía bariátrica.



X Reunión Diabetes y Obesidad

Caso clínico

Mujer de 53 años con antecedentes personales de obesidad, diabetes mellitus tipo 2 de 15 años de evolución, hipertensión arterial, dislipemia mixta, hiperuricemia, enfermedad hígado graso no alcohólico en fase de esteatosis hepática y síndrome de apneas e hipoapneas del sueño con uso de CPAP nocturna. Como complicaciones asociadas a la diabetes, la paciente presentaba indicios de nefropatía diabética con microalbuminuria, sin otras manifestaciones micro ni macrovasculares. La paciente se encontraba realizando tratamiento farmacológico con Insulina pauta bolo basal (Insulina Glargina 60 UI c/24h, Insulina Aspart 5UI con el desayuno y la comida y 3 UI con la cena), Exenatida 10 unidades con la comida y la cena, metformina 850 mg c/12h, Enalapril/hidroclorotiazida 20/12,5 mg c/24h, furosemida 40 mg c/24h, bisoprolol 10 mg c/24h, pravastatina 20 mg c/24h, y fenofibrato 200 mg c/24h. La paciente ha estado en seguimiento en la consulta de la obesidad y a pesar de múltiples intentos de modificaciones del estilo de vida y dieta, no consigue lograr pérdidas mantenidas de peso, por lo que se decide realizar cirugía bariátrica mediante gastrectomía tubular laparoscópica. Las características clínicas y analíticas previas a la cirugía se muestran en la tabla 1. Tras la realización de la cirugía bariátrica, la paciente consigue en el primer mes una pérdida de 14 kg de peso (88 kg), las glucemias tienen un buen control (Hb glicosilada de 7,9%) y también se ve mejoría en el perfil lipídico. Continúa con una evolución favorable, consiguiendo al tercer mes un peso de 82,4 kg. En este punto se consigue disminuir las dosis de insulina basal e insulina rápida, aunque se tiene que suspender el tratamiento con metformina por molestias gástricas, se logran controlar las cifras de presión arterial sin necesidad de tratamiento antihipertensivo y respecto al perfil lipídico, se observa una normalización de los niveles de triglicéridos y disminución en los niveles de colesterol total, permitiendo la retirada del fenofibrato y la reducción de la dosis de pravastatina. A los 6 meses tiene un peso de 79 kg (IMC 33), comienza a tener hipoglucemias ocasionales, precisando de una reducción del 50% de la insulina basal (30 U) y de Exenatida. Tras 12 meses de la cirugía (Tabla 1), la paciente se encuentra con adecuado control glucémico, cifras tensionales normales y normalización del perfil lipídico por lo que se suspende el tratamiento hipolipemiante. Adicionalmente presenta mejoría de los parámetros respiratorios permitiendo la retirada de CPAP nocturna.

Tabla 1. Características clínicas y analíticas

	Basal	1 año después de la cirugía
Peso (Kg)	102	82
IMC (Kg/m ²)	43,57	35,03
Glucemia Basal (mg/dL)	117	104
Hb A1C (%)	8,7	7,3
Colesterol Total (mg/dL)	173	159
Colesterol LDL(mg/dL)	102	93
Colesterol HDL (mg/dL)	30,90	49,40
Triglicéridos (mg/dL)	198	80,80



Discusión

Los pacientes obesos con diabetes mellitus 2, tienen dificultades para perder peso con las terapias convencionales (dieta y ejercicio) lo que perpetúa y empeora la enfermedad y sus complicaciones. Por otro lado la propia terapia antidiabética puede asociar ganancia de peso, dificultando el control glucémico y limitando los beneficios cardiovasculares del propio tratamiento(13). La cirugía bariátrica, entendida como los procedimientos quirúrgicos destinados a reducir el peso corporal, es un tratamiento eficaz a largo plazo respecto a otras medidas convencionales en el tratamiento de la obesidad mórbida, tanto en la reducción de peso como de las comorbilidades asociadas a la obesidad(14). La reducción de peso lograda, varía en relación a la técnica quirúrgica empleada, con porcentajes de pérdida de peso que oscilan entre un 50 y un 80% a los dos años⁽¹⁵⁾. Existe unanimidad en que las indicaciones deben quedar limitadas a sujetos con IMC > 40 kg/m² o IMC > 35 kg/m² en presencia de comorbilidades mayores (como la diabetes tipo 2, la apnea del sueño, la esteatohepatitis alcohólica o el reflujo gastroesofágico grave, entre otras). Nuestro caso es el de una paciente con obesidad grave y diabetes mellitus tipo 2 de larga evolución mal controlada a pesar del tratamiento con insulina, con indicios de nefropatía diabética, así como otros factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades derivadas de la obesidad, que cumple criterios de cirugía bariátrica tanto por el valor de IMC como por la presencia de comorbilidades. Tras la cirugía bariátrica la paciente tiene una reducción de peso del 19,60%, asociada a una mejora significativa y progresiva de la glucemia basal, con una disminución de 1,4% en el valor de la hemoglobina glicosilada, permitiendo a su vez una reducción en el tratamiento antidiabético con la retirada de la metformina y una reducción entorno al 50% de los requerimientos de insulina y de exenatide. La marcada restricción calórica postcirugía a la que se somete al individuo es responsable de gran parte de los beneficios obtenidos y que con las terapias convencionales es muy difícil de conseguir y sobretodo mantener en el tiempo. Pero los beneficios de este procedimiento no se limitan a la pérdida de peso, algunos autores defienden que el hecho de que las reducciones de insulina ocurran antes del logro de la pérdida de peso máxima, apoya que existan otros mecanismos de mejora en la diabetes proporcionados por la cirugía, probablemente relacionado con cambios en hormonas a nivel intestinal(16). En este sentido la gastrectomía tubular, no solo induce pérdida de peso en relación con la restricción gástrica, sino que también provoca cambios hormonales relacionados con la resección y la alteración del vaciamiento gástrico, que favorecen una mayor reducción de peso y una mejoría en el perfil metabólico, entre los que destacan un incremento del GLP-1, la amilina y una disminución de la leptina entre otras(17). En cuanto al perfil lipídico, en nuestra paciente se consiguió la normalización en poco tiempo los niveles de triglicéridos y posteriormente de colesterol total, con un incremento del colesterol HDL, sin ser necesario mantener el tratamiento hipolipemiente. Las cifras de presión arterial que previo a la cirugía requerían de tres grupos farmacológicos para su control, consiguen mantenerse inferiores a 130/90 mmHg sin necesidad de medicación antihipertensiva. Estos resultados son similares a la literatura, que reporta una disminución mantenida en el tiempo de los factores de riesgo cardiovascular lo que permite reducir o suspender tratamiento hipolipemiantes y antihipertensivos(18).



X Reunión Diabetes y Obesidad

Conclusión

La cirugía bariátrica es una alternativa terapéutica útil para el tratamiento de los pacientes con obesidad mórbida y diabetes mellitus mal controlada, que un adecuado control de peso, con una mejoría en el control glucémico y de otros factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión arterial y la dislipemia, que permite una importante reducción de los tratamientos antidiabéticos y la reducción y/o la suspensión de hipolipemiantes y antihipertensivos.

Bibliografía

1. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet*. 2002;360(9343):1347-60.
2. James WPT J-LR, Ni Mhurchu C, et al. Overweight and obesity (high body mass index). In: Ezzati M LA, Rodgers A, Murray CJL, editor. *Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors*. 1. Geneva: WHO; 2004. p. 497-596.
3. *Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks*. Geneva: World Health Organization; 2009. Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf.
4. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet*. 2005;366(9492):1197-209.
5. *Encuesta Nacional de Salud: ENSE 2011-2012*. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad 2013.
6. Stevens J, Couper D, Pankow J, Folsom AR, Duncan BB, Nieto FJ, et al. Sensitivity and specificity of anthropometrics for the prediction of diabetes in a biracial cohort. *Obes Res*. 2001;9(11):696-705.
7. Wannamethee SG, Shaper AG. Weight change and duration of overweight and obesity in the incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22(8):1266-72.
8. Li C, Ford ES, Zhao G, Mokdad AH. Prevalence of pre-diabetes and its association with clustering of cardiometabolic risk factors and hyperinsulinemia among U.S. adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *Diabetes Care*. 2009;32(2):342-7.
9. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Body mass index, waist circumference, and health risk: evidence in support of current National Institutes of Health guidelines. *Arch Intern Med*. 2002;162(18):2074-9.
10. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. 2009;122(3):248-56 e5.
11. Maggard-Gibbons M, Maglione M, Livhits M, Ewing B, Maher AR, Hu J, et al. Bariatric surgery for weight loss and glycemic control in nonmorbidly obese adults with diabetes: a systematic review. *JAMA*. 2013;309(21):2250-61.
12. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med*. 2004;351(26):2683-93.



13. Gomez Huelgas R, Gomez Peralta F, Carrillo Fernandez L, Galve E, Casanueva FF, Puig Domingo M, et al. *Hacia un manejo integral del paciente con diabetes y obesidad. Posicionamiento de la SEMI, SED, redGDPS, SEC, SEEDO, SEEN, SEMERGEN y SEMFYC. Revista clinica espanola.* 2015;215(9):505-14.
14. Vest AR, Heneghan HM, Agarwal S, Schauer PR, Young JB. *Bariatric surgery and cardiovascular outcomes: a systematic review. Heart.* 2012;98(24):1763-77.
15. Colquitt JL, Pickett K, Loveman E, Frampton GK. *Surgery for weight loss in adults. The Cochrane database of systematic reviews.* 2014;8:CD003641.
16. 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.
17. Dimitriadis E, Daskalakis M, Kampa M, Peppe A, Papadakis JA, Melissas J. *Alterations in gut hormones after laparoscopic sleeve gastrectomy: a prospective clinical and laboratory investigational study. Annals of surgery.* 2013;257(4):647-54.
18. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Brethauer SA, Navaneethan SD, et al. *Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes--3-year outcomes. N Engl J Med.* 2014;370(21):2002-13.



X Reunión Diabetes y Obesidad

CC-20 ENFERMEDAD MITOCONDRIAL: DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA MIOCARDIOPATÍA DILATADA EN UNA MUJER JOVEN EN LA PENÍNSULA IBÉRICA. PRESENTACIÓN DE UN CASO

Seleccionado para su exposición en la X Reunión de Diabetes y Obesidad

C. Leyva Prado, F. J. Carrasco Sánchez, A. Hidalgo Jiménez, M. Aguayo Canela
*Centro Universitario y Hospitalario de Huelva. Unidad de Gestión Clínica
Medicina Interna. Hospital Juan Ramón Jiménez*

Resumen

La diabetes es una colección de enfermedades caracterizadas por la presencia de hiperglucemia crónica. Mantenimiento de la homeostasis normal de la glucosa implica la acción de un sensor de glucosa en la célula pancreática que detecta un aumento en la concentración de glucosa en la sangre y la convierte eso en aumento de secreción de insulina. El aumento de las concentraciones de insulina circulantes suprimen la producción de glucosa hepática y estimulan la captación de glucosa por el músculo y el tejido adiposo. Una serie de mutantes de genes han sido identificados en la última década que representan genes de alto riesgo penetrancia para la diabetes. Los portadores de estos genes mutantes tienen una probabilidad de casi el 100% de desarrollar diabetes durante su vida útil. Estas llamadas formas monogénicas de la diabetes incluyen las diversas formas de la diabetes de madurez aparición de los jóvenes (MODY) y la diabetes mitocondrial, también llamadas “la diabetes y sordera de herencia materna”. Juntos, representan estas formas monogénicas para un pequeño porcentaje del número total de casos de diabetes. Esta revisión discute nuestro conocimiento actual sobre la diabetes mitocondrial.

Motivo de consulta

Mujer de 55 años que ingresa desde el servicio de urgencias por astenia, adinamia y disnea de medianos y pequeños esfuerzos.

Antecedentes familiares

Padre con antecedente de IAM fallecido por Ca. intestinal. Abuela y madre con hipoacusia sensorial y diabetes. Hermano con hipoacusia. Hijo con síndrome de Wolff-Parkinson-White asintomático e hipoacusia sensorial. Hija con hipoacusia sensorial.

Antecedentes personales

Diabetes Mellitus tipo 2 desde hace 10 años en tratamiento a base de antidiabéticos orales (biguadinas), hipoacusia sensorial severa de oído izquierdo, síndrome ansioso depresivo, no hábitos tóxicos.

Enfermedad actual

Paciente diabética con adecuados controles de glucemia en seguimiento por su médico de cabecera que acude al servicio de urgencias debido a que desde hace aproximadamente dos meses presenta disnea progresiva de medianos y pequeños esfuerzos, ortopnea de una almohada, tos seca desde hace 20 días, sibilancias y disnea paroxística nocturna, astenia, adinamia e imposibilidad para realizar actividades laborales habituales.



Exploración física

Consciente, orientada, eupneica, afebril, TA 112/72 mmHg, FC 106 lpm, SatO₂ 99%, glucemia 169 mg/dl, peso 43 kg, talla 161 cm, IMC 16.6 Kg/m². Cuello con ingurgitación. Auscultación cardiaca taquicardiaca, rítmica sin soplos. Auscultación pulmonar ligeros crepitantes bibasales, runcus dispersos. Abdomen con escaso pániculo adiposo. Exploración neurológica hipoacusia sensorial bilateral. Miembros inferiores escaso edema sin fóvea.

Orientación clínica

Nos encontramos ante una paciente con antecedentes desde hace varios años con diabetes en seguimiento y tratamiento con metformina con controles adecuados de glucemia basal sin embargo llama clara atención su fenotipo no concordante con la mayoría de pacientes diabéticos debido a su masa corporal tan baja, así como una relevante atención de la hipoacusia la cual está presente en varios integrantes de su familia entre ellos madre, hermano e hijos a nuestro servicio acude asociado a todo esto por clínica de insuficiencia cardiaca izquierda (disnea, cansancio, ingurgitación yugular, edema). Debido a la clínica de miocardiopatía dilatada, en su diagnóstico se requiere de la confirmación de la disfunción sistólica con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor del 40%. Ésta se presenta especialmente en pacientes diabéticos con lesiones coronarias graves y múltiples infartos de miocardio, y es difícil distinguirla de la miocardiopatía idiopática sin la ayuda de la coronariografía. En la mitad aproximadamente de las miocardiopatías dilatadas no se identifica ninguna etiología. Su incidencia es 10 veces inferior a la «isquémica». Ante esta posibilidad diagnóstica conocer el factor etiológico es de fundamental importancia para el manejo y correcto tratamiento del padecimiento y en orden de frecuencia encontramos a los siguientes factores de riesgo: a) Etiología isquémica, b) factor tóxico, c) hipertensión arterial, d) Diabetes mellitus.

Exploraciones y pruebas complementarias

En el servicio de urgencias se realiza Hemograma: con anemia normocrítica normocrómica. Coagulación: normal incluyendo dímero D 445. Bioquímica: glucemia 250 mg/dl, pro BNP 3072 U/L, ácido láctico 91 mg/dl muy elevado, función renal y enzimas cardíacas dentro de parámetros normales. Sistemático de orina: microalbuminuria 74 mg/L. Gasometría arterial inicial: pH 7.44, pCO₂ 26, pO₂ 87, HCO₃ 17.7, ácido láctico 8.2 mmol/L. Electrocardiograma: ritmo sinusal a 120 lpm, eje eléctrico normal, sin alteraciones agudas de la repolarización. Fig. 2.0 Radiografía tórax: cardiomegalia global aumento de trama broncovascular. Se instaura tratamiento mediante oxígeno en gafas nasales, diuréticos de asa, IECAS, betabloqueantes así como ahorrador de potasio del tipo espirinolactona.

X Reunión Diabetes y Obesidad

Figura 1.0. Electrocardiograma al ingreso: en ritmo sinusal, taquicardia 120 latidos por minuto sin muestra de sobrecarga cardiaca.

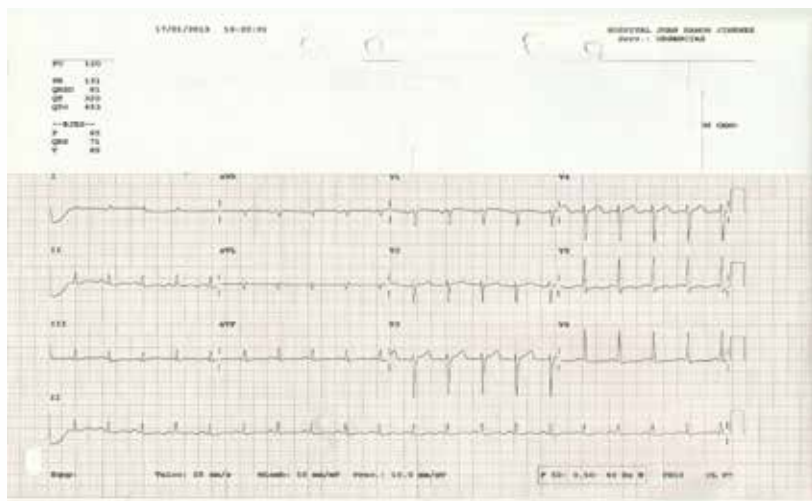


Figura 2.0: Radiografía de Tórax: Miocardiopatía dilatada.

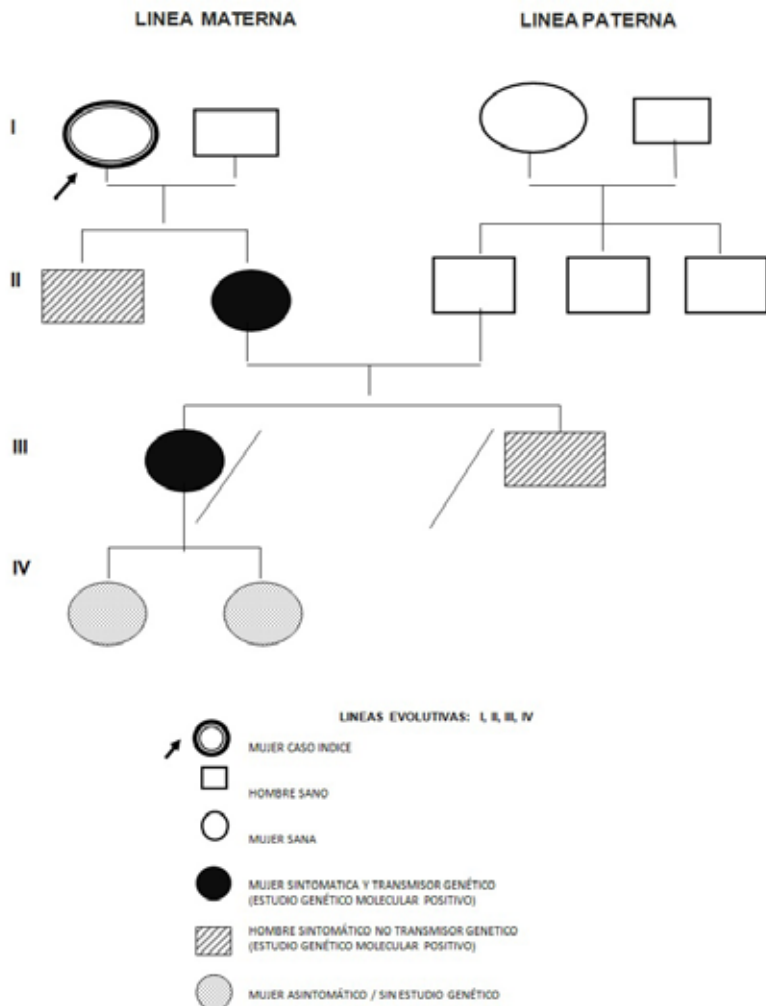




A su ingreso en planta de Medicina Interna ante este cuadro clínico se realiza Ecocardiografía urgente con los siguientes parámetros: FEVI 24% muy severamente deprimida por hipoquinesia muy marcada y generalizada. Llenado ventricular con patrón restrictivo. VI mínimamente dilatado (DTDVI 52 mm), válvulas normales con IM ligera-moderada. Paredes de espesor normal. FEVD ligeramente deprimida con gradiente VD-AD de 29 mmHg no datos de HTP. Coronariografía: dominancia derecha; arterias coronarias de contornos lisos sin lesiones angiográficas. Importante mejoría desde la instauración del tratamiento de disfunción sistólica, presentando ocasionalmente tensiones arteriales bajas pero sin repercusión hemodinámica. Tras completar estudio clínico, es de sumo interés y de forma llamativa la presencia de sordera familiar, la cual afecta a su abuela, madre, hermano, hijo e hija así como una diabetes mellitus tipo 2 con un índice de masa corporal (IMC) en rango bajo, además de que su madre también la padece. A su ingreso un punto clave a destacar es la acidosis metabólica compensada con láctico elevado en dos determinaciones independientes. La presencia de la asociación a sordera, diabetes y miocardiopatía dilatada de etiología no isquémica podría explicarse en el contexto de una mutación del DNA mitocondrial clasificado como mutación (A3243G) muy similar a miopatías mitocondriales las cuales fueron descritas en pacientes con síndrome de MELAS. Por lo cual se procedió a partir de esta asociación y previo consentimiento del paciente a la extracción de DNA a partir de sangre periférica, en la cual se realiza amplificación de DNA mitocondrial entre nucleótidos 3029 y 3456 región diana de mutación A3243G en la cual se detecta la presencia de la heteroplasmia de la mutación A3243G. Ante estos resultados se realiza árbol genealógico familiar en base a asociación de clínica común familiar y comprobación de la positividad del DNA a esta patología de la descendencia. Fig. 3.0: Árbol genealógico familiar caso índice.

X Reunión Diabetes y Obesidad

Figura 3.0. Árbol genealógico con inicio en el caso índice de la mutación heterocigota conocida como primera línea genética y continua de forma sucesiva descendencia evolutiva (I, II, III, IV), se muestra el género así como portadores, transmisores de mutación y padecimiento de enfermedad además de la IV línea de descendencia la cual por el momento no tiene estudio genético (Mujeres menores de 4 años de edad).





Tratamiento

Debido a la complejidad diagnóstica y el no tratamiento específico de este padecimiento ante la escasa frecuencia poblacional y las pocas referencias científicas de esta patología, se realiza una búsqueda bibliográfica acerca de tratamiento en enfermedades mitocondriales, el cual considera a la Coenzima Q como una alternativa ya que funciona y participa a nivel de la respiración de la mitocondria al producir y liberar energía en su remodelación a una dosis recomendada de 50 mg vía oral cada 12 horas, ivabradina a dosis de 5 mg cada 12 horas para mantener una frecuencia cardiaca en torno a 66-70 latidos por minuto, diuréticos de asa y ahorradores de potasio del tipo espirinolactona, IECAS, insulina de acción lenta para control de glucemia, debido a que se ha demostrado que la insulina debe ser el medicamento de elección en esta patología así como en todas aquellas enfermedades asociadas a enfermedades genéticas ligadas al metabolismo de la mitocondria, ya que los antidiabéticos orales de tipo metformina, no controlan los niveles de glucemia, elevan la morbimortalidad asociada a acidosis provocando mantenimiento de está a través del tiempo.

Discusión

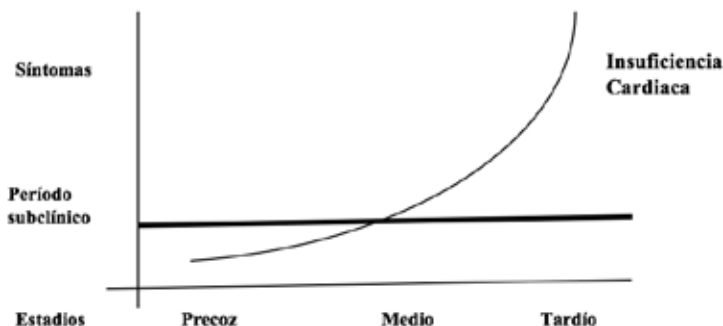
Las citopatías mitocondriales constituyen un variado grupo de desórdenes generados por déficits de la producción de energía en la mitocondria, proceso llevado a cabo a través de cinco complejos multienzimáticos ubicados en la membrana interna mitocondrial. Hasta el momento se ha identificado una gran cantidad de citopatías causadas por mutaciones en DNA; la más frecuente y conocida es el síndrome de MELAS (Mitochondrial Encephalomyopathy with Lactic acidosis and Stroke-like episodes). La herencia mitocondrial de un individuo es heredado exclusivamente de su madre. De este modo, la herencia de las mutaciones del DNA no es mendeliana, una mujer portadora de una mutación mitocondrial puntual la transmitirá a toda su progenie, pero sólo sus hijas la pasarán a sus hijos. Cuando una enfermedad se expresa en varones y mujeres de una familia sin evidencias de transmisión paterna, es muy sugerente de herencia mitocondrial. El interés en este caso clínico radica en el difícil diagnóstico de enfermedades poco prevalentes en la población, debido a que esta se encuentra considerada dentro de la clasificación de "enfermedades raras", las cuales en España tienen una prevalencia de menos de 5 casos por 10 000 habitantes, las complicaciones en el planteamiento del tratamiento, que en la mayoría de los casos son medidas que aportan beneficios a muy largo plazo, debemos tener en cuenta y en nuestra consideración, que en el grupo de padecimientos con errores innatos del metabolismo existen medidas prácticas y de fácil uso habitual para evitar progresión y agresividad de las manifestaciones secundarias de estas enfermedades; como en nuestro caso uno de los factores determinantes es la acidosis metabólica que de forma permanente y crónica está asociada con la diabetes mitocondrial y que el uso de metformina está contraindicada absolutamente ya que perpetua este proceso y no permite el correcto control de la glucemia y pudiera verse implicada en la progresión de las lesiones secundarias de este padecimiento, si bien se conoce que en las enfermedades mitocondriales la hiperglucemia se encuentra asociada a cada uno de sus procesos el uso correcto de la insulina podría brindar beneficios de buen control glucémico, disminución de la acidosis o control de ella así como tratar de evitar la progresión de eventos secundarios provocados por el mal control metabólico



X Reunión Diabetes y Obesidad

ocasionando a corto, mediano y largo plazo. En nuestra paciente podemos apreciar que uno de los efectos secundarios con más gravedad es la miocardiopatía diabética, la cual está ocasionada por hipertrofia ventricular izquierda y fibrosis miocárdica la cual ante esta entidad nosológica provoca un amplio espectro de anomalías como la disfunción sistólica y diastólica o a una combinación de ambas, estos cambios estructurales del miocardio pueden deberse a alteración de la degradación del colágeno resultante de la glucosilación de la lisina de los tejidos y a la apoptosis del miocito cardiaco relacionada directamente con los valores de glucosa. Al presentarse un mal control de la glucemia de forma mantenida en el transcurso del tiempo esta entidad cursa de forma asintomática en estadios iniciales, incluyendo un periodo subclínico precoz en el que el paciente tiene ausencia de síntomas, estadio intermedio en que se encuentran síntomas con alteraciones acompañantes y la tardía en la cual todas las entidades clínicas y de progresión estructural de enfermedad se hacen presentes provocando una muy alta morbimortalidad y presentándose a la miocardiopatía diabética como una entidad muy grave y de pronóstico muy desalentador. Fig. 3.1

Figura 3.1 Fases evolutivas de la afección ventricular por la miocardiopatía diabética. Estadio precoz en el que el paciente presenta alteraciones estructurales en ausencia de síntomas; estadio intermedio en el que los síntomas comienzan a presentarse acompañando a las alteraciones; estadio tardío donde aparece la clínica de insuficiencia cardíaca.





Aunque no existe un tratamiento específico para la miocardiopatía diabética, en un paciente diagnosticado de está, se debería controlar de forma más agresiva los factores de riesgo provocados por la hiperglucemia, incluir en su tratamiento de una manera individualizada fármacos que presenten beneficios en el control de la diabetes, evitar la agresión secundaria de la acidosis y utilizar medicación para aliviar o paliar síntomas de la insuficiencia cardiaca secundaria. Son necesarios nuevos estudios con un mayor número de pacientes que ayuden a esclarecer las numerosas dudas de esta entidad asociada a pacientes diabéticos de base y aquellos con errores innatos del metabolismo tipo mitocondrial para poder entender los mecanismos subyacentes de lesión y diseñar un método de cribado que ayude a un diagnóstico precoz que evite el desarrollo de insuficiencia cardiaca secundaria al alto número de diabéticos con riesgo cardiovascular y a aquellos que su origen de la diabetes no es puramente metabólica sino una combinación de está y genética como nuestro caso.

Evolución y actualidad

Actualmente nuestra paciente continua recibiendo su tratamiento a base de Coenzima Q e insulina con una adecuada tolerancia, disminución de la disnea, glucemias alrededor de 108 g/dl, aceptación y afrontamiento hacia la enfermedad gracias al diagnóstico, que le ha brindado la seguridad necesaria para el abandono de su tratamiento antidepressivo, además su descendencia se ha beneficiado de un diagnóstico precoz y con ello poder realizar de forma oportuna tratamiento para las afecciones secundarias de este padecimiento, el cual como todo error genético no tiene por el momento cura, pero si se puede llegar a lograr un correcto control de sus manifestaciones. Hoy en día futuras generaciones podrían verse beneficiadas en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad aumentando y mejorando su calidad de vida como la brindada el día de hoy a esta familia y a sus futuras generaciones.

Bibliografía

1. Schapira AH. *Lancet*. 2012 May 12;379(9828):1825-34. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61305-6. Epub 2012 Apr 5. Review.
2. de Wit HM, Westeneng HJ, van Engelen BG, Mudde AH. *Neth J Med*. 2012 Dec;70(10):460-2.
3. Donovan LE, Severin NE. *Maternally inherited diabetes and deafness in a North American kindred: tips for making the diagnosis and review of unique management issues*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Dec;91(12):4737-42. Epub 2006 Oct 3.
4. Malfatti E, Laforêt P, Jardel C, Stojkovic T, Behin A, Eymard B, Lombès A, Benmalek A, Bécane HM, Berber N, Meune C, Duboc D, Wahbi K. *Neurology*. 2013 Jan 1;80(1):100-5. doi: 10.1212/WNL.0b013e31827b1a2f. Epub 2012 Dec 12.
5. Cardaioli E, Malfatti E, Da Pozzo P, Gallus GN, Carluccio MA, Rufa A, Volpi N, Dotti MT, Federico A. *Progressive mitochondrial myopathy, deafness, and sporadic seizures associated with a novel mutation in the mitochondrial tRNASer(AGY) gene*. *J Neurol Sci*. 2011 Apr 15;303(1-2):142-5. doi: 10.1016/j.jns.2010.12.020. Epub 2011 Jan 22.
6. Gil-Ortega I, Carlos Kaski J. *[Diabetic miocardiopathy]*. *Med Clin (Barc)*. 2006 Oct 21;127(15):584-94. Review. Spanish.
7. Vivero RJ, Ouyang X, Kim YG, Liu W, Du L, Yan D, Liu XZ. *Audiologic and Genetic Features of the A3243G mtDNA Mutation* *Genet Test Mol Biomarkers*. 2013 Mar 11.



X Reunión Diabetes y Obesidad

8. Liu CH, Chang CH, Kuo HC, Ro LS, Liou CW, Wei YH, Huang CC. Prognosis of symptomatic patients with the A3243G mutation of mitochondrial DNA. *J Formos Med Assoc.* 2012 Sep;111(9):489-94. doi: 10.1016/j.jfma.2011.06.014



CC-21 CETOACIDOSIS DIABÉTICA EUGLUCÉMICA MEDIADA POR CANAGLIFOZINA. A PROPÓSITO DE DOS CASOS

Seleccionado para su exposición en la X Reunión de Diabetes y Obesidad

A. Hidalgo Jiménez, F. J. Carrasco Sánchez, A. I. Ostos Ruiz, C. Leyva Prado, M. Soto Martín, G. Mariscal Vázquez, E. Ortiz López, M. Aguayo Canela
Hospital de Especialidades Juan Ramón Jiménez. Complejo Hospitalario de Huelva

Resumen

Se describen a continuación dos casos clínicos acontecidos en nuestro hospital recientemente. Se trata de dos pacientes diabéticos tipo 2 con necesidad de hospitalización por Cetoacidosis diabética (CAD). Lo relevante de ambos casos es que se produce coincidiendo con la introducción en su tratamiento de los nuevos inhibidores del cotransportador Sodio-Glucosa tipo 2 (ISTLG-2) y con cifras de glucemia en rango inferior a lo que cabría esperar para dicha patología. En los dos casos los pacientes habían iniciado recientemente tratamiento con Canaglifozina 300 mg y 100 mg respectivamente y en ambos casos las cifras de glucemias no sobrepasaron los 200 mg/dL.

Caso clínico

El primer caso trata de una mujer de 62 años, con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 de más de 20 años de evolución y en tratamiento domiciliario con Metformina y Vildagliptina, así como 26 UI de Insulina Glargina nocturna. A pesar del largo recorrido de la enfermedad no tiene datos de afectación de órganos diana. Mantiene hasta el ingreso un mal control metabólico con HbA1c de 8.2% en los últimos meses. El cuadro comienza una semana previa al ingreso, presentando clínica compatible con infección urinaria, motivo por el que es tratada de forma ambulatoria con un ciclo de quinolonas. Tras una semana de tratamiento aparecen náuseas y vómitos persistentes y 24 horas después acude a nuestro hospital en situación de extrema gravedad, bajo nivel de conciencia, taquipnea, hipoperfusión periférica, insuficiencia renal aguda, acidosis metabólica severa (pH 6.87, pCO₂ 20, Bicarbonato 3.2, ácido láctico 2.2) y cetonuria. Se constatan cifras de glucemias inferiores a 200 mg/dL. Es de inmediato trasladada a la unidad de cuidados intensivos donde se procede a la recuperación inicial y estabilidad hemodinámica. Una vez en planta y en óptimas condiciones hemodinámicas, se reinterroga a la paciente, quien refiere que hace un mes, su médico de familia había introducido en su tratamiento Canaglifozina 300 mg y reducido la dosis de insulina glargina en 6 UI hasta un total de 20 UI nocturnas, para intentar un adecuado control metabólico y evitar hipoglucemias. Coexistiendo una infección urinaria severa junto con la reducción de insulina y la introducción de ISLTG-2, la paciente presenta un cuadro compatible con cetoacidosis diabética euglucémica. El segundo caso se basa en un varón de 59 años de edad con diagnóstico de diabetes mellitus de 8 años de evolución en tratamiento domiciliario con Metformina, Sitagliptina e Insulina glargina 18 UI nocturnas. Mantiene un pésimo control metabólico objetivándose 2 determinaciones de HbA1c superior al 8,5% en el último año. Desde nuestras consultas se decide implementar el tratamiento antidiabético con un tercer fármaco añadiendo Canaglifozina 100 mg diario y reduciendo la dosis de glargina en 8 UI hasta un total de 10 UI nocturnas. El paciente



X Reunión Diabetes y Obesidad

comienza 15 días después con malestar abdominal, astenia, náuseas y vómitos de forma progresiva. Ante esta clínica monitoriza sus glucemia, asegurando presentar en todo momento cifras en torno a 120 mg/dL. Ingresa ante la persistencia de la clínica, objetivándose acidosis metabólica severa (pH 7,20, pCO₂ 31, Bicarbonato 13,6, ac. láctico 2,3) y cetonuria. Evoluciona favorablemente con fluidoterapia. En ambos casos se detuvo el tratamiento de inmediato con los ISGLT-2 y se actuó por protocolo en el tratamiento de la CAD.

Importancia del caso

Está bien descrita en la literatura la relación entre la cetoacidosis diabética y estos nuevos fármacos. Canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina son antidiabéticos orales, inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (ISGLT2). Dicho cotransportador es el responsable de la mayor parte de la reabsorción de la glucosa desde la luz de los túbulos renales, por lo que su inhibición aumenta la excreción urinaria de glucosa (50-100 gr/día) y por tanto reduce sus concentraciones plasmáticas. Desde un punto de vista fisiopatológico la glucemia es el principal estímulo para la liberación de insulina en circunstancias normales, ante la glucosuria persistente con los ISGLT-2 no existe dicho estímulo por lo que no se libera insulina suficiente, además la concentración de glucagón en plasma se incrementa significativamente, como consecuencia de este cambio hormonal se favorece la cetogénesis. En muchos de los pacientes la presentación del cuadro clínico fue inusual, pueden no sentirse bien o experimentar algún malestar y tal vez sensación nauseosa, con ascensos moderados de los niveles de glucosa en sangre (niveles por debajo de los 250mg/dl), sin hiperglucemia concomitante como es habitual en la cetoacidosis diabética e incluso en algún paciente llegó a producirse hipoglucemia. Esta presentación atípica puede retrasar el diagnóstico.

Existen situaciones bien conocidas que favorecen el desarrollo de dicho proceso; La reducción inapropiada de las dosis de insulina o cualquier factor que aumente la demanda de insulina (como el estrés, una enfermedad concomitante o incluso la ingesta de alcohol), puede inducir hipercetonemia. A raíz de los informes de casos de cetoacidosis diabética (CAD) en los pacientes tratados con ISGLT-2, la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE) y el Colegio Americano de Endocrinología (ACE) convocó a una conferencia pública en la que expertos de Europa y Estados Unidos evalúan cada caso. Tras un análisis exhaustivo de los efectos de los inhibidores de SGLT2 en el metabolismo humano, los expertos concluyeron que la prevalencia de la CAD es poco frecuente y la relación riesgo-beneficio favorece abrumadoramente el uso continuado de los inhibidores de SGLT2, sin cambios en las recomendaciones.

Conclusiones

- Inhibidores de SGLT-2 parecen estar asociados con la cetoacidosis euglicémica en pacientes DM1 y DM2. Tal vez como consecuencia de la eliminación de glucosa no insulino-dependiente, la hiperglucagonemia, y la depleción de volumen. La hipovolemia impulsa elevaciones en glucagón, cortisol y la epinefrina, que aumentan aún más la resistencia a la insulina la lipólisis y la cetogénesis.
- Los pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2 que presenten náuseas, vómitos o malestar general en tratamiento con ISGLT-2 deben ser evaluados y solicitar cetonas en suero y/o en orina.



- La ausencia de hiperglucemia significativa en estos pacientes retrasan el reconocimiento del problema y del diagnóstico.
- Parece que la mayoría de la CAD se presenta en personas con diabetes que son deficiente de insulina, como DT2 de larga evolución, diabetes autoinmune latente en adultos (LADA), y DM1.
- Existen desencadenantes de la CAD en DM1 y DM2, que incluyen la cirugía, ejercicio extenso, infarto de miocardio, infecciones graves, y otras condiciones médicas estresantes; casi todos los casos de CAD asociada a ISGLT2 descritos en la literatura ocurrieron en pacientes expuestos a este tipo de eventos metabólicamente estresantes.
- Debe hacerse hincapié en que la glucosa en la sangre normal o moderadamente elevada no excluye el diagnóstico de la CAD durante el uso inhibidor de SGLT2

Bibliografía

1. Julio Rosenstock and Ele Ferrannini. "Euglycemic Diabetes Ketoacidosis: A Predictable, Detectable, and Preventable Safety Concern Whith SGLT2 Inhibitors". *Diabetes Care* 2015; 38: 1638-1642.
2. Anne L.Peters; Elizabeth O.Buschur; John B.Buse; Pejman Cohan; Jamie C. Diner; Iri B.Hirsch Euglycemic Diabetes Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment Whith Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care*. 2015; 38 (9): 1687-1693
3. U.S. Food and Drug Administration. Drug. Safety Communication: FDA warns that SGLT2 inhibitors for diabetes may result in a serious condition of toomuch acid in the blood .15 May 2015.
4. Kitabchi AE, Umpierrez GE, MurphyMB. "Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar state". In *International Textbook of DiabetesMellitus*. 4th ed. DeFronzo RA, Ferrannini E, Zimmet P, Alberti KGMM, Eds. New York, John Wiley & Sons, Ltd., 2015, p. 799–814.
5. AACE/ACE Scientific and Clinical Review: Association of SGLT2 Inhibitors and DKA October 24-25, 2015 | Grand Hyatt Dallas Fort Worth.
6. Henry RR, Rosenstock J, Edelman S, et al. Exploring the potential of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin in type 1 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Diabetes Care* 2015;38:412–419



X Reunión Diabetes y Obesidad

CC-22 LOS ANÁLOGOS DE GLP-1 EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 DE LARGA EVOLUCIÓN

M. E. Cañas-Ruano¹, S. Buján Rivas¹, A. Ciudin²

¹Servicio de Medicina Interna, ²Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitari Vall d'Hebrón. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona.

Resumen

Los análogos de GLP1 se han erigido como una alternativa más en el tratamiento de segunda línea de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2); sus efectos a nivel del estímulo de la célula beta, su influencia sobre el vaciado gástrico y la disminución del peso los ha llevado a ser una opción apropiada en los pacientes obesos. Del mismo modo, la creciente importancia del control de la glucemia postprandial los han convertido en un arma eficaz en combinación con insulinas basales. En la actualidad se están poniendo de manifiesto los buenos resultados que se obtienen en dichos pacientes, a pesar de la insulinopenia desarrollada en los mismos después de años de tratamiento; nuevos estudios nos acercan a comprender el efecto extrapancreático de dichos fármacos a nivel de los receptores GLUT 2 y 4 y, por tanto, su utilidad frente a la insulinorresistencia en paciente insulinopénicos.

Introducción

El péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) posee efecto incretina, estimula la producción de insulina por parte de la célula beta y frena la de glucagón a nivel de la célula alfa pancreática, enlentece el vaciamiento gástrico y genera sensación de saciedad. Dada su corta vida media y la desactivación por las dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4), se han desarrollado fármacos como los análogos de GLP-1 o los inhibidores de DPP-4 para estimular la actividad a nivel del receptor de GLP-1¹⁻⁴. Los análogos de GLP-1 se utilizan actualmente en el tratamiento de segunda línea de la DM2, en combinación con metformina o como adyuvante de insulina en pacientes obesos, con muy buenos resultados¹⁻³.

Caso clínico

Fue derivado a consultas externas en Febrero de 2015 un paciente varón de 57 años afecto de DM2 diagnosticada en 1997, insulinizado en el año 2005, insulinopénico (péptido C de <0.1ng/mL) e insulinorresistente. Como complicaciones presentaba nefropatía diabética y retinopatía diabética incipiente (cociente albúmina/creatinina de 100mg/g) con una hemoglobina glicada (HbA1c) de 8.9%. Así mismo presentaba obesidad tipo II, hipertensión arterial y dislipemia. El paciente se encontraba en tratamiento con ibersartán 300mg, hidroclorotiazida 50mg, amlodipino 5mg y atorvastatina 40mg. Como tratamiento hipoglucemiante utilizaba metformina y pioglitazona (850/15mg en combinación, dos veces al día), así como Insulina mixta lispro 50 (30-30-0 UI) y mixta aspart 30 (0-0-50UI) con un total de 110UI de insulina (1.02UI/kg) diarias. A la exploración física, lo que más llamaba la atención era un abdomen globuloso a expensas de pániculo adiposo sin otras alteraciones significativas, pesaba 106kg, medía 173cms de altura, calculándose un IMC de 34.4Kg/m². El paciente aportó su perfil glucémico en el que se detectaban valores basales de 160mg/dL (140-180) con valores postprandiales de 200mg/dL, por lo que se decidió iniciar tratamiento dietético. En mayo del mismo año el paciente había perdido 3kg, mejorando la HbA1c hasta 8.7%, con un perfil glucémico de



las mismas características del previo, por lo que se comenzó tratamiento con lixisenatida subcutánea a razón de 10mcg diarios durante dos semanas que, posteriormente, se aumentó hasta 20mcg. En la visita de control, a las tres semanas del inicio del nuevo tratamiento (Junio de 2015), el paciente pesaba 100kg y su perfil glucémico había mejorado, valores basales de 110mg/dL (90-120) y postprandiales de 130mg/dL (100-170), habiendo presentado varios episodios de hipoglicemias durante dicho período, por lo que se reajustó el tratamiento insulínico reduciéndose la insulina mixta lispro 50 a 20-12-0 UI y la mixta aspart 30 a 0-0-44UI. A las 6 semanas de tratamiento con análogo de GLP1, el paciente mantenía los 100kg y el perfil glucémico del mes previo, habiendo necesitado un nuevo ajuste insulínico con insulina mixta lispro 50 14-0-0 y mixta aspart 30 0-0-40, con una reducción del 50% de la dosis de insulina inicial (110 a 54UI, 0'54UI/kg), además de una HbA1c que en 5 meses había mejorado hasta el 7'1%. La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad con una prevalencia creciente en nuestro medio, su asociación a la obesidad y al complejo conocido como síndrome metabólico, así como el ajuste de su tratamiento forman parte de los grandes retos de la medicina en la actualidad. La importancia de la hemoglobina glicada (HbA1c), como indicador de buen ajuste de tratamiento, es bien conocida. Su reducción se ha correlacionado positivamente con la disminución de complicaciones, habiendo sido sujeto de discusión el peso de la glucemia basal frente a la postprandial en este marcador y la relevancia de la variabilidad de los niveles de glucosa en sangre. Las complicaciones micro y macrovasculares de la diabetes están muy relacionadas con estas fluctuaciones resultado del estrés oxidativo y la glucosilación de proteínas⁵. Recientes estudios sugieren que la glucemia postprandial supone el 70% de la HbA1c en pacientes con menos de 7-7'3%, aumentando la relevancia de la glucemia basal con el incremento de la HbA1c, lo que se ha relacionado con el progresivo decremento de la actividad de la célula beta⁶. Posteriormente se ha demostrado que en el tratamiento con insulinas basales es la hiperglucemia postprandial la que mayor contribución supone a la total⁷, lo que implica que en pacientes con tratamiento con insulino terapia basal podrían ser necesarios fármacos coadyuvantes que mejoraran la glucemia postprandial para un correcto control de los 3 factores influyentes (basal, postprandial, variabilidad). Los análogos de GLP1 se caracterizan por fomentar la secreción de insulina a nivel de las células beta pancreáticas y la reducción de glucagón producido por las células alfa, enlenteciendo también el vaciamiento gástrico, lo que ha supuesto no sólo una mejoría en los controles de HbA1c sino, también, una reducción de peso de entre 1 y 4 kg y una disminución del apetito. Se han desarrollado análogos de acción larga (exenatide-LAR y liraglutide; 12h a varios días) y de acción corta (exenatide, lixisenatide), caracterizándose los de acción corta (2-5h) por una mayor influencia en la glucemia postprandial, así como en el enlentecimiento del vaciado gástrico. Del mismo modo, se ha detectado reducción en la presión sanguínea así como discreto aumento (1 a 5 lpm) en la frecuencia cardíaca^{1-3,8,9}. Los efectos secundarios más habituales son los gastrointestinales con predominio de las náuseas, por lo que se realizan aumentos progresivos de la medicación, con una atenuación posterior de los síntomas. También han sido relacionados con pancreatitis y alteraciones tiroideas^{8,9}, aunque en concreto lixisenatide recientemente ha demostrado, en pacientes con síndrome coronario agudo, no aumentar el número de hipoglicemias,



X Reunión Diabetes y Obesidad

pancreatitis o complicaciones cardiovasculares frente a placebo⁴. Estos análogos se proponen como segunda línea, después de metformina, o unida a ésta, y coadyuvantes de insulina, sin haber mostrado mayor riesgo de hipoglicemias, consiguiendo en el caso de los de corta acción una mejoría del control de glicemia postprandial⁴. El mecanismo descrito implicaría en nuestro paciente una mejoría del control glicémico resultado de la pérdida de peso y del enlentecimiento del vaciado gástrico, dado que en pacientes con DM2 de larga evolución, debido a la insulinopenia desarrollada, la mayor producción de insulina a nivel de la célula beta tendría un papel muy secundario. Sin embargo, en pacientes insulinopénicos, los resultados de lixisenatide en estudios como el de Meier et al.¹⁰ sugieren que el tratamiento con lixisenatide es efectivo incluso en pacientes con estadios más avanzados de la enfermedad y con un daño más severo en la célula beta. Esto ocurriría mediante la disminución de las necesidades insulínicas y el mejor control de la glucemia postprandial con reducción de la HbA1c sin relación con el ratio péptido C/glucosa, lo que implica un mecanismo hasta ahora no estudiado. Resultados de ensayos realizados con ratones han puesto de manifiesto que los análogos de GLP1 tienen también importante influencia a nivel extrapancreático, con normalización de la actividad de los transportadores GLUT 2 a nivel hepático y GLUT4 a nivel muscular, mejorando la sensibilidad de la acción de la insulina y reduciendo, por tanto, la glucemia independientemente de los niveles de péptido C¹¹, lo que explicaría la buena evolución en pacientes con peso estabilizado e importante insulinopenia.

Conclusiones

Los análogos de GLP1 son una alternativa de gran valor en el paciente obeso, dada la reducción de peso que confieren, así como en el manejo de las glucemias postprandiales en su uso combinado con insulinas basales, suponiendo una mejoría en la variabilidad de las glucemias y, por tanto, un menor desarrollo de complicaciones vasculares. Del mismo modo, sus efectos a nivel extrapancreático permiten su uso en pacientes insulinopénicos potenciando el efecto de la insulina, lo que permite disminuir las dosis de las mismas dada su influencia en el aumento de receptores GLUT musculares y hepáticos.

Bibliografía

1. Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. *Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis*. *Lancet*. 2014; 384 (9961): 2228-34.
2. López Simarro F. *Actualización del tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2. Fármacos incretín miméticos: Posicionamiento terapéutico*. *Semergen*. 2014; 40 (Supl 2): 25-33.
3. Hernández Mijares A. *Inhibidores de la DPP-4 frente a análogos del receptor de GLP-1 tras el fracaso de la monoterapia con metformina en la diabetes tipo 2*. *Av Diabetol*. 2010; 26:270-2.
4. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV, et al. *Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome*. *N Engl J Med*. 2015; 373 (23): 2247-57.
5. Monnier L, Colette C. *Glycemic variability: should we and can we prevent it?* *Diabetes care*. 2008; 31 (Supl 2):S150-4.



6. Riddle M, Umpierrez G, DiGenio A, Zhou R, Rosenstock J. Contributions of basal and postprandial hyperglycemia over a wide range of A1C levels before and after treatment intensification in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011; 34(12):2508-14.
7. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c). *Diabetes Care*. 2003; 26 (3): 881-5.
8. Butler PC, Elashoff M, Elashoff R, Gale EA. A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: Are the GLP-1 therapies safe?. *Diabetes care*. 2013; 36 (7):2118-25.
9. Nauck MA. A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: The benefits by far outweigh the potential risks. *Diabetes care*. 2013; 36(7):2126-32.
10. Meier JJ, Rosenstock J, Hincelin-Méry A, Roy-Duval C, Delfolie A, Coester HV, et al. Contrasting Effects of Lixisenatide and Liraglutide on Postprandial Glycemic Control, Gastric Emptying, and Safety Parameters in Patients With Type 2 Diabetes on Optimized Insulin Glargine With or Without Metformin: A Randomized, Open-Label Trial. *Diabetes Care*. 2015; 38(7):1263-73.
11. Moreno P, Nuche-Berenguer B, Gutiérrez-Rojas I, Acitores A, Sancho V, Valverde I et al. Normalizing action of exendin-4 and GLP-1 in the glucose metabolism of extrapancreatic tissues in insulin-resistant and type 2 diabetic states. *J Mol Endocrinol*. 2012; 48(1):37-47.



X Reunión Diabetes y Obesidad

CC-23 AUSENCIA DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON UN AGONISTA DE GLP-1. ¿EFECTO DE CLASE?

L. Artajona García¹, R. Pérez Temprano², I. Moreno García¹,
M. Paniagua García¹

¹EIR UGC Medicina Interna, ²FEA UGC Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

Resumen

Presentamos el caso de un varón de 64 años con síndrome metabólico, (hipertensión arterial, obesidad mórbida, diabetes mellitus tipo 2), y con complicación macroangiopática, (cardiopatía isquémica). Se decide iniciar tratamiento con agonistas del receptor de GLP-1, evidenciándose nula respuesta clínica y analítica con agonista de larga duración, (Liraglutide), con buen control metabólico tras cambio a agonista de corta duración, (Lixisenatide).

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad cuya prevalencia, complicaciones y costes irán en aumento en los próximos años. El estilo de vida actual, (tipo de dieta y sedentarismo), implica un aumento del riesgo cardiovascular a edades más tempranas. En los últimos años se han ampliado las dianas terapéuticas para el manejo de la diabetes mellitus, ganando importancia aquellas estrategias destinadas a mantener un buen control metabólico con pérdida de peso asociada. Entre estos nuevos grupos farmacológicos destacan los agonistas del receptor de GLP-1 por su eficacia y seguridad demostrada a medio plazo, diferenciándose según su mecanismo de acción en agonistas de larga o corta duración. Actualmente, no existe una recomendación sobre la elección de cualquiera de ellos a pesar de las diferencias farmacodinámicas. Tampoco existen datos claros sobre las causas de resistencia o falta de respuesta clínica en algunos pacientes.

Caso clínico

Varón de 64 años en seguimiento por Consultas Externas de Riesgo Vascular desde 2011 por hipertensión, dislipemia y diabetes mellitus tipo 2 de más de 15 años de evolución, insulinizada desde 2009 y con complicaciones macrovasculares, (cardiopatía isquémica). Como otros antecedentes presenta enfermedad pulmonar obstructiva crónica, (ex fumador de 25 paquetes/año), síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño, estenosis aórtica ligero-moderada e hipertensión pulmonar. Realizaba tratamiento con Levemir 30 UI por la noche y Metformina 850 mg cada 8 horas. A la exploración destacaba IMC 39.6 Kg/m², (Peso 108 Kg, Talla 165.5 cm), con perímetro de cintura de 129 cm. Ante estos datos sugestivos de resistencia a la insulina y obesidad grado II que presenta el paciente, (péptido C de 1.92 ng/ml), se decide plantear tratamiento con un agonista del receptor de GLP-1. La HbA1c en este momento era de 7.4%. Se inicia tratamiento con Liraglutide, (análogo de acción larga), 0.6 mg diarios durante 15 días con aumento de dosis a 1.2 mg/24h. Tras tres meses de tratamiento no se objetiva respuesta clínica, ni en el peso ni en el control metabólico, (HbA1c). Se incrementa la dosis de Liraglutide a 1.8 mg/día y se insiste en la importancia de dieta y realización de ejercicio físico regular. A pesar de ello tras seis meses de tratamiento



presenta ganancia ponderal de 7 Kg, (IMC de 42.27 Kg/m²) y HbA1c 9.4%. En estos momentos, tras empeoramiento metabólico del paciente se decide cambiar la terapia de GLP-1 por un agonista de corta duración. Se inicia tratamiento con Lixisenatide 10 mg diarios durante una semana y posteriormente 20 mg/día subcutáneo. Tras 4 meses de tratamiento se objetiva importante mejoría clínica, con HbA1c 5.3% y pérdida de 8 Kg de peso. Este efecto se mantiene en los siguientes meses con el tratamiento, permitiendo la disminución de insulina basal a 20 UI diarias, (Lantus).

Conclusiones

Las terapias con agonistas del receptor de GLP-1 han aportado beneficios adicionales además del control de la HbA1c, como son la pérdida de peso y la disminución de la resistencia insulínica que presentan estos pacientes. Los actuales posicionamientos, (ADA 2016, AACE 2015), recomiendan que se pueden utilizar los agonistas de GLP-1 tanto en monoterapia como en segundo escalón, (incluso con preferencia de elección sobre otros antihiperbólicos / AACE 2015). También recientemente se han aprobado algunos de ellos en asociación con insulina basal. Varios estudios comparan las características farmacodinámicas de los agonistas de GLP-1 de acción larga con los de acción corta. Se objetiva una mayor eficacia para el control de glucemia postprandial en los de acción corta, mientras que los de larga duración presentan mejor control de la glucemia basal. No existe evidencia que determine las causas de resistencia o no respuesta al tratamiento con análogos de GLP-1. En varios estudios se ha descartado por el momento que el desarrollo de anticuerpos contra los distintos agonistas GLP-1 pudiera tener un efecto en este sentido. Es importante destacar, como nos proponemos en este caso clínico, que una vez utilizado un agonista de GLP-1 sin obtener respuesta clínica evidente, se puede intentar un cambio a otro análogo, tanto de corta como de larga duración, dado que no hay un efecto de clase en este grupo farmacológico en este sentido.

Bibliografía

1. *Standards of medical care in diabetes-2016. Diabetes Care January 2016 39:S52-S59; doi:10.2337/dc16-S010*
2. *American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology – Clinical practice guidelines for developing a Diabetes Mellitus comprehensive care plan - 2015. AACE/ACE Diabetes Guidelines, Endocr Pract. 2015;21 (Suppl 1)*
3. *Kapitza C, Forst T, Coester HV, Poitiers F, Ruus P, Hincelin-Méry A. Pharmacodynamic characteristics of lixisenatide once daily versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin. Diabetes Obes Metab 2013;15:642–649*
4. *Juris J. Meier, Julio Rosenstock, Agnès Hincelin-Méry, Christine Roy Duval, Astrid Delfolie, Hans-Veit Coester, Bjoern A. Menge, Thomas Forst and Christoph Kapitza. Contrasting Effects of Lixisenatide and Liraglutide on Postprandial Glycemic Control, Gastric Emptying, and Safety Parameters in Patients With Type 2 Diabetes on Optimized Insulin Glargine With or Without Metformin: A Randomized, Open-Label Trial Diabetes Care 2015;38:1263–1273 | DOI: 10.2337/dc14-1984*
5. *F. López Simarro, Fármacos incretín miméticos: posicionamiento terapéutico, Semergen, 2014;40(Supl 2):25-33*



X Reunión Diabetes y Obesidad

6. Shyangdan DS, Royle P, Clar C, et al. *Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2011; :CD006423*
7. A.J. Garber, M. Marre, M.A. Nauck, D. Russell-Jones, J. Brett, M. Daring, L. Blonde. *Efficacy of Liraglutide Not Impacted by Positive Anti-Liraglutide Antibodies in Patients. Presented at AACE*
8. Probstfield JL, Hirsch I, O'Brien K, Davis B, Bergenstal R, Kingry C, et al. *Design of FLAT-SUGAR: Randomized Trial of Prandial Insulin Versus Prandial GLP-1 Receptor Agonist Together With Basal Insulin and Metformin for High-Risk Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2015 Aug;38(8):1558-66.*
9. Trujillo JM, Nuffer W, Ellis SL. *GLP-1 receptor agonists: a review of head-to-head clinical studies. Ther Adv Endocrinol Metab. 2015 Feb;6(1):19-28.*



CC-25 TRATAMIENTO CON AGONISTAS DE GLP-1 (EXENATIDE) EN INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

M. Paniagua García¹, R. Pérez Temprano², I. Moreno García¹, L. Artajona García¹
¹EIR UGC Medicina Interna, ²FEA UGC Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.

Resumen

Paciente con diabetes mellitus tipo 2, obesidad grado II y nefropatía diabética, (insuficiencia renal crónica grado 3b), con mal control metabólico a pesar de tratamiento con antidiabéticos orales. Se inicia tratamiento con agonista de receptor de GLP-1 de larga duración, (Exenatide de liberación prolongada), presentando mejoría en el control metabólico, (HbA1c y disminución de peso), así como en el filtrado glomerular y parámetros de daño renal, (microalbuminuria).

Introducción

La Nefropatía Diabética (ND) es, en el momento actual, la causa más común de enfermedad renal terminal en nuestro medio. Los pacientes con ND presentan un alto riesgo de mortalidad, fundamentalmente por eventos cardiovasculares, por lo que son de especial importancia las intervenciones dirigidas a disminuir la proteinuria y retrasar la progresión de la nefropatía.

Caso Clínico

Mujer de 57 años en seguimiento por Consultas Externas de Riesgo Vascular desde 2014 por obesidad mórbida, (IMC 39 Kg/m², perímetro de cintura 106 cm), hipertensión arterial, hiperuricemia y diabetes mellitus tipo 2 de 10 años de evolución, con nefropatía diabética, (filtrado glomerular 51 ml/min/m²). Sigue tratamiento con Glicazida 30 mg 2 comprimidos diarios y Sitagliptina 100 mg 1 comprimido diario. Presenta mal control metabólico con HbA1c de 8.5%, microalbuminuria de 226 mg/l y un claro perfil de resistencia insulínica, con un péptido C de 5.22 ng/ml. Dado que no se han alcanzado los objetivos de control metabólico se plantea terapia con agonistas del receptor de GLP-1. Tras dos meses de tratamiento con Exenatide LAR, 2 mg semanales, objetivamos una HbA1c 7.2%, disminución de microalbuminuria < 30 mg/l, con índice microalbúmina/creatinina de 11.38 y pérdida de 7 Kg de peso.

Conclusiones

En la actualidad, la detección de la microalbuminuria es una determinación periódica que debe realizarse a todo paciente diabético, ya que además de ser un marcador de riesgo de enfermedad cardiovascular, permite detectar los pacientes en riesgo de desarrollar una nefropatía diabética. Recientemente, las terapias basadas en incretinas se han asociado con propiedades nefroprotectoras. Se ha demostrado que los agonistas del receptor de GLP-1 mejoran la nefropatía diabética, (incluso frenar la progresión de la nefropatía diabética de inicio), junto con el perfil metabólico en modelos animales. En estudios recientes se objetiva que GLP-1 nativo tiene un papel importante protegiendo al riñón contra el estrés oxidativo secundario a la hiperglucemia crónica. Los análogos del GLP-1 se han asociado con descenso en el desarrollo y progresión de la albuminuria. Sin embargo, los mecanismos por los cuales estos agentes hipoglucemiantes mejoran el perfil renal aún no están claros, pero pueden estar en relación con la disminución



X Reunión Diabetes y Obesidad

del peso corporal, presión arterial, perfil hemodinámico renal, lipídico o la albuminuria. Exenatide reduce la producción a nivel renal del factor de crecimiento 1 (TGF-1) y de colágeno tipo IV en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y microalbuminuria. TGF-1 es un mediador que estimula la hipertrofia de las células renales así como el acúmulo de matriz extracelular, incluyendo colágeno tipo I y IV, dos marcadores característicos de nefropatía diabética. En modelos animales, se ha observado que la administración de Exenatide es capaz de reducir los niveles de fibronectina, la expresión óxido nítrico sintetasa inducida (i-NOS) en el área glomerular y la proteinuria, similar a un grupo tratado con IECAs. Los agonistas de GLP-1 se asocian además con descenso de la tensión arterial sistólica y diastólica, mejorando la disfunción endotelial, (medida como vasodilatación dependiente de flujo), así como el espesor íntima-media en humanos. Por lo tanto, los agonistas del GLP-1 se plantean como nuevas alternativas para mejorar tanto el control glucémico como la aparición y/o desarrollo de nefropatía diabética en pacientes con alto riesgo cardiovascular, un perfil cada vez más frecuente en nuestro medio. Actualmente existe poca evidencia del tratamiento de agonistas de GLP-1 en situación de insuficiencia renal moderada-grave ($FG < 50 \text{ ml/min/m}^2$). Se han notificado casos de insuficiencia renal aguda en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con terapias incretínicas, sin embargo esto no se ha podido confirmar en estudios a mayor escala.

Bibliografía

1. Probstfield JL, Hirsch I, O'Brien K, Davis B, Bergenstal R, Kingry C, et al. Design of FLAT-SUGAR: Randomized Trial of Prandial Insulin Versus Prandial GLP-1 Receptor Agonist Together With Basal Insulin and Metformin for High-Risk Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2015 Aug;38(8):1558-66.
2. Zhang H, Zhang X, Hu C, Lu W. Exenatide Reduces Urinary Transforming Growth Factor-1 and Type IV Collagen Excretion in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria. *Kidney Blood Press Res*. 2012; 35:483-488.
3. Smits M, Tonneijck L, Muskiet M, Hoekstra T, Kramer M, Pieters IC, Cahen DL et al. Cardiovascular, renal and gastrointestinal effects of incretin-based therapies: an acute and 12-week randomised, double-blind, placebo-controlled, mechanistic intervention trial in type 2 diabetes. *BMJ Open* 2015 5: doi: 10.1136/bmjopen-2015-009579.
4. Çavusoglu T, Erbas O, Karadeniz T, Akdemir O, Acikgoz E, Karadeniz M et al. Comparison of nephron-protective effects of enalapril and GLP analogues (exenatide) in diabetic nephropathy. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes : Official Journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 2014; 122(6): 327-333.
5. Fujita H, Morii T, Fujishima H, Sato T, Shimizu T, Hosoba M et al. The protective roles of GLP-1R signaling in diabetic nephropathy: possible mechanism and therapeutic potential. *Kidney Int*. 2014 Mar;85(3):579-89.
6. Sun F, Wu S, Guo S, Yu K, Yang Z, Li L et al. Impact of GLP-1 receptor agonists on blood pressure, heart rate and hypertension among patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015 Oct;110(1):26-37.



7. Lindamood CA, Taylor JR. Emerging new therapies for the treatment of type 2 diabetes mellitus: glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Clin Ther*. 2015 Mar 1;37(3):483-93.
8. Wysham CH, MacConell LA, Maggs DG, Zhou M, Griffin PS, Trautmann ME. Five-Year Efficacy and Safety Data of Exenatide Once Weekly Long-term Results From the DURATION-1 Randomized Clinical Trial. *Mayo Clin Proc*. 2015 Mar;90(3):356-65.
9. Blonde L, Pencek R, MacConell L. Association among weight change, glycemic control, and markers of cardiovascular risk with exenatide once weekly: a pooled analysis of patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2015 Feb 3;14:12.



X Reunión Diabetes y Obesidad

CC-29 STATUS EPILÉPTICO SECUNDARIO A MAL CONTROL GLUCÉMICO

H. Gómez Rodríguez, E. García Carús, S. Suárez Díaz, A. Martínez Zapico, D. Caravia Durán, J. Rugeles Niño, C. Yllera Gutiérrez, C. Argüello Martín
Hospital Universitario Central de Asturias

Resumen

El control glucémico es un ítem importante en el día a día médico dada la prevalencia de la Diabetes en nuestro entorno. Frecuentemente los pacientes aquejados de ella presentan otras enfermedades concomitantes que pueden influir en su manejo. El mal control de las cifras de glucosa desencadena múltiples comorbilidades. Presentamos un caso que describe una complicación neurológica derivada de cifras altas de glucemias muy influenciadas por la intercurencia de otra patología, y sus tratamientos, en la misma paciente. En nuestro caso una agudización asmática tratada con dosis altas de corticoide interfirió en el control glucémico. La hiperglucemia mantenida se presentó, en este caso, como un status epiléptico de muy difícil control con fármacos anticonvulsivantes. El adecuado control de las cifras de glucemia fue clave a la hora de eliminar la clínica neurológica que presentaba nuestra paciente.

Introducción

La hiperglucemia puede manifestarse a través de sintomatología neurológica, que pueden oscilar desde alucinaciones, visuales, coreatetosis, disfagia, hemibalismo, cefalea... Su asociación con el desarrollo de convulsiones se remonta a 1965 cuando se publicó una revisión de 7 casos de crisis en relación con hiperglucemia sin cetoacidosis, definidos como crisis epilépticas concurrentes con hiperglucemia sin otras causas aparentes como infartos cerebrales o sepsis. La aparición de crisis generalizada tónico clónica, es rara, si bien cuando aparecen suelen ser en el contexto de convulsiones parciales secundariamente generalizadas. La manifestación más frecuente es en forma de crisis parciales en especial de tipo motor con déficit postcrítico, pudiendo afectar a una extremidad, a la cara o a la mitad del cuerpo, en ocasiones desencadenadas por el movimiento, y en otras aparece como una epilepsia parcial continua. Otras formas de presentación pueden ser como crisis afásicas, visuales en forma de destellos de color o de alucinaciones elaboradas, crisis giratorias... En ocasiones la aparición de crisis tiene lugar en fases precoces de la hiperglucemia, cuando la osmolaridad aún es normal o ligeramente aumentada, cesando cuando se entra en situación de coma hiperosmolar y acompañado de un pronóstico desfavorable. A menudo la exploración neurológica es normal, o en ocasiones se detectan semiología de neuropatía periférica, probablemente en relación con una diabetes mellitus de base evolucionada. En ciertos casos, se han constatado déficit motor más o menos importante, reversible, que ha sido interpretado por los autores como fenómenos secundario a la crisis (parálisis de Todd) como una posible isquemia cerebral transitoria. El sodio el sangre generalmente es normal o un poco aumentado aunque se han descrito casos de hiponatremia que parece ser contribuye a agravar los cuadros de crisis parciales continuas en un contexto de hiperglucemia. El EEG suele estar alterado, siendo normal en periodo intercrisis aunque en casos excepcionales se pueden encontrar anomalías en relación con alguna lesión cortical subyacente. La neuroimagen suele ser normal, aunque si se encuentra



alguna lesión potencialmente epileptógena parece ser que el papel de la hiperglucemia contribuye al desencadenamiento de crisis y a su mantenimiento. El tratamiento consiste en la corrección de la hiperglucemia y demás trastornos metabólicos y electrolíticos acompañante, de manera que el tratamiento antiepiléptico en muchos casos no está justificado, y en ocasiones podría ser ineficaz e incluso agravar la crisis. La fenitoína en concreto es in inhibición de la secreción de insulina, lo cual resulta nocivo en este contexto, además de que las crisis parciales continuas suelen ser resistentes a tratamiento antiepiléptico. En algunos casos determinados cuando el estado epiléptico es generalizado y donde el pronóstico es desfavorable se puede introducir medicación anticonvulsivante, usando de inicio benzodiazepinas. No hay indicación para iniciar y mantener un tratamiento antiepiléptico una vez la fase aguda ha sido superada.

Caso clínico

Presentamos el caso de una mujer de 82 años que acude al servicio de urgencias de nuestro hospital por parestesias y disartria. La paciente no presentaba alergias medicamentosas conocidas. Era independiente para las actividades básicas de la vida diaria, algo limitadas por osteoartrosis. Entre sus antecedentes destacaba: Hipertensión arterial de diez años de evolución con aceptable control tensional para su edad (Furosemida 40 mg al día). Diabetes mellitus tipo II, diagnóstica desde hace ocho años, en tratamiento con antidiabéticos orales, hemoglobina glicosilada en el momento del ingreso 8.3%, no buena cumplidora de dieta ni tratamiento, no realiza controles en domicilio. (Sitagliptina 100 mg, un comprimido al día los últimos cuatro años, previamente Metformina 850 mg). Dislipemia en tratamiento hipolipemiante (Atorvastatina 20 mg al día). Osteoporosis confirmada mediante densitometría ósea en 2013, afectando a cuello del fémur y osteopenia de columna vertebral. Asma bronquial, no confirmado por espirometría, múltiples agudizaciones respiratorias con tratamiento ocasionales con corticoides sistémicos. Hernia hiatal. Enfermedad renal crónica probablemente secundaria a nefroangioesclerosis vs nefropatía diabética, en seguimiento por Nefrología (Cifras de Creatinina basal entorno a 1.4 mg/dL). Queratitis puntata en ambos ojos en seguimiento por el Servicio de Oftalmología. Diagnosticada de crisis parciales complejas en 2012, a raíz de un ingreso por infección respiratoria y descompensación hiperglucémica, en seguimiento en las consultas de Neurología sigue tratamiento crónico con Levetiracetam 500 mg dos veces al día. Intervenida de prótesis total de rodilla izquierda en 2007, facoexéresis bilateral en 2012 y apendicetomía en 2014. Acude el día del ingreso, traída por su familia al servicio de urgencias, por presentar una clínica de parestesias en hemicara izquierda y miembro superior izquierdo así como disartria de 3 días de evolución que se vio acentuada en las últimas horas. La familia de la paciente refiere que en los quince días previos a la consulta presentó un cuadro compatible con infección de vías respiratorias altas por el cual su médico de atención primaria le pautó Moxifloxacino 400 mg al día y Deflazacort 30 mg al día. Ante la mala evolución de la clínica respiratoria acude de nuevo a su médico, 24 horas antes del ingreso, el cual le pauta Claritromicina 500 mg dos veces al día y Prednisona 30 mg una vez al día. Tras lo cual, presentó una leve mejoría de la clínica de vías altas y un empeoramiento llamativo de la clínica neurológica descrita previamente. El resto de la anamnesis por aparatos no reveló datos de interés. En la exploración física presentaba



X Reunión Diabetes y Obesidad

TA 150/90. Temperatura 36°C, saturación de oxígeno por pulsioximetría 98% basal. Buen nivel de conciencia, orientada en las tres esferas. Normohidratada, normocoloreada. Obesa. Pupilas reactivas, motórica ocular normal, muy discreta desviación de comisura bucal a la izquierda. Resto de pares craneales bajos normales. Fuerza, tono y reflejos osteotendinosos en miembros superiores normales. Fuerza proximal 4/5 en miembro inferior izquierdo, probable limitación por dolor secundario a osteoartritis. Reflejo cutáneo plantar flexor bilateral. En el momento de la exploración física no presentaba disartria evidente. Marcha no explorada. No bocio. Troncos supraaórticos sin soplos. No adenopatías periféricas a la palpación. Mamas con abundante tejido adiposo, no nódulos. Auscultación cardíaca: ruidos cardíacos rítmicos a 86 latidos por minuto. Auscultación pulmonar: hipoventilación global, algún crepitante en ambas bases. Abdomen: adiposo, distendido, blando, depresible, indoloro, sin claras masas ni megalias, cicatriz de apendicectomía. Miembros inferiores: no edemas, ni signos de TVP, cicatriz de prótesis de rodilla izquierda, pedios presentes. En las pruebas complementarias realizadas cabe destacar una glucemia no basal de 643 mg/dl, no acompañada de cetonemia; un leve deterioro de función renal con Creatinina 1.79 mg/dL y Urea de 137 mg/dL; Osmolaridad calculada de 332 mmol/kg; hemograma y coagulación dentro de parámetros normales; Glucosuria de cuatro cruces e indicios de proteinuria si otras alteraciones en sistemático y sedimento de orina; En el electrocardiograma se objetivó un ritmo sinusal a 84 lpm sin alteraciones del trazado; La radiografía de tórax no reveló datos patológicos y en el TC de cráneo urgente no se observaron datos de patología intracraneal aguda, si datos que sugerían patología crónica de pequeño vaso. Ante la sospecha de una descompensación hiperglucémica secundaria a tratamiento corticoideo de agudización respiratoria y crisis parciales complejas desencadenadas por hiperglucemia en situación hiperosmolar, se ingresa a la paciente con insulina intravenosa y dosis de Levetiracetam, además de resto de medicación crónica. A las 24 horas de ingreso la paciente todavía con mal control glucémico comienza con crisis parciales con paresia facial izquierda residual, que acaba recuperando íntegramente, la primera crisis sucede a las 12 horas de ingreso con conservación de nivel de conciencia, con movimientos mioclónicos hemifaciales izquierdos de unos 3-5 minutos de duración, resto de exploración neurológica normal, por lo que se aumenta dosis de levetiracetam y se decide observación, a las 4 horas nueva crisis, por lo que se solicitó TC craneal de control, sin cambios respecto al previo. Analíticamente destaca glucemia de 415 mg/dl sin otras alteraciones iónicas (sodio, potasio, calcio y magnesio dentro de rango de normalidad), iniciado tratamiento con Insulina Lantus 8 UI e Insulina Apidra 4UI comida y cena por la mañana se intenta mejor control glucémico con Insulina Humalog mix 50 en comida y desayuno y Humalog mix 25 a la cena. A las 24h de ingreso sufrió en total 9 episodios de crisis comiciales con parálisis facial posterior que recupera, al día siguiente en EEG no se encuentra foco epileptógeno y el trazado está dentro de límites fisiológicos, y se levetiracetam a 1000 mg al desayuno y 2000 mg a la cena asociando clonazepam. Se intensifico control glucémico con insulina Humalog mix 50: 24 UI al desayuno, 20 UI precomida y 20 UI postcena. El control glucémico fue complejo requiriendo múltiples ajustes de pauta de insulina, finalmente tras 4 días y consiguió un adecuado control de cifras glucémicas con 76 unidades de insulina premezclada 50/50, en parte condicionado



con la bajada paulatina de corticoides que se inició al ingreso. Simultáneamente la paciente presentó múltiples crisis parciales complejas de similares características a las descritas con necesidad de control con benzodiacepinas endovenosas y ajuste de dosis de anticonvulsivantes. El punto de inflexión fue el control glucémico, ya que una vez conseguido este, se produjo una significativa mejoría de las crisis, requiriendo menos rescates, hasta su desaparición. La paciente fue alta tras nueve días de ingreso encontrándose asintomática y con buen control glucémico. Fue revisada en consulta posteriormente para ajuste de insulino terapia ya que tras la retirada de los corticoides los requerimientos bajaron. Actualmente, doce meses después, se encuentra con Insulina basal 20 unidades al día y linagliptina 5 mg al día, con aceptable control, glicohemoglobina 6.3%.

Discusión

El motivo que propició el ingreso de la paciente se trató de una descompensación hiperglucémica en una paciente diabética ya conocida, en el contexto de infección respiratoria y a tratamiento con corticoides, con una cifra de glucemia en urgencias mayor a 300 mg/dl por lo que estaríamos ante una descompensación grave, por lo que se inició una pauta de insulina intravenosa para un control glucémico más rápido y que además permite conocer los requerimientos de insulina totales en 24 horas. Se inició tratamiento con 0. UI/Kg, 12 UI de insulina regular en el primer suero ajustando según glucemia presuero siguiente. Quizás podríamos discutir que en nuestra paciente se inició una transición a insulina subcutánea algo precoz, con un control glucémico con cifras por encima de los 300 mg/dl de glucemia capilar, se realizó la transición inicialmente a una pauta bolo basal puesto que se trataba de una paciente a tratamiento con antidiabéticos orales, iniciándose pauta más fisiológica. Nuestra paciente estaba a tratamiento con metilprednisolona, de duración intermedia que tiene un efecto máximo a las 6 horas y una duración de unas 18 horas, además pautado cada 12 horas, por lo que las cifras de glucemia se verían más afectadas postprandiales pero además también cifras basales, de hecho una pauta de bolo basal en estos casos tendría que tener menor proporción de insulina basal y mayor de insulina prandial. Aunque con esta pauta no se logró control glucémico suficiente ni tan rápido como se precisaba, habría varias opciones de ajuste de tratamiento: Una sería titulación de dosis de insulina, calculando el total de insulina basal y prandial (posiblemente precisase menor dosis de insulina glargina y mayor de insulina glusilina) y repartir un 30% de insulina basal y 70% prandial repartida en tres dosis. Otra opción a tener en cuenta, en una paciente mayor, previamente no ha recibido tratamiento insulínico previo y que conllevaría al alta 4 dosis de insulina, 3 controles glucémicos por lo menos al inicio y una dieta en tres tomas, fue por la que se optó y se cambió a una pauta de insulina premezcla con proporción de 50/50, en tres dosis, con unos requerimientos altos, llegando a precisar 76 UI al día repartidas en 28-24-24 (UI/Kg). Como es habitual precisó disminuir rápido en cuanto la situación clínica permitió disminuir el tratamiento esteroideo, hasta el punto de ajustar el tratamiento al alta a dos dosis para evitar hipoglucemias en paciente anciano. La aparición de crisis epilépticas inducidas por hiperglucemia han sido ampliamente descritas en la bibliografía, a menudo en ausencia de cetoacidosis, tratándose de crisis resistentes a tratamiento anticonvulsivante y cuya evolución va de la mano de



X Reunión Diabetes y Obesidad

la resolución del cuadro de hiperglucemia y alteraciones electrolíticas. De hecho, en un estudio reciente, Chiewthanakul et al, objetivan que la hiperglucemia se asocia a crisis convulsivas incontrolables de manera que 1 mg de elevación de la glucemia incrementaba la probabilidad de un status incontrolado en un 1%. En nuestro caso, se trata de una mujer que según sus antecedentes ya había tenido episodios similares de crisis en el contexto de descompensaciones glucémicas coincidiendo con tratamientos corticoideos para sus reagudizaciones asmáticas. De hecho fue etiquetada por el servicio de Neurología como crisis parciales complejas iniciando terapia antiemocional para ello. Nuestra paciente, en el episodio actual y tras la instauración inicial de los síntomas de aplicó tratamiento corrector de la hiperglucemia e hiperosmolaridad, así como tratamiento anticonvulsivante no logrando el control de la clínica. La literatura enfatiza la no necesidad de empleo de terapia antiepileptica en el abordaje de esta entidad, pues aunque el mecanismo fisiopatológico no está del todo esclarecido, se ha constatado la ineficacia de estos fármacos en el control de las crisis siendo incluso contraproducente en caso de algunos fármacos como la fenitoína. Son muchas las teorías que pretenden explicar los entresijos de este fenómeno resultando por sí mismas y de forma individual, insatisfactorias. Por un lado, hay autores que sugieren que el origen está en que una situación de glucemia elevada provoca un aumento del metabolismo del GABA, lo genera una disminución de sus niveles, permitiendo así que el umbral convulsivo descienda. En otros casos se habla de una situación de deshidratación neuronal consecuencia de un gradiente de osmolaridad intra y extraneuronal que participe en la génesis de crisis. Otros autores defienden la existencia de lesiones cerebrales subyacentes epileptógenas que son actividades en situaciones de hiperglucemia. Asimismo y aunque no se ha aclarado del todo el papel de la hiperosmolaridad por sí sola en ese sentido, se ha visto que el sodio participa en este compendio fisiopatológico contribuyendo al agravamiento y mantenimiento de las crisis. Otras teorías hablan de un papel de isquemia inducida La bibliografía consultada refleja que los casos de crisis epilépticas en una situación de cetosis son anecdóticas, por no decir inexistentes, ya que los casos descritos en la literatura hacen referencia a hiperglucemia no cetósica, aunque no hemos encontrado ninguna de origen esteroideo. La razón de esta “selectividad” parece residir en el papel protector que ejerce la acidosis, pues incrementa la biodisponibilidad del GABA, aumentando el umbral epileptógeno, de manera que en algunos casos de crisis parciales en niños se están utilizando dietas cetogénicas como parte del arsenal terapéutico. La paciente de nuestro caso presentaba cifras muy elevadas de Glucemia (643 mg/dL), persistiendo por encima de 400 sin cetosis, con osmolaridad aumentada, con sodio normal, así como un TC normal, salvo enfermedad crónica de pequeño vaso, un trazado de EEG normal en periodo intercrisis, constituyendo el prototipo de paciente presentado ampliamente en la bibliografía. Finalmente, el control glucémico fue la clave para la resolución de la clínica comicial, el cual fue complejo, precisando de más de 70 unidades diarias de insulina mixta 50/50 tras varios ensayos de pautas.



Bibliografía

1. Wang X, Yu H, Cai Z, Wang Z, Ma B, Zhang Y. Nonketotic hyperglycemia-related epileptic seizures. *Epilepsy Behav Case Rep.* 2013;1:77-8
2. Tiras R, Mutlu A, Ozben S, Aydemir T, Ozer F. Forced eye closure-induced reflex seizure and non-ketotic hyperglycemia. *Ann Saudi Med.* 2009;29(4):313-5
3. Moien-Afshari F, Téllez-Zenteno JF. Occipital seizurez induced by hyperglycemia: A case report and review of literature. *Seizure.* 2009;18(5):382-5
4. C. Scherer. Crises épileptiques révélatrices d'une hyperglycémie sans cétose. *Presse Med.* 2005; 34: 1084-6
5. Chiewthanakul P, Noppaklao P, Sawanyawisuth K, Tiamkao S. Hyperglycemia associated with seizure control in status spilepticus. *Epilepsy Behav.* 2015;49:155-7
6. Liang Y, Lei Z, Zhang H, Xu Z, Cui Q, Xu ZC. Toll-like receptor 4 is associated with seizures folowwing ischemia with hyperglycemia. *Brain Res.* 2014;1590:75-84
7. Tiamkao S, Janon C, Sawanyawisuth K, Pratipanawatt T, Jiřpimolmard S. Prediction of seizure control in non-ketotic hyperglycemic induced seizures. *BMC Neurology.* 2009;9:61
8. Moien-Afshari F, Téllez-Zenteno JF. Occipital seizurez induced by hyperglycemia: A case report and review of literature. *Seizure.* 2009;18(5):382-5
9. Ozer F, Mutlu A, Ozkaytan T. Reflex epilepsy and non-ketotic hyperglycemia. *Epileptic Disord.* 2003;5:165.8



X Reunión Diabetes y Obesidad

CC-34 OJO CON LA DIABETES

C. Jauset Alcalá, J. Martín Guerra, M. Martín Asenjo, M. I. López Gálvez, J. I. Alonso de la Fuente, M. López de Juan, E. González Sarmiento
Servicios de Medicina Interna y Oftalmología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Resumen

Se trata de un paciente joven obeso grado II, diabético tipo 2 con dislipemia, hipertensión y sedentarismo que acude a consultas de Oftalmología por una pérdida de visión en el ojo izquierdo y es diagnosticado de retinopatía no proliferativa moderada y edema macular diabético. Con modificación del estilo de vida, tratamiento antidiabético, antihipertensivo y dislipemiantes, y la fotocoagulación, se consigue revertir la retinopatía diabética y el edema macular. Se han descrito casos en la literatura de reversión de retinopatía diabética no proliferativa preferentemente en fases tempranas principalmente en pacientes diabéticos con hipertensión arterial y dislipemia (síndrome metabólico) tras la corrección de los factores de riesgo cardiovascular.

Introducción

La diabetes es una enfermedad sistémica que afecta, entre otros órganos, a la retina produciendo retinopatía diabética (RD) proliferativa o no proliferativa pudiendo asociar edema macular. La prevalencia de RD en pacientes diabéticos es del 34.6%, 6.9% RD-proliferativa, 6.8% de edema macular, y 10.2% de retinopatía amenazante de la visión. En total 93 millones de personas en el mundo se ven afectadas por esta enfermedad y se estima que hay un elevado porcentaje no diagnosticado. La prevalencia de RD aumenta con la duración de la DM, la HbA1c y la HTA, por lo que es crucial el buen control de dichos factores de riesgo para evitar el desarrollo de la enfermedad. También se ha demostrado en estudios posteriores su asociación con la dislipemia. En la RD no proliferativa, con el control estricto de la hemoglobina glicosilada, así como la hipertensión y la dislipemia, dichas alteraciones pueden llegar a ser reversibles. La RD puede llegar a producir a una pérdida total de la visión, con la incapacidad y disminución de la calidad de vida que produce, además de los costes socioeconómicos. Al ser una enfermedad indolora, cuando aparece la clínica suele ser irreversible, por eso son fundamentales las revisiones periódicas del fondo de ojo en todos los pacientes diabéticos, para hacer un diagnóstico temprano.

Caso clínico

Varón de 39 años, de raza caucásica, sin alergias conocidas a medicamentos. Cuyos antecedentes médicos son: DM 2 desde los 36 años de mal control, Obesidad tipo II, Dislipemia, fumador 20 cigarrillos/ día (IPA 20 paquetes/año). Trabaja en una oficina y lleva una vida sedentaria. Tratamiento domiciliario: metformina 850 (1-0-1), simvastatina 20 (0-0-1), adiro 100 (0-1-0). Acude por primera vez a la consulta de oftalmología en 2011 por presentar disminución de la agudeza visual en el ojo izquierdo desde hace 3 meses. Presenta unas constantes vitales: PA 160/90 mmHg. Peso 116kg, IMC 38.1 kg/m². Exploración física normal y como datos analíticos a destacar: HbA1C: 9.2%, LDL: 85 mg/dL. Agudeza visual OI: 20/80. Fondo de ojo (Imágenes 1 y 2). Se le realiza una tomografía de coherencia óptica (Imagen 5) y una angiografía ocular y se le diagnostica de:



1. Edema macular diabético
2. Retinopatía diabética no proliferativa moderada.
3. Hipertensión arterial

Se pauta tratamiento, con modificación del estilo de vida y alimentación, control metabólico y de los factores de riesgo, por su médico de Primaria y por parte de Oftalmología fotocoagulación focal. Su médico de Atención Primaria, le pauta una dieta hipocalórica de 1750 Kcal/día y ejercicio moderado 5 veces a la semana. Se pauta tratamiento con insulina lenta, Losartán y se mantienen el tratamiento con estatinas y adiro. Abandono del hábito tabáquico. A los 12 meses acude de nuevo a la consulta de Oftalmología, presentando los siguientes datos:

- TA: 150/90 mmHg
- Pérdida de peso: 20 kg (96kg), IMC 31.3 kg/m²
- Exploración física normal. Agudeza visual: OD: 20/20, OI: 20/30
- Datos analíticos a destacar: HbA_{1c}: 7.2%
- Tratamiento de Oftalmología: realizan nueva fotocoagulación y 6 inyecciones de Ranibizumab durante 3 meses y aconsejan continuar con control de los factores de riesgo
- Tratamiento por su MI: dieta de 1500 Kcal/día, ejercicio intenso al menos 3 días a la semana. Se suspende el tratamiento con insulina y se mantiene únicamente metformina 1000 (1-1-1). Se aumenta antihipertensivos a Losartán con Hidroclorotiazida y Amlodipino. Se mantiene Adiro y Simvastatina.

A los 24 meses acude de nuevo a la consulta de Oftalmología.

- TA: 120/80 mmHg
- Pérdida de peso: 36 kg (80kg), IMC 26 kg/m²
- Exploración física normal. Agudeza visual: 20/20 ambos ojos. Fondo de ojo (Imágenes 3 y 4)
- Datos analíticos a destacar: HbA_{1c}: 6.7%
- Tratamiento de Oftalmología: reversión de las lesiones prácticamente total. Aconsejan seguimiento por su parte.
- Tratamiento por MI: mantener dieta y ejercicio. Se disminuye dosis de Metformina 500 (1-0-1). Se mantiene antihipertensivos, Adiro y Simvastatina.

En sucesivas consultas el paciente se ha mantenido en normopeso, con la diabetes, la hipertensión y la dislipemia bien controladas con la medicación y tras la normalización del peso. No ha vuelto a presentar pérdida de visión.

Conclusiones

Existen casos en la literatura donde la retinopatía diabética no proliferativa se ha conseguido revertir completamente, principalmente en pacientes con síndrome metabólico y tras la compensación de los diferentes factores de riesgo que lo conforman, preferentemente la hipertensión arterial y la dislipemia y la obesidad que influye en todas las anteriores. En estos casos la retinopatía puede llegar a resolverse prácticamente de forma total, como sucede en el paciente de nuestro caso clínico. Por otro lado también es fundamental realizar un diagnóstico precoz, de ahí la importancia del estudio oftalmológico en los diabéticos tipo 2 de debut y su seguimiento de forma programada por un oftalmólogo experto.

X Reunión Diabetes y Obesidad

Bibliografía

1. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35(3):556-64.
2. Waller S, Thyagarajan S, Kaplan F, Viljoen A. Dramatic resolution of massive retinal hard exudates after correction of extreme dyslipidaemia. *Eye (Lond)*. 2009 Mar;23(3):738
3. Claire E Fraser, MD, PhD, Donald J D'Amico, MD. Diabetic retinopathy: Prevention and treatment. *UpToDate*; [acceso 30 de noviembre de 2015]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>

Imágenes

Imagen 1

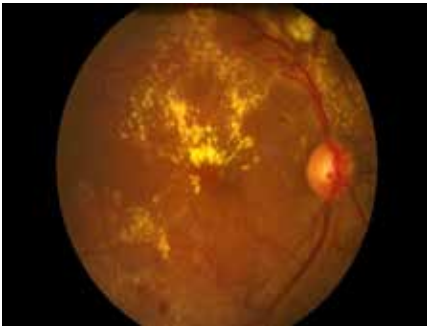


Imagen 2



Imagen 3



Imagen 4

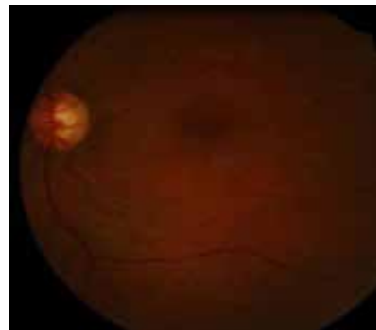
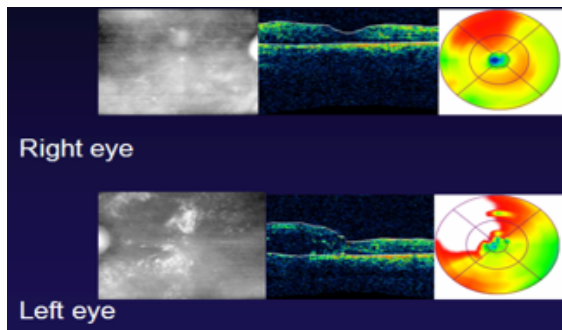




Imagen 5





X Reunión Diabetes y Obesidad

CC-35 LA IMPORTANCIA DE LA ADHERENCIA

T. Dalama López, C. Lijó Carballeda, D. García Alén, I. Bravo Blázquez, E. Martul Pego, E. Fernández Bouza, R. Vázquez Vigo, C. Tejera Pérez
Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol. La Coruña

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2, es una enfermedad metabólica crónica que se ha convertido en la cuarta causa principal de muerte en los países desarrollados. El tratamiento centrado en administración de insulina, no ha sido del todo satisfactorio. El péptido similar a glucagón (GLP-1), es un péptido endógeno que estimula la secreción de insulina postprandial. El desarrollo de análogos de GLP-1 en esta última década constituye una de las estrategias terapéuticas más eficaces en el presente y en un futuro próximo. A continuación presentamos un caso de una paciente diabética y obesa, tratada con un análogo de GLP-1.

Caso clínico

Paciente mujer, de 63 años de edad, de etnia gitana, con los antecedentes personales que siguen:

- Sin alergias medicamentosas conocidas.
- Sin hábitos tóxicos.
- Factores de riesgo cardiovascular:
 - o HTA en tratamiento con ARA-2 asociado a tiazida.
 - o Obesidad mórbida. IMC 45.6 kg/m² (P 110.9kg, Talla 156).
 - o Diabetes mellitus tipo 2, 10 años de evolución, mal control metabólico.
- Trastorno del estado de ánimo.
- Iqx: Ligadura de trompas.
- G7A2P5, 2 de los fetos macrosómicos.

Evolución desde el diagnóstico de dm:

- Diabetes mellitus tipo 2 de 10 años de evolución. Inicialmente manejo con antidiabéticos orales, se inicia insulinoterapia hace aproximadamente 4 años.
- En tratamiento con :
 - o Insulina Lantus 50UI diarias.
 - o Metformina/Vildagliptina 50/1000 cada 12 horas.
- Mal control metabólico por lo que se remite a Unidad de Endocrinología. Glucemias basales en torno a 300mg/dl. .
- 2015 (Abril):
 - o 1ª consulta en Endocrinología.
 - o Peso 110.9kg, Talla 156cm. IMC 45.6 kg/m².
 - o HbA1c 9%. Retinografía y cociente albúmina/creatinina normales.
 - o Se inicia tratamiento con Liraglutide, se mantiene Insulina y Metformina.
- 2015 (Agosto): + 4 meses tras inicio de análogo de GLP-1.
 - o Peso 95.9kg (-15kg). IMC 39.5 kg/m².
 - o HbA1c 6%.
 - o Hace dieta correctamente y camina a diario. Buen control de glucemias.



- 2015 (Diciembre): + 8 meses tras inicio de análogo de GLP-1.
 - o Peso 88.4.kg. IMC 39.5kg/m2. 22.6 kg perdidos desde el inicio del tratamiento.
 - o HbA1c 5.5%.
 - o Hace dieta correctamente y camina a diario. Buen control de glucemias.

Conclusiones

Evolución de HbA1c y peso de nuestro paciente tras tratamiento con Liraglutida durante 8 meses:

↓ HbA1c de 9 a 5.5%.

↓ Peso de 110.9 a 88.4kg (-22.6kg).

Liraglutida es un análogo del GLP-1 con un 97% de homología de secuencia con el GLP-1 humano que se une al receptor de GLP-1 y lo activa. El receptor de GLP-1 es el objetivo del GLP-1 nativo, una hormona incretina endógena que potencia la secreción de insulina dependiente de la glucosa en las células beta pancreáticas. De forma simultánea, liraglutida disminuye la secreción de glucagón inadecuadamente elevada, también de un modo dependiente de la glucosa. De manera que cuando la glucosa en sangre es elevada, se estimula la secreción de insulina y se inhibe la de glucagón. En cambio, durante la hipoglucemia, liraglutida disminuye la secreción de insulina y no afecta a la secreción de glucagón. El mecanismo hipoglucemiante también implica un retraso leve en el vaciamiento gástrico. Liraglutida reduce el peso corporal y la masa grasa corporal mediante mecanismos que implican una reducción del apetito y de la ingesta calórica. El GLP-1 es un regulador fisiológico del apetito y de la ingesta de alimentos, pero el mecanismo exacto de acción no está completamente claro.

Acciones de análogos de GLP-1 sobre el metabolismo de la glucosa:

	GLP-1
Deficiencia	DM tipo 2 +/- tipo 1
Lugar de síntesis	Células L intestinales
Estimulación de secreción de insulina dependiente de glucosa	Sí
Enlentecimiento del vaciado gástrico	Sí
Reducción de la secreción inapropiada de glucagón	Sí
Pérdida de peso	Sí
Proliferación/regeneración de células B	Sí (en animales)



X Reunión Diabetes y Obesidad

Liraglutida está indicado en el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 para alcanzar el control glucémico en combinación con medicamentos hipoglucemiantes orales y/o insulina basal cuando estos, junto con dieta y ejercicio, no logran un control glucémico adecuado, como sucede en nuestro caso. Debemos vigilar las hipoglucemias en los pacientes tratados con análogos de GLP-1 en combinación con insulina basal, en los estudios, se ha demostrado un riesgo bajo con 1.0 acontecimientos por paciente/año. En nuestro caso la paciente no ha presentado hipoglucemias desde el inicio del tratamiento. Con el tratamiento con este fármaco, como hemos mencionado antes, hemos conseguido un buen control metabólico así como una pérdida importante de peso, aunque por el momento, la paciente lleva unas 32 semanas de tratamiento y será seguida muy de cerca para ver su evolución con el paso del tiempo.

Bibliografía

1. Calanna S, Christensen M, Holst JJ, et al. Secretion of glucagon-like peptide-1 in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses of clinical studies. *Diabetologia* 2013; 56:965.
2. American Diabetes Association (ADA). Professional practice committee for the standards of medical care in diabetes-2015. *Diabetes Care*. 2015; 38 (Supplement 1):S1-S89.
3. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care*. 2014;37(Suppl 1):S14-80.
4. Croom KF and McCormack PL, "Liraglutide: A Review of Its Use in Type 2 Diabetes Mellitus," *Drugs*, 2009, 69(14):1985-2004.
5. Saxenda (liraglutide) [prescribing information]. Plainsboro, NJ: Novo Nordisk; January 2015.



CC-36 ANÁLOGOS DE GLP-1 E INHIBIDORES DE SGLT-2, ¿LA SOLUCIÓN A LA OBESIDAD Y AL MAL CONTROL DE DIABETES TIPO 2?

M. Sáenz de Tejada López¹, M. Laínez López², J. M. Arrabal Díaz¹,
C. Magro Fernández¹, J. Fernández Soto¹, S. De la Rosa Riestra¹,
E. Gutiérrez Cortizo¹, A. Hidalgo Castellón¹

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital Infanta Elena. ²Servicio de Endocrinología. Hospital Juan Ramón Jiménez. Complejo hospitalario universitario de Huelva.

Resumen

Presentamos un paciente de 58 años con múltiples factores de riesgo cardiovascular, entre los que destaca obesidad y diabetes tipo 2 con muy mal control metabólico (HbA_{1c} 11%) asociada a complicaciones vasculares, que a pesar de varios reajustes y cambios de tratamiento con análogos de GLP-1, no se consigue la pérdida de peso esperada ni respuesta de control glucémico, por lo que se le añaden inhibidores de SGLT-2 a los 4 fármacos previos utilizados, aunque todavía no está reconocido su asociación en las actuales guías de práctica clínica, se ve respuesta en los controles de glucemia diaria y una bajada de glicada llamativa, a pesar de no reducir el peso esperado.

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad crónica que a largo plazo se asocia a complicaciones micro y macro vasculares, afectando a múltiples órganos, y cuya prevalencia está aumentando en las últimas décadas. En España se estima que, actualmente, la prevalencia global de diabetes mellitus en mayores de 18 años es de un 13,8%, siendo más frecuente la DM2 (hasta el 90% de los casos), de los cuales el 6% son casos de diabetes no conocida. El mal control metabólico se asocia a un aumento de las complicaciones y a mortalidad prematura, siendo además la primera causa de ceguera, tratamiento sustitutivo renal y amputación no traumática en los países occidentales. El tratamiento precoz y multifactorial, retrasa la aparición de complicaciones y mejora la calidad y esperanza de vida. El abordaje terapéutico de ésta es multidisciplinar, incluyendo estrategias farmacológicas y de estilo de vida, como medidas para la prevención de las comorbilidades y complicaciones a largo plazo. Si a todo esto sumamos a la llamada pandemia del siglo XXI, la obesidad, que en España se estima en un 28,2% de la población según los últimos datos recogidos del estudio di@bet.es, hace que la DM2 cobre aún mayor importancia, por su aumento de incidencia, en la prevención y tratamiento de esta enfermedad de riesgo cardiovascular. En los últimos años, la aparición de nuevos fármacos, como son los análogos de GLP-1, para el tratamiento de la DM2 y su posterior indicación también para la obesidad, han sido un gran avance en éste campo; al que además, tras su reconocimiento en las actuales guías de práctica clínica de los fármacos inhibidores de SGLT-2 y sus efectos pleiotrópicos con el reciente estudio EMPA-REG, donde se demostró una reducción del riesgo cardiovascular en diabéticos tipos 2 y alto riesgo de eventos cardiovasculares, nos permite tener un amplio abanico de posibilidades para el manejo de pacientes complejos con diabetes y obesidad, antes de ser sometidos a cirugía bariátrica.



X Reunión Diabetes y Obesidad

Caso clínico

Paciente varón de 58 años con antecedentes familiares de diabetes tipo 2 por su madre y 2 hermanos. Con respecto a sus antecedentes personales no tiene ninguna alergia medicamentosa conocida, presenta factores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial, dislipemia, diabetes mellitus tipo 2 diagnosticada 5 años previos a la consulta, en tratamiento con antidiabéticos orales y sin complicaciones micro ni macrovasculares, exfumador de 2 paquetes al día desde hace 4 años. Fibrilación auricular persistente anticoagulada con 2 intentos de cardioversión eléctrica previa sin éxito. Miocardiopatía dilatada con normalización de FEVI posterior tras abandono de toma de alcohol. Esteatosis hepática. Criterios clínicos de EPOC. No intervenciones quirúrgicas previas. En tratamiento con Metformina 850mg cada 8 horas, Enalapril 10mg, Metoprolol 100mg, Glimepirida 2 mg medio comprimido en desayuno, Digoxina 0,25mg, Sintrom según pauta, Rabeprazol 10mg, Pravastatina 40mg. Es remitido a consulta en Julio de 2010 por mal control diabético. El paciente presenta un peso de 98,600 kg y Talla 1,67 m (IMC: 35,35 kg/m², correspondiente a obesidad grado 2), TA 149/88 mmHg, FC 92 lpm. En la analítica destaca una glucemia 182, HbA1c 9,3%, Colesterol total 172, HDL 30, LDL 80, Triglicéridos 308. Se observa también un hiperfiltración renal con un aclaramiento de Creatinina de 115 ml/min con una función renal normal (Cr 0,83 mg/dl) y Microalbuminuria de 45 mg/dl. Se inicia tratamiento con exenatide 5mg en desayuno y cena durante 1 semana, con aumento posterior a 10mg y fenofibrato 145mg. A los 2 meses presenta una glicada de 8,1%. El paciente no acude a las revisiones, pero reaparece al año y medio (Noviembre 2011); su MAP le había cambiado el tratamiento para la diabetes previo a la consulta, tomando actualmente Glimepirida 2mg 1 comprimido en el almuerzo, Metformina 1g/ Sitagliptina 50mg 1 comprimido en desayuno y cena, con una glicada de 9,5% y afectación de polineuropatía diabética, péptido C 4,21, aumento de TG 376, peso 97 kg. Se añade Omacor a su tratamiento y se deja el tratamiento igual para dar margen de actuación al IDPP-4 que se ha puesto. Sufre un ICTUS lacunar a los 3 meses y se cambia el sintrom por Dabigatrán 150 mg cada 12 horas y se añade Insulina Glargina 16 UI en la cena, además de los ADO previos. En la siguiente consulta a los 3 meses de este último episodio (Mayo 2012), tiene una glicada de 8,2% y un peso de 94,9 kg, en cuanto a los TG hay una disminución considerable a 217, Colesterol total 156, HDL 31 y LDL 82, con función renal estable. Se aumenta Glimepirida a 4 mg y se pasa a su MAP de nuevo para seguimiento. Acude de nuevo remitido a consulta en a los 2 años (Julio 2014), actualmente con 62 años, por muy mal control diabético con HbA1c: 11%, encontrándose en ese momento en tratamiento con Insulina Glargina 50 UI en cena, Insulina Glulisina 6 UI en desayuno y Metformina 1g/ Sitagliptina 50mg 1 comprimido en desayuno y cena. Ha aumentado su peso a 99,5 kg (IMC 36 kg/m²), también ha precisado aumento de antihipertensivos (Enalapril 20 mg en desayuno y 10 mg en cena y Lercanidipino 10 mg), con TA mantenida 130/80, y el resto de fármacos igual. En la analítica destaca una disminución del Filtrado glomerular estimado a 91, microalbuminuria 122, IMAC 73, con valor de Creatinina dentro de la normalidad 0,82, con cifras de colesterol similares a la previa. Estableciéndose como juicio clínico Diabetes mellitus tipo 2 con afectación macrovascular (ICTUS isquémico) y microvascular (nefropatía diabética leve y polineuropatía diabética), Obesidad grado



2, hipertensión arterial y dislipemia mixta como factores de riesgo cardiovascular, se decide hacer un cambio total de su tratamiento antidiabético, suspendiendo lo previo e iniciando Liraglutide 0,6 mg en la mañana durante 1 semana con aumento progresivo semanal a 1,2 y 1,8 hasta la siguiente revisión, Insulina Detemir 60 UI a las 23h y Metformina 850 mg en desayuno y cena, además de dieta de 1-500 kcal y ejercicio. Se revisa a los 4 meses, manteniendo glicada 11,1%, ha bajado 1,5 kg de peso (97,9 kg) y ha aumentado insulina Detemir a 80 UI y Metformina a 1g cada 12h, además de ponerse Liraglutide 1,8 mg al día. Se decide aumentar insulina Detemir a 60 UI en desayuno y cena y añadir Gliclazida 60 mg 2 comprimidos en desayuno al resto del tratamiento, insistiendo en hacer dieta y ejercicio. En la siguiente revisión a los 4 meses, refiere no hacer dieta ni ejercicio, continúa con glicada de 10,7%, ha disminuido Insulina Detemir a 50 UI en desayuno y cena y el resto igual, mantiene el mismo peso (97,9 kg) y continúa con controles AD 200 y AC 180. Por tanto, desde el inicio de análogos de GLP-1, ha bajado solo 1,6 kg de peso y mantiene HbA1c alrededor de 11%, por lo que se decide asociar SGLT-2 (cambio de Metformina a la asociación de Metformina 1000 mg/ Dapaglifozina 5mg en desayuno y cena) y de nuevo subir Insulina Detemir 56-0-58 UI. A los 7 meses (Noviembre 2015), en su última revisión se observa una gran disminución de HbA1c: 8,6%, leve reducción de peso a 96,9 kg (-1 Kg), con IMC: 34,74 kg/m², que corresponde a obesidad grado 1, las glucemias AD ahora están en torno a 140-150 y AC entorno a 180, por lo que se aumenta de nuevo Insulina Detemir a 60 UI en desayuno y cena y se añade 1 comprimido adicional de Metformina 850 mg en el almuerzo, aparte del resto de ADOs previos: Metformina 1000 mg/Dapaglifozina 5mg en desayuno y cena, Liraglutide 1,8 mg al día y Gliclazida 60 mg 2 comprimidos en desayuno, además de volver a insistir en dieta y ejercicio.

Conclusiones

Esto nos lleva a reafirmar que el manejo de los pacientes con diabetes tipo 2 debe ser individualizado, en cuanto a la elección de los fármacos hipoglucemiantes en función de las características del paciente, así como su objetivo de control de HbA_{1c}. En los pacientes que han tenido complicaciones micro o macrovasculares (ICTUS previo, como nuestro caso), debemos ser más estrictos a la hora de tratarlos, incluso intentar llegar a cifras de HbA_{1c} < 7%, incrementando el tratamiento con ADOs e insulinoterapia, además del control de otros factores de riesgo cardiovascular asociados. A pesar de que en los estudios de los actuales GLP-1 utilizados a dosis terapéutica para la DM2, se observa una disminución de peso de hasta 2,4 kg a las 52 semanas, vemos que en nuestro paciente no fue así, pero lo que más llamó la atención fue que a pesar de que Liraglutide en asociación con Metformina, en los estudios se observa una disminución de HbA_{1c} de hasta 1,5% (incluso en la práctica habitual se ha visto tasas de mayor respuesta), en este paciente no se obtuvo respuesta alguna, aun asociando insulina y sulfonilureas, lo que obligó a probar un nuevo antidiabético oral añadido con un sitio de acción distinta como son los glucosúricos, a pesar de que aún no esté reconocido actualmente en las guías de práctica clínica como es la ADA, puede ser una solución para el tratamiento de este tipo de pacientes de tan difícil control. En paciente con DM2 y obesidad, el tratamiento con análogos de GLP-1 e inhibidores de SGLT-2 consiguen, en la mayoría de los casos, control de valores glucémicos y reducción significativa de



X Reunión Diabetes y Obesidad

la HbA_{1c} con muy bajo riesgo de hipoglucemia junto con disminución de peso y mejoría de las comorbilidades asociadas a la obesidad, además de otros efectos pleiotrópicos, inclusive consiguiendo una disminución del riesgo cardiovascular demostrada recientemente con empaglifozina, por lo que son una alternativa a tener en cuenta en los pacientes con diabetes mal controlada y obesidad, además de seguir insistiendo en cambios de hábitos de vida, antes de plantear una cirugía bariátrica.

Bibliografía

1. Zinman, B. et al. *Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes*. *N Engl J Med* 2015 Nov 26;373(22):2117-28.
2. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. *Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study*. *Diabetología*. 2012;55:88-93.
3. S. Valdés et al. *Prevalencia de obesidad, diabetes mellitus y otros factores de riesgo cardiovascular en Andalucía. Comparación con datos de prevalencia nacionales. Estudio Di@bet.es*. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(6):442-448
4. American Diabetes Association. *Standards of medical care in diabetes—2015*. *Diabetes Care*. 2015;38(suppl 1):S1-S93.
5. Pi-Sunyer X, et al. *A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management*. *N Engl J Med*. 2015 Jul 2;373(1):11-22.
6. Pratley RE et al. *Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial*. *Lancet*. 2010; 375(9724): 1447-56.

29-30 Enero 2016
Auditorio de la Diputación de Alicante

Casos Clínicos





X Reunión Diabetes y Obesidad

29-30 Enero 2016
Auditorio de la Diputación de Alicante

Casos Clínicos



© 2016 Obra: X Reunión de Diabetes y Obesidad: Casos Clínicos
Grupo de Diabetes y Obesidad de la Fundación Española de Medicina Interna
Todos los derechos reservados.

Editado por S&H Medical Science Service

Queda prohibida la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier medio mecánico o electrónico sin la debida autorización por escrito del editor.

ISBN: 978-84-608-4708-3



Secretaría Técnica:

S&H Medical Science Service

c/ Espronceda, 27, Entreplanta. 28003 Madrid

Tfno.: 91 535 71 83 • Fax: 91 181 76 16

e-mail: congresos@shmedical.es