



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA

LA VISIÓN GLOBAL DE LA PERSONA ENFERMA



Grupo de Diabetes y Obesidad

24-25
Enero de 2013

Centro de Congresos
de Valladolid



VII Reunión Diabetes y Obesidad

Casos Clínicos



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



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE DIABETES



Sociedad Española de
Endocrinología y Nutrición



SOCIEDAD
ESPAÑOLA DE
CARDIOLOGÍA



Sección de
Riesgo Vascular y
Rehabilitación Cardíaca



VII Reunión Diabetes y Obesidad

ÍNDICE CASOS CLÍNICOS

| | |
|---|-----------|
| CAMBIO DE ESTRATEGIA TERAPÉUTICA EN PACIENTE OBESO CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 DE LARGA EVOLUCIÓN | 6 |
| J. Martínez Colmenero, J. García Gómez <i>Residentes del Servicio de Medicina Interna - Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén</i> | |
| CETOACIDOSIS DIABÉTICA EN PACIENTE CON INSULINA BASAL Y ANÁLOGOS DE GLP-1 | 10 |
| F. J. García Sánchez ¹ , M. Koussa Madroñal ¹ , M. T. Sánchez Sánchez ² , J. Alonso Peña ² , A. Arana Llanderal ³ ¹ Residente del Servicio de Medicina Interna. Hospital Virgen del Puerto. Plasencia (Cáceres) ¹ Adjunto del Servicio de Medicina Interna. Hospital Virgen del Puerto. Plasencia (Cáceres) ³ Adjunto del Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Virgen del Puerto. Plasencia (Cáceres) | |
| CIRUGÍA METABÓLICA COMO TRATAMIENTO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 | 13 |
| A. Martínez Zapico, J. Ares Blanco, L. Suárez Gutiérrez <i>Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Central de Asturias</i> | |
| CONTROL GLUCÉMICO EN PACIENTE DIABÉTICO TIPO 2 Y OBESO EN TRATAMIENTO CON GLUCOCORTICOIDES POR SÍNDROME DE DRESS | 17 |
| A. Sanz Cepero, M. J. Vivancos Gallego, A. Echániz Quintana <i>Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid</i> | |
| CONTROL METABÓLICO ASOCIADO A RIESGO VASCULAR | 20 |
| M. Vaquero Valencia. U. Errasti Amiano <i>Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Donostia. San Sebastián (Guipúzcoa)</i> | |
| CUANDO EMPEORA EL CONTROL GLUCÉMICO... | 24 |
| C. Blas Carracedo ¹ , G. Ernesto Candela ² ¹ MIR 5 Medicina Interna, ² MIR 2 Medicina Interna. Hospital Severo Ochoa. Leganés (Madrid) | |
| DEBUT DIABÉTICO, SÍNDROME DE CUSHING Y PANHIPOPITUITARISMO | 28 |
| S. Molinero Abad, C. J. Dueñas Gutiérrez, R. Cabo Magadán, E. Salazar Thierold, M. Quiñones, E. Iglesias Julián, H. Rendón Barragán <i>Servicio de Medicina Interna, Servicio de Endocrinología. Complejo Asistencial Universitario de Burgos. Burgos</i> | |
| DIABETES MELLITUS (DM) UNO MÁS DOS O UNO Y MEDIO... ¿DM TIPO 3? | 33 |
| M. Pedromingo Kus ² , S. Fiorante ² , L. Campos Lobato ¹ , C. Sánchez ² , L. Andreu Urioste ² , C. Rodríguez Blanco ² , C. Machado ² , S. Pérez Pinto ² . ¹ Sección de Endocrinología, ² Servicio de Medicina Interna. Complejo Asistencial de Ávila. Ávila | |
| DIABETES MELLITUS TIPO 2 DE INICIO EN LA JUVENTUD, ASOCIADA A OBESIDAD, HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y DISLIPEMIA | 36 |
| N. Lorenzo Villalba ¹ , S. Moreno Casas ¹ , L. Salas Reinosa ¹ , Z. Córdoba Sosa ¹ , B. Alonso Ortiz ² , S. Suárez Ortega ² ¹ Médico Residente Medicina Interna, ² Staff de Medicina Interna. Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. Las Palmas de Gran Canaria | |
| DIABETES MELLITUS, OBESIDAD Y SÍNDROMES GENÉTICOS: REFLEXIONES A PROPOSITO DE UN CASO DE SÍNDROME DE PRADER-WILLI | 41 |
| Joaquín Bernardo Cofiño <i>Médico Interno Residente 5º año. Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Central de Asturias</i> | |

VII Reunión Diabetes y Obesidad

| | |
|--|-----------|
| DIABETES Y OBESIDAD EN PACIENTES CON CORTICOTERAPIA ¿ES LA OBESIDAD UN FACTOR DE RIESGO PARA SU DESARROLLO? | 46 |
| M. Mafé, C. Tornero, J. L. Marco, R. Fuster, R. García, B. Boscá, A. Castelló, E. Goñi <i>Servicio de Medicina Interna. Hospital Francesc de Borja. Gandía (Valencia)</i> | |
| FALLA EL PACIENTE, FALLAN LOS FÁRMACOS | 52 |
| S. García Escudero ¹ , E. Fernández Pérez ¹ , V. Linde Menéndez ² , I. Muinelo Voces ¹ , M. Vázquez del Campo ¹ , S. Pérez Andrada ¹ ¹ Servicio Medicina Interna. Complejo Asistencial Universitario de León. León ² C.S. Armunia. León | |
| MUJER CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y OBESIDAD EXTREMA | 56 |
| I. A. Pérez Hernández, A. Ramírez Bueno <i>Médico Residente. Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga</i> | |
| MUJER DE 35 AÑOS CON MÚLTIPLES PAUTAS DE TRATAMIENTO ANTIDIABÉTICO | 59 |
| M. I. García del Valle, A. Ferreras González, J. A. De Ayala Fernández, A. Del Pozo Pérez, R. P. Quílez Toboso, A. Sedano Casas, A. B. Martínez Motos, I. Huguet Moreno <i>Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Albacete</i> | |
| NUEVOS ESCENARIOS DE ACTUACIÓN EN DIABETES Y OBESIDAD: VIH Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR | 62 |
| D. Campillo Recio, B. Y. García Martín, N. Lois Martínez <i>Servicio de Medicina Interna. Hospital Severo Ochoa. Leganés (Madrid)</i> | |
| PACIENTE CON OBESIDAD Y DIABETES TIPO 2 EN TRATAMIENTO CON BALÓN INTRAGÁSTRICO | 65 |
| I. M. Gómez Vasco, P. Gómez Vasco, M. Chacón Serrato | |
| PAUTA BASAL- ANÁLOGO DE GLP-1: UNA ALTERNATIVA LÓGICA QUE SIMPLIFICA EL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON OBESIDAD | 68 |
| I. Márquez Gómez, V. Gómez Carrillo, S. Jansen Chaparro <i>Servicio de Medicina Interna. Complejo Regional Universitario Carlos Haya. Málaga</i> | |
| PRESENCIA SIMULTÁNEA DE DIABETES TIPO 1 Y TIPO 2 CON OBESIDAD: HACIA EL CONCEPTO DE “DOBLE” DIABETES | 72 |
| M. Fernández Blest ¹ , J. C. Ferrer-García ² ¹ Servicio de Medicina Interna, ² Unidad de Endocrinología y Nutrición. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Valencia | |
| PSORIASIS Y LIRAGLUTIDA: ¿NUEVA OPCIÓN TERAPÉUTICA? | 75 |
| V. Buonaiuto, I. Rivero Cabeo, A. Jiménez Recio, V. Vallejo Herrera <i>Servicio de Medicina Interna. Hospital Carlos Haya. Málaga</i> | |
| TRATAMIENTO DE LA HIPERGLUCEMIA EN UN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE CUSHING | 79 |
| C. Martínez Huguet ¹ , B. Galve Valle ¹ , M. Mallén Díaz de Terán ¹ , L. Martínez Gonzalez ¹ , E. Calvo Beguería ¹ , P. De Diego ² ¹ Departamento de Medicina Interna, ² Departamento de Endocrinología. Hospital San Jorge. Huesca | |

VII Reunión Diabetes y Obesidad

CAMBIO DE ESTRATEGIA TERAPÉUTICA EN PACIENTE OBESO CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 DE LARGA EVOLUCIÓN

J. Martínez Colmenero, J. García Gómez

Residentes del Servicio de Medicina Interna - Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén

RESUMEN

Presentamos un caso sobre un paciente obeso que padece diabetes mellitus tipo 2 (síndrome metabólico) de larga evolución, con necesidad de altas dosis de insulina y pobre control metabólico, a pesar de cumplimiento terapéutico y de medidas higiénico-dietéticas, así como aumento de peso en los últimos meses. Se modifica el tratamiento insulínico y se añade un análogo del péptido similar a glucagón (GLP-1) como es Liraglutide, consiguiéndose no sólo un buen control metabólico del paciente sino también reducción espectacular de las dosis de insulina y una importante bajada de peso corporal.

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus tipo 2 sigue siendo una de las mayores causas mundiales de morbilidad y mortalidad, con elevado coste para los sistemas de salud. Sus complicaciones crónicas son frecuentes, graves, progresivas y costosas. Su prevalencia, paralela a la de la obesidad, crece de forma exponencial en las últimas décadas alcanzando proporciones epidémicas. Los tratamientos farmacológicos disponibles actualmente para la diabetes no han demostrado hasta el momento la modificación de la historia natural de la enfermedad, en cuanto a la detención del deterioro de la célula beta pancreática, presentando además efectos secundarios limitantes como alteraciones gastrointestinales, edema periférico, hipoglucemia y ganancia de peso.

Los fármacos basados en el efecto incretina¹ son las herramientas terapéuticas más recientemente introducidas para el tratamiento del diabético tipo 2. El efecto incretina consiste en el aumento de secreción insulínica adicional que se produce tras la ingesta por el estímulo de nutrientes en su paso por el tubo digestivo, originando la secreción de un grupo de señales hormonales; este efecto está disminuido en el diabético por la reducción de la principal hormona de este grupo, el GLP-1. Los análogos del GLP-1 son fármacos que mimetizan la acción del GLP-1 endógeno activando su receptor. Disminuyen la concentración de glucosa postprandial, mejorando el control metabólico del paciente diabético con reducción de la hemoglobina glicosilada (A1c), acompañándose de una reducción ponderal mantenida en el tiempo, así como bajo riesgo de hipoglucemias, además de un perfil favorable sobre los lípidos y la presión arterial. También producen sensación de saciedad, enlenteciendo el vaciado gástrico y con acción directa central inhibiendo la sensación de apetito.

Su uso junto a insulina, incluso en diabéticos de larga evolución, ha demostrado una reducción adicional de A1c sin aumentar el riesgo de hipoglucemia, permitiendo una disminución de las necesidades de insulina y pérdida de peso o al menos no ganancia del mismo².

CASO CLÍNICO

Anamnesis

Paciente varón de 46 años de edad con antecedentes personales de diabetes mellitus tipo 2 (en el contexto de síndrome metabólico) de 16 años de evolución sin complicaciones microvasculares, hipertensión arterial severa y dislipemia.

Como tratamiento habitual recibe Espironolactona 100mg 1-0-0, Bisoprolol 10 mg 1-0-0, Hidroclorotiazida 12,5 mg 1-0-0, Nifedipino 60 mg 1-0-0, Telmisartan 40 mg 0-1-0, Doxazosina 4mg 0-0-1, Simvastatina 40mg, 0-0-1, y como tratamiento antidiabético utiliza Metformina 850 mg 1-1-1 e Insulina Glargina 45 UI por la noche e Insulina Lispro 25 UI en cada comida (75 UI en total de Insulina Lispro). Realiza ejercicio físico de forma regular y asegura buena adherencia al tratamiento. Es fumador de 25 paquetes/año.

En revisión en consulta, el paciente refiere autocontroles glucémicos basales elevados, comentando valores aceptables en controles del resto del día. Además, ha sufrido un aumento de 16 kilogramos de peso en los últimos meses sin modificación de sus hábitos higiénico-dietéticos.

En la exploración física

Obesidad de predominio central; auscultación cardiaca con tonos rítmicos, sin soplos; auscultación respiratoria: murmullo vesicular conservado; abdomen sin hallazgos de interés, signos de insuficiencia venosa crónica en miembros inferiores, pulsos pedios conservados, sensibilidad táctil y vibratoria conservada. Peso 118 Kg. Talla 167 cm. IMC: 42,31. Perímetro de cintura 130 cm. TA: 160/95 mmHg.

Presentaba una glucemia capilar en consulta de 96 mg/dl, y se obtiene una hemoglobina glicosilada capilar (DCA) de 8,8%.

Dado el mal control metabólico a pesar del tratamiento insulínico intensivo con bolo-basal con dosis muy elevadas (1,01 UI/Kg.), y teniendo en cuenta el aumento ponderal experimentado, se decidió la suspensión de la insulina prandial manteniendo una insulina basal, que se sustituyó por Insulina Detemir, (50 UI antes de acostarse) junto con un GLP-1 como Liraglutide, una inyección subcutánea al día recomendándose aumento paulatino de dosis hasta 1,8 mg/d y también se añade Glimpirida 4mg, un comprimido al día.

6 semanas tras inicio de GLP-1

Ha seguido el tratamiento pautado de forma correcta, con buena tolerancia y realiza ejercicio físico a diario. No ha presentado episodios sugerentes de hipoglucemia y los autocontroles que aporta han mejorado respecto a los previos, con glucemias basales en torno a 170 mg/dl.

En la exploración física destacó un peso de 113,4 Kg., lo que constituía una reducción de casi cinco kilogramos con respecto al peso de la anterior consulta.

Se objetiva una glucemia capilar de 207 mg/dl y una hemoglobina glicosilada de 7,7% (reducción de 1,1% en tan solo seis semanas).

Se redujo glimepirida a mitad de dosis, manteniendo el resto del tratamiento sin cambios.

18 semanas de inicio de GLP-1

Se consolida el control metabólico del paciente, con cifra de hemoglobina glicosilada de 7,2% y sigue con reducción ponderal, con 108,4 Kg. en consulta. No ha sufrido hipoglucemias ni hay otra sintomatología destacable.

Se le instruyó para intentar reducir la dosis de Insulina Detemir, planteando el objetivo del 50% de la dosis actual, si los controles basales lo permitían.

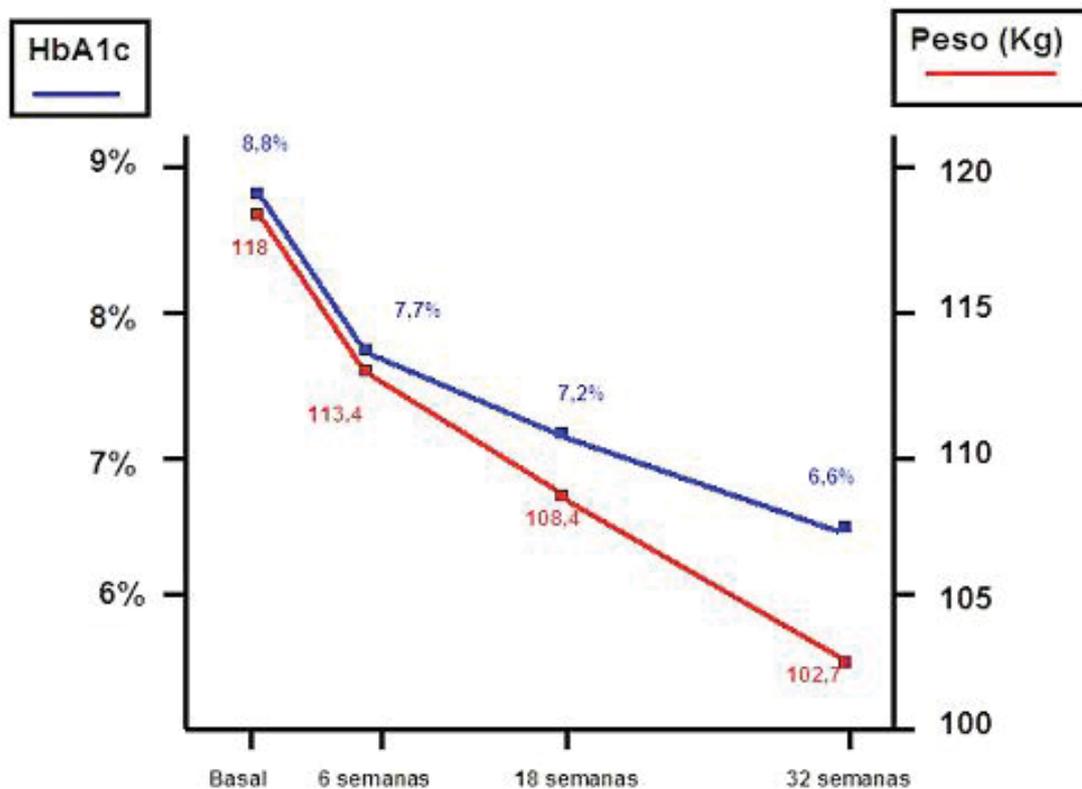
32 semanas de inicio de GLP-1

Se han realizado en primaria y en otras consultas de atención especializada ajustes del tratamiento antihipertensivo y del tratamiento hipolipemiante. El paciente ha conseguido reducir la dosis de Insulina Detemir hasta 35 UI, presentando autocontroles domiciliarios en torno a 150 mg/dl y sin clínica de hipoglucemia. Así mismo, se han optimizado sus cifras de tensión arterial (en consulta TA 140/70 mmHg). Además ha seguido perdiendo peso, hasta los 102,7 Kg. que se registran en consulta.

Se realiza analítica, con función renal normal y microalbuminuria negativa, cifras de colesterol total y LDL en límites óptimos de prevención secundaria (LDL 71 mg/dl) y hemoglobina glicosilada de 6,6%, una reducción de más de dos puntos porcentuales, desde que se modificó el tratamiento antidiabético ocho meses atrás; se aconseja aumentar 2 UI la dosis de Insulina Detemir, dejando el resto de tratamiento igual.

VII Reunión Diabetes y Obesidad

Gráfico. Evolución de peso y HbA1C en el paciente



CONCLUSIONES

El tratamiento de la diabetes de larga evolución en el paciente obeso constituye un auténtico reto, ya que con el fracaso de los antidiabéticos orales la insulina se convierte en la única arma terapéutica. En este grupo de pacientes la ganancia ponderal asociada a la insulinización, especialmente si es preciso un tratamiento intensivo, supone una barrera importante ya que en muchas ocasiones a pesar de un aumento progresivo en la dosis insulínica no se consiguen los objetivos de control debido al círculo vicioso que supone el aumento progresivo de peso con el consiguiente empeoramiento de la resistencia insulínica y el resto de comorbilidades.

En este espectro de pacientes, los GLP1 aparecen como un tratamiento especialmente atractivo ya que su efecto incretínico modularía las glucemias postprandiales, evitando la necesidad de insulina prandial (asociada a mayores ganancias ponderales) y complementarían la acción de una insulinización basal, contando con el añadido de facilitar pérdida de peso, así como la disminución de la dosis de insulina.

Generalmente los pacientes insulinizados son aquellos con mayor duración de la diabetes, lo que a priori podría suponer un handicap a la hora de utilizar este tipo de tratamientos con GLP-1 porque teóricamente su reserva pancreática podría estar muy disminuida. Sin embargo, recientes estudios han demostrado que este perfil de pacientes son mejores respondedores en cuanto a reducción de A1c y beneficio ponderal que aquellos con menor tiempo de evolución de su diabetes³.

En nuestro caso concreto, se trataba de un paciente de más de 15 años de evolución con altas necesidades insulínicas (120 UI al día, 1,01 UI/Kg./d) precisando 4 autoinyecciones diarias, a pesar de lo cual no se había conseguido control metabólico aceptable en el contexto de una obesidad grave. Las posibilidades terapéuticas que teníamos eran optimizar la insulino terapia aumentando aun más la dosis recibida, por lo que se hubiera empeorado probablemente la ganancia ponderal y la tasa de hipoglucemias, o bien añadir a una insulina basal como Detemir, un fármaco GLP-1 Liraglutida⁴ buscando la supresión de la insulina prandial y reducción de la dosis total, lo que llevaría a una pérdida de peso que fue lo que nos demostró la evolución, y como consecuencia se alcanzó un muy buen control metabólico.

Hay que reseñar que en este caso la reducción total de Ac1 fue de 2,2% y de peso fue de casi 16 Kg. (IMC de 42,3 a 36,9), lo cual son resultados mejores que los descritos en los distintos ensayos clínicos de desarrollo del fármaco⁵ (en torno a 4 Kg. y 1 punto), a pesar de la larga evolución de la enfermedad, dato que a priori podría habernos desaconsejado el uso de este tipo de tratamientos.

Llama la atención la extraordinaria reducción de la dosis insulínica (75 UI menos en total) lo que podría explicar parte de la reducción ponderal de nuestro paciente, que a su vez condicionaría el mejor control metabólico logrado, amén del efecto propio del fármaco.

Por otro lado, hay que señalar la enorme ventaja que supone el perfil de seguridad de este grupo de fármacos, especialmente en pacientes pluripatológicos, como son los grandes obesos, ya que otro tipo de antidiabéticos se han relacionado con efectos vasculares no favorables mientras que los análogos de GLP-1 han demostrado tener efectos cardiovasculares beneficiosos (aumento de la contractilidad cardiaca, aumento de la fracción de eyección, posible protección frente a la isquemia en episodios coronarios, etc.). En cuanto a las comorbilidades, los ensayos demuestran de forma consistente disminución de las cifras tensionales, tanto por la propia disminución ponderal como por el posible efecto natriurético de estos fármacos. En nuestro caso, aunque se modificó durante la evolución el tratamiento antihipertensivo, se ha constatado dicha reducción de cifras tensionales paralela a los otros efectos positivos conseguidos tras el tratamiento.

Otra ventaja de este tipo de fármacos es el bajo riesgo de hipoglucemias, efecto secundario que se ha relacionado recientemente con consecuencias deletéreas cardiovasculares.

El único aspecto negativo a tener en cuenta sobre este grupo terapéutico es la alta tasa de efectos adversos gastrointestinales, en concreto las náuseas y vómitos, que son claramente dosis dependientes, por lo que se aconseja la titulación progresiva de la dosis a fin de evitar fracaso terapéutico por abandono o suspensión. En nuestro caso concreto, se aleccionó al paciente para una escalada progresiva de la dosis, no apareciendo este tipo de problemas gastrointestinales y manteniendo buena tolerancia.

En resumen, tal y como describen recientes estudios y nos ha demostrado la evolución de nuestro paciente, el uso de fármacos con efecto incretinmimético como los análogos de GLP1 en pacientes diabéticos y obesos, a pesar de una larga evolución y de encontrarse bajo terapia insulínica, suponen un arma terapéutica eficaz y segura para reducir la hemoglobina glicosilada, junto a otros efectos positivos, especialmente la pérdida de peso y la reducción de las necesidades diarias de insulina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Drucker DJ, Nauck MA. *The incretin system: Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. Lancet. 2006;368:1696–705*
2. Rosenstock J, Fonseca V. *Missing the point: substituting exenatide for non-optimized insulin: going from bad to worse! (Editorial). Diabetes Care. 2007; 30:2972-3.*
3. Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC, et al. *Use of twice-daily exenatide in Basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 2011; 154:103-12.*
4. Morrow L, Hompesch M, Guthrie H, Chang D, Chatterjee DJ. *Co-administration of liraglutide with insulin detemir demonstrates additive pharmacodynamic effects with no pharmacokinetic interaction. Diabetes Obes Metab. 2011; 13:75–80.*
5. Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH, et al. *Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes)-2 study. Diabetes Care. 2009; 32:84-90.*

VII Reunión Diabetes y Obesidad

CETOACIDOSIS DIABÉTICA EN PACIENTE CON INSULINA BASAL Y ANÁLOGOS DE GLP-1

F. J. García Sánchez¹, M. Koussa Madroñal¹, M. T. Sánchez Sánchez², J. Alonso Peña², A. Arana Llanderal³

¹Residente del Servicio de Medicina Interna. Hospital Virgen del Puerto. Plasencia (Cáceres)

¹Adjunto del Servicio de Medicina Interna. Hospital Virgen del Puerto. Plasencia (Cáceres)

³Adjunto del Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Virgen del Puerto. Plasencia (Cáceres)

RESUMEN

Objetivo: Revisar las nuevas terapias antidiabéticas y analizar las complicaciones agudas de los pacientes diabéticos con mal control glucémico. **Material y Método:** Para revisar las terapias antidiabéticas, hemos revisado las últimas guías de la ADA y EASD sobre tratamiento de diabetes y presentamos el caso de una paciente que presentó un episodio de cetoacidosis diabética al cambiar su terapia insulínica habitual por insulina basal y análogos de GLP-1. **Conclusiones:** Es importante adaptar y conocer los diferentes tratamientos aplicables en función de las características del paciente diabético. La cetoacidosis diabética debe ser considerada una patología urgente aguda secundaria a la diabetes que requiere tratamiento inmediato. Debemos prevenir con una buena educación diabetológica las causas potenciales desencadenantes de cetoacidosis diabética.

INTRODUCCIÓN

Con el paso del tiempo, la terapéutica para la diabetes tipo II ha evolucionado con nuevos fármacos y modificación de los diferentes escalones terapéuticos. Además de los antidiabéticos orales tradicionales como las biguanidas, las sulfonilureas, las glinidas y las glitazonas, los inhibidores de la DPP-IV han encontrado su terreno tanto en monoterapia tanto en terapia dual con metformina e incluso alguno específicamente autorizado para su asociación con insulina. Por otro lado, el grupo de los GLP-1 que se encuentran en un punto medio entre los antidiabéticos orales y la insulina que han demostrado además de la utilidad del control de la diabetes un efecto bastante beneficioso para el paciente que es la pérdida de peso. En cuanto a las insulinas, aquellas de larga duración como la glargina o detemir han mejorado la calidad de vida y el control de las cifras de glucemia reflejadas en las cifras de hemoglobina glicosilada que presentan los pacientes de numerosos estudios ⁽¹⁾.

Los problemas de los pacientes diabéticos de larga evolución derivan principalmente de la micro y la macroangiopatía ⁽²⁾ pero de manera aguda y sobre todo con carácter urgente son dos, la Cetoacidosis Diabética y el Estado Hiperosmolar no Cetósico.

Presentamos a continuación el caso de una paciente con diagnóstico de Cetoacidosis Diabética.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una mujer de 81 años con diabetes mellitus de 22 años de evolución, polineuropatía diabética y nefropatía diabética con filtrado glomerular estimado de 41 ml/min. En cuanto a factores de riesgo, la paciente padecía hipertensión arterial, dislipemia y obesidad con un índice de masa corporal de 30,02. Otras comorbilidades: Fibrilación auricular paroxística y osteoporosis idopática difusa con aplastamiento vertebral asociado. El tratamiento habitual de la paciente era insulina basal detemir con 24 unidades en desayuno, liraglutida 1.2 (en los días previos, en consulta de Endocrinología debido a un mal control de las cifras de glucemia, se había sustituido su insulina habitual LISPRO por el nuevo tratamiento) Además, se encontraba en tratamiento con ARA-II, Estatinas, Diuréticos de Asa, Acenocumarol, Inhibidores de la Bomba de Protones y analgésicos opioides.

La paciente acude trasladada al Servicio de Urgencias en situación de coma y presentando en las últimas 24 horas clínica progresiva de malestar general, vómitos de contenido alimentario e intolerancia a la ingesta, hiperventilación y fetor. Se realizaron pruebas complementarias de rutina destacando cifras de presión arterial de 80/60 mmHg, gasometría arterial con pH en 7,14; la bioquímica destacaba una glucemia de 1534 mg/dL, creatinina de 2,03 mg/dL y una HbA1c del 9% y la orina mostraba valores positivos para cuerpos cetónicos, proteinuria y glucosuria. El electrocardiograma y las pruebas de imagen se encontraban dentro de la normalidad. Tras la llegada de los resultados, se instauró tratamiento con oxígeno terapia, suero terapia e insulino terapia y se solicitó valoración por el Servicio de Medicina Intensiva ingresando para continuar monitorización y tratamiento.

Tras recuperar el nivel de consciencia y la estabilidad hemodinámica, la paciente fue trasladada al Servicio de Medicina Interna para completar su estudio y continuar con el tratamiento con hidratación e insulino terapia. Tras

tres días de tratamiento, la paciente recuperó la función renal basal, inició tolerancia oral, se controlaron las cifras de glucemias con terapia bolo-basal (Insulina Glargina y Aspart) y en vista de la buena situación clínica se procedió al alta con tratamiento de insulina basal e inhibidores de la DPP-IV (Sitagliptina). Tres meses después, tras revisión en la Consulta de Medicina Interna, la paciente se encuentra asintomática con buen control glucémico y cifras de HbA1c de 7,1%.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La cetoacidosis diabética, es un tipo de descompensación metabólica relacionada con la deficiencia de insulina e hiperglucemia muy intensa además de una producción elevada de cuerpos cetónicos y en consecuencia, acidosis metabólica. Es más frecuente en pacientes con diabetes tipo 1 aunque en ciertas situaciones de estrés como sepsis, urgencias cardiovasculares o diabetes tipo 2 de novo puede presentarse como clínica aguda ⁽³⁾.

En cuanto a la epidemiología, la cetoacidosis, es más frecuente en menores de 65 años y mujeres ^(4,5). Contando con peor pronóstico los pacientes que incluían hipotensión, coma y/o encontrarse en los extremos de edades de la vida ⁽³⁾.

Sobre la etiopatogenia, los factores que precipitan una cetoacidosis diabética son ⁽⁴⁾:

1. Infecciones
2. Tratamiento insulínico inadecuado
3. Trastorno conducta alimentaria
4. Pancreatitis
5. Infarto Agudo de miocardio
6. Accidente Cerebrovascular
7. Fármacos: Diuréticos, esteroides, antipsicóticos o simpático-miméticos.

En cuanto a curso clínico, comienza con un descenso de la proporción de insulina y glucagón, posteriormente se ve aumentada la gluconeogénesis, la glucogenolisis y la cetogénesis ⁽³⁾. La deshidratación tendrá lugar una vez alcanzado el límite de absorción renal que producirá glucosuria y diuresis osmótica así como pérdida de otros electrolitos ⁽⁶⁾.

Sobre las **manifestaciones clínicas**, los pacientes con cetoacidosis refieren poliuria, polidipsias progresivas, náuseas, vómitos y síntomas de deshidratación, puede aparecer hipotensión e hiperventilación con respiración tipo Kussmaul, este último signo con el fin de compensar la acidosis metabólica por el exceso de cuerpos cetónicos y en cuanto al nivel de consciencia puede presentarse disminución parcial o coma ⁽³⁾.

Los **criterios diagnósticos** son ^(4,5):

1. 3-beta-OH-butirato mayor de 3 milimoles/litro o cetonuria significativa.
2. Glucemia mayor de 250 mg/dL o diabetes mellitus conocida.
3. Bicarbonato < 15 mmol/L y/o pH menor de 7.3.

Puede existir elevación de las cifras de creatinina y urea además de una elevación de las cifras de leucocitos sin que se demuestre infección alguna ⁽⁷⁾.

Para el **tratamiento** de la cetoacidosis diabética, es necesario la administración de fluidos intravenosos con suero fisiológico al 0,9% para compensar la pérdida de hasta un 10% del peso corporal ⁽³⁾ e insulina endovenosa a razón de 0,1 UI/kg/hora ^(4,5) además de reponer en bicarbonato y electrolitos en función del déficit que presente el paciente.

Criterios de resolución de cetoacidosis diabética:

1. pH venoso > 7,30
2. Bicarbonato sérico > 18 mEq/L
3. Anion GAP < 12 mEq/L
4. Glucemia < 200 mg/dL.

VII Reunión Diabetes y Obesidad

Dada las complicaciones y la potencial mortalidad secundaria a la cetoacidosis diabética, es necesario educar e informar al paciente sobre el cumplimiento terapéutico y por parte del médico es importante tener en cuenta ciertos síntomas que pueden alertar de un mal control y posterior evolución desfavorable de la diabetes. Se les debe informar de lo siguiente ^(4,8):

1. Importancia de no interrumpir el tratamiento antidiabético prescrito.
2. En caso de náuseas, ingestión de líquidos isotónicos ricos en hidratos de carbono y si hay presencia de vómitos e intolerancia a los alimentos contactar con personal médico.
3. Control de pautas de glucemia capilar y aplicación de suplementos de insulina ultrarrápida.
4. Ante malestar general acudir inmediatamente a urgencias.

Respecto a las conclusiones del presente caso:

1. Es importante adaptar y conocer los diferentes tratamientos aplicables en función de las características del paciente diabético.
2. La cetoacidosis diabética debe ser considerada ante la presencia de síntomas previos y tratada como una patología urgente aguda secundaria a la diabetes que requiere tratamiento inmediato.
3. Debemos prevenir con una buena educación diabetológica las causas potenciales desencadenantes de cetoacidosis diabética.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Standards of Medical Care in Diabetes--2012. Diabetes Care. 2011 Dec 20; 35 (Supplement_1):S11–S63.*
2. *Fuster V, Ibáñez B. Diabetes y enfermedad cardiovascular. Revista Española de Cardiología Suplementos. Elsevier. 2008; 8(3):35C–44C.*
3. *Martínez JA, Toboso RQ. Complicaciones hiperglucémicas agudas de la diabetes mellitus: cetoacidosis diabética y estado hiperosmolar hiperglucémico. Medicine-Programa de... 2012.*
4. *Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic Crises in Adult Patients with Diabetes. Diabetes Care. 2009 Jun 29; 32(7):1335–43.*
5. *Savage MW, Dhatariya KK, Kilvert A, Rayman G, Rees JAE, Courtney CH, et al. Joint British Diabetes Societies guideline for the management of diabetic ketoacidosis. Diabetic Medicine. 2011 Apr 12; 28 (5):508–15.*
6. *Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Journal of Clinical Investigation. Am Soc Clin Investig; 1999; 104:787–94.*
7. *Kearney T, Dang C. Diabetic and endocrine emergencies. Postgrad Med J. 2007 Dec 15; 83 (976):79–86.*
8. *Pérez Pérez A, Gómez Huelgas R, Álvarez Guisasola F, García Alegría J, Mediavilla Bravo JJ, Menéndez Torre E. Documento de consenso sobre el tratamiento al alta hospitalaria del paciente con hiperglucemia. Medicina Clínica. 2012 May; 138 (15):666.e1–666.e10.*

CIRUGÍA METABÓLICA COMO TRATAMIENTO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2

A. Martínez Zapico, J. Ares Blanco, L. Suárez Gutiérrez

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Central de Asturias

RESUMEN

Paciente varón de 60 años valorado varias veces desde 1995 por el servicio de Nutrición por obesidad mórbida asociada a factores de riesgo cardiovascular (Síndrome de Apnea-Hipopnea del Sueño, hiperlipemia y Diabetes Mellitus tipo 2). Tras realizar varias dietas hipocalóricas sin pérdida de peso importante a lo largo de estos años y, tras varios intentos de mejorar el control glucémico primero con Metformina y Glibenclamida y luego con Insulina, se plantea en 2010 la opción de cirugía bariátrica.

Se practica bypass gástrico en Julio de este año, partiendo de una HbA1c de 10.6% y un peso de 122 Kg. En aquel momento estaba a tratamiento para su Diabetes Mellitus Insulina a razón de 1U/Kg. de peso junto con hipoglucemiantes orales. Tras la intervención se objetiva una mejoría sustancial del control glucémico siendo al alta no necesario ninguno de los tratamientos anteriores. Asimismo, también se objetiva una mejora de tanto la tensión arterial como el perfil lipídico, factores ambos que contribuirían a un evento cardiovascular eventual.

Durante el seguimiento posterior en la consulta de Endocrinología a los 6 meses se constata disminución de HbA1c al 50% del valor previo a la cirugía, así como pérdida de peso de unos 20 Kg. Presentamos el caso como ejemplo de que la cirugía metabólica es un tratamiento a considerar en este tipo de pacientes.

INTRODUCCIÓN

La diabetes tipo 2 es una metabolopatía frecuente en la sociedad actual que consiste en la resistencia a la insulina. El estilo de vida sedentario y el mayor consumo de grasas constituyen los principales factores asociados a la misma. Su prevalencia está en aumento, de tal forma que se prevé que en el año 2030 aproximadamente 552 millones de personas padezcan dicha enfermedad. La obesidad contribuye a aumentar la resistencia a la insulina y a perpetuar los mecanismos inflamatorios aumentando la producción de citoquinas.

Son varios los tratamientos empleados en el control de la diabetes; entre la terapia farmacológica destacan tanto el tratamiento con antidiabéticos orales como las diversas terapias insulínicas. Éstas suelen ser las primeras medidas a tomar aunque en la mayoría de los casos únicamente permiten una reducción parcial de las cifras de glucemia. En los casos en que la diabetes está en gran medida influenciada por desequilibrios en el índice de masa corporal, la cirugía bariátrica suele ser una opción correcta de tratamiento.

Presentamos el caso de un varón con obesidad mórbida y Diabetes Mellitus tipo 2 asociada en el que se planteó este tipo de tratamiento con los resultados que mostramos a continuación.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 43 años que acude a consulta del Servicio de Nutrición en 1995 para valoración de dieta hipocalórica dada su obesidad. Como antecedentes familiares, su madre padecía Diabetes tipo 2 y un hermano Diabetes tipo 1 fallecido a los 54 años con complicaciones microangiopáticas. Como antecedentes personales, trabaja de fontanero en este hospital, fumador de 40 cigarros/día y bebedor de 100 g de etanol al día, estando también etiquetado de intolerancia a hidratos de carbono, hipertrigliceridemia e hiperuricemia. En aquel momento pesaba 110kg, con IMC de 39.8. La decisión terapéutica es dieta hipocalórica y aumento de ejercicio físico.

Reacude en 2001, remitido desde Medicina Preventiva, con diagnóstico de Síndrome Apnea del Sueño (dormía con CPAP), constatándose aumento de 20 Kg. de peso (Peso 129 Kg.; IMC 48) en el contexto de abandono del hábito tabáquico. Asimismo, en el intervalo de tiempo desde 1996, es diagnosticado de Diabetes Mellitus tipo 2, aunque sin tratamiento farmacológico. Se instauran medidas higiénico-dietéticas con dieta de 1800 Kcal. Meses después de la primera visita recae en tabaquismo.

En marzo de 2002 había conseguido adelgazar 20 kgs (peso en aquel momento: 109.8). Un año después, con 116kg, perfil lipídico alterado y cifras de TA persistentemente elevadas, se pauta tratamiento con Fibratos, IECAs y antiagregante. Es alta de la consulta de Nutrición en Diciembre de 2003 con un peso de 121kg por mala adherencia al tratamiento.

VII Reunión Diabetes y Obesidad

En Noviembre de 2011 vuelve a ser valorado con un peso de 122kg e IMC de 46.5. Recibía tratamiento con triple terapia antihipertensiva así como Glibenclamida, Metformina y antiagregante. Se decide dieta de 1500 Kcal. así como introducción de Inhibidor de DPP4 (HbA1c 9.5%) y se remite a la consulta de Cirugía Metabólica para considerar cirugía bariátrica.

Debido al mal control metabólico (HbA1c 12.8%), coincidiendo con un peso de 117kg en Marzo de 2012, se pauta Insulina Mezcla análogo rápido/NPH 30/70 en dos dosis a razón de 1U/Kg. de peso y se aumenta dosis de sulfonilurea. En esta visita se solicita asimismo Péptido C basal para comprobar estado de reserva pancreática, siendo éste de 5.09, lo que refleja que ésta es abundante, y fondo de ojo en el que no se objetiva retinopatía.

La siguiente valoración es ya postoperatoria. El día 11 de Julio de 2012 se practica by-pass gástrico largo (Y de Roux) sin complicaciones. Tres meses después de la cirugía pesaba 111.6kg, y se encontraba sin tratamiento alguno para su Diabetes Mellitus y en normotensión arterial. Refería tolerar bien la dieta, sólo notando estreñimiento importante probablemente secundario a toma de hierro oral. Dado que las cifras de glucemia en los últimos días no estaban en rango, se decide reinstaurar Metformina.

En la última visita (en Noviembre de 2012), se objetiva disminución de peso importante (95.7kg) con mejoría clara de control metabólico (HbA1c 5.9%), estando únicamente con Metformina como hipoglucemiante.

Tabla. Cirugía metabólica

| | 12/06/01 | 13/03/02 | 05/04/10 | 24/02/12 | 07/05/12 | 21/08/12 | 20/11/12 |
|-------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Peso (Kg.) | 129 | 109.8 | 122 | 117.2 | 121.5 | | 95.8 |
| HbA1c (%) | 7.6 | 5.3 | 9.5 | 12.8 | 10.6 | 7.2 | 5.9 |
| Col total (mg/dL) | 173 | 164 | 158 | 205 | | | 160 |
| LDL calc. | 116 | 107 | 105 | 130 | | | 105 |
| HDL (mg/dL) | 27.6 | 34 | 27 | 29 | | | 29 |
| TAG (mg/dL) | 147 | 115 | 131 | 286 | | | 129 |
| Pépt. C (ng/mL) | | | | 5.09 | | 6.15 | 2.7 |
| Insulina (uU/mL) | | | | | | 32.7 | 9.5 |

CONCLUSIONES

La prevalencia de la Diabetes Mellitus tipo 2 está en aumento en todo el mundo, paralelamente al incremento de población obesa. El estilo de vida sedentario y el mayor consumo de grasas constituyen los principales factores asociados a la misma. En 2010, la prevalencia global de esta enfermedad se estimaba en 8.3% de la población adulta, mientras que para 2030 se prevé que la padezca el 9.9% (aproximadamente 552 millones de personas).

La obesidad contribuye a aumentar la resistencia a la insulina (principal mecanismo patogénico) y a perpetuar los mecanismos inflamatorios aumentando la producción de citoquinas.

Son varios los tratamientos empleados en el control de la diabetes; entre la terapia farmacológica destacan tanto el tratamiento con antidiabéticos orales como las diversas terapias insulínicas. Éstas suelen ser las primeras medidas a tomar aunque en la mayoría de los casos únicamente permiten una reducción parcial de las cifras de glucemia. En los casos en que la diabetes está en gran medida influenciada por desequilibrios en el índice de masa corporal, la cirugía bariátrica suele ser una opción correcta de tratamiento.

La cirugía bariátrica es un tipo de intervención quirúrgica a nivel del tracto gastrointestinal que permite una menor necesidad de tratamiento farmacológico para el control de la enfermedad e, incluso, en algunos pacientes, la resolución completa de la diabetes tipo 2. En algunas series se describe que hasta un 78% consiguen la remisión completa y en un 87% los requerimientos de medicación hipoglucemiante se reducen a una mínima parte. En la cirugía bariátrica se combinan dos hechos: por una parte, existe una restricción de la cantidad de alimento ingerida debido a las alteraciones anatómicas en el contexto de la propia cirugía que alteran el lugar de secreción de determinadas hormonas implicadas en el ajuste glucémico.

Este tipo de cirugía fue aprobado para el tratamiento de la diabetes en el año 2009 para aquellas personas que presentaban un IMC>40 o aquellos que presentaban un IMC>35 presentaban otras comorbilidades (HTA, hipertensión arterial, diabetes mellitus, apnea del sueño, enfermedad osteoarticular y otras susceptibles de mejoría con la pérdida de peso.) resistentes también al tratamiento prescrito. Aunque todavía contamos con pocos años de experiencia y un pequeño número de pacientes sometidos a esta intervención el número se ha ido incrementando de forma paulatina.

Se realizan diferentes tipos de intervención, algunas son restrictivas puras (restringen el volumen de alimentos posibles de ingerir, generando una rápida saciedad) como la Banda Gástrica Ajustable (BGA) o la Gastroplastia

con Bando Vertical. Este tipo de cirugías logran reducir el exceso de peso, entre el 32 y el 70% la BGA, y del 48 al 93% la segunda, al primer año. Otras son predominantemente restrictivas y malabsortivas, como el By Pass Gástrico Roux en Y (BPG), cirugías que pueden alcanzar una reducción del exceso de peso entre el 33 y el 77%, pero durante un tiempo más prolongado que las anteriores. Según el estudio de Poires et al, con un seguimiento medio de 7.6 años después de cirugía en Y de Roux el 83% de los pacientes diabéticos habían dejado los antidiabéticos orales, y el 99% con intolerancia a la glucosa habían tornado normoglicémicos. Schauer et al comprobó que la tasa de remisión de Diabetes en pacientes que llevaban siéndolo 5 años o menos era del 95%, comparada con el 75% en aquellos que llevaban de 6 a 10 años y el 54% de los de más de 10 años.

En nuestro paciente se decidió realizar By pass gástrico largo, consistente en la creación de una bolsa estomacal a partir de una pequeña porción del estómago y su unión directamente al intestino delgado, evitando así el paso a través de una gran parte del estómago y el duodeno. Así, no solamente resulta la bolsa estomacal demasiado pequeña como para albergar grandes cantidades de alimento, sino que la absorción de grasa se reduce sustancialmente al evitarse el paso por el duodeno. Un tercer grupo de CB son predominantemente malabsortivas, por ejemplo, la cirugía de Derivación Bilio Pancreática (DBP), cirugías que suelen lograr el mayor porcentaje de pérdida del exceso de peso, entre el 62 y el 75% y lo mantiene bajo durante el mayor tiempo vs. las anteriores. Es decir, los resultados de descenso de peso pueden ser similares en cuanto a la magnitud del descenso, pero la velocidad de la pérdida de peso, su duración y los beneficios metabólicos son mayores en los procedimientos malabsortivos.

Teorías que explican cómo funciona la cirugía metabólica

- **La hipótesis de la grelina:** La secreción comprometida de la hormona orexigénica y prodiabética grelina podría contribuir a los efectos anorexigénicos y antidiabéticos del by pass gástrico. Esta hormona estimula al menos 3 de las 4 hormonas contrarreguladoras; suprime la sensibilización a la insulina que produce la adiponectina, así como bloquea la señalización intracelular de la insulina en el hepatocito. Si comprometemos la secreción de grelina, ayudaremos a disminuir la glucemia a través del bloqueo de los anteriores mecanismos.
- **Teoría del intestino distal:** el contacto de los alimentos prácticamente no digeridos con el intestino distal generaría o produciría señales o sustancias entéricas que mejorarían la insulinosensibilidad (estimulando secreción de GLP-1 y péptido YY por células L ileales y colónicas). Además, el GLP no sólo estimula la secreción de insulina sino que también incrementa la proliferación y disminuye la apoptosis de la célula beta, por lo que aumenta la masa celular total, contribuyendo a la hipoglucemia hiperinsulinémica post by pass gástrico.
- **Teoría del intestino proximal:** dado que en este tipo de intervención se impide el contacto de los alimentos con el intestino proximal (duodeno solo o también de yeyuno), se evitaría la producción de mediadores o señales entéricas que provocarían insulinoresistencia en diabéticos. Apoyando esta teoría citamos la nueva técnica "Endobarrier", que es un revestimiento (forro) intraluminal en forma de tubo delgado, flexible y recubierto, que se ancla en el bulbo a modo de prótesis autoexpandible y se extiende por el duodeno hasta yeyuno proximal (60 cm), creando una "barrera interna" ("Endo-Barrier") entre la comida ingerida y las vellosidades intestinales. Con ello la disminución de peso es mínima, aunque sí mejora sustancialmente la tolerancia a la glucosa.

En nuestro caso concreto, dado que tras varios tratamientos combinados de antidiabéticos orales e insulina su control glucémico era inapropiado, se plantea la realización de cirugía bariátrica. Como monitorización se emplearon los niveles de hemoglobina glicosilada en sucesivas consultas (ver tabla adjunta) tanto pre como postintervención. Partiendo de unos niveles de hemoglobina glicosilada de 12.8% y de 10.6% justo antes de la intervención, al mes se consigue alcanzar una cifra de 7.2% para a los 4 meses (momento actual) llegar a una cifra de 5.9%, manteniendo únicamente tratamiento con Metformina. Asimismo los parámetros analíticos de perfil lipídico también han presentado una evolución favorable con dicho procedimiento.

La relación entre la secreción de insulina y la sensibilidad a ésta se describe mediante una curva hiperbólica, por lo que cualquier cambio en sensibilidad a la insulina es compensado con un recíproco y proporcionado cambio en la secreción de insulina. En las primeras 6 semanas tras un by pass gástrico la sensibilidad a la insulina aumenta mientras que la secreción de insulina se incrementa desproporcionadamente (como ocurre en el caso que nos ocupa), asociado a un gran incremento asimismo en niveles de GLP-1, ayudando así a mantener homeostasis glucémica.

VII Reunión Diabetes y Obesidad

Desde la cirugía sólo han transcurrido 4 meses pero aun así podemos concluir que para el caso particular de nuestro paciente este nuevo procedimiento ha resultado claramente beneficioso. No obstante no debemos olvidar que se debe individualizar cada caso (no todos los pacientes son candidatos a cirugías de este tipo debido en gran parte al riesgo quirúrgico que pueden presentar ya que la diabetes y otras alteraciones metabólicas suelen acompañarse de factores de riesgo cardio y cerebro vascular que pueden contraindicar ya sea de forma relativa o absoluta la realización de dicho procedimiento.

En líneas generales podemos concluir diciendo que aunque existen pocos años de experiencia en este campo claramente en los próximos años la cirugía bariátrica será una alternativa cada vez más frecuente en el manejo y control de la diabetes tipo 2. Por ello, la valoración por parte de un equipo multidisciplinar integrado por especialistas de Endocrinología y Nutrición, Medicina Interna y Cirugía del aparato digestivo es de gran importancia en el manejo y decisión terapéutica de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Dr. Luis A. Grosembacher: La cirugía bariátrica en diabéticos tipo 2 obesos: ¿Algo más que bajar de peso? Rev.Soc.Arg.De Diabetes. Vol. 43 - Nº 2 – 2009*
2. *Eduardo Espinet Coll, Javier Nebreda Durán, José Antonio Gómez Valero, Miguel Muñoz-Navas, Jordi Pujol Gebelli. Técnicas endoscópicas actuales en el tratamiento de la obesidad. Rev. esp. enferm. dig. vol.104 no.2 Madrid feb. 2012*
3. *John B Dixon, Carel W le Roux, Francesco Rubino, Paul Zimmet. Bariatric surgery for type 2 diabetes. www.thelancet.com. Published online June, 9, 2012*
4. *Jonathan Foo, Jeremy Krebs, Mark Thomas Hayes, Damon Bell. Studies in insulin resistance following very low calorie diet and/or Gastric bypass surgery. Obes surg 2011. 21: 1914-1920*
5. *Sangeeta R. Kashap, Patrick Gatmaitan, Stacy Brethauer. Bariatric surgery for type 2 diabetes: weighing the impact for obese patients. Cleveland clinic journal of medicine. Volume 77, number 7 July 2010*
6. *DE Cummings. Endocrine mechanisms mediating remission of diabetes after gastric bypass surgery. International Journal of Obesity. 2009. 33 533-540.*
7. *Geltrude Mingrone, Simona Panurizi, Andrea de Gaetano, Caterina Guidone. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. The new England journal of medicine. 366:17. April 26, 2012.*
8. *Guntram Schernthaner, John M. Morton. Bariatric surgery in patients with morbid obesity and type 2 diabetes. Diabetes care. Vol 31, Feb 2008.*

CONTROL GLUCÉMICO EN PACIENTE DIABÉTICO TIPO 2 Y OBESO EN TRATAMIENTO CON GLUCOCORTICOIDES POR SÍNDROME DE DRESS

A. Sanz Cepero, M. J. Vivancos Gallego, A. Echániz Quintana
Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

RESUMEN

El manejo del paciente diabético supone un reto en nuestra práctica clínica diaria, por la propia naturaleza de la enfermedad -que es de extensión sistémica, afectando a múltiples órganos y fuente de todo tipo de comorbilidades-, por el importante esfuerzo terapéutico y por el enorme gasto sanitario que requiere. Además, si el paciente necesita tratamiento con glucocorticoides, se complica el control de la glucemia, presentándose múltiples efectos secundarios.

Con este caso clínico estudiamos el difícil manejo de la hiperglucemia esteroidea en el paciente diabético. Ya que lo consideramos un problema común en la asistencia sanitaria, para el cual no existe un consenso en cuanto al tratamiento ni suficientes fuentes bibliográficas, siendo infravalorado por muchos médicos y suponiendo una causa muy importante de yatrogenia, de descompensación clínica y de motivo de ingreso hospitalario.

INTRODUCCIÓN

Los glucocorticoides son fármacos muy utilizados en la práctica clínica habitual para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, alérgicas, autoinmunes, trasplantes, etc. La alteración del metabolismo de la glucosa que producen estos fármacos es uno de sus efectos secundarios más importante. Esta afección es conocida como hiperglucemia inducida por esteroides.

Es preciso conocer la fisiopatología del proceso, el mecanismo y perfil de acción de los diferentes fármacos hipoglucemiantes. Para ello es importante evaluar, en primer lugar, el grado de intolerancia a la glucosa preexistente y el tratamiento de la misma, la situación clínica del paciente y el grado de hiperglucemia que presenta.

Es imprescindible determinar el tipo, la dosis y la frecuencia de la administración del glucocorticoide.

Por otro lado, es necesario conocer el mecanismo de acción, la farmacocinética y la farmacodinamia de los distintos fármacos hipoglucemiantes disponibles.

Otro aspecto relevante, al afrontar el tratamiento de la hiperglucemia inducida por glucocorticoides, es diferenciar si el tratamiento con glucocorticoides será transitorio y de corta duración o indefinido y de larga duración.

Todo ello condicionará tanto los objetivos como la selección y la pauta de administración de las medidas hipoglucemiantes.

FISIOPATOLOGÍA Y TRATAMIENTO

El mecanismo principal de la hiperglucemia inducida por glucocorticoides se produce por descenso en la captación de glucosa por los tejidos periféricos y hepático debido a una resistencia a la acción de la insulina. Aunque también se produce por otros mecanismos como: disminución de la secreción de insulina por las células beta pancreáticas, mediante el descenso de la expresión del transportador GLUT-2, entrando menos glucosa en estas células y alterándose la regulación en la secreción de insulina, o por inducción de apoptosis de la célula beta; aumento de la secreción de hormonas contrainsulares; aumento del apetito; disminución del aclaramiento de la glucosa, etc.

Las características típicas de la hiperglucemia inducida por esteroides incluyen una exagerada elevación de la glucosa postprandial y muy pocos cambios en la glucosa basal. El grado de elevación es tanto más alto cuanto peor era el control previo. Así pues, en los pacientes con diabetes preexistente hay alteraciones muy importantes en los niveles de glucemia.

El efecto de los glucocorticoides suele ser transitorio. En un estudio de Greenstone and Shaw, en el que se administraba Prednisona en días alternos, los pacientes presentaban hiperglucemia las tardes en que la recibían y los niveles de glucosa en sangre se normalizaban el día de descanso de esteroides.

Este patrón de la hiperglucemia refleja la reducción del consumo de glucosa en el tejido muscular y adiposo inducido por los glucocorticoides y el escaso efecto sobre la gluconeogénesis, y varía ampliamente, dependiendo del tipo de glucocorticoide utilizado así como de la dosis y de la frecuencia de la administración. Los preparados de acción intermedia administrados en una sola dosis matutina magnifican este patrón, causando una hiperglu-

VII Reunión Diabetes y Obesidad

cemia postprandial muy marcada, especialmente después de la comida, lo que determina hiperglucemias por la tarde y noche; mientras que la finalización del efecto hiperglucemiante durante el ayuno nocturno se refleja en la ausencia o mínima elevación de la glucemia basal.

El conocimiento de este patrón de hiperglucemia es esencial para seleccionar medidas terapéuticas con efecto hipoglucemiante preferente por la tarde, para prevenir la hiperglucemia vespertina, y escaso o nulo en la madrugada, para evitar la hipoglucemia nocturna. Este patrón hiperglucemiante característico de los glucocorticoides queda amortiguado cuando los glucocorticoides de acción intermedia se administran en 2 o más dosis, cuando se usan glucocorticoides de acción prolongada o cuando la administración es intraarticular. En estos casos el efecto hiperglucemiante se mantiene las 24 horas y, aunque sigue siendo predominantemente postprandial, la caída de la glucemia durante el ayuno nocturno no es tan marcada. En consecuencia, el riesgo de hipoglucemia nocturna relacionada con el uso de fármacos hipoglucemiantes con efecto durante las 24 horas es menor.

En síntesis, el tratamiento de la hiperglucemia inducida por esteroides debe centrarse en la hiperglucemia postprandial. Los pacientes con glucemias preprandiales mayores a 200 mg/dL, tanto en los que sufren una diabetes esteroidea como los que tenían diabetes previamente, precisarán insulina rápida previa a las comidas. En los pacientes con glucemia preprandial en ayunas menor de 200 mg/dL se puede iniciar una terapia con antiglucemiantes orales.

CASO CLÍNICO

Varón de 82 años, con historia de diabetes tipo 2 de difícil control, diagnosticada en 2005, que ingresa por descompensación hiperglucémica secundaria a tratamiento con glucocorticoides en altas dosis.

Cuatro meses antes presentó unas lesiones cutáneas generalizadas con biopsia y alteraciones analíticas compatibles con Síndrome de Dress, toxicodermia causada, probablemente, por la introducción de alopurinol en su tratamiento habitual. A continuación se retiró el alopurinol y se comenzó tratamiento con treinta miligramos diarios de metilprednisolona, aunque también se le habían pautado, en diversas ocasiones, prednisona y corticoides tópicos. Se había intentado la retirada progresiva de los glucocorticoides debido a las complicaciones en el control de la glucemia, pero fue imposible por la recurrencia de la enfermedad cutánea, con exantema y edema generalizado, cada vez que se retiraban dichos fármacos.

El paciente tenía antecedentes de hipertensión, dislipemia, obesidad con IMC de 33,5, insuficiencia cardiaca congestiva, EPOC, infartos lacunares cerebrales, retinopatía diabética moderada, arteriopatía periférica con múltiples estenosis en la arteriografía y claudicación intermitente, E. Parkinson, etc.

Por todo ello, presentaba una diabetes mellitus tipo 2 de difícil control, con hiper e hipoglucemias, estando en tratamiento con insulina NPH 22-20-0 UI. Su hemoglobina glicada basal era de 10,5 %.

Su examen físico, al ingreso, mostraba: TA: 130/70 mmHg; FC: 64 lpm; FR: 16 rpm; Sat.O₂ basal: 94%; T^a:36,2°C; peso: 74,5 Kg.; Talla: 1,49 cm; IMC: 33,55; eritema cutáneo generalizado; resto sin alteraciones significativas.

Durante el ingreso en la planta de Medicina Interna el paciente se encuentra en tratamiento con Urbason 40 mg (metilprednisolona) diarios, en una toma por la mañana.

El paciente presentaba un mal control glucémico, con glucemias preprandiales de entre 250 y 350 mg/dL, requiriendo rescates con insulina humana regular (Actrapid) según glucemia capilar, y episodios de hipoglucemia de madrugada y matutinos, que producían una intensa clínica en el paciente. Al ser la glucemia de antes de la cena y de las 23 horas muy alta, requería rescates con grandes cantidades de insulina Actrapid, produciéndose un efecto rebote de madrugada.

Además, el control glucémico se hizo más difícil por las complicaciones que presentó el paciente durante su ingreso: bacteriemia por *S. aureus* meticilin-sensible en probable relación con flebitis de vía periférica e intensa descamación cutánea, que se resolvió; episodios de disnea en paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica e insuficiencia cardiaca congestiva; inmovilización por imposibilidad para la deambulacion por astenia, contracturas musculares y dolor dorsolumbar de tipo mecánico, etc.

Por todo ello se fue probando con distintas pautas de insulina, combinando insulina NPH 18-20-0 UI con insulina Actrapid pautada a 0-8-6 UI, en vez de sólo a demanda por la glucemia capilar, consiguiéndose un mejor control. A pesar de ello, continuaba haciendo hipoglucemias.

Afortunadamente, presentó mejoría de la afección cutánea y se resolvieron otras complicaciones secundarias, por lo que se redujo el Urbason hasta una dosis 20 mg diarios. Lo que permitió que se pudiera reducir la dosis de insulina a: NPH 18-16-0 e insulina Actrapid a 0-8-4, consiguiendo glucemias preprandiales de entre 120 y 160 mg/dl y glucemias matutinas en torno a 90-100 mg/dL.

Tras haber presentado el paciente gran mejoría clínica y haber conseguido controlar la glucemia, se da de alta médica, con una pauta de insulina Novomix 30 (30% análogo de insulina Aspart y 70% insulina humana NPH de acción intermedia) de 14-18-0.

CONCLUSIONES

1. El control glucémico en un paciente obeso, con diabetes tipo 2 evolucionada y tratamiento corticoideo es complicado.
2. Es importante conocer las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los glucocorticoides, los mecanismos de la hiperglucemia inducida por glucocorticoides y las estrategias para control con hipoglucemiantes en el paciente diabético que requiere corticoides. Habrá que ajustar la dosis y su intervalo, el modo de administración y el tipo de corticoide en relación a las hiperglucemias. Así como el tratamiento hipoglucemiante.
3. Se debe prestar especial atención a las hipoglucemias por el tratamiento hipoglucemiante, que son muy peligrosas, presentan importantes complicaciones cardiovasculares y son de muy mal pronóstico.
4. El patrón de hiperglucemia inducida por corticoides se basa en un aumento de la glucemia postprandial.
5. La dosis de insulina viene determinada por el peso del paciente, la dosis de glucocorticoide y el tratamiento previo.
6. Los pacientes con aumento de la glucemia en tratamiento con corticoides tienen mayores incrementos de glucemia, debido a que se asocian otros factores como la inmovilidad y el aumento de peso.
7. La hiperglucemia inducida por corticoides es un problema frecuente de difícil manejo que genera ingresos hospitalarios, prolongación de los mismos y visitas reiteradas a los servicios de urgencias.

BIBLIOGRAFÍA

- Saigí Ullastre I, Pérez Pérez A. Hiperglucemia inducida por glucocorticoides: *Semin FundEspReumatol*. 2011;12(3):83–90
- Greenstone MA, Shaw AB: Alternate day corticosteroid causes alternate day hyperglycemia. *Postgrad Med J* 63:761-64, 1987.
- Mendoza Lad A, Mar N, Cynamon K, Graham R: Steroid induced hyperglycemia: Review of the evidence? *Department of Medicine, Lenox Hill Hospital, NY, NY.*
- Pankaj S. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus. 2012. Division of Endocrinology, Diabetes, Metabolism, and Nutrition at Mayo Clinic. <http://www.mayoclinic.org/medicalprofs/glucocorticoid-induced-diabetes.html>.
- Ranta F, Avram D, Berchtold S, Dufer M, Drews G, Lang F, et al. Dexamethasone induces cell death in insulin-secreting cells, an effect reversed by exendin-4. *Diabetes*. 2006;55:1380–90
- Masmiquel L, Mauricio D, Vidal Pardo JI, Escalada J, Sánchez C, Vaquero P, Menéndez-Torre E. Consenso sobre el uso de insulinas premezcladas en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 y 2. 2009; 16 (1); Ed: Edelmiro Menéndez-Torre.

VII Reunión Diabetes y Obesidad

CONTROL METABÓLICO ASOCIADO A RIESGO VASCULAR

M. Vaquero Valencia, U. Errasti Amiano

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Donostia. San Sebastián (Guipúzcoa)

RESUMEN:

La obesidad y la diabetes son un problema creciente en nuestra sociedad, en la mayoría de los casos coexisten en el mismo paciente. Además de la susceptibilidad individual para desarrollarlas están en relación con el estilo de vida actual y no sólo son un problema en sí mismas, sino también son factores de riesgo individuales para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Mediante el caso clínico que presentamos queremos hacer hincapié en los matices a tener en cuenta en el caso de pacientes diabéticos y obesos para intentar elegir los fármacos que más favorezcan a cada paciente por sus comorbilidades o situación personal. Además del tratamiento farmacológico, en este caso se puede ver claramente la relación directa existente entre el estilo de vida y el curso de la enfermedad, ya que intensificando el control de la dieta y el ejercicio, se ha conseguido mantener un buen control metabólico reduciendo la medicación. De forma paralela a los cambios de tratamiento que se van realizando para adecuarse a la situación de cada revisión, hemos calculado el riesgo para distintos eventos cardiovasculares utilizando el UKPDS- risk engine. Así podemos apreciar como a medida que ajustamos los tratamientos eso se traduce en una reducción importante del riesgo de manera progresiva. Por otro lado, observamos el efecto de la diabetes y la obesidad durante los años de mal control sobre el sistema vascular del paciente con aparición de arteriopatía periférica.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con diabetes mellitus tienen de dos a cuatro veces más riesgo cardiovascular que la población general. Casi un 80% de los pacientes diagnosticados de diabetes mellitus desarrollan, y probablemente fallecen, a consecuencia de un evento vascular¹. Parte del exceso de riesgo de los pacientes diabéticos se relaciona con un aumento de la prevalencia de los factores de riesgo clásicos como son la obesidad, la dislipemia y la hipertensión, pero existe la evidencia de que la diabetes en sí es otro factor de riesgo añadido.

Una dieta adecuada se debe complementar con ejercicio físico diario en todo paciente diabético. El Instituto de Medicina recomienda que cualquier adulto debe realizar 30 minutos o más de ejercicio de intensidad moderada en la mayoría de los días de la semana². Los individuos obesos que deseen perder peso requerirán más ejercicio de lo indicado, recomendando unos 60-90 minutos de moderado a intenso ejercicio diario. Hay que tener en cuenta que el ejercicio ayuda a mejorar el control glucémico, a controlar el peso, a reducir otras comorbilidades (hipertensión arterial, dislipemia, enfermedad cardiovascular y depresión) y a mejorar la calidad de vida.

Además de la dieta y el ejercicio, muchas veces se necesita medicación para conseguir un buen control glucémico. Hay que tener en cuenta que algunos tratamientos, como es el caso de la insulina, pueden producir un aumento de peso de unos 7 Kg de media en 10 años de tratamiento. Las Tiazolidinedionas (Pioglitazona y Rosiglitazona) también se asocian con un aumento significativo del peso, que es dosis y tiempo dependiente. En cambio, el empleo de agonistas de GLP-1 (Exenatida y Liraglutida) se ha asociado a una moderada pérdida de peso. En cuanto a los inhibidores de la DPP-4 son neutros en lo referente al peso corporal. Todo esto hay que tenerlo en cuenta al seleccionar el tratamiento del diabético obeso.

CASO CLÍNICO

Se trata de un varón de 54 años derivado desde Atención Primaria por DM tipo 2 mal controlada. Entre los **Antecedentes Familiares** destaca DM tipo 2 en su padre y dislipemia en su padre y un hermano.

Entre los **Antecedentes Personales**:

- No alergias medicamentosas conocidas.
- Trabaja como cocinero.
- Fumador de 10 cigarrillos/día. Bebedor de alcohol en las comidas.

- Hipercolesterolemia e Hipertrigliceridemia diagnosticadas en 1993. Se realiza estudio en Febrero-98 por difícil control asociándola a la obesidad (IMC 35) y transgresiones dietéticas.
- Glucosa basal alterada diagnosticada en Febrero-98 y DM tipo 2 diagnosticada en Julio-1998 con inicio de tratamiento con Metformina. Inicialmente buen control metabólico, pero desde 2004 precisa aumento de dosis de Metformina y asociación inicial de rosiglitazona y posteriormente de glibenclamida a dosis máxima con control metabólico irregular ligado a oscilaciones del peso y abandono del seguimiento en la Consulta de Endocrinología.
- Esteatosis hepática.
- Pancreatitis asociada a hipertrigliceridemia en 2004.
- IQ: hipertrofia parotídea bilateral por infiltración grasa.

El paciente es remitido por su Médico de Familia a la Consulta en Noviembre-2010 para control de factores de riesgo cardiovascular. Presenta en su primera visita un IMC 31, obesidad de predominio abdominal, hipertensión arterial grado 3, con HbA1c 10,6, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia > 1500 mg/dl. Por lo tanto nos encontramos a un paciente con un Síndrome Metabólico severo con alto riesgo de eventos cardio y cerebrovasculares y la necesidad de intensificar el tratamiento en todos los aspectos con el fin de reducirlo.

Por ello además de insistir en las medidas higiénico-dietéticas, se decide añadir insulina basal al tratamiento, asociada a la metformina y glibenclamida a dosis máximas que tomaba previamente. Además se inicia tratamiento antihipertensivo con IECA y se mantiene el tratamiento hipolipemiante con Fenofribato 145 y Sinvastatina 10.

A los tres meses se evidencia una mejoría importante en el control metabólico de la diabetes, HbA1c 6,3%, glucosa basal 126 mg/dl y de las cifras de colesterol y triglicéridos, así como buen control de la TA. Como aspectos negativos, se observa un aumento de peso cercano a 4 Kg. como probable efecto del inicio de la insulino terapia y la persistencia de un perfil lipídico desfavorable con niveles de HDL muy bajos. Se aumenta la dosis de Insulina a 34 unidades y se mantiene el resto del tratamiento insistiendo en la dieta y el ejercicio.

Tabla 1

| FECHA | 24/11/2010 | 18/03/2011 |
|----------------------------|-------------------------------|------------|
| PESO (Kg.) | 88,5 | 92,8 |
| TENSION ARTERIAL (mmHg) | 186/105 | 160/67 |
| IMC (Kg./m ²) | 31 | 33 |
| PERIM. ABDOMINAL (cm) | | |
| GLUCOSA AYUNAS (mg/dl) | 327 | 123 |
| HbA1c (%) | 10,6 | 6,3 |
| COLEST TOTAL (mg/dl) | 370 | 172 |
| LDL (mg/dl) | | 84 |
| HDL (mg/dl) | | 17 |
| TAGs (mg/dl) | 1572 | 356 |
| MICROALB/CREATININA orina | 110.4 | 61.4 |
| INSULINA | + LEVEMIR 30 | LEVEMIR 34 |
| ANTIABIÉTICOS | METFORMINAx3; GLIBENCLAMIDAx3 | |
| HIPOLIPEMIANTES | SINVASTATINA 10; SECALIP 145 | |
| ANTIHIPERTENSIVOS | ENALAPRIL 20 | |
| UKPDS RISK ENGINE | | |
| Enfermedad coronaria | 95,30% | 45,20% |
| Enfermedad coronaria fatal | 71,60% | 28,10% |
| ACV | 56,40% | 16,50% |
| ACV fatal | 13,40% | 3% |

A los ocho meses se evidencia empeoramiento del control metabólico de la diabetes, HbA1c 7,5%, glucosa basal 150 mg/dl, así como aumento en las cifras de lípidos y ganancia de 4,5 Kg. Por ello se decide inicio de tratamiento con Liraglutida, iniciando una dosis de 0,6 → 1,2 asociada a la insulina basal y metformina, buscando el potencial efecto de disminución de peso de la liraglutida. Mantenemos el mismo tratamiento hipolipemiante y antihipertensivo.

A los seis meses se evidencia una pérdida de peso importante, disminución de 3 cm en el perímetro abdominal, con mejoría del control metabólico HbA1c 7,1%. Sin embargo no hay mejoría de las cifras lipídicas y la tensión arterial se mantiene en cifras límite. Ante ello se aumenta la dosis de insulina y se mantiene sin cambios el resto del tratamiento.

VII Reunión Diabetes y Obesidad

Tabla 2

| FECHA | 24/11/2011 | 24/04/2011 |
|----------------------------|---------------------------------|------------|
| PESO (Kg.) | 97,3 | 92,8 |
| TENSIÓN ARTERIAL (mmHg) | 150/75 | 147/82 |
| IMC (Kg./m ²) | 35 | 33 |
| PERIM. ABDOMINAL (cm) | 118 | 115 |
| GLUCOSA AYUNAS (mg/dl) | 150 | 153 |
| HbA1c (%) | 7,5 | 7,1 |
| COLEST TOTAL (mg/dl) | 209 | 199 |
| LDL (mg/dl) | | |
| HDL (mg/dl) | 13 | 15 |
| TAGs (mg/dl) | 558 | 627 |
| MICROALB/CREATININA orina | 83.1 | 69.8 |
| INSULINA | | LEVEMIR 36 |
| ANTIDIABÉTICOS | LIRAGLUTIDA 1,2; METFORMINA x 3 | |
| HIPOLIPEMIANTES | | |
| ANTIHIPERTENSIVOS | | |
| UKPDS RISK ENGINE | | |
| Enfermedad coronaria | 70,90% | 53% |
| Enfermedad coronaria fatal | 46,50% | 34% |
| ACV | 30,70% | 19% |
| ACV fatal | 5,10% | 3,10% |

A los cuatro meses se observa una mejoría espectacular tanto en los valores antropométricos como en las cifras de HbA1c 6,5%, glucosa basal 70 mg/dl y de lípidos. Por ello se reduce la dosis de Insulina a 20 unidades y se modifica el tratamiento hipolipemiante (rosuvastatina 10 y fenofibrato 145).

Durante este periodo es remitido a Cirugía vascular por claudicación intermitente en la pierna izda. con Índice tobillo-brazo 0,82 dcho. y 0,63 izdo. Se le realiza angioRMN con severa ateromatosis en ambas piernas, sobre todo en la pierna izda., se encuentra pendiente de procedimientos de revascularización.

A los dos meses acude a consulta con persistencia de la mejoría de todas las cifras, a pesar de haber suspendido la insulina y la liraglutida por parte del médico de familia por hipoglucemias.

Tabla 3

| FECHA | 21/03/2010 | 24/10/2012 |
|----------------------------|--------------------------|---------------|
| PESO (Kg.) | 82,7 | 79,2 |
| TENSIÓN ARTERIAL (mmHg) | 140/75 | 120/75 |
| IMC (Kg./m ²) | 29 | 28 |
| PERIM. ABDOMINAL (cm) | 109 | 103 |
| GLUCOSA AYUNAS (mg/dl) | 71 | 90 |
| HbA1c (%) | 6,5 | 5,5 |
| COLEST TOTAL (mg/dl) | 100 | 223 |
| LDL (mg/dl) | | |
| HDL (mg/dl) | 22 | |
| TAGs (mg/dl) | 177 | 221 |
| MICROALB/CREATININA orina | 23.9 | |
| INSULINA | LEVEMIR 20, | |
| ANTIDIABÉTICOS | | METFORMINA x2 |
| HIPOLIPEMIANTES | ROSUVASTATINA 10;SECALIP | |
| ANTIHIPERTENSIVOS | | |
| UKPDS RISK ENGINE | | |
| Enfermedad coronaria | 32,60% | 41,20% |
| Enfermedad coronaria fatal | 21,10% | 23,80% |
| ACV | 13,30% | 17,10% |
| ACV fatal | 2% | 2,10% |

Por lo tanto en este punto nos encontramos ante un paciente con un Síndrome metabólico:

- DM tipo 2 de 14 años de evolución con buen control metabólico actual.
- HTA controlada.
- Hiperlipemia mixta.
- Sobrepeso.
- Afectación de órgano diana: arteriopatía periférica de predominio en pierna izda., microalbuminuria en remisión.
- Tabaquismo.

En este caso la actitud que debemos mantener es continuar el seguimiento de cerca favoreciendo la adhesión al tratamiento por parte del paciente para continuar mejorando el control de todos los factores de riesgo para intentar disminuir al máximo su riesgo cardiovascular y así evitar complicaciones futuras.

CONCLUSIONES

Tras presentar este caso, nos gustaría resaltar que es importante usar las herramientas adecuadas para valorar a cada paciente. Hay que tener en cuenta que existen muchos calculadores de riesgo vascular, pero que cada uno de ellos tiene su particularidad. En los pacientes diabéticos, existen mejores calculadores que el clásico de Framingham, como pueden ser el UKPDS Risk Engine o el Decode3.

Por otra parte, nos gustaría resaltar que en el paciente diabético con obesidad, es fundamental la pérdida de peso, puesto que mejora el síndrome metabólico y en ocasiones se controla la diabetes. Para ello, es imprescindible instruirles en una dieta adecuada e insistir en el ejercicio diario.

En cuanto a la elección del tratamiento farmacológico más adecuado en el paciente diabético y obeso, hay dos cuestiones que siempre hay que tenerlas en cuenta. La primera que la insulina aumenta el peso y, por lo tanto, aunque puede ayudar a mejorar el control glucémico, existe el riesgo de empeorar el síndrome metabólico. La segunda cuestión, que hay que tener en cuenta, son los nuevos tratamientos para la diabetes, sobre todo los análogos de la GLP-1, puesto que ayudan a controlar el peso, y por lo tanto puede que sean el tratamiento más adecuado para estos pacientes. Ejemplo de esto es el caso que hemos presentado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Franco OH, Steyeberg EW, Hu FB, Mackenbach J, Nusselder W. Associations of diabetes mellitus with total life expectancy and life expectancy with and without cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2007; 167:1145-51.
2. Brooks GA, Butte NF, Rand WM, et al. Chronicle of the Institute of Medicine physical activity recommendation: how a physical activity recommendation came to be among dietary recommendations. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:921S.
3. Paloma Almeda-Valdés, Daniel Cuevas-Ramos, Roopa Mehta, Francisco J. Gómez-Pérez and Carlos A. Aguilar-Salinas. UKPDS Risk Engine, Decode and Diabetes PHD Models for the Estimation of Cardiovascular Risk in Patients with Diabetes. *Current Diabetes Reviews* 2010; 6:1-8.

VII Reunión Diabetes y Obesidad

CUANDO EMPEORA EL CONTROL GLUCÉMICO...

C. Blas Carracedo¹, G. Ernesto Candela²

¹MIR 5 Medicina Interna, ²MIR 2 Medicina Interna. Hospital Severo Ochoa. Leganés (Madrid)

RESUMEN

Mujer de 48 años, obesa, con DM 2 e HTA con buen control habitual hasta hace 6 meses en que presentó empeoramiento de cifras tensionales y control glucémico por lo que fue remitida a consultas de Medicina Interna. A la exploración destacaban la presencia de datos de virilización, obesidad de predominio androgénico, estrías abdominales rojizas y datos de fragilidad vascular. Se optimizó tratamiento antihipertensivo y dado el mal control glucémico en los últimos 6 meses, a pesar del tratamiento con 3 antidiabéticos orales, se decidió insulinar a la paciente manteniendo tratamiento con metformina 1000 mg /8 horas. Ante la sospecha de causa primaria de descontrol glucémico se solicitó analítica que mostró niveles elevados testosterona y ACTH plasmática además de cortisoluria muy elevada en orina de 24 horas. El test de supresión con dexametasona fue negativo. La RMN de hipófisis no mostró presencia de adenoma hipofisario por lo que se realizó TAC toraco-abdomino-pélvico en busca de lesión potencialmente productora de ACTH-CRH objetivándose una imagen compatible con neoplasia anexial derecha sin datos de afectación metastásica ni adenomegalias. Se realizó ooforectomía bilateral con AP compatible con tumor de células de Sertoli. Tras la extirpación tumoral la paciente normalizó su ciclo menstrual y disminuyeron los signos de virilización. Así mismo mejoró el control tensional y el control glucémico permitiendo la retirada de insulina y manteniendo solo tratamiento con metformina 2 comprimidos diarios en el momento actual.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de ACTH ectópica es responsable del 10 al 15 % de todos los casos de hipercortisolismo endógeno. Se han descrito casos provocados por tumores malignos ováricos de células de Sertoli. En esta situación, los niveles plasmáticos de ACTH suelen estar muy elevados, encontrándose casi siempre cifras en sangre superiores a los 200 pg/mL. Con frecuencia, el síndrome paraneoplásico endocrino constituye la primera manifestación de la enfermedad tumoral y tras la exéresis del tumor, la medición hormonal puede usarse para valorar la curación del individuo y también para diagnosticar una recaída tumoral. A continuación se presenta un caso de una paciente obesa, diagnosticada de HTA y DM2 hacía años, pero con un control óptimo y que en los últimos 6 meses presentaba empeoramiento del control glucémico y las cifras tensionales. Esto, además de la presencia de signos característicos, hizo sospechar la posibilidad de hipercortisolismo solicitándose pruebas complementarias que confirmaron la presencia de un Síndrome de Cushing ACTH dependiente de origen ectópico. En concreto por neoplasia ovárica de células de Sertoli-Leydig, tumor que además es productor de testosterona y con capacidad virilizante.

CASO CLÍNICO

Motivo de consulta: Mujer de 48 años de edad remitida a Consulta de Medicina Interna desde atención primaria por HTA y DM tipo 2 con mal control metabólico.

Antecedentes familiares: DM2 en padre y hermanos.

Antecedentes personales:

- No reacciones alérgicas medicamentosas conocidas. Fumadora 20 cig/día. No hábito enólico.
- Obesidad de predominio abdominal.
- HTA de 5 años de evolución en tratamiento farmacológico con buen control habitual hasta hace 6 meses.
- DM2 diagnosticada hace 2 años en tratamiento con antidiabéticos orales (metformina) con buen control habitual hasta hace 6 meses en que su MAP añade sitagliptina y repaglinida a su tratamiento habitual sin conseguirse adecuado control metabólico. Última Hb glicosilada 10,3%. No datos de macroangiopatía ni microangiopatía diabética, no nefropatía ni retinopatía.
- No dislipemias conocidas.

- Historia ginecológica: 3 embarazos. 1 aborto espontáneo al tercer mes de gestación. 2 nacidos vivos por parto vaginal. Menstruación irregular desde hace 2 años que se ha atribuido a menopausia, previamente menstruaciones normales. Citologías normales.

Situación basal: Independiente. Trabajaba de cocinera. Actualmente en paro.

Tratamiento habitual: Valsartán 180 mg/24 horas, Amlodipino 5 mg/24 horas, Hidroclorotiazida 50 mg/24 horas. Metformina/sitagliptina 1000/50 /12 horas, Repaglinida 2 mg/8 horas, Loracepam 1 mg por la noche.

Enfermedad actual: Remitida desde Atención Primaria por mal control tensional y glucémico en los 6 últimos meses a pesar de tratamiento correcto y adecuado cumplimiento terapéutico. Según la paciente, los 6 últimos meses había aumentado de peso, se encontraba apática y con pérdida de apetito. Presentaba gran dificultad para conciliar el sueño, y en los dos últimos meses, refería abundante caída del cabello, proceso que atribuía a la situación de desempleo. No refería dolor torácico ni palpitaciones, no disnea, ortopnea ni DPN. No edemas. Si refería cierto aumento de diuresis habitual. No dolor abdominal, diarrea, náuseas ni vómitos. No rectorragia ni melenas. No cambios en hábito intestinal. No ictericia, coluria ni acolia. No fiebre ni prurito nocturno. No presentaba lesiones cutáneas en la actualidad aunque en los últimos meses había presentado dos brotes de lesiones acneiformes que fueron tratadas con eritromicina tópica con buena evolución. No episodios de flushing.

Exploración física: TA 165/90, FC 87 lpm, Talla 160 cm, **perímetro cintura 110 cm**, Peso: 87 Kg., **IMC 34 Kg./m²**. Bien hidratada. Obesidad de predominio abdominal. Bmtest en ayunas: 280

Cabeza y cuello: No signos de aumento de PVY. Pulsos carotídeos rítmicos y simétricos sin soplos. No adonopatías ni bocio. Plétora facial, fascies redonda, hirsutismo. **Tórax:** AC: Rítmico sin soplos ni extratonos. AP: Hipoventilación generalizada sin ruidos patológicos. **Abdomen:** Globuloso por panículo, blando y depresible, estrías rojizas abdominales. No se palpaban masas, megalias ni hernias. RHA normales. **Extremidades:** Miembros inferiores delgados, no edemas, no signos de TVP, datos de IVC. Miembros superiores: múltiples hematomas en antebrazos.

ACTITUD Y EVOLUCIÓN

Primer día de consulta: A pesar de que la paciente cumplía criterios de síndrome metabólico, se decidió iniciar estudio para descartar causa primaria dado que previamente la paciente presentaba buen control tensional y metabólico. Se proporcionó consejo dietético con dieta de 1500 Kcal. Se añadió al tratamiento atenolol 50 mg/24 horas para mejorar control tensional y, dado que presentaba una Hb1c de 10% se decidió insulinar a la paciente con insulina basal (con necesidades calculadas en función del peso) y pauta variable de insulina rápida para los picos postprandiales aumentando la dosis de metformina a 1000 mg/8 horas y suspendiendo el resto de los anti-diabéticos orales.

Se solicitaron las siguientes pruebas complementarias:

- **Analítica¹ (8.00 hr.):** Hemograma normal. Na 130, K 3,4, HbA1c: 9%, Cr 0,9, **HDLc 35 mg/dl**, LDL 130 mg/dl, **TG 150 mg/dl** ng/dl, **cortisol plasmático: 45,7 microgr/dl**, **ACTH 250 pg/ml**, ácido vanilmandélico y ácido hidroxindol-acético: negativos. ANAs y Anti-DNA: Negativos. Perfil férrico normal. **Estudio hormonal:** TSH 2,5, T4 libre 1,15, B-Estradiol, DHEA-S, FSH, LH, 17-OH progesterona, GH y prolactina normales. **Testosterona: 2,0 ng/ml**. Cromogranina A: 95 ng/ml (19,4-98,1) **Orina de 24 horas:** Proteinuria negativa, Catecolaminas en orina de 24 horas: negativas, cortisoluria 810 mcgr/24 horas.
- **Eco abdominal:** Esteatosis hepática.
- **EKG:** Ritmo sinusal a 75 lpm. Datos de hipertrofia ventricular izquierda.
- **Ecocardiograma:** FEVI conservada. Datos de hipertrofia ventricular izquierda con alteración de la relajación. No valvulopatías.
- **Fondo de ojo:** Sin alteraciones.
- **Radiografía de tórax:** ICT normal. No condensación ni derrame. Sin alteraciones.

VII Reunión Diabetes y Obesidad

Segunda visita: TA 155/90, Peso 86,700 Kg., Bmtest en ayunas 220. Dados los resultados analíticos se decidió realizar una segunda analítica para confirmar resultados y un test de supresión con dexametasona.

- **Analítica2 (15 días después):** Hemograma normal. Bioquímica: Na 128, K 3,1, Cr 1, **Cortisoluria (CLU) 805 mcgr/24 hrs. Cortisol plasmático: 44 microgr/dl, ACTH 247 pg/ml.**
- **Test dinámicos:** *Supresión con 1 mg de dexametasona* (1 mg de DXT a las 23 hr y determinación de la ACTH a las 8 hr): negativo (no disminución de ACTH tras dexametasona). *Test de supresión débil (2 mg de DXT, 2 días):* CLU 4409 microgr/24 hr, cortisol plasmático 44 microgr/dl, ACTH 135 pg/dl. *Test de supresión fuerte (8 mg de DXT, 2 días):* CLU 3860 microgr/24 hr, cortisol plasmático 33 microgr/dl, ACTH 119 pg/dl. (NEGATIVOS)
- Congruente con Síndrome de Cushing ACTH dependiente. Posibles causas:
 - *Enfermedad de Cushing:* Hiperproducción hipofisaria de ACTH: adenoma hipofisario (lo más frecuente 80%)
 - *Tumores ectópicos productores de ACTH o CRH:* tumores carcinoides: (bronquial / tímico), carcinoma oat cell pulmonar, tumores ováricos, carcinoma de esófago, gástrico, tumor de islotes pancreáticos, feocromocitoma, carcinoma medular de tiroides, leucemias, linfomas, melanoma...
- Se solicitó RMN de hipófisis, TAC toraco-abdomino-pélvico y gastroscopia y broncoscopia

Tercera visita (un mes después de la primera consulta): TA 145/90, Peso 86,600 Kg., Bmt en ayunas 157.

- *RMN cerebral - hipófisis:* No masas en hipófisis. Resto normal.
- *Broncoscopia y citología de muestras:* normal
- *Gastroscopia:* sin alteraciones
- *TAC toraco-abdomino-pélvico:* Estudio de tórax sin alteraciones. En el estudio de abdomen se visualizaba una masa sólida anexial derecha de 50 x 30 cm con pequeñas áreas quísticas compatible con neoplasia de ovario. No adenopatías sugerentes de malignidad. No imágenes de implantes peritoneales. Riñones, bazo, hígado, páncreas y suprarrenales sin alteraciones.
- *Gammagrafía con 11In-Octeótrido:* Distribución del radiofármaco de características normales.

Juicio diagnóstico: Síndrome de Cushing-ACTH dependiente de origen ectópico probablemente por neoplasia ovárica pendiente de filiar.

PLAN

- Se mantuvo tratamiento con insulina basal y pauta fija de insulina rápida con una mezcla: Novomix 30 flexpen consiguiéndose un adecuado control glucémico en el siguiente mes del diagnóstico.
- Se inició tratamiento con bloqueadores hormonales: Ketoconazol 1200 mg/día. Al iniciar tratamiento con bloqueadores hormonales fue necesario disminuir la dosis de insulina que estaba precisando previamente.
- Se remitió a Ginecología. Se realizó doble anexectomía con linfadenectomía pélvica. La anatomía patológica fue congruente con Tumor de las células de Sertoli-Leydig. No infiltración adenopática. Estudio de extensión: negativo.

Seis meses después de la cirugía, desapareció el acné y el hirsutismo. Así mismo, presentó mejoría clara de las cifras tensionales pudiéndose retirar progresivamente la medicación antihipertensiva manteniéndose solamente tratamiento con Valsartán. En cuanto al control glucémico, la paciente presentó importante mejoría del control glucémico pudiéndose retirar insulina y manteniendo tratamiento en la actualidad con metformina 850 mg en desayuno y comida. Última Hb1c: 7% (tras un año de la cirugía).

CONCLUSIONES

Ante un paciente con diabetes mellitus que presenta un deterioro de su control metabólico presentando previamente un control óptimo es preciso valorar la presencia de signos y síntomas que orienten a una diabetes mellitus secundaria u otras patologías que puedan empeorar el control glucémico ya que la tendencia habitual, fundamentalmente en el paciente obeso, es asociar este empeoramiento al síndrome metabólico y aumentar la dosis de insulina o antidiabéticos orales.

Una de las causas frecuentes es la presencia de Síndrome de Cushing. En estos casos será necesario valorar si es ACTH dependiente, ACTH independiente o a causa del tratamiento crónico con esteroides sistémicos.

El tratamiento de la causa que produce el Síndrome de Cushing se asocia habitualmente a una mejoría del control metabólico en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Norris HJ, Chorlton I. Tumores funcionales del ovario. *Clín Obstet Ginecol*. Marzo 1974:185-224
2. Findling JW, Doppman JL. Biochemical and radiologic diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North*. 1994; 23:511-37.
3. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88 (12):5593-602.
4. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(5): 1526-40
5. De Lellis RA, Xia L. Paraneoplastic Endocrine syndrome: a review. *Endocrine Pathol*. 2003; 14:303-17.
6. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2011. *Diabetes Care*. 2011; 34 Suppl 1: S11-61.

VII Reunión Diabetes y Obesidad

DEBUT DIABÉTICO, SÍNDROME DE CUSHING Y PANHIPOPITUITARISMO

S. Molinero Abad, C. J. Dueñas Gutiérrez, R. Cabo Magadán, E. Salazar Thierold, M. Quiñones, E. Iglesias Julián, H. Rendón Barragán

Servicio de Medicina Interna, Servicio de Endocrinología. Complejo Asistencial Universitario de Burgos. Burgos

RESUMEN

Mujer de 42 años sin AMC, VIH-C3 y Cirrosis hepática por VHC con múltiples complicaciones (varices esofágicas, hipertensión portal, pancitopenia por hiperesplenismo...). Ingresa por dolor lumbar incapacitante e hiperglucemia. A la Exploración presenta un claro hábito cushingoide por lo que se inicia estudio sospechándose un hipercortisolismo severo; sin embargo contra toda expectativa, se descubre un panhipopituitarismo con cortisol basal por debajo de límites inferiores. Se completa estudio en Consultas Externas en conjunto con el servicio de Endocrinología. Entre los diagnósticos de presunción iniciales se considera un posible hipercortisolismo secundario a tratamiento antirretroviral versus un efecto HOOK; sin embargo, al no confirmarse ninguno de ellos y tras re-interrogar a la paciente, se confirma un Cushing iatrógeno.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Cushing endógeno es una entidad de muy baja incidencia (2-4 casos por millón de habitantes y año), mientras que el iatrógeno por toma de glucocorticoides es la causa más frecuente de Síndrome de Cushing. Los signos y síntomas dependen de la exposición crónica a corticoides siendo los más frecuentes inespecíficos y entre los que se encuentra la Diabetes Mellitus (el resto de síntomas están recogidos en la tabla 1). Esto hace que en ocasiones su diagnóstico se complique y haya que descartar otras posibilidades ⁽¹⁾.

Tabla 1. Signos y síntomas del síndrome de Cushing

| Signo o síntoma | Incidencia publicada (%) |
|--|--------------------------|
| Obesidad central | 79-97 |
| Plétora facial | 50-94 |
| Intolerancia a la glucosa | 39-90 |
| Debilidad, miopatía proximal | 29-90 |
| Hipertensión arterial | 74-87 |
| Cambios psicológicos | 31-86 |
| Fragilidad capilar | 23-84 |
| Hirsutismo | 64-81 |
| Oligomenorrea o amenorrea | 55-80 |
| Impotencia | 55-80 |
| Acné o seborrea | 26-80 |
| Estrias abdominales | 51-71 |
| Edema maleolar | 28-60 |
| Dolor de espalda, colapso vertebral o fractura | 40-50 |
| Polidipsia, poliuria | 25-44 |
| Cálculos renales | 15-19 |
| Hiperpigmentación | 4-16 |
| Cefalea | 0-47 |
| Exoftalmos | 0-33 |
| Tiña versicolor | 0-30 |
| Dolor abdominal | 0-21 |

*Modificado de Howlet et al²

La FDA (Food and Drug Administration) informó por primera vez sobre la posibilidad de Diabetes Mellitus en relación con el uso de IPs en junio de 1997, por el aumento de la resistencia a la Insulina producido por estos fármacos. Este tipo de Diabetes Mellitus está catalogada como tipo 2, pero generalmente suele precisar tratamiento con insulinoterapia, en ocasiones con necesidades terapéuticas equivalentes a la diabetes tipo 1 ⁽³⁾.

El Efecto HOOK o Efecto Gancho ocurre en los estudios de inmunoensayo cuando un determinado antígeno que queremos determinar alcanza concentraciones inusualmente elevadas de tal forma que los anticuerpos a los que se une se saturan antes de tiempo, dando cifras más bajas de lo esperado. Para evitar que esto suceda se debe diluir la muestra sucesivamente hasta alcanzar las concentraciones óptimas. Debido a la evolución tecnológica cada vez es más infrecuente que esto suceda ⁽⁴⁾.

El hipopituitarismo se define como el síndrome clínico resultante de la pérdida de la función hormonal hipofisaria, ya sea parcial o total, en cuyo caso se conoce como panhipopituitarismo. Los casos de panhipopituitarismo descritos en pacientes con VIH/SIDA son secundarios a afectación del SNC, fundamentalmente en infecciones por toxoplasma o CMV, que se han descartado en este caso, por lo que su origen en esta paciente aún queda pendiente de concretar.

CASO CLÍNICO

Mujer de 42 años de edad sin AMC, con A. P de infección VIH-C3, cirrosis hepática por VHC (Child B7, MELD 10), varices esofágicas grado III, gastropatía por hipertensión portal, pancitopenia por hiperesplenismo, descompensación icterica de probable origen medicamentoso (TAR), hemorragia digestiva alta por úlcera esofágica por *Cándida glabrata* y gastritis candidiásica, varios episodios por descompensación hídrica y encefalopatía hepática. Último ingreso medio año antes por Neumonía Intrahospitalaria por *Cándida Glabrata* y *Pseudomonas Aeruginosas*. Sigue tratamiento habitual con Omeprazol, Metadona, Raltegravir, Darunavir, Ritonavir, Tranxilium, Konakion, Lactulosa, Espironolactona, B-Bloqueante y Furosemda.

En esta ocasión es derivada desde la Consulta externa de Medicina Interna por fiebre de hasta 39°C, descompensación hiperglucémica y dolor paravertebral lumbar bajo que interfiere con su vida cotidiana.

A la Exploración física: TA 135/90. Fc 67 lpm. SO₂ 96% basal. T^a 37.8°C. Consciente y colaboradora. Orientada en las tres esferas aunque con discreta bradipsiquia. Estigmas de hepatopatía hepática y hábito cushingoide (ganancia ponderal, atrofia muscular distal, piel frágil, hirsutismo, distribución central de la grasa, fascies en "luna llena", estrías rojo-vinosas en parte inferior del abdomen y muslos e incluso discreta "Joroba de Búfalo"). Abdomen blando, globuloso y depresible con discreta hepato-esplenomegalia no doloroso, sin semiología ascítica. Presentaba edemas con fóvea bilaterales hasta rodillas. Resto de la exploración no contributiva.

Imagen 1



VII Reunión Diabetes y Obesidad

En la analítica al ingreso destaca una glucemia basal de 193 mg/dl, pancitopenia e hipertransaminasemia ya conocidas. Se extraen Hemocultivos con resultado negativo y Urocultivo positivo para *E. Coli BLEE*. En las pruebas de imagen, Radiografías Simples de Columna dorso-lumbar y lumbosacras, se objetivan varios aplastamientos vertebrales que explican el dolor dorso-lumbar. El resto de pruebas, (EKG, Radiografía de tórax y Ecografía Abdominal) no mostraban hallazgos de interés, por lo que se procede a inicio de tratamiento antibiótico dirigido así como analgesia simple para control del dolor.

Al revisar la historia, la Diabetes Mellitus había comenzado meses atrás, coincidiendo con tratamiento esteroideo durante la convalecencia de la neumonía intrahospitalaria. Posteriormente mejoró y pudo llegar a retirarse la insulino terapia. Meses después vuelve a ingresar por una Hepatitis aguda en probable relación al TAR y se inicia nuevamente tratamiento esteroideo. Se piensa entonces en un Cushing iatrogénico por los corticoides para el tratamiento de la Hepatitis aguda pero tras retirarlo persiste la clínica y ante la exploración física se completa estudio con perfil nutricional, HbA1c, Somatomedina C y perfil hormonal, con el siguiente resultado:

Tabla 2

| HORMONA | VALOR | VALOR (REFERENCIA) |
|--------------------------------|---------------|---|
| TSH basal | 0.39 | 0.3 – 5 uU/ml |
| T4 Libre | 0.7 | 0.9 – 1.7 ng/dl |
| ACTH | 1 | 0 – 46 pg/ml |
| Cortisol basal | 1.9 | 6.2 – 19.4 |
| FSH | 0.6 | F.Folic 3-20; F.Ovul 9-26; F. Lut. 1-12 U/L |
| LH | 0.1 | F.Folic 2-15; F.Ovul 22-105; F. Lut. 0.6-19 U/L |
| PRL | 8.4 | 0-20 ng/mL |
| PROGESTERONA | No detectable | < 1 ng/ml |
| HGH Basal | 0.58 | 2 – 5 ng/mL |
| Somatomedina C | 32.5 | 90- 360 ng/mL |
| HbA1C | 8.3 | 2.2- 4.8 mg/dl |
| Cortisol libre en orina | 0.77 | < 100 pg/24h |
| Cortisol libre en orina de 24h | 6 | < 100 pg/24h |

Sorprendentemente nos encontramos con un posible panhipopituitarismo, así que llegados a este punto se solicita RMN de hipófisis que no muestra alteraciones y se realiza test de estimulación (Cortisol a los 30 min: 3.6; Cortisol a los 60 min: 5.1)

Se establece el diagnóstico de posible Panhipopituitarismo y Diabetes Mellitus tipo 2, se inicia tratamiento sustitutivo y se mantiene insulino terapia. Se deriva nuevamente a Consultas Externas para seguimiento. Y se comenta el caso con Endocrinología.

En un primer momento se considera posible efecto secundario a tratamiento antirretroviral, pero los tratamientos actuales se relacionan con menor frecuencia con trastornos de la imagen corporal, con resistencia a la insulina y no se relacionan con el hipercortisolismo.

Al mes siguiente se repite perfil hormonal y test de estimulación:

Tabla 3

| HORMONA | VALOR | VALOR REFERENCIA |
|--------------------------------|---------------|---|
| TSH basal | 0.05 | 0.3 – 5uU/ml |
| T4 Libre | 1 | 0.9 – 1.7ng/dl |
| ACTH | 2.98 | 0 – 46pg/ml |
| Cortisol basal | 72.5 | 6.2 – 19.4ug/dl |
| FSH | 1.5 | F.Folic3-20; F.Ovul9-26; F. Lut. 1-12 U/L |
| LH | 0.1 | F.Folic 2-15; F.Ovul 22-105; F. Lut. 0.6-19 U/L |
| PRL | 6 | 0-20 ng/mL |
| HGH Basal | 0.24 | 2 – 5ng/mL |
| Somatomedina C | No detectable | 90- 360 ng/mL |
| Cortisol libre en orina | 0.77 | < 100 pg/24h |
| Cortisol libre en orina de 24h | 6 | < 100 pg/24h |

En esta ocasión la muestra diluida al 1/4000 da un cortisol de 72.5, que se interpreta como Efecto HOOK (pero no vuelve a repetirse)

En Agosto aqueja dolor e inflamación en MID por lo que se realiza TAC toraco-abdominopelvico en el que se visualizan defectos de repleción en arterias lobares de LSD y LID, compatible con TEP. Es en este momento cuando la paciente declara que desde hace tiempo está en tratamiento con corticoides inhalados (propionato de fluticasona), lo que explicaría el cuadro clínico. Tras la retirada de dicho tratamiento la paciente evoluciona favorablemente desde el punto de vista clínico, e incluso se ha conseguido la retirada de la insulino terapia, presentando en la actualidad glucemias basales en torno a 100 mg/dl.

CONCLUSIONES

Se trata de una Mujer VIH en tratamiento antirretroviral con una Diabetes Mellitus que comienza inicialmente coincidiendo con tratamiento esteroideo pero persiste tras suspender el mismo y lo más sorprendente, un cuadro clínico y exploración compatibles con un hipercortisolismo severo que no se objetiva en el estudio, sino todo lo contrario, se descubre un panhipopituitarismo. En un principio se pensó que todo era secundario al tratamiento antirretroviral pero la paciente llevaba ya años bajo dicho tratamiento. A continuación intentamos explicarlo por un efecto Hook que no volvió a repetirse en las siguientes determinaciones y fue la mejoría clínica y analítica de la paciente la que confirmó que se trataba de un síndrome de Cushing iatrógeno asociado a un panhipopituitarismo en una paciente VIH por interacción del propionato de fluticasona y los IPs. Es conocido y se ha demostrado que los corticoides inhalados (propionato de fluticasona), se metabolizan en un primer paso hepático mediante la isoenzima CYP3A4 del citocromoP-450, lo que facilita su interacción con múltiples fármacos que siguen la misma vía, entre ellos el Ritonavir. Al administrarlos de forma conjunta se produce un incremento de la exposición sistémica al corticoide pudiendo desencadenarse un Sd de Cushing iatrógeno con supresión completa del eje hipófiso-adrenal, de tal forma que encontraríamos una ACTH suprimida con un cortisol basal sérico y cortisol libre en orina de 24 horas bajos o indetectables.(5,6)

Los efectos secundarios y complicaciones derivados del tratamiento antirretroviral son bien conocidos pero no debemos olvidar que el síndrome de Cushing iatrógeno por toma de glucocorticoides es la causa más frecuentes de Cushing y por lo mismo lo primero que debemos de descartar ante cualquier paciente en que lo sospechemos.

VII Reunión Diabetes y Obesidad

BIBLIOGRAFÍA

1. Marcos Lahera Vargas y César Varela Da Costa. Prevalencia, etiología y cuadro Clínico del síndrome de Cushing *EndocrinolNutr.* 2009;56(1):32-9
2. Howlett TA, Rees LH, Besser GM. Cushing's syndrome. *ClinEndocrinolMetab.* 1985; 14:911-45.
3. Lumpkin MN: Reports of diabetes and hyperglycemia in patients receiving protease inhibitors for the treatment of human Immunodeficiency virus (HIV). *FDA PublicHealthAdvisory*, 1997.
4. Rocío Alfayate; Montserrat Mauri. Algunos aspectos que el endocrinólogo debe conocer sobre los métodos de determinaciones hormonales. *EndocrinolNutr.* 2008;55(2):84-8
5. Morales Conejo M, Moreno Cuerda VJ, Abellán Martínez J, RubioR. Efectos secundarios graves derivados de las interacciones medicamentosas del tratamiento antirretroviral. *RevClin Esp.* 2008; 208(11):557-60.
6. Gillett MJ, Cameron PU, Nguyen HV, Hurley DM, Mallal SA. Iatrogenic Cushing's syndrome in an HIV-infected patient treated with ritonavir and inhaledfluticasone. *AIDS.* 2005;19:740-1

DIABETES MELLITUS (DM) UNO MÁS DOS O UNO Y MEDIO... ¿DM TIPO 3?

M. Pedromingo Kus², S. Fiorante², L. Campos Lobato¹, C. Sánchez², L. Andreu Urioste², C. Rodríguez Blanco², C. Machado², S. Pérez Pinto²

¹Sección de Endocrinología, ²Servicio de Medicina Interna. Complejo Asistencial de Ávila. Ávila

RESUMEN

En determinadas poblaciones con alta prevalencia de diabetes mellitus (DM) tipo 1, un 7,5 a 10 % de los adultos con aparente DM tipo 2 tienen auto-anticuerpos circulantes dirigidos contra antígenos de las células beta pancreáticas (islet-cell antibodies [ICA] o glutamic acid decarboxylase [GAD]) (1-3). Aunque al principio no requieren insulina, con el tiempo progresan hacia una dependencia a la misma, meses o años tras el diagnóstico. A esta entidad se le conoce con el nombre de LADA (del inglés, "Diabetes Autoinmune Latente del Adulto") (4-6). En un análisis de genotipos, este tipo de DM comparte características de DM tipo 1 y tipo 2 (7-9).

Los pacientes con LADA son una población heterogénea, con títulos variables de anticuerpos (anti-GAD o ICA), índice de masa corporal (IMC – normal/moderadamente elevado), y frecuente progresión hacia la dependencia a insulina (10). Así, la presencia de títulos de anticuerpos anti-GAD (o ICA) pueden ayudar a identificar a esos pacientes aparentemente con una DM tipo 2, que parecen responder pobremente a los antidiabéticos orales (ADO), requieren insulina, y tienen un riesgo aumentado de cetoacidosis (2, 4, 10-12).

Presentamos el caso de un paciente con diagnóstico inicial de DM tipo 2 que, tras un pobre control diabetológico con metformina e insulina glargina, obtuvo control de sus cifras de glucemia, HbA1c y ponderal adecuados con insulina detemir con pauta de rescate de insulina ultrarrápida, metformina y liraglutida. Se llegó al diagnóstico final de diabetes tipo LADA, apoyado en la presencia de anticuerpos anti-GAD (GADA).

INTRODUCCIÓN

Por la pandemia de obesidad y vida sedentaria, cada vez es más frecuente encontrar DM tipo 1 asociada a DM tipo 2 en las consultas. La DM tipo 1 se caracteriza por presentar autoanticuerpos específicos, pero también se encuentran en la diabetes de comienzo en el adulto, incluso cuando no se requiere insulina para su manejo desde el inicio (por ejemplo, en la diabetes latente autoinmune del adulto – LADA) (13).

Presentamos el caso de un paciente con diagnóstico final de LADA, apoyado en la presencia de anticuerpos anti-GAD.

CASO CLÍNICO

Paciente de 41 años de edad, diagnosticado en 2008 de DM tipo 2 y en seguimiento desde mayo de 2010 en las consultas de endocrinología de nuestro hospital. IMC 31,69 (altura: 179 cm; .peso: 101,3 Kg). Hasta entonces, sólo 2 años de evolución y en tratamiento con insulina glargina (0-0-28 UI) y metformina 850 mg bid. HbA1c = 9,9%. Se plantea diagnóstico de LADA. Se añade al tratamiento repaglinida 2 mg tid.

Se reciben los resultados de los anticuerpos anti GAD (> 30), siendo los anti IA-2 negativos, y se sustituye metformina y repaglinida por la asociación de sitagliptina y metformina (50/100mg) bid.

Tras un pobre control ponderal y de las cifras de HbA1c, se decide finalmente comenzar tratamiento con liraglutide 1,2 mg sid, asociado a metformina y con pauta de rescate de insulina de acción ultrarrápida. Con ello el paciente experimenta una evolución ponderal satisfactoria aunque con una cobertura parcial de sus glucemias y de HbA1c. Por ello se decide asociar a este tratamiento una pauta de autoajuste con insulina de acción ultrarrápida (si glucemias > 250) e insulina detemir.

En revisiones posteriores, tanto el control ponderal como de las cifras de HbA1c se han controlado, siendo la evolución del paciente satisfactoria, con pauta de rescate de insulina rápida puntual.

VII Reunión Diabetes y Obesidad

CONCLUSIONES

La diabetes autoinmune de comienzo en el adulto (DACA) emerge actualmente como una forma prevalente de diabetes autoinmune. En el momento del diagnóstico, los pacientes con DACA son indistinguibles de los pacientes con DM tipo 2, aunque tienden a ser más jóvenes y delgados que estos. Tan sólo haciendo un cribado con auto-anticuerpos, especialmente GADA, se pueden identificar con exactitud (13).

Debemos sospechar una LADA en pacientes diagnosticados de DM, supuestamente tipo 2, a edades tempranas (siendo generalmente mayores de 35 años); además, deberían haber fracasado u obtenido una respuesta poco satisfactoria a ADO, con un IMC normal o no muy aumentado (sobrepeso u obesidad grado I), con péptido C detectable tras 2-3 años desde el diagnóstico. La confirmación vendría dada por la autoinmunidad positiva, especialmente los anticuerpos anti-GAD.

En cuanto al tratamiento, la insulina detemir es la insulina basal que menos se ha asociado a incremento ponderal y es la única que tiene aprobado su uso con liraglutida, siempre y cuando se inicie primero liraglutida y posteriormente detemir (14-17).

Dejamos abierta la posibilidad de pautar pioglitazona para mejorar la resistencia insulínica, aunque con el riesgo de ganancia ponderal (18).

BIBLIOGRAFÍA

- Harris, M.I. and D.C. Robbins, Prevalence of adult-onset IDDM in the U.S. population. *Diabetes Care*, 1994. 17(11): p. 1337-40.
- Niskanen, L.K., et al., GAD antibodies in NIDDM. Ten-year follow-up from the diagnosis. *Diabetes Care*, 1995. 18(12): p. 1557-65.
- Landin-Olsson, M., et al., Islet cell antibodies and fasting C-peptide predict insulin requirement at diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetologia*, 1990. 33(9): p. 561-8.
- Tuomi, T., et al., Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. *Diabetes*, 1993. 42(2): p. 359-62.
- Leslie, R.D., R. Williams, and P. Pozzilli, Clinical review: Type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults: one end of the rainbow. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006. 91(5): p. 1654-9.
- Naik, R.G., B.M. Brooks-Worrell, and J.P. Palmer, Latent autoimmune diabetes in adults. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009. 94(12): p. 4635-44.
- Pettersen, E., et al., Genetic heterogeneity in latent autoimmune diabetes is linked to various degrees of autoimmune activity: results from the Nord-Trøndelag Health Study. *Diabetes*, 2010. 59(1): p. 302-10.
- Cervin, C., et al., Genetic similarities between latent autoimmune diabetes in adults, type 1 diabetes, and type 2 diabetes. *Diabetes*, 2008. 57(5): p. 1433-7.
- Lukacs, K., et al., The type 2 diabetes-associated variant in TCF7L2 is associated with latent autoimmune diabetes in adult Europeans and the gene effect is modified by obesity: a meta-analysis and an individual study. *Diabetologia*, 2012. 55(3): p. 689-93.
- Maruyama, T., et al., Heterogeneity among patients with latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Metab Res Rev*, 2011. 27(8): p. 971-4.
- Falorni, A., et al., Autoantibody recognition of COOH-terminal epitopes of GAD65 marks the risk for insulin requirement in adult-onset diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000. 85(1): p. 309-16.
- Borg, H., et al., High levels of antigen-specific islet antibodies predict future beta-cell failure in patients with onset of diabetes in adult age. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001. 86(7): p. 3032-8.
- Hawa, M.I., et al., Adult-Onset Autoimmune Diabetes in Europe Is Prevalent With a Broad Clinical Phenotype: Action LADA 7. *Diabetes Care*, 2012.
- Hermansen, K., et al., A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2006. 29(6): p. 1269-74.
- DeVries, J.H., et al., Sequential intensification of metformin treatment in type 2 diabetes with liraglutide followed by randomized addition of basal insulin prompted by A1C targets. *Diabetes Care*, 2012. 35(7): p. 1446-54.

- *Philis-Tsimikas, A., et al., Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. Clin Ther, 2006. 28(10): p. 1569-81.*
- *Rosenstock, J., et al., A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. Diabetologia, 2008. 51(3): p. 408-16.*
- *Larsen, P.J., et al., Combination of the insulin sensitizer, pioglitazone, and the long-acting GLP-1 human analog, liraglutide, exerts potent synergistic glucose-lowering efficacy in severely diabetic ZDF rats. Diabetes Obes Metab, 2008. 10(4): p. 301-11.*

VII Reunión Diabetes y Obesidad

DIABETES MELLITUS TIPO 2 DE INICIO EN LA JUVENTUD, ASOCIADA A OBESIDAD, HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y DISLIPEMIA

N. Lorenzo Villalba¹, S. Moreno Casas¹, L. Salas Reinosa¹, Z. Córdoba Sosa¹, B. Alonso Ortiz², S. Suárez Ortega²
¹Médico Residente Medicina Interna, ²Staff de Medicina Interna. Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

RESUMEN

Un varón de 17 años fue evaluado por primera vez en nuestro hospital en relación con obesidad, hipertensión arterial, dislipemia y diabetes mellitus. Tenía antecedentes de asma y uso de broncodilatadores (betaadrenérgicos y esteroides). Destacaba a la exploración física el aspecto macrosómico, con obesidad armónica y marcada acantosis nigricans en cuello y axilas. Se realizó un cariotipo que reveló pequeños cambios morfológicos en cromosoma 9 y se descartó hipercortisolismo endógeno por parámetros bioquímicos. Quince años después se encuentra controlado con metformina a dosis plenas, antihipertensivos e hipolipemiantes. Se comenta un caso de diabetes tipo 2 de comienzo en la juventud y la trascendencia del diagnóstico en esta edad que orienta a un tratamiento basado en el control de la resistencia a la insulina y no a la insulino-terapia.

Palabras claves: Diabetes Mellitus tipo 2 en la juventud. Acantosis nigricans. Obesidad. Hipertensión arterial. Dislipemia.

INTRODUCCIÓN

El tándem obesidad y diabetes mellitus han sido declaradas grandes epidemias de salud¹⁻⁴. La incidencia de diabetes mellitus tipo 2 en niños y adolescentes se ha incrementando en las últimas décadas paralelamente al incremento de la obesidad en este mismo período. En este sentido, a pesar que el valor de las modificaciones del estilo de vida en jóvenes adultos es incuestionable, existe poca evidencia en relación con tratamientos óptimos en este grupo etáreo⁵. El control glicémico y la pérdida de peso han demostrado ser pilares importantes en la evolución del paciente con diabetes mellitus tipo 2 pero el logro y el mantenimiento de estas metas representan un desafío significativo para la mayoría de los pacientes jóvenes⁶⁻¹⁰. La Asociación Americana de Diabetes y la Asociación Europea para el Estudio de Diabetes recomiendan la metformina como tratamiento inicial de esta entidad en ausencia de contraindicaciones^{5,8-11}; sin embargo, en muchos casos, se necesita eventualmente una dosis de insulina basal para lograr el control glicémico. Por otro lado, se han relacionado ciertos cambios en el estilo de vida con la aparición precoz de la diabetes mellitus tipo 2 en la juventud, y su coexistencia con hipertensión arterial y dislipemia^{12,13}. Un diagnóstico erróneo conduciría al uso de insulino-terapia, que a su vez conlleva a un incremento de peso¹²⁻¹⁴. Hace 15 años ya se identificaba esta situación, sobre todo en la sociedad americana,^{1,2,15} pero raramente se encontraba en la población española. La reversión de la acantosis nigricans y el control de la diabetes, tras control del peso con dieta, metformina y ejercicio son los pilares del tratamiento, y tienen un papel similar a la cirugía bariátrica¹⁶⁻²³.

CASO CLÍNICO

Varón de 32 años en la actualidad, que fue valorado por primera vez en consultas externas a la edad de 17 años por presentar hipertensión arterial de un año de evolución, marcada obesidad, hiperglucemia y dislipemia. Tenía antecedentes de asma y uso de broncodilatadores (betaadrenérgicos y esteroides). No antecedentes familiares de interés. A la exploración física destaca: Presión arterial: 150/90, frecuencia cardíaca 74 latidos por minuto, peso: 170 Kg, talla: 183 cm, (IMC: 50 Kg/m²), circunferencia abdominal de 146 cm. Macrosómico. Cuello: tiroides normal, marcada acantosis nigricans que también afectaba axilas (Figura 1). Tórax: ligera ginecomastia (acentuada por componente de lipomastia). ACP: rítmicos sin soplos, Murmullo vesicular conservado, no estertores. Abdomen: globuloso, no doloroso, difícil valorar masas o megalias por abundante tejido adiposo. Genitourinario: testes de tamaño normal (valoración urológica normal). Neurológico: pupilas isocóricas, normoreactivas, sin focalidad. Resto de exploración física normal o negativo.

Pruebas complementarias. Bioquímica: glucemia 200, hemoglobina glicada 6.7%, uratos 6.94 mg/dl, GGT 49 U/l, TGP 57 U/l; parámetros lipídicos compatibles con dislipemia tipo IIB. Cortisol plasmático basal y tras 2 mg de dexametasona (dosis corregida por el peso) normal. Los valores de cortisoluria (corregida según peso), 17-hidrocorticoides y 17-cetosteroides en orina de 24 horas, así como el resto de parámetros del protocolo analítico general de este hospital (SMA) fueron normales.

Electrocardiograma y ecocardiograma: dentro de la normalidad.

Radiología: Radiografía simple de Tórax, la Radiografía Lateral de cráneo y la Ecografía abdominal: normales.

Cariotipo: 46 XY9qh+: polimorfismo en cromosoma 9 sin alteraciones (Figura 2). Estudio cromosómico similar al encontrado en su padre.

Ante la evidencia de macrosomía, obesidad, diabetes, dislipemia, ginecomastia (con marcado componente de lipomastia), acantosis nigricans, testes aparentemente pequeños a la inspección física (por el engrosamiento de la grasa peritesticular) e hipertensión arterial se solicitó estudio de cariotipo revelando las alteraciones cualitativas descritas previamente en el cromosoma 9. Dichas alteraciones no parecían representar ninguna particularidad en el contexto general del paciente. Se descartó razonablemente hipercortisolismo endógeno por parámetros bioquímicos. Se emite informe clínico con los diagnósticos de hipertensión arterial, obesidad, dislipemia, cromosomopatía de carácter cualitativo y diabetes mellitus tipo 2 de inicio en la juventud. Se indican cambios de estilo de vida, dieta hipocalórica pobre en colesterol, actividad física, y se añade de modo progresivo metformina, antihipertensivos e hipolipemiantes, con normalización posterior de los parámetros metabólicos.

En el año 2007, el paciente se encontraba en situación básicamente normal desde el punto de vista metabólico, con una disminución global de peso de 46 kilos, con un peso de 125 Kg (Figura 3) que se correspondía con un IMC de 37 Kg/m².

En 2008 se realizó un holter de presión arterial (figura 4), de duración incompleta, por dificultades de adaptación al manguito, condicionado por una circunferencia braquial de 36 cm, y que determinó un cambio cronoterápico del tratamiento antihipertensivo. Desde esta fecha el paciente permanece relativamente estable, con el tratamiento antialérgico, metformina (3000 mg/día), hidroclorotiazida por la mañana y valsartán en la cena, y ácido nicotínico-laropiprant. Las glucemias basales son inferiores a 150 mg/dl, la hemoglobina glicada oscila entre 6.5 y 7%, la presión arterial entre 135/85 y 130/80 mm/Hg y existe un variable control lipídico, todo ello en un contexto de dificultades de adherencia al tratamiento.

CONCLUSIONES

1. La diabetes mellitus tipo 2 es una situación emergente en la población joven, vinculándose a los cambios en el estilo de vida.
2. La coexistencia con hipertensión arterial y dislipemia es muy elevada, incluso en edades juveniles. Los factores de riesgo asociados, junto a la circunferencia abdominal, determinan la presencia del discutido síndrome metabólico en este paciente.
3. El tratamiento médico centrado en cambios en el estilo de vida y el uso de metformina pueden llevar a cabo efectos similares que la cirugía bariátrica en el tratamiento de la diabetes y los factores de riesgo asociados.
4. La cromosomopatía cualitativa parece representar básicamente una simple coincidencia en este caso.

VII Reunión Diabetes y Obesidad

BIBLIOGRAFÍA

1. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2008. *JAMA* 2010; 303: 235–41.
2. Centers for Disease Control and Prevention. *National Diabetes Fact Sheet, 2011*. Atlanta: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2011.
3. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet* 2011; 377: 557–67.
4. World Health Organization. *Obesity and overweight*. 2011. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/
5. George MM, Copeland KC. *Current Treatment Options for Type 2 Diabetes Mellitus in Youth: Today's Realities and Lessons from the TODAY Study*. *Curr Diab Rep*. 2012 Oct 11. [Epub ahead of print].
6. Arbeeny CM. Addressing the unmet medical need for safe and effective weight loss therapies. *Obes Res* 2004; 12: 1191–96.
7. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998; 352: 837–53.
8. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854–65.
9. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. Epub April 19, 2012.
10. Nauck MA, Wollschlager D, Werner J, et al. Effects of subcutaneous glucagon-like peptide 1 (GLP-1 [7–36 amide]) in patients with NIDDM. *Diabetologia*. 1996; 39:1546–1553.
11. Al-Shareef MA, Sanneh AF. Clinical effect of Metformin in children and adolescents with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Family Community Med*. 2012 May; 19(2): 68-73.
12. Rinsho N. Pathophysiology, diagnosis and treatment of type 2 diabetes mellitus in children and adolescent 2012 Jul; 70 Suppl 5: 31-7.
13. Caprio S. Development of type 2 diabetes mellitus in the obese adolescent: a growing challenge. *Endocr Pract*. 2012 Sep-Oct; 18(5): 791-5.
14. Tripathi A, Rizvi AA. Prevalence and impact of initial misclassification of pediatric type 1 diabetes mellitus. *South Med J*. 2012 Oct; 105(10):513-7.
15. Imperatore G, Boyle JP. Projections of Type 1 and Type 2 Diabetes Burden in the U.S. Population Aged <20 Years Through 2050: Dynamic modeling of incidence, mortality, and population growth. *Diabetes Care*. 2012 Dec; 35(12):2515-2520.
16. Krishnan N, Krishnan R. Glycemic control in youth with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012 Sep 13;367(11):1066
17. George MM, Copeland KC. *Current Treatment Options for Type 2 Diabetes Mellitus in Youth: Today's Realities and Lessons from the TODAY Study*. *Curr Diab Rep*. 2012 Oct 11. [Epub ahead of print]
18. Mizokami-Stout K, Cree-Green M. Insulin resistance in type 2 diabetic youth. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012 Aug; 19(4): 255-62.
19. TODAY Study Group, Zeitler P, Hirst K, Pyle L. A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012 Jun 14; 366(24):2247-56.
20. Larsson H, Holst JJ, Ahren B. Glucagon-like peptide-1 reduces hepatic glucose production indirectly through insulin and glucagon in humans. *Acta Physiol Scand* 1997; 160: 413–22.
21. Zaccardi F, Pitocco D, Ghirlanda G. Bariatric surgery and prevention of type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367(19): 1863-4.
22. Busetto L, Sbraccia P, Frittitta L, Pontiroli AE. The growing role of bariatric surgery in the management of type 2 diabetes: evidences and open questions. *Obes Surg* 2011; 21(9): 1451-7.
23. Scheen AJ, De Flines J, De Roover A, Paquot N. Bariatric surgery in patients with type 2 diabetes: benefits, risks, indications and perspectives. *Diabetes Metab* 2009; 35(6 Pt 2): 537-43.

Figura 1. Marcada acantosis nigricans en cara lateral derecha de cuello. Desaparece de modo progresivo tras la pérdida de peso



Figura 2. Cariotipo: Se observa polimorfismo en el cromosoma 9. No existe alteración numérica. Bandas GTG, 46, XY, 9qh+

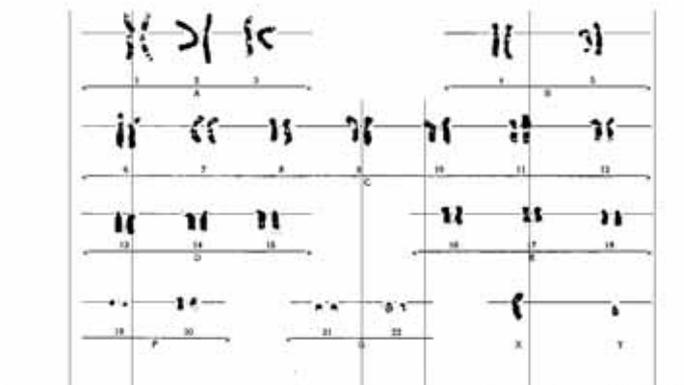
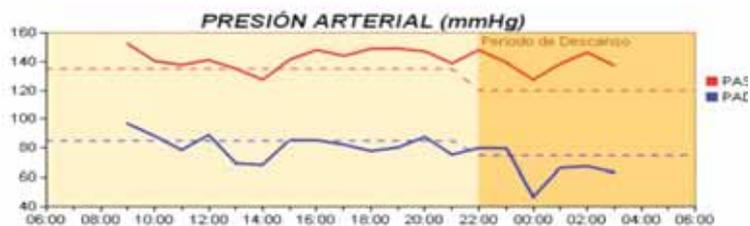


Figura 3. Foto del paciente con el peso de 125 Kg



VII Reunión Diabetes y Obesidad

Figura 4. Holter de presión arterial (2008) estando con tratamiento antihipertensivo, de 18 horas de duración (circunferencia braquial de 36 cm, que dificulta su realización), con patrón no dipper, que condicionó cronoterapia antihipertensiva



DIABETES MELLITUS, OBESIDAD Y SÍNDROMES GENÉTICOS: REFLEXIONES A PROPÓSITO DE UN CASO DE SÍNDROME DE PRADER-WILLI

J. Bernardo Cofiño

Médico Interno Residente 5º año. Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Central de Asturias

RESUMEN

Diabetes y obesidad constituyen un binomio frecuente y de importancia creciente en la práctica clínica dentro del contexto socio-sanitario actual. En ocasiones ambas entidades entran a formar parte de un síndrome genético, con las particularidades fisiopatológicas y manifestaciones clínicas características del mismo, que no siempre encajan con la concepción “clásica” de cada enfermedad por separado.

El síndrome de Prader-Labhart-Willi es el síndrome genético más frecuentemente asociado a obesidad. Hasta un 20% de los pacientes adultos -según las series- desarrollan una diabetes mellitus definida como “asociada a otros síndromes genéticos” según la Asociación Americana para la Diabetes (ADA), de etiopatogenia compleja y mayoritariamente desconocida. Asocia múltiples comorbilidades; son especialmente importantes las respiratorias, psiquiátricas y cardiovasculares, cuyo manejo influye decisivamente en el pronóstico del paciente. En nuestro caso, especialmente importante es la convivencia de los trastornos respiratorios y psiquiátricos con una diabetes de difícil control.

La ausencia de evidencia científica en forma de ensayos clínicos, unida a la mejoría de los cuidados sanitarios que aumentan y prolongan la calidad de vida de estos pacientes, plantean nuevos retos terapéuticos al clínico. El conocimiento de la fisiopatología de estos síndromes, así como de sus opciones terapéuticas, permiten un repasar el binomio diabetes-obesidad y un mejor conocimiento global de cada entidad por separado. La especial complejidad de estos cuadros hace necesaria una visión global del enfermo, ya que entidades en principio secundarias y a menudo infravaloradas determinan en muchas ocasiones el devenir del enfermo.

INTRODUCCIÓN

El exceso de peso -incluyendo sobrepeso y obesidad- es un trastorno endocrino-metabólico de importancia creciente en las sociedades desarrolladas, siendo probablemente la enfermedad más frecuente dentro de esta esfera; estimaciones indirectas establecen una prevalencia superior al 50% dentro de la población española⁽¹⁾. Su importancia deriva de las complicaciones asociadas, entre otros, a nivel endocrinológico o cardiovascular, condicionando un riesgo incrementado de muerte en comparación con población no obesa.

La diabetes mellitus (DM) es una entidad de etiología heterogénea y de fisiopatología compleja condicionada por uno o varios factores, como un déficit total o relativo de insulina, la alteración de la composición corporal, o alteraciones genéticas en el metabolismo de los carbohidratos⁽²⁾.

La susceptibilidad genética juega un papel decisivo en el desarrollo de una u otra enfermedad en determinados individuos; conviviendo ambas en muchos casos. En ocasiones alteraciones genéticas dan lugar a síndromes en los que la coexistencia de DM y obesidad es la norma. En estos casos el abordaje terapéutico, que debe entenderse de una manera global, es complejo atendiendo a las particularidades de cada síndrome, de cada paciente, y a la falta de evidencias científicas respecto a la fisiopatología y tratamiento más adecuados. A continuación exponemos un caso de una paciente diabética con Síndrome de Prader-Labhart-Willi (SPW), trastorno genético más frecuentemente asociado a obesidad⁽³⁾, y las reflexiones derivadas tanto del tratamiento como de la evolución del mismo.

CASO CLÍNICO

Silvia O. G., 31 años, diagnosticada de SPW en la infancia (si bien se desconocen tanto edad como análisis genético). Entre las numerosas manifestaciones fenotípicas asociadas al SPW⁽⁴⁾ que presenta esta paciente están talla baja, manos y pies pequeños, estrabismo, hipertelorismo... Se trata de una paciente compleja, con retraso mental asociado y trastorno del comportamiento severo con constantes dificultades para la convivencia, lo que ha motivado diversos traslados domiciliarios y peregrinar por diferentes centros sanitarios de nuestra región, hasta establecerse actualmente en un complejo residencial en nuestra Área Sanitaria, por las constantes dificultades para la convivencia. Está soltera -aunque tiene pareja- y hasta el traslado acudía a un taller ocupacional entre semana.

VII Reunión Diabetes y Obesidad

La paciente presenta un perfil metabólico muy desfavorable, con obesidad mórbida, hiperuricemia (sin crisis gotosas), dislipidemia tipo hipo-HDL y diabetes mellitus etiquetada como tipo 2, insulino-dependiente desde hace 8 años. A pesar de su juventud, presenta retinopatía diabética con episodios de hemorragia vítrea⁽⁵⁾. A las dificultades habituales para el manejo de todas estas alteraciones endocrinológicas se suma un trastorno de hiperfagia incontrolada. A todo ello hay que añadir una amenorrea primaria, para la que recibe tratamiento hormonal desde los 17 años con estradiol+norgestrel.

Presenta un largo historial de ingresos hospitalarios en relación con descompensaciones de su asma secundarias a infecciones respiratorias –entre ellos episodios de neumonía- y un linfedema crónico de miembros inferiores/elefantiasis con múltiples episodios de celulitis sobre úlceras varicosas crónicas “imposibles de esterilizar” (sic.).

Como tratamientos crónicos recibe insulina premezclada 50/50 (52-52-52), metformina 850 mg (1-1-1), liraglutide 10 (0-1-1), estradiol 2 mg+levonorgestrel 0,5 mg 21 días/mes, antihistamínicos, una combinación de β -agonistas y corticoides inhalados, bromuro de tiotropio, furosemida por su linfedema, idalprem y omeprazol.

En este contexto la paciente ingresa en el Servicio de Medicina Interna a causa de una infección respiratoria por el virus de la gripe “A” complicado con una agudización de su asma y, finalmente una sobreinfección pulmonar con neumonía neumocócica secundaria. A la exploración física presenta como datos más destacados una obesidad mórbida (IMC 51,26; peso 120 kg., talla 1,53 m) sibilantes difusos en ambos hemitórax, un herpes labial y elefantiasis en ambos miembros inferiores. Se inicia tratamiento con antibiótico y córticoesteroides a dosis de 0.5 mg/kg de peso, condicionando glucemias capilares y venosas superiores durante todo el ingreso a 330 mg/dl. Se solicita valoración por parte del Servicio de Endocrinología, quienes tras evaluar una reserva pancreática mediante un péptido C (0,95 ng/ml, límites 1.1-4.4 –hipoinsulinemia) y descartar la existencia de un hipotiroidismo y anticuerpos antiinsulina -7,28%, negativos menos del 10%- recomiendan aumentar la dosis de insulina y mantener el mismo tratamiento. La hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}), de 9% (75 mmol./L) no es orientativa de cara al tratamiento a medio plazo, visto que presenta una anemia de trastornos crónicos, con cifras estables en torno a 10 g/dl. Finalmente, el Servicio de Psiquiatría de enlace recomienda cambiar el tratamiento para su trastorno del comportamiento a risperidona, benzodiacepinas y haloperidol según demanda.

En los últimos 20 meses la paciente ha ingresado en otras seis ocasiones, tres de ellas por diversas complicaciones respiratorias derivadas de su asma, recibiendo durante una de las exacerbaciones corticoides. Desde el último tratamiento con corticoides hasta el último ingreso había perdido 8 kg de peso, mas a pesar de ello presenta necesidades crecientes de insulina (que llegan a 1,98 UI/Kg de peso), y finalmente una combinación de insulinas premezcladas 50%/50% y 25%/75%, siempre bajo tratamiento con liraglutide. Con esta combinación finalmente se consiguen alcanzar unas glucemias basales “estables” habituales inferiores a 200, y cifras post-prandiales inferiores a 240.

El difícil manejo clínico de la paciente para finalmente conseguir un control claramente subóptimo desde el punto de vista metabólico, nos invita a una revisión bibliográfica y a una reflexión sobre el diagnóstico de la diabetes y su clasificación, las decisiones adoptadas en el caso expuesto y opciones terapéuticas alternativas.

DISCUSIÓN

La obesidad es un trastorno metabólico condicionado por un exceso de tejido adiposo, consecuencia mayoritariamente de una desproporción entre ingestas y gasto energético. Habitualmente el 70% del consumo calórico corresponde al metabolismo basal, distribuyéndose el 30% restante a la actividad física u otros gastos adaptativos. Durante los primeros años de vida se establece un “set point” del peso corporal en relación con aquel equilibrio que determinará el peso ordinario, con oscilaciones “normales” en torno a $\pm 10\%$.

El aumento del tejido graso corporal lleva asociadas diversas comorbilidades, especialmente cardio-metabólicas. Según estimaciones, el 70% de todos los diabéticos tipo 2 presentan un IMC ≥ 27 . Además, en la desproporción entre la masa magra y la masa grasa, la distribución del tejido adiposo juega un papel fundamental; así, el aumento de la grasa visceral (clínicamente estimado mediante el perímetro abdominal, y el cociente cintura/cadera) implica un aumento de la insulino-resistencia y una mayor probabilidad de desarrollar DM tipo 2⁽¹⁾.

En los primeros años de vida, el SPW se caracteriza por hipotonía y dificultad para tragar, precisando frecuentemente soporte nutricional. El bajo gasto calórico durante la infancia –por hipotonía- condiciona un bajo gasto metabólico basal; por tanto, la nutrición “normal” supone unos ingresos calóricos desproporcionados en comparación a las necesidades de niños de edad similar⁽⁶⁾. La baja talla final característica de los pacientes con SPW –hasta en un 80% de los casos debido a déficit parcial o total de hormona del crecimiento (GH)^(3,7)- contribuye a un mayor desequilibrio estatuto-ponderal, en favor del peso, influyendo, además, en un retraso puberal.

Sin embargo, la composición corporal en pacientes con PWS adultos no es la misma en comparación con pacientes obesos “normales”: presentan una mayor proporción de grasa periférica y menor visceral⁽⁸⁾. Las alteraciones genéticas sobre la región 15q11-13 modifican la configuración de diversos genes y “small nucleolar RNA” (snoRNAs), alteran probablemente la expresión de proteínas y hormonas implicadas en la regulación del equilibrio energético y el apetito⁽⁹⁾. Especialmente importantes son los déficits de hormonas coninsulares –como la GH, ya mencionada- y el exceso o resistencia a determinadas proteínas –caso de la ghrelina o la leptina respectivamente. La ghrelina es un péptido de síntesis digestiva –especialmente en mucosa gástrica- que participa en la regulación de la función pancreática endocrina (inhibe la secreción de insulina), gonadotropa, y probablemente en el control de la ingesta/saciedad. Sus niveles varían con la ingesta y son inversamente proporcionales al IMC. Sin embargo, en el SPW esta relación está rota, presentando este tipo de pacientes niveles persistentemente elevados; su potencial papel diabetógeno está en entredicho. Asimismo, otra proteína sintetizada por los adipocitos –la adiponectina- se encuentra anormalmente elevada en pacientes con SPW en comparación con obesos “control”⁽¹⁰⁾. En el caso de la leptina, la resistencia se manifiesta como indiferencia o incapacidad a nivel del sistema nervioso central, para el reconocimiento del excesivo tejido adiposo corporal⁽⁸⁾. El papel de otros péptidos como la resistina, interleukinas, etc., aún es desconocido en el SPW.

La DM no es el trastorno endocrinológico más frecuente en los pacientes con SPW (7-20% según las series)^(7,8) a pesar de que la obesidad –habitualmente mórbida- es prácticamente una constante en la edad adulta (>75% según las series)⁽¹¹⁾. La distribución del tejido graso corporal y las particularidades en diversos mecanismos reguladores condicionan un hipoinsulinismo relativo (como el presente en nuestra paciente) así como una baja resistencia a la acción de la insulina. A pesar de que el tejido graso parece influir en menor manera en la patogénesis de la DM asociado a PWS, los pacientes con SPW no obesos presentan una menor tasa de diabetes, siendo además menos frecuente la presencia del controvertido “síndrome metabólico”⁽³⁾. Este hecho sugiere la influencia de la obesidad sobre el desarrollo de diversas alteraciones metabólicas en el SPW, subrayando así la necesidad de controlar el peso. Con estos datos, vista la evolución clínica con una pérdida ponderal importante y la hipoinsulinemia, el diagnóstico más probable es efectivamente una diabetes mellitus tipo 2 sobreañadida a una diabetes de origen genético.

Diversos han sido los tratamientos farmacológicos propuestos para el tratamiento de la DM asociada al SPW, en ausencia de ensayos clínicos y de eficacia clínica en el manejo con dieta. La metformina ha sido descrita en el pasado como un tratamiento eficaz⁽¹²⁾, atribuyéndolo erróneamente a la existencia de un hiperinsulinismo. El origen de este beneficio, ausente en muchos pacientes, permanece inexplicado y probablemente (al menos en parte) guarde relación con el efecto de las biguanidas sobre el peso corporal. El efecto de las glitazonas sobre la peroxidación lisosomal sugiere un posible beneficio terapéutico en este tipo de pacientes^(10,12), si bien su perfil de alto riesgo metabólico/cardiovascular –con un exceso de mortalidad del 7% por cada año por encima de los 30 años de edad, principalmente por dicho motivo - desaconseja su uso rutinario en la práctica clínica.

El “glucagon-like peptid type 1” (GLP-1) es una hormona de síntesis intestinal con acción paracrina (retrasa el vaciamiento gástrico), endocrina (aumenta la secreción de insulina y disminuye la de glucagón) y reguladora de la saciedad (disminuye las ingesta e incrementa la sensación de saciedad). Se encuentra en el plasma en concentraciones inversamente proporcionales a las de la ghrelina, y por tanto bajo en los pacientes con SPW. Recientemente se han descrito casos de SPW con obesidad y DM asociadas tratados con liraglutide^(14,15) y exenatide⁽¹⁶⁾ análogo del GLP-1, con mejoría del control metabólico y efectos variables sobre el peso⁽¹⁴⁾. Si bien estos análogos inhiben la síntesis endógena de GLP-1, no se han observado “rebotes” en el control metabólico tras la suspensión de dicho tratamiento en pacientes con PWS. El posible efecto sobre la saciedad objetivado en algunos pacientes con PWS es controvertido, toda vez que se ha propuesto la ausencia parcial o total del centro regulador a nivel hipotalámico.

El papel de la insulino-terapia en los pacientes con SPW es controvertido, toda vez que promueve el incremento del IMC y con ello la insulino-resistencia, reservándose y retrasándose por tanto en la medida de lo posible. Es llamativa la ausencia de documentación científica en este sentido. La experiencia terapéutica con sulfonilureas, al igual que con los inhibidores de la enzima DPP-4, es inexistente en la literatura científica, por lo que las recomendaciones en dicho sentido deben realizarse con prudencia.

Al igual que en otros pacientes obesos y diabéticos la intensificación del tratamiento farmacológico en ocasiones no resulta suficiente para obtener un control metabólico adecuado, planteándose un manejo combinado con cirugía bariátrica. En este sentido, la experiencia en pacientes con SPW se limita a pequeñas series de casos⁽¹⁷⁾, demostrándose en ellas efectividad en la disminución de IMC y de los niveles de ghrelina circulantes (quizá por

VII Reunión Diabetes y Obesidad

exclusión de mucosa estomacal). El tamaño de la muestra es no obstante insuficiente para extraer conclusiones extrapolables sobre hipotéticos beneficios (efecto anorexígenos, control de saciedad, etc.) derivados. En el caso de nuestra paciente sería una opción a explorar por su doble vertiente saciedad-malabsorción/status ponderal. Finalmente, los tratamientos farmacológicos exclusivamente dirigidos contra la obesidad están lejos de ser una realidad terapéutica tanto en pacientes obesos “normales” como aquellos síndromes genéticos que asocian obesidad^(12,17).

Se plantea por tanto un caso de una paciente con un síndrome genético que asocia obesidad y DM, ésta última típicamente con baja resistencia a la insulina. Sin embargo, en el caso de nuestra paciente presenta una elevadísima resistencia. ¿Qué factores pueden, por tanto, estar influyendo? En este caso en particular, la coexistencia de múltiples comorbilidades y tratamientos farmacológicos condiciona su perfil metabólico, ya de por sí desfavorable. Es el caso de los esteroides, ya que entre la última exacerbación asmática grave (con ingreso y córticoterapia) y el último registro en nuestro Centro, la paciente había perdido 8 kg de peso, lo que sugiere una fuerte asociación entre ambos hechos. Además, cabe recordar que la paciente presenta un trastorno del comportamiento severo, lo que ha condicionado diversos tratamientos con fármacos neurolépticos, asociados a un mayor desarrollo de obesidad y diabetes tanto en pacientes jóvenes como de edad avanzada^(18,19) potencialmente en relación con un incremento de la resistencia a la insulina. La inestabilidad terapéutica derivada de su trastorno del comportamiento también puede jugar un papel.

Finalmente, cabe reflexionar sobre la documentación acerca del SPW, que mayoritariamente proviene de series de pacientes jóvenes o en edad pediátrica; escasa es la evidencia científica en el paciente adulto. Una serie reciente sugiere valoraciones frecuentes de los pacientes con PWS por encima de 50 años, en atención a las múltiples (diabetes, problemas respiratorios, de deglución, de movilidad), destacando la especial fragilidad y un probable envejecimiento biológico prematuro en comparación a la población normal⁽²⁰⁾.

CONCLUSIONES

- Los síndromes genéticos son una causa infrecuente de diabetes y obesidad. En el caso del SPW, esta asociación se produce en el contexto de una baja resistencia a la acción de la insulina. Sin embargo, factores concomitantes pueden modificar el diagnóstico inicial, incrementando la resistencia periférica a la insulina, y desembocar en una diabetes tipo 2, como parece ocurrir en el caso expuesto.
- La evolución demuestra la importancia de controlar las comorbilidades y del “cómo” se abordan, en el devenir metabólico.
- Existen alternativas terapéuticas diversas que, no obstante, no son las mismas que para el resto de pacientes diabéticos. Debe ajustarse a las individualidades de cada paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Guía de práctica clínica para el manejo del sobrepeso y la obesidad en personas adultas. J.J. Arrizabalaga et al. Endocrinología y Nutrición 2003; 50(Supl 4):1-38.*
2. *American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care; 2010; 33(Supl 1): 62-69.*
3. *P Brambilla, A Crino, G Bedogni, L Bosio, M Cappa, A Corrias et al. Metabolic syndrome in children with Prader-Willi Syndrome: The effect of obesity. Nut Metab & Car Dis (2011) 21, 269-76.*
4. *M Sinnema, M Maaskant, HMJ van Schrojenstein Lantman-de Valk, IC van Nieuwpoort, ML Drent, LMG Curfs et al. Physical health problems in adults with Prader-Willi Syndrome. Margje Sinnema et al. Am J Med Genet Part. 2011; (155): 2112–24.*
5. *Watanabe M, Yamamoto K, Hori S. A case of Prader-Willi syndrome treated by vitrectomy. Nihon Ganka Gakkai Zasshi. 2006 Jun;110(6):473-6.*
6. *RE Mercer, R Wevrick. Energy Homeostasis in Prader-Willi Syndrome: How Clinical Research Informs Studies of Animal Models of Genetic Obesity. Am J Med Genet Part. 2011; (158A): 966–68.*
7. *G Diene, E Mimoun, E Feigerlova, S Caula, C Molinas, H Grandjean et al. Endocrine Disorders in Children with Prader-Willi Syndrome – Data from 142 Children of the French Database. Horm Res Paediatr. 2010 (74):121–28.*

8. AG Krochik, B Ozuna, M Torrado, L Chertkoff, C Mazza. Characterization of alterations in carbohydrate metabolism in Children with Prader-Willi Syndrome. *Jour Paediatr End Met.* 2006 (19): 911-18.
9. EC Hinton, AR Isles, NM Williams, JA Parkinson. Excessive appetitive arousal in Prader-Willi Syndrome. *Appetite* 2010 (54) 225–228.
10. L Kennedy, DC Bittel, N Kibiryeve, SP Kalra, R Torto, MG Butler.
11. Circulating adiponectin levels, body composition and obesity-related variables in Prader–Willi syndrome: comparison with obese subjects. *Int Jou Obesity* 2006; (30): 382–387.
12. M Sinnema, CTRM Schrande-Stumpel, MA Maaskant, H Boer, LMG Curfs. Aging Prader-Willy Syndrome. Marge Sinnema et al. *Am Jou Med Genetics*;
13. NN Chan, D Feher, N A Bridges. Metformin therapy for diabetes in Prader-Willi Syndrome. *J R S Med.* 1998; (91):598
14. B Haas, P Schlinkert, P Mayer, N Eckstein. Targeting adipose tissue. B Haas et al. *Diab & Met Synd.* 2012; (4):43.
15. M Senda, S Ogawa, K Nako, M Okamura, T Sakamoto, S Ito. The glucagon-like peptide-1 analog liraglutide suppresses ghrelin and controls diabetes in a patient with Prader-Willi syndrome. *Endocrine Journal* 2012; (59): 889-4
16. K Cyganek, T Koblik, E Kozek, M Wojcik, J Starzyk, MT Malecki. Liraglutide therapy in Prader-Willi Syndrome. *Diabet. Med.* 2011; (28): 755–6.
17. TIW Seetho, G Jones, GA Thomson, DJS Fernando. Treating diabetes mellitus in Prader–Willi syndrome with Exenatide. *Diabetes research and clinical practice*, 2011 (92) e1–2.
18. AKW Fong, SKH Wong, CCH Lam, EKW Ng. Ghrelin level and weight loss after laparoscopic sleeve gastrectomy and gastric mini by-pass for Prader-Willy Syndrome in Chinese. *Obes Surg.* 2012; (22): 1742-45.
19. Heal DJ, Gosden J, Jackson HC, Cheetham SC, Smith SL. Metabolic consequences of antipsychotic therapy: preclinical and clinical perspectives on diabetes, diabetic ketoacidosis and obesity. *Handb Exp Pharmacol.* 2012; (212): 135-64.
20. SC Erickson, L Le, A Zakharyan, KM Stockl, ASM Harada, S Borson et al. New-onset treatment-dependent diabetes mellitus and hyperlipidemia associated with atypical antipsychotic use in older adults without schizophrenia or bipolar disorder. *JAGS.* 2012; (60): 474-79.
21. F Colón-González, GW Kim, JE Lin, MA Valentino, SA Waldman. Obesity pharmacotherapy: what is next? *JMAM.* (2012). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mam.2012.10.005>.

VII Reunión Diabetes y Obesidad

DIABETES Y OBESIDAD EN PACIENTES CON CORTICOTERAPIA ¿ES LA OBESIDAD UN FACTOR DE RIESGO PARA SU DESARROLLO?

M. Mafé, C. Tornero, J. L. Marco, R. Fuster, R. García, B. Boscá, A. Castelló, E. Goñi
Servicio de Medicina Interna. Hospital Francisc de Borja. Gandía (Valencia)

RESUMEN

La diabetes corticoidea es un problema frecuente en la práctica clínica. Los glucocorticoides (GC) pueden empeorar una diabetes ya conocida o precipitar una diabetes no conocida previamente, siendo este último un probable marcador de desarrollo de diabetes en el futuro. No están claramente establecidos los factores precipitantes y si el sobrepeso puede ser un factor predisponente para el desarrollo de esta entidad clínica. La ausencia de recomendaciones específicas y documentos de consenso condiciona que la hiperglucemia inducida por GC sea un problema clínico infradiagnosticado e infratratado. A continuación describimos 35 casos de pacientes hospitalizados con tratamiento corticoideo que desarrollaron alteraciones de la glucemia y las variables relacionadas, entre ellas el sobrepeso. En cuanto a los resultados, un 77,1 % de los pacientes con tratamiento corticoideo desarrolló alteraciones de la glucemia. Hasta un 51,4% de los casos tenía sobrepeso (IMC mayor de 25 Kg/m² según los criterios diagnósticos de la OMS), siendo la media del IMC del 26,3 Kg/m². Sin embargo, solo se realizaron estrategias de intervención nutricional tales como la dieta diabética en un 31,4% de los casos y solo se prescribió tratamiento farmacológico hipoglucemiante en un 54,3% de los casos. De los que recibieron tratamiento: la pauta terapéutica más frecuente prescrita fueron los análogos de de insulina rápida seguida de la pauta basal-bolo (insulina de vida media larga junto con análogos preprandiales de acción rápida).

INTRODUCCIÓN

La hiperglucemia inducida por GCs un problema clínico frecuente (en un metaanálisis ¹, la odds ratio para el desarrollo de diabetes esteroidea fue del 1,7. IC95%, 1,12–2,16; p=0,02), que genera ingresos hospitalarios, prolongación de los mismos y visitas reiteradas a urgencias. Los corticoides son ampliamente utilizados, tanto en hospitalización como a nivel ambulatorio por sus propiedades antiinflamatorias, broncodilatadoras e inmunosupresoras. Está descrito en la literatura que el uso de corticoterapia es frecuente en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) reagudizada que requieren ingreso hospitalario. La hiperglucemia inducida por GC se manifiesta de dos formas clínicas: empeorando una diabetes conocida o precipitando una diabetes no conocida ². Atendiendo a la clasificación internacional de enfermedades (CIE-9-MC), el término diagnóstico sería “diabetes mellitus secundaria” cuya clasificación abarca desde la subcategoría 249.0 a 249.9, en la que se debe hacer mención de su complicación si la hay (con cetoacidosis, coma hiperosmolar u otro tipo de coma, manifestaciones renales, oftálmicas, neurológicas, con trastornos circulatorios periféricos u otras manifestaciones especificadas). Se considera que en pacientes sin antecedentes de diabetes mellitus que desarrollan diabetes secundaria a corticoides existe un mayor riesgo de desarrollo futuro de DM. En la literatura está descrito que los factores de riesgo para desarrollo de diabetes secundaria a GC son: dependientes del paciente (edad avanzada e historia familiar de diabetes) y dependientes del fármaco (dosis y tipo de GC) ^{2,3}. No está descrito claramente el papel que podría ejercer un IMC elevado. Se considera que en todo paciente en el que se indique tratamiento con dosis altas de GC de acción intermedia debería monitorizarse la glucemia capilar antes de la cena durante al menos los 2-3 primeros días de tratamiento ³. El control de la hiperglucemia durante la hospitalización se relaciona con una disminución de la mortalidad y de la tasa de complicaciones, lo que implica un mejor pronóstico y supervivencia de dichos pacientes ^{4,5}. Sin embargo, la hiperglucemia inducida por GC sigue siendo un problema infradiagnosticado e infratratado por la ausencia de recomendaciones específicas y documentos de consenso ³. Dada la magnitud del problema y las repercusiones y complicaciones clínicas de la diabetes secundaria a GC, se plantea identificar los factores de riesgo de los pacientes con EPOC reagudizado y corticoterapia, que desarrollan hiperglucemia inducida por corticoides durante el ingreso hospitalario, y si está en relación con el sobrepeso.

Para ello llevamos a cabo un estudio observacional, descriptivo, longitudinal y prospectivo realizado dentro de un contexto de calidad asistencial. Se seleccionaron de manera aleatoria pacientes ingresados en la Unidad de Neumología o Medicina Interna con diagnóstico al ingreso de EPOC reagudizado y que estuvieran manteniendo tratamiento corticoideo en el momento del registro. Se excluyeron situaciones de estrés severo (infarto agudo de miocardio, traumatismos y cirugía), puesto que está descrito que pueden producir alteraciones de la glucemia.

Recogimos las siguientes variables:

- Registro de IMC (peso/ talla²). Definiendo como sobrepeso un IMC > 25 kg/m² según los criterios diagnósticos de la Organización Mundial de la Salud (OMS)
- Demográficas: edad expresada en años naturales y sexo definido como varón/mujer. Entendemos como edad avanzada aquellos sujetos mayores de 65 años.
- Antecedentes familiares de diabetes sí o no.
- Alteración de la primera glucemia sérica basal en ayunas definida como glucosa mayor de 110 mg/dl según los valores de referencia de nuestro laboratorio.
- Glucemia basal sérica en ayunas mayor de 125 mg/dl como criterio diagnóstico de diabetes corticoidea.
- Antecedentes de haber desarrollado previamente hiperglucemia corticoidea sí o no.
- Tratamiento corticoideo: medicamento, vía empleada y dosis medida en mg totales/día. Se definió como corticoterapia a dosis altas (> 1 mg/kg peso del paciente). Los diferentes corticoides registrados fueron convertidos a dosis equivalentes de metilprednisolona.
- Realización de glucemias digitales preprandiales mediante glucómetro digital, utilizado como unidad de referencia estandarizada en mg/dl. Se registró la glucemia máxima durante el ingreso para cada paciente. Se registró también el ritmo circadiano de las alteraciones de las glucemias estableciendo si el predominio de estas era diurno, vespertino o nocturno (obtenido de la media de los registros realizados).
- Solicitud de Hb1Ac durante el ingreso hospitalario medida en porcentaje.
- Administración de dieta diabética a aquellos pacientes con diabetes previa o que hayan desarrollado hiperglucemia secundaria a GC durante el ingreso.
- Administración de tratamiento hipoglucemiante. Registrado como: No administración de tratamiento, tratamiento con antidiabéticos orales, tratamiento con pauta de insulina correctora (análogos de acción rápida) o pauta "basal-bolo" (Insulina de vida media larga junto con análogos de acción rápida como pauta correctora preprandial)

Analizamos todos los datos mediante SPSS versión 15.0

CASO CLÍNICO

Seleccionamos 35 casos de pacientes ingresados en Medicina Interna con diagnóstico de EPOC que estuvieran recibiendo tratamiento corticoideo durante el ingreso.

En cuanto a los resultados de prevalencia de sexo, un 97,1 % de los casos analizados fueron varones (*Tabla 1*).

La media de edad de los pacientes fue de 75,5 años, según los criterios de selección se considera edad avanzada a aquellos pacientes cuya edad sea mayor de 65 años (*Tabla 2*).

Un 51,4% de los casos tenía sobrepeso (IMC mayor de 25 Kg/m² según los criterios diagnósticos de la OMS), siendo la media del IMC del 26,3 Kg/m². (*Tabla 3*).

En cuanto a los antecedentes tanto familiares como personales de diabetes, un 25,7% de los casos era diabético conocido (*Tabla 4*), un 36% de los casos había hecho hiperglucemias previas por corticoterapia (*Tabla 5*) y un 35,7 % de los casos tenía antecedentes familiares de diabetes (*Tabla 6*).

En cuanto al tratamiento corticoideo hospitalario suministrado en los pacientes con EPOC reagudizado, el fármaco administrado en un 97,1% de los casos fue la metilprednisolona, correspondiendo el porcentaje restante a hidrocortisona (*Tabla 7*). Se administró a dosis altas en el 60% de los pacientes (*Tabla 8*). La vía de elección en el 100% de los casos fue la endovenosa.

En cuanto al desarrollo de alteraciones de la glucemia. Durante el ingreso un 77,1 % de los casos desarrolló alteraciones de la glucemia en ayunas (*Tabla 9*). Un 60.9% de los pacientes no diabéticos conocidos desarrolló hiperglucemia corticoidea definido como glucemia sérica en ayunas mayor de 125 mg/dl (*Tabla 10*).

A pesar de que un 77,1 % de los casos desarrolló alteraciones de la glucemia, solo se realizaron glucemias digitales en un 42,9% de los pacientes (*Tabla 11*).

En cuanto al tratamiento, tanto farmacológico como no farmacológico, en las estrategias de intervención nutricional solo se administró dieta diabética en un 31,4% de los casos (*Tabla 12*). En cuanto al tratamiento farmacológico hipoglucemiante se administró en un 54,3% de los casos. De los que recibieron tratamiento: la pauta terapéutica más frecuente prescrita fueron los análogos de insulina rápida (*Tabla 13*) seguida de la pauta basal-bolo (insulina de vida media larga junto con análogos preprandiales de acción rápida).

VII Reunión Diabetes y Obesidad

Entre las exploraciones complementarias definidas como otras variables en este estudio, se objetivó que solo se había solicitado la Hb1Ac en un 22,9 % de los casos a pesar de la alta prevalencia descrita de alteraciones de la glucemia sérica en ayunas.

CONCLUSIONES

Alrededor de tres cuartos de los pacientes ingresados con diagnóstico de EPOC reagudizada y tratamiento corticoideo desarrollaron alteraciones del metabolismo hidrocarbonado. La mayoría de los pacientes eran varones de **edad avanzada con sobrepeso** y alrededor de un tercio de los casos tenía antecedentes familiares de diabetes y/o había desarrollado alteraciones de la glucemia previas por el uso GC. Sin embargo, a pesar de la alta prevalencia de los factores de riesgo descritos y de las alteraciones objetivadas en la glucemia basal, **no se realizaron los controles de glucemia digital correspondientes ni se administró el tratamiento hipoglucemiante oportuno**. Más estudios son necesarios para establecer claramente los factores de riesgo de desarrollo de hiperglucemia inducida por CG y establecer claramente el papel del sobrepeso en dicha entidad. Son necesarios también para los profesionales documentos de consenso para evitar el infradiagnóstico y el infratratamiento de la hiperglucemia inducida por corticoides repercutiendo de este modo en la disminución de la morbi-mortalidad asociada y el ahorro de recursos que esta ocasiona.

Tabla 1. Sexo

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|---------|--------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válidos | hombre | 34 | 97,1 | 97,1 | 97,1 |
| | mujer | 1 | 2,9 | 2,9 | 100,0 |
| | Total | 35 | 100,0 | 100,0 | |

Tabla 2. Estadísticos

| | N | | Media | Mediana | Desv. típ. |
|--|---------|----------|-------|---------|------------|
| | Válidos | Perdidos | | | |
| Índice de Masa Corporal (Kg/m ²) | 35 | 0 | 26,3 | 26,0 | 5,8 |
| Peso (Kg) | 35 | 0 | 74,3 | 70,0 | 20,1 |
| Talla (m) | 35 | 0 | 1,7 | 1,7 | ,1 |
| Dosis (mg) | 35 | 0 | 90,6 | 80,0 | 37,6 |
| Primera glucemia en ayunas tras el ingreso (mg/dl) | 35 | 0 | 156,0 | 151,0 | 55,4 |
| Valor máximo de las glucemias digitales | 15 | 20 | 327,8 | 355,0 | 109,4 |
| Promedio Glucemias Digitales Diurnas (mg/dl) | 15 | 20 | 207,4 | 204,0 | 57,0 |
| Promedio Glucemias Digitales Vespertinas (mg/dl) | 15 | 20 | 236,2 | 223,5 | 71,9 |
| Promedio Glucemias Digitales Nocturnas (mg/dl) | 13 | 22 | 259,7 | 268,8 | 82,4 |
| Edad (años) | 35 | 0 | 75,5 | 76,0 | 7,9 |
| Sexo | 35 | 0 | ,0 | ,0 | ,2 |
| Estancia (días) | 35 | 0 | 6,5 | 5,0 | 4,4 |

Tabla 3. IMC mayor de 25 Kg/m²

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|---------|-------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válidos | no | 17 | 48,6 | 48,6 | 48,6 |
| | si | 18 | 51,4 | 51,4 | 100,0 |
| | Total | 35 | 100,0 | 100,0 | |

Tabla 4. Paciente diagnosticado de DM previa

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|---------|-------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válidos | no | 26 | 74,3 | 74,3 | 74,3 |
| | si | 9 | 25,7 | 25,7 | 100,0 |
| | Total | 35 | 100,0 | 100,0 | |

Tabla 5. Antecedentes de Hiperglucemia inducida por corticoides

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|----------|-------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válidos | no | 16 | 45,7 | 64,0 | 64,0 |
| | si | 9 | 25,7 | 36,0 | 100,0 |
| | Total | 25 | 71,4 | 100,0 | |
| Perdidos | ns | 10 | 28,6 | | |
| Total | | 35 | 100,0 | | |

Tabla 6. Antecedentes familiares de DM

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|---------|-------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válidos | no | 23 | 65,7 | 65,7 | 65,7 |
| | si | 12 | 34,3 | 34,3 | 100,0 |
| | Total | 35 | 100,0 | 100,0 | |

Tabla 7. Urbasón o Actocortina

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|---------|-------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válidos | urbason | 34 | 97,1 | 97,1 | 97,1 |
| | actocortina | 1 | 2,9 | 2,9 | 100,0 |
| | Total | 35 | 100,0 | 100,0 | |

Tabla 8. Dosis (total mg/día)

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|---------|--------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válidos | 40,00 | 4 | 11,4 | 11,4 | 11,4 |
| | 60,00 | 6 | 17,1 | 17,1 | 28,6 |
| | 80,00 | 12 | 34,3 | 34,3 | 62,9 |
| | 90,00 | 1 | 2,9 | 2,9 | 65,7 |
| | 100,00 | 1 | 2,9 | 2,9 | 68,6 |
| | 120,00 | 8 | 22,9 | 22,9 | 91,4 |
| | 180,00 | 3 | 8,6 | 8,6 | 100,0 |
| | Total | 35 | 100,0 | 100,0 | |

VII Reunión Diabetes y Obesidad

Tabla 9. Glucemia >110mg/dl en primera analítica en ayunas tras ingreso

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|---------|-------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válidos | no | 8 | 22,9 | 22,9 | 22,9 |
| | si | 27 | 77,1 | 77,1 | 100,0 |
| | Total | 35 | 100,0 | 100,0 | |

Tabla 10. Paciente diagnosticado de DM * Primera Glucemia mayor de 125

| | | | Primera Glucemia mayor de 125 | |
|------------------------------|----|---|-------------------------------|--------|
| | | | ,00 | 1,00 |
| Paciente diagnosticado de DM | no | Recuento | 12 | 14 |
| | | % dentro de Paciente diagnosticado de DM | 46,2% | 53,8% |
| | | % dentro de Primera Glucemia mayor de 125 | 100,0% | 60,9% |
| | si | Recuento | 0 | 9 |
| | | % dentro de Paciente diagnosticado de DM | ,0% | 100,0% |
| | | % dentro de Primera Glucemia mayor de 125 | ,0% | 39,1% |
| Total | | Recuento | 12 | 23 |
| | | % dentro de Paciente diagnosticado de DM | 34,3% | 65,7% |
| | | % dentro de Primera Glucemia mayor de 125 | 100,0% | 100,0% |

Tabla 11. Controles hospitalarios mediante glucemias digitales

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|---------|-------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válidos | no | 20 | 57,1 | 57,1 | 57,1 |
| | si | 15 | 42,9 | 42,9 | 100,0 |
| | Total | 35 | 100,0 | 100,0 | |

Tabla 12. Paciente con dieta diabética

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|---------|-------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válidos | no | 24 | 68,6 | 68,6 | 68,6 |
| | si | 11 | 31,4 | 31,4 | 100,0 |
| | Total | 35 | 100,0 | 100,0 | |

Tabla 13. Tipo de tratamiento antidiabético

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|---------|-----------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válidos | ADO | 1 | 2,9 | 2,9 | 2,9 |
| | INSRP | 8 | 22,9 | 22,9 | 25,7 |
| | BASALBOLO | 7 | 20,0 | 20,0 | 45,7 |
| | NO | 19 | 54,3 | 54,3 | 100,0 |
| | Total | 35 | 100,0 | 100,0 | |

BIBLIOGRAFÍA

1. *HO. Conn. Corticosteroids and peptic ulcer: meta- analysis of adverse events during steroid therapy. JIntern Med. 1994; 236:619–32.*
2. *F.Vázquez. Management of glucocorticoid-induced hyperglycemia. Av Diabetol.2006; 22(3): 194-199*
3. *Siagí y A.Pérez. Manejo de la Hiperglucemia inducida por corticoides. Rev. Clín. Esp. 2010; 210 (8):397-403.*
4. *Van den Berghe G et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. N Eng J Med 2001; 345:1539-67.*
5. *American Diabetes Association. Position statement: standards of medical care in diabetes-2009. Diabetes care.2009; 32:S13-61.*
6. *A.Pérez. Hospital management of hyperglycemia. Med Clin (Barc). 2009;132(12):465 4*
7. *American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2010. Diabetes Care. 2010;33 Suppl 1:S11-61*

VII Reunión Diabetes y Obesidad

FALLA EL PACIENTE, FALLAN LOS FÁRMACOS

S. García Escudero¹, E. Fernández Pérez¹, V. Linde Menéndez², I. Muínelo Voces¹, M. Vázquez del Campo¹, S. Pérez Andrada¹

¹Servicio Medicina Interna. Complejo Asistencial Universitario de León. León

²C.S. Armunia. León

RESUMEN

Paciente diabética tipo 2, obesidad, HTA, dislipemia y tabaquismo como factores de riesgo cardiovascular, con mal cumplimiento en el estilo de vida y en la adherencia al tratamiento. Como consecuencia, se produce un aumento progresivo del IMC, con deterioro del perfil metabólico, aumento de las cifras de PA y progresión hacia una nefropatía diabética.

Las características de la paciente hacen que cumpla criterios para ser incluida en un ensayo clínico doble ciego con Rimonabant frente a placebo, consiguiéndose, probablemente por el hecho de formar parte del ensayo, una disminución importante de el IMC con mejoría del perfil metabólico, así como leve regresión en la nefropatía diabética. El ensayo hubo de cerrarse en octubre de 2008. Posteriormente, el perfil metabólico vuelve a deteriorarse de forma notable con un aumento progresivo de la microalbuminuria y de la HbA1C, que obligan a realizar modificaciones sucesivas en el tratamiento. La paciente presenta miedo a las hipoglucemias y rechaza la insulinización. En un segundo paso, y de acuerdo a las guías de práctica clínica, se añade a la metformina un inhibidor de DPP4 a pesar de lo cual continua con mal control glucémico. En un tercer momento se añade insulina basal, sin conseguir nivel objetivo. El principal problema que presenta la paciente es la obesidad, por lo que se recomienda Liraglutide, consiguiendo una reducción del IMC asociado a mejoría en sus cifras de glucosa (HbA1c de 8.1%).

En toda la evolución de la enfermedad se intentó realizar un abordaje integral de todos los factores de riesgo vascular y de las complicaciones asociadas, alcanzando objetivos en cifras de PA y lípidos.

INTRODUCCIÓN

La *diabesidad* (pacientes con diabetes tipo 2 y obesidad) es posiblemente el factor de riesgo vascular más difícil de controlar. Hay una elevada y progresiva incidencia, como lo demuestra el estudio Di@bet.es, con un 12% de población diabética, un 28% de población obesa y un 20,8% con síndrome metabólico. Más del 80% de los casos de diabetes están ligados a ganancia de peso, unido a la asociación habitual con hipertensión arterial (hasta un 50%). La mayoría de los diabéticos no modifican sus hábitos de salud respecto a los no diabéticos: el porcentaje de fumadores es similar a la población no diabética con similar edad y sexo; la preocupación por el sobrepeso es similar en ambas poblaciones y el sedentarismo es mayor en los diabéticos. Los programas de salud suelen fracasar por incumplimiento, y se une a una inercia terapéutica con retraso en el uso de combinaciones o en la utilización de insulina; todo ello produce progresión de la enfermedad con aparición de lesión tanto macro como microvascular.

CASO CLÍNICO

Mujer de 57 años que acude a consulta, por primera vez en 2004, para estudio de HTA de reciente diagnóstico. Fumadora de 10 cigarrillos al día desde hace más de 20 años. Trabaja como auxiliar administrativo. Vida sedentaria. Diagnosticada un mes antes de diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con metformina. Mastectomía izquierda por carcinoma ductal infiltrante, con posterior adyuvancia con quimio y radioterapia en el año 2002. Hernia de hiato y apendicectomía.

En ese momento recibía tratamiento con metformina 850 (1-1-1) y tamoxifeno (1-0-0).

Como antecedentes familiares destaca: hermano fallecido a los 60 años por IAM con antecedentes de HTA y DM. A la anamnesis por aparatos, la paciente refería cefalea occipital de intensidad moderada de un mes de evolución y fotofobia, coincidiendo con cifras de TA 160/110 mmHg. Palpitaciones en reposo, con dolor precordial opresivo, de 15 minutos de duración, irradiado a brazo izquierdo y acompañado de cortejo vegetativo. Disnea GF II/IV. Claudicación intermitente a menos 200m.

A la exploración física: peso 95 kg, talla 156 cm, IMC 39, perímetro abdominal 114 cm. Disminución del murmullo vesicular de forma global. Resto sin hallazgos patológicos.

Se valora posible HTA secundaria y se estratifica el riesgo vascular de la paciente, realizando los siguientes estudios:

- **ANÁLISIS:** Hemograma y coagulación normales. Glucemia 103, urea 30, creatinina 0.8, FG>60, Ac. Úrico 6.4, CT 189, TG 195, HDL 41, LDL 109, HbA1c 6.7%. Renina, aldosterona, hormonas tiroideas normales. Pruebas de función hepática normales.
- **ORINA** de 24h: 92.4 mg/ día microalbuminuria. Catecolaminas y VAMA normales.
- **ECG:** ritmo sinusal a 80 latidos por minutos, hemibloqueo anterior izquierdo y alteraciones inespecíficas de la repolarización.
- **RX. Tórax:** clips metálicos en axila y partes blandas de mama izquierda, en relación a intervención previa. Resto normal.
- **ECO.ABDOMINAL:** signos de esteatosis hepática. Resto normal.
- **ECOCARDIOGRAMA:** ligera fibrosis de válvula aórtica. VI normal.
- **MAPA:** PA diurna media 137/83, con 34% por encima de 140. PA nocturna media 117/69, con el 25% por encima de 120.
- **FONDO OJO:** arterias con aumento de reflejo parietal y cruces arterio-venosos marcados. No hemorragias ni exudados.
- **HOLTER FC:** ritmo sinusal con FC entre 47 y 148, sin pausas. Adecuada variabilidad de FC y extrasístoles supraventriculares y ventriculares aislados.
- **ERGOMETRÍA:** clínica y eléctricamente negativa para isquemia miocárdica.

Con el diagnóstico de HTA grado I con riesgo cardiovascular añadido muy alto y DM tipo 2, se instauró tratamiento con Losartan 50/Htz 12,5 mg un comprimido al día, Adiro 100 y Metformina 850 un comprimido cada 8 horas.

La paciente presentó esta evolución a lo largo de los años:

Tabla. Evolución

| | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 |
|--------------------|--|--|---|--|-------------------|---|--|--|---------------------------------|
| IMC | 39 | 39.9 | 40.3 | 39 | 35.5 | 39.4 | 39.9 | 40.7 | 38.6 |
| PERÍMETRO | 114 | 121 | 118 | 120 | 114 | 116 | 125 | 119 | 113 |
| TA | 140/80 | 120/83 | 132/72 | 150/90 | 136/86 | 130/86 | 155/90 | 120/78 | 130/82 |
| G. BASAL | 103 | 108 | 120 | 174 | 150 | 230 | 308 | 221 | 222 |
| HbA1C | 6.7% | 6.8% | 7.2% | 8% | 7.5% | 8.5 | 9.8% | 9.9% | 8.1% |
| CT | 189 | 203 | 167 | 184 | 202 | 230 | 227 | 138 | 130 |
| TG | 195 | 234 | 140 | 194 | 117 | 232 | 160 | 142 | 138 |
| HDL | 41 | 50 | 44 | 37 | 47 | 47 | 45 | 37 | 36 |
| LDL | 109 | 184 | 95 | 108 | 131 | 163 | 150 | 72 | 66.4 |
| GOT | 41 | 55 | 40 | 71 | 41 | 20 | 23 | 16 | 14 |
| GPT | 39 | 66 | 42 | 56 | 34 | 30 | 29 | 18 | 18 |
| A. ÚRICO | 6.4 | 5.6 | 7.3 | 6 | 6.2 | 6.4 | 7.1 | 5.8 | 6.3 |
| CREATININA | 0.8 | 0.7 | 0.8 | 0.7 | 0.7 | 0.6 | 1.07 | 0.64 | 0.57 |
| UREA | 30 | 38 | 33 | 30 | 13.7 | 34 | 59.8 | 37.4 | 28.8 |
| FG | >60 | >60 | >60 | >60 | >60 | >60 | 55 | >60 | >60 |
| MICROALBUM. | 92.4 | 46.8 | 218.7 | 265.4 | 192 | 1968 | 910 | 760.8 | 954 |
| TRATAMIENTO | Losartan 50 HTZ 12.5 Metformina Adiro 100 | Losartan 75 HTZ 12.5 Metformina Adiro 100 | Losartan 150 HTZ 12.5 Adiro 100 Metformina | Losartan 150 HTZ 25 Adiro 100 Metformina Rimonabant 20 (RIALTO) | RIALTO se cancela | Irbesartan 150 Aliskiren 300 Torasem 5 Adiro100 Atorvast 20 Metformina Sitagliptina | Irbesartan 150 Torasem 5 Atorvas.40 Amlod.10 Aliskir.300 Metformina LANTUS | Irbesartan 150 Furosemida Atorvas.40 Amlod.10 Aliskir.300 Metformina LIRAGLUTIDE | Aliskiren suspendido (ALTITUDE) |

VII Reunión Diabetes y Obesidad

Con el paso de los años la paciente presenta un aumento progresivo del IMC, con empeoramiento metabólico y progresión de la nefropatía diabética, a pesar de tratamiento prescrito y de aumentar dosis de Losartan.

En 2007, se incluye a la paciente en un ensayo clínico, doble ciego con Rimonabant frente a placebo, produciéndose una clara disminución del IMC, con el consecuente mejor control glucémico y estabilidad de las cifras de microalbuminuria. Se alcanzan, incluso, valores próximos a objetivos con HbA1c de 7.5%, adecuados para una paciente con riesgo vascular elevado y comorbilidad asociada. En 2008, se cierra del ensayo, por retirada del fármaco por la EMEA y FDA al registrarse, en alguno de los casos-ensayo, problemas psiquiátricos. En 2009, aumenta el IMC con empeoramiento, del perfil glucémico, aumento los niveles de colesterol, triglicéridos, cifras de tensión arterial y proteinuria. En ese momento, se intenta optimizar el tratamiento sustituyendo Losartan por Irbesartan, añadiendo atorvastatina, calcioantagonistas y Aliskireno para, mediante doble bloqueo del SRAA, reducir la proteinuria. Se asocia metformina con inhibidores de DPP4, por su efecto neutro sobre el peso y ausencia de hipoglucemias (situación que la paciente teme).

En 2010, se consigue mejor control de cifras de PA (130/80 mmHg), mejor perfil lipídico y una importante reducción de la proteinuria, pero persiste mal control glucémico, con HbA1C de 9.8%, por lo que se decide iniciar insulina basal, aunque la paciente no está de acuerdo con dicho tratamiento.

En 2011, continua con una HbA1C de 9.9% y un IMC muy elevado (40.7) por lo que se decide sustituir insulina por Liraglutide, debido a la reducción de peso propia del fármaco, consiguiendo una destacada reducción del IMC (38.6) y una disminución cercana a 2% en las cifras de HbA1C (8,1%), con cifras de PA en objetivo y reducción de proteinuria.

En 2012, se suspende Aliskireno, debido a los resultados obtenidos en el estudio "ALTITUDE", a pesar de la buena tolerancia y reducción de la proteinuria asociado al fármaco.

La paciente es valorada por Endocrinología, que plantea posible cirugía bariátrica si cumple los cambios en estilo de vida y el tratamiento prescrito, que la paciente rechaza.

CONCLUSIONES

1. Más del 80% de los casos de diabetes están ligados a ganancia de peso. Los cambios en el estilo de vida y el uso de fármacos que ayuden a perder peso con un efecto favorable sobre el resto de factores de riesgo cardiovascular es prioritario.
2. Evitar la inercia terapéutica en pacientes con mala adherencia al tratamiento es fundamental para evitar o retrasar la aparición de complicaciones tanto macro como microvasculares.
3. Individualizar cada paciente en cuanto a objetivo de control y tratamiento, es importante en el manejo del paciente diabético.
4. Realizar un abordaje integral de todos los factores de riesgo cardiovascular produce una mayor reducción del riesgo global que debe ser nuestro objetivo final.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2 (SED). Av. Ddiabetol. 2012; 28: 35-7*
2. *Silvio E. Inzucchi, Management of Hyperglycemia in Type2 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. June 2012; 35:1364-1379*
3. *Consenso para la prevención de las complicaciones crónicas de la diabetes. Rev Invest Clin 2000; 52 (3): 325-363*
4. *Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: The Di@bet.es Study. Diabetologia. 2012; 55(1): 88-93*
5. *Parks M. and Rosebraugh C. Weighing Risks and Benefits of Liraglutide-The FDA's Review of a New Anti-diabetic Therapy. N Engl. Med. 2010; 362: 774-777*
6. *Pratley RE, Nauck M, Bailey T, et al. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycemic control with metformin: a 26-week, randomized, parallel-group, open-label study. Lancet 2010; 375: 1447-56.*

7. Chatterjee DJ, Khutoryansky N, Zdravkovic M, Sprenger CR, Litwin JS. Absence of QTc prolongation in a thorough QT study with subcutaneous liraglutide, a once-daily human GLP-1 analog for treatment of type 2 diabetes. *J Clin Pharmacol.* 2009 Nov; 49(11):1353-62.
8. Buse JB, Sesti G, Schmidt WE, et al. Switching to once-daily liraglutide from twice-daily exenatide further improves glycemic control in patients with type 2 diabetes using oral agents. *Diabetes Care* published on-line March 23, 2010.

VII Reunión Diabetes y Obesidad

MUJER CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y OBESIDAD EXTREMA

I. A. Pérez Hernández, A. Ramírez Bueno

Médico Residente. Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga

RESUMEN

En el control de los factores de riesgo cardiovascular es muy importante la visión global del paciente, todos sus problemas y complicaciones. Presentamos el caso de una mujer de 59 años con obesidad mórbida, hipertensión arterial y diabetes Mellitus tipo 2 de larga evolución, con muy mal control metabólico y afectación de órganos diana, en tratamiento con 180 UI de insulina y pioglitazona. Ante el aumento progresivo de peso y el deterioro de la función renal, a pesar de tener buenas cifras de hemoglobina glicosilada gracias a las modificaciones en las dosis de insulina, tras varias consultas motivacionales se decide iniciar un tratamiento intensivo mediante una dieta "very low calorie diet" modificada libre aceite, además de ejercicio diario y seguimiento por una nutricionista. Tras la pérdida de 30 Kg de peso se intensifica el tratamiento con un análogo de la GLP-1 (Exenatide) para potenciar la pérdida de peso y control glucémico. De manera mantenida la paciente presenta mejoría de todas las comorbilidades, incluida la función renal y se disminuye el tratamiento con insulina progresivamente hasta retirarlo al año de haber comenzado la dieta. Acompañando este cambio clínico se produce una clara mejoría de la situación psicológica y social de la enferma.

INTRODUCCIÓN

En la patogenia de la diabetes tiene especial relevancia la resistencia a la insulina, tan relacionada con la obesidad de los pacientes. Una mejoría en las cifras de Hemoglobina glicosilada no siempre se acompañan de un buen control metabólico, siendo necesario un tratamiento más intenso para reducir las complicaciones que acompañan a este síndrome metabólico¹. Por tanto nuestro objetivo en la práctica diaria debe ir enfocado a tratar de manera global el perfil cardiovascular de nuestros enfermos, siendo la pérdida de peso donde se obtienen más beneficios globales².

Los nuevos fármacos análogos de la GLP-1 han demostrado en diversos estudios mejoría en las cifras de HbA1c además de importante pérdida de peso¹ por lo que cada vez se van introduciendo con más fuerza en la práctica diaria.

Presentamos aquí un caso clínico de una paciente de nuestra consulta diaria que pretende ser demostrativo respecto a estas afirmaciones.

CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 59 años de edad, de bajo nivel sociocultural, con antecedentes personales de obesidad mórbida, hipertensión arterial, diabetes mellitus diagnosticada hace más de 20 años y apnea del sueño, en seguimiento de manera habitual por su médico de familia. Presentaba muy mal control metabólico y tenía afectación de órganos diana secundarios a su diabetes, con retinopatía diabética panfotocoagulada y nefropatía diabética con función renal conservada.

Al inicio de su enfermedad fue tratada durante varios años con antidiabéticos orales, pero debido al mal control se hizo necesario el uso de insulina desde hacía más de siete años. Actualmente en tratamiento intensivo con terapia bolo-basal, necesitando 60 UI de Insulina Glargina y 40 UI de Insulina Aspart previos a cada comida.

Además estaba en tratamiento con Captopril 25mg cada 8 horas, Furosemida 40mg, AAS 300mg, Carvedilol 25mg, Alprazolam 250mcg y Omeprazol 20mg.

Ante la mala situación clínica y metabólica su médico decide remitirla a consulta de Endocrinología en febrero de 2011 para control y ajuste de tratamiento.

1ª Consulta (febrero de 2009):

En la exploración física destacaba una talla de 157 cm, peso de 111,9 Kg, Índice de Masa Corporal (IMC) 45,4 Kg/m², tensión arterial 124/62 y frecuencia cardiaca 77 lpm. Se encontraba consciente y orientada, con buen estado general. En la auscultación pulmonar destacaba hipoventilación generalizada y se objetivaron edemas maleolares bilaterales, con fóvea, siendo el resto de la exploración normal.

En la analítica se apreciaba un hemograma sin alteraciones, HbA1c 7,6% y filtrado glomerular 55 con cifras de Creatinina de 1,45 mg/dL.

En esta primera consulta se le explica la necesidad de perder peso, se aconseja una dieta de 1500 Kcal y la realización de ejercicio. Se mantiene la misma dosis de insulina y se inicia Metformina a dosis bajas, con control de la función renal. Además se deriva a la consulta de cirugía bariátrica.

2ª Consulta (mayo de 2009):

En esta primera revisión la paciente reconoce mal cumplimiento dietético, manteniendo un peso similar (112 Kg) y tensión arterial de 125/62 mmHg. En analítica destaca HbA1c 7,8% y unas cifras de Creatinina 3 mg/dL (filtrado glomerular 35).

Había acudido a consulta de cirugía bariátrica ya, no estando interesada en ese tratamiento. Ante el empeoramiento de la función renal se suspende la Metformina, manteniéndose la misma dosis de insulina y se deriva a una consulta de enfermería para educación en diabetes y obesidad.

3ª Consulta (agosto de 2009):

Estaba asistiendo a la consulta de educación con enfermería, pero a pesar de ello su peso sigue en aumento (114 Kg) y la tensión arterial también comienza a estar mal controlada.

En analítica de control se objetiva una glucemia basal de 307 mg/dL, HbA1c 8%, Creatinina 1,8 mg/dL, triglicéridos 392, LDL 96 y HDL 31. Su tratamiento antihipertensivo había sido modificado por el Servicio de Nefrología y estaba siendo controlada con Telmisartan 80 mg y Aliskireno 150 mg.

Ante esta situación se decide modificar la insulina e introducir una pauta de 50% insulina soluble aspart y 50% de insulina aspart cristalizada con protamina (NovoMix 50) a dosis de 50 UI tres veces al día y se añade Pioglitazona. La pauta de insulina vuelve a ser modificada en la siguiente visita, tres meses después, aumentando hasta 66 UI tres veces al día al confirmarse un aumento en las cifras de hemoglobina glicosilada (HbA1c 9%) y mantenerse el peso en 114 Kg, aunque reconoce que ha comenzado a realizar ejercicio reglado diario y está siguiendo una dieta equilibrada.

5ª Consulta (febrero 2010):

Ha ganado más el peso, alcanzando los 122 Kg, la HbA1c se mantiene en 9% y el Filtrado glomerular continúa en 35. Refería haber presentado hipoglucemias en varias ocasiones en este periodo, sin seguir un horario fijo, así que se disminuye la pauta de Novomix 50 a 60 UI en cada comida, además de hacer especial mención a la importancia de la dieta estricta.

Tras varios meses en los que se realizan varias modificaciones de las pautas de tratamiento finalmente se consigue HbA1c 7%, pero sigue ganando peso hasta los 129 Kg y continúa el importante deterioro de la función renal.

En este momento (diciembre de 2010) nos encontramos con una paciente que tiene buen control de cifras de glucemia pero necesita 180 UI de insulina y Pioglitazona, empeoramiento progresivo de función renal y aumento de peso. Ante este problema se decide tener una entrevista pausada en la consulta en la que finalmente se pacta con ella intentar de verdad perder peso.

Se le hace entrevista motivacional (una hora y media) en la que se acuerda inicio ambulatorio para el programa de pérdida de peso e ingreso más adelante si fuera necesario. La paciente tenía muy alto riesgo para iniciar una dieta "Very Low Calorie Diet" por el deterioro de la función renal así que se intenta respetar sus hábitos alimenticios poniendo especial acento en realizar una dieta mediterránea baja en grasas. Finalmente se pauta dieta de 1000 Kcal (65 g de proteínas al día) haciéndose sustitución del almuerzo por batidos Optisource (420 Kcal por sobre) y suprimiendo el aceite.

VII Reunión Diabetes y Obesidad

Se le deja bien claro que sin ejercicio físico no habrá ningún resultado. Ella acepta intentarlo y comienza a caminar dos horas al día.

Tres meses después la enferma había perdido 10 kg de peso, caminaba una hora y media al día y era seguida por una nutricionista. Cada vez necesita menos unidades de insulina y en ese momento estaba con 30 UI de insulina NovoMix 50 en cada comida y ante episodios de hipotensión, Nefrología reduce su tratamiento, suprimiendo el Aliskireno. De igual modo el filtrado glomerular comienza a mejorar estando en ese momento en 40.

En los meses sucesivos continúa perdiendo peso y en julio de 2011, tras haber perdido 30 Kg se reintroduce el almuerzo y se suspenden los batidos. En ese momento camina tres horas al día y usa una pauta de NovoMix 50 de 18 UI, 6 UI y 20 UI en desayuno, almuerzo y cena respectivamente además de la Pioglitazona que no ha suspendido en ningún momento. En revisión de Nefrología se vuelve a reducir el tratamiento hipotensor, quedando tan sólo con Telmisartan de 80 mg.

En el mes de septiembre de ese mismo año se pauta Exenatide además de mantener la Pioglitazona y dosis bajas de insulina para continuar perdiendo peso. Finalmente dos meses después se suspende la insulina.

Actualmente la paciente presenta mejoría de todas sus comorbilidades, pesa 85 Kg, tiene muy buen control de glucemia (HbA1c 5,7%), sigue caminando dos horas al día y ya no tiene síntomas de apnea del sueño además de haber mejorado el grado de proteinuria y la función renal con un filtrado glomerular de 40,67 y niveles de Creatinina de 1,45 mg/dl.

Acompañando a la mejoría clínica la paciente ha presentado una clara mejoría de la situación funcional con una mayor autoestima e independencia en ambiente social.

CONCLUSIONES

Hay claras evidencias de que la pérdida de peso produce un mejor control metabólico. Para ello el ejercicio físico es uno de los pilares básicos además de una dieta adecuada y monitorizada y un alto grado de motivación para realizarlo.

La ayuda de fármacos como los análogos de la GLP-1 puede ayudar a conseguirlo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pujante P, Hellín MD, Román L, Ferrer M, García MV, Tébar J. Control metabólico y pérdida de peso en pacientes con obesidad y diabetes mellitus tipo 2 tratados con exenatida. *Med Clin* 2012; 139:572-578.
2. Strasser B. Physical activity in obesity and metabolic syndrome. *Ann NY Acad Sci* 2012; 1:1-19.

MUJER DE 35 AÑOS CON MÚLTIPLES PAUTAS DE TRATAMIENTO ANTIDIABÉTICO

M. I. García del Valle, A. Ferreras González, J. A. De Ayala Fernández, A. Del Pozo Pérez, R. P. Quílez Toboso, A. Sedano Casas, A. B. Martínez Motos, I. Huguet Moreno
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Albacete

RESUMEN

Mujer de 20 años con diabetes mellitus tipo 1 y obesidad grado I remitida desde consultas externas de toxicología para control glucémico durante el embarazo. Durante su seguimiento en consulta la paciente presenta mala adherencia al tratamiento con múltiples abandonos de la terapia insulínica, presentando un episodio de hiperglucemia no cetósica, lo que obliga a replantear el diagnóstico inicial de DM tipo 1 evidenciándose secreción residual de insulina. A lo largo de los años, ha seguido diferentes pautas de tratamiento con mal cumplimiento terapéutico y pobre control metabólico por lo que en todo momento se ha buscado simplificar el tratamiento para optimizar la adherencia.

En los 13 años que ha realizado seguimiento en consultas externas de endocrinología ha presentado importantes variaciones ponderales, en algunos casos en relación al tratamiento con insulina o glitazonas. Al ser la obesidad un factor de riesgo independiente, en diferentes momentos del seguimiento se ha centrado la atención sobre el control de la obesidad con fármacos que no favorezcan las hipoglucemias y valoración por dietista, llegándose a plantear cirugía metabólica que la paciente rechazó.

La búsqueda de una pauta de tratamiento simple y con escaso efecto sobre el peso es un objetivo en esta paciente cuya obesidad y escaso cumplimiento ha dificultado el adecuado control glucémico.

INTRODUCCIÓN

Presentamos el caso de una mujer de 35 años con Diabetes Mellitus tipo 1 desde los dieciséis años con mal control metabólico así como obesidad grado I. Además destaca importante componente de agregación familiar. Se trata de un caso complicado por la mala adherencia al tratamiento así como la necesidad de múltiples ajustes del tratamiento antidiabético para conseguir un adecuado control metabólico. Este caso refleja como un buen control de la obesidad es una diana terapéutica en el manejo de la Diabetes tipo 2, independiente del control de los niveles de glucemia.

CASO CLÍNICO

Mujer diagnosticada de Diabetes Mellitus (DM) a los 16 años en tratamiento con insulina (NPH 20 UI al día). Como antecedentes personales presenta abuela materna DM tipo 2, madre con obesidad y DM tipo 2 diagnosticada a los 35 años, hermano diagnosticado de DM tipo 2 a los 33 años y padre DM tipo 2 diagnosticado a los 50 años. No otros factores de riesgo salvo obesidad y tabaquismo de 15 cigarrillos al día. Remitida a consulta en 1997 desde toxicología a la edad de 20 años para control de glucemias durante la gestación.

A la exploración destaca IMC 31 kgm² (peso 90kg talla 1.70cm). La paciente siguió tratamiento con distintas pautas de insulina durante todo el embarazo consiguiendo un control óptimo de glucemias. Tras el parto, la paciente abandona el seguimiento en consulta externa por voluntad propia así como el tratamiento antidiabético durante aproximadamente un año, tras este año, acude a urgencias por hiperglucemia grave sin cetosis; en este momento, se inicia nuevamente tratamiento insulínico. Ante la duda del diagnóstico DM tipo 1, como hasta el momento se creía, se solicita determinación de péptido C basal y estimulado con Glucagón, con resultados de basal 1.48 ng/ml y 2.99 ng/ml (valores de normalidad; basal 0.66 a 2.6 ng/ml y estimulado 3.9 a 8.1ng/ml). Dado que existe una secreción residual de insulina se pauta tratamiento con antidiabéticos orales (Metformina 850mg 1/8h). Durante el seguimiento, ante el difícil control de las glucemias, se fueron incorporando o modificando las pautas con diferentes antidiabéticos orales (Repaglinida, Acarbosa) sin conseguir control de glucemias óptimo.

Tras cinco años (2004) de tratamiento con Insulina basal NPH y diferentes pautas de tratamiento antidiabético oral, al no conseguir un control glucémico óptimo (Hb A1c 8.1%) y ante el deseo de gestación de la paciente, se decidió intensificar tratamiento insulínico. Estas dosis se fueron aumentando (hasta 90 UI de Insulina al día) produciendo aumento progresivo de peso de hasta 9 kg coincidiendo con mejoría de control glucémico. Se solicitaron nuevas pruebas de péptido C basal y estimulado con glucagón, con valores similares a los previos. Así mismo se realizaron anticuerpo anti GAD que fueron negativos.

VII Reunión Diabetes y Obesidad

Tras un aborto, finalmente en 2008, logra gestación con aceptable control glucémico (Hb A1c 6.6%) dando a luz a un varón de 4 kg de peso que como complicaciones presentó hipoglucemia neonatal.

En 2009, con IMC 36 kg/m² (peso de 104kg) necesita incremento progresivo de insulina (130 U Insulina). En este momento se añade tratamiento con análogos de GLP-1 (Exenatide 5 mg/12h) con reducción ponderal de 13 kg de peso. Tras la mejoría del peso es posible suspender progresivamente la insulina prescribiéndose en este momento triple terapia con Rosiglitazona, Glimpirina y Exenatide.

En 2010 ante la retirada del mercado de Rosiglitazona se sustituye por Pioglitazona, con un incremento ponderal de 11 kg a lo largo de 9 meses. A pesar de ello se decide mantener este tratamiento dado que la paciente presenta esteatosis hepática.

En la actualidad, ante el cumplimiento irregular del tratamiento con Exenatide se decide cambio por Liraglutide dado que presenta una posología más cómoda y posibilita su uso con insulina basal (Detemir 20 U/día).

A día de hoy, en nuevo control en consulta externa en tratamiento con Detemir, Liraglutide y Pioglitazona, presenta Hb A1c 8% y 93 kg de peso.

Como complicaciones dentro de su evolución destaca la aparición de retinopatía diabética proliferativa a la edad de 30 años que ha precisado fotocoagulación así como cataratas en ambos ojos con posterior intervención quirúrgica. Cabe destacar que su hija mayor a la edad de 4 años debutó con DM con hiperglucemia sin cetosis y obesidad con necesidad de grandes cantidades de insulina. Se realizaron estudios complementarios con determinación de anti GAD y estudio genético para diabetes tipo MODY, siendo los anticuerpos positivos (48.7) y estudio genético negativo, diagnosticada de Diabetes Mellitus tipo 1.

CONCLUSIONES. DISCUSIÓN

Presentamos el caso de una paciente de 35 años con DM tipo 2 con varias peculiaridades. Presenta una importante agregación familiar de DM tipo 2 (madre, padre, abuela materna y hermano). Así mismo, tiene una hija que debuta a la edad de 4 años con hiperglucemia no cetósica que podría orientar hacia una diabetes tipo MODY. Sin embargo, tras realización de estudios genéticos se descartó dicha posibilidad, siendo diagnosticada de DM tipo 1 con necesidad de 20 unidades de insulina basal y cuatro dosis de insulina rápida asociado a metformina dado que presenta obesidad (peso 65kg talla 1.56 cm).

Otro aspecto relevante en esta paciente, es el debut de la diabetes tipo 2 a una edad precoz de 16 años, hecho infrecuente en nuestro medio, este debut temprano nos podría orientar a sospechar una diabetes mellitus tipo MODY dado que la paciente es diagnosticada a los 16 años y no ha requerido tratamiento con insulina desde el inicio, presentando además un patrón de herencia autosómico dominante ^[1]. A esa edad tan temprana de diagnóstico no se le realizaron estudios genéticos debido a la falta de disponibilidad de estos. Hoy en día un inicio de DM tipo 2 en edad temprana, como nuestra paciente, cumple criterios para la realización de dichas pruebas genéticas según las últimas recomendaciones ^[2].

En nuestra paciente podemos apreciar la persistencia de la función de la célula Beta dado que mostró buena respuesta al tratamiento con antidiabéticos orales y fue posible la retirada de insulina durante un periodo de tres años.

El mal control glucémico de nuestra paciente puede deberse en gran parte por la mala adherencia al tratamiento, dado que en los periodos de gestación ha presentado un adecuado control con Hb A1c de 6.6%. Esto puede deberse a que la paciente realizaba un mejor tratamiento asociado a motivación personal.

Otra peculiaridad de nuestro caso es que la obesidad que presenta nuestra paciente se vio agravada por el tratamiento con Glitazonas. Este hecho se ve reflejado en diversos estudios ^[3].

Dado que la obesidad puede ser considerado como factor de riesgo independiente y viendo que la paciente durante los años de seguimiento ha presentado criterios de inclusión para cirugía metabólica (IMC > 35 kg/m² y DM), se le propuso dicha opción siendo esta rechazada por la paciente ^[4,5].

Como complicaciones relacionadas con la diabetes mellitus la paciente presentó una retinopatía diabética proliferativa que ha precisado fotocoagulación y cataratas en ambos ojos con intervención quirúrgica. Estas complicaciones se ven frecuentemente relacionadas en los diabéticos de larga evolución y con mal control glucémico como nuestro caso.

Presentamos el caso de una mujer con mal control metabólico y mal cumplimiento terapéutico. En este caso, sería recomendable incidir sobre el control ponderal más que sobre los niveles de glucemia, tratando a la obesidad como factor de riesgo independiente ^[6,7]. De esta forma los objetivos terapéuticos incluirían un tratamiento dirigido

a la pérdida de peso así como un tratamiento farmacológico que no favorezca las hipoglucemias ^[8,9]. Estos dos objetivos quedan cumplidos en el esquema terapéutico que nuestra paciente sigue actualmente con el aporte de insulina basal (Detemir) y Liraglutida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cerezo AM, Alramadam M, Lopez S, Hernandez MD, Cortés AB. An incidental diagnosis of diabetes mellitus maturity onset diabetes of the young 2. *Endocrinol Nutr* 2010; 57:283-4.
2. Naylor. R, Phipson. H, Who should have genetic testing for maturity-onset diabetes of the young? *Clinical Endocrinology* (2011) 75,422-426.
3. YK i-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004; 351:1106.
4. Nicola Scopinaro MD, et al. Long-term Control of type 2 Diabetes Mellitus and the other major components of the metabolic Syndrome After Biliopancreatic diversion in patients with BMI <35 kg/m². *Obesity surgery* 2007; 17, 185-92.
5. Fried. M et al. Metabolic surgery for the treatment of type 2 Diabetes in patients with BMI < 35kg/m² and integrative review of early studies. *Obes Surg* (2010) 20:776-90.
6. The action to control cardiovascular risk in diabetes study group. Effects of intensive glucose lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358 (24) :2545-59.
7. Domenic Reda PhD et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360 (2): 129-39.
8. Buse JB, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 Diabetes: a 26 week randomized, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009 (374): 39-47.
9. Artrup .A, et al. Effects of Liraglutide in the treatment of obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2009 (374): 1106-16.
10. Silvio E, et al. Management of Hiperglycemia in type 2 Diabetes: a patient-center approach. *Diabetes Care* April 19, 2012: 1-14.

VII Reunión Diabetes y Obesidad

NUEVOS ESCENARIOS DE ACTUACIÓN EN DIABETES Y OBESIDAD: VIH Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

D. Campillo Recio, B. Y. García Martín, N. Lois Martínez
Servicio de Medicina Interna. Hospital Severo Ochoa. Leganés (Madrid)

RESUMEN

El avance en el tratamiento de los pacientes VIH junto el aumento de la esperanza de vida de dichos pacientes ha puesto en evidencia nuevos escenarios de actuación y nuevas complicaciones, en relación en parte a los efectos secundarios del tratamiento antirretroviral, como la obesidad y la diabetes mellitus.

A continuación presentamos un caso de paciente obeso, VIH, con múltiples líneas de tratamiento en relación con mal cumplimiento y complicaciones posteriores que acabó desarrollando diabetes mellitus y obesidad secundaria a tratamiento antirretroviral.

INTRODUCCIÓN

Existe mucha controversia entre el riesgo cardiovascular intrínseco a la propia infección por VIH en relación con la activación inmune y senescencia de estos pacientes. Sin embargo no parece ser un factor de riesgo independiente para desarrollar DM. Lo que sí es evidente es el riesgo de desarrollar ciertas complicaciones, como la resistencia a la insulina y la diabetes mellitus, en relación con el aumento de esperanza de vida de dichos pacientes y el tratamiento antirretroviral. Esto asociado a la frecuencia de obesidad, en parte por la "mejoría" del estado nutricional secundaria al éxito terapéutico antirretroviral y en parte a la frecuencia de lipodistrofia con aumento del perímetro abdominal de dichos pacientes, pone a este colectivo en condiciones de riesgo cardiovascular nada despreciables suponiendo un reto para los profesionales dedicados al mundo del VIH.

Por tanto existe un claro aumento en la prevalencia de trastornos metabólicos (incluyendo la DM y obesidad) no sólo por el aumento de factores de riesgo tradicionales (edad avanzada, hipertensión, la obesidad), sino también por las comorbilidades frecuentes en este tipo de pacientes como la infección crónica por VHC (asociado con mayor resistencia a la insulina y con un aumento de los niveles de citoquinas inflamatorias) ^(1,7) y por la terapia antirretroviral (toxicidad mitocondrial, lipodistrofia y la resistencia a insulina asociada con algunos de ellos). Por tanto cada vez hay más datos a favor que relacionan el síndrome metabólico (compuesto por hiperglucemia secundaria a la resistencia a la insulina, hipertensión, obesidad y dislipemia) y la terapia antirretroviral en los pacientes VIH. Sin embargo la infección VIH per se no parece ser un factor de riesgo independiente para desarrollar VIH ⁽²⁾.

Si nos referimos únicamente al impacto de la terapia antirretroviral en el desarrollo de DM parece cada vez más evidente su relación, sobre todo con inhibidores de la proteasa ^(3,4).

En un estudio publicado en el año 2009 ⁽¹⁾, en el que se incluyeron 1046 VIH en los que se inició tratamiento con IP, los principales factores de riesgo no relacionados con el tratamiento asociados al desarrollo de DM fueron: edad avanzada, índice de masa corporal, perímetro abdominal, lipodistrofia y la tensión arterial. En este mismo estudio la incidencia de DM (todos los pacientes tratados con IP) fue de 14.4/1000 pacientes año de seguimiento, mucho mayor que en otras series tanto de pacientes infectados como no infectados que se sitúa en torno a 4-6/1000 ⁽⁵⁾. En otro estudio multicéntrico (Multicenter AIDS Cohort Study) la prevalencia de DM en pacientes no tratados era de un 5% en no infectados y un 7% en infectados, frente a un 14% en pacientes en tratamiento ⁽⁶⁾. Indinavir es, de entre los fármacos inhibidores de la proteasa, el que parece estar más relacionado con DM y obesidad ⁽¹⁾.

En cuanto a las opciones terapéuticas resulta fundamental individualizar y valorar todas las alternativas en este tipo de pacientes debido a su difícil manejo que van desde la modificación del tratamiento antirretroviral hasta en casos de difícil control virológico el tratamiento con insulino terapia.

CASO CLÍNICO

Varón de 28 años sin antecedentes personales de interés diagnosticado de HIV en 1996 y Sarcoma de Kaposi cutáneo. Desde entonces ha recibido múltiples líneas de tratamiento antirretroviral (tabla 1) principalmente por fracaso virológico en relación con múltiples resistencias secundarias al mal cumplimiento terapéutico.

Tabla

| | |
|------|--|
| 1996 | Zidovudina, didanosina |
| 1997 | Se añade tratamiento con saquinavir |
| | Se sustituye tratamiento por D4T, 3TC, indinavir |
| | Nelfinavir, saquinavir, nevirapina, estavudina |
| 2000 | Se sustituye Nelfinavir por abacavir |
| 2003 | Nuevo esquema de tratamiento: Lopinavir/ritonavir , saquinavir, estavudina, tenofovir, enfuvirtide |
| 2007 | Nuevo fracaso virológico: Raltegravir, darunavir/ritonavir, etravirina , tenofovir, emtricitabina |
| 2008 | Se añade tratamiento con Maraviroc |

Por tanto se trata de un paciente VIH positivo con múltiples líneas de tratamiento antirretroviral debido en parte a la mala adherencia al mismo. Desde el año 2008 se ha mantenido con una adherencia superior al 90% manteniendo carga viral negativa. Sin embargo a partir del año 2008 comenzó a desarrollar múltiples complicaciones. Por un lado ha desarrollado importante lipodistrofia con aumento del perímetro abdominal que asociado con la “mejoría” del estado nutricional se traduce en una obesidad con un IMC 32 Kg/m² (previo 18 Kg/m²) con un perímetro abdominal de 110 cm. Por otro lado se comenzó a objetivar desde el año 2008 un aumento de las glucemias en ayunas siendo finalmente diagnosticado de diabetes mellitus sin datos de afectación orgánica en el momento actual. Llegados a este punto y ante la dificultad de manejo por las múltiples líneas de tratamiento antirretroviral, en el caso de nuestro paciente se decidió iniciar medidas dietéticas, ejercicio y tratamiento con insulina para el control glucémico ya que no era viable ninguna alternativa terapéutica desde el punto de vista antirretroviral por la gran cantidad de resistencias desarrolladas y el difícil control virológico previo.

Actualmente el paciente se mantiene estable, con buena adherencia al tratamiento, manteniendo HBA1c en torno a 9,3 % y con un IMC de 24,8 Kg/m².

CONCLUSIONES

El éxito de la terapia antirretroviral y el aumento de la esperanza de vida de dichos pacientes han puesto en evidencia nuevos escenarios de actuación en parte debidos a la exposición prolongada a estos fármacos y sus efectos secundarios en relación con la toxicidad mitocondrial y a la resistencia a insulina. Entre estas complicaciones se encuentran la obesidad y la lipodistrofia así como la diabetes mellitus. En ocasiones el manejo pasa por la modificación del tratamiento antirretroviral en pacientes seleccionados debido al amplio arsenal terapéutico. Sin embargo en pacientes complejos de difícil control virológico es necesario junto con la modificación dietética añadir insulino terapia. Por tanto la evolución y el avance terapéutico en este tipo de pacientes ha supuesto que los factores de riesgo cardiovascular sea uno de los principales objetivos y una de las principales causas de morbimortalidad en este colectivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Jacqueline Capeau et al. the ANRS CO8 APROCO-COPILOTE Cohort Study Group. Ten-year diabetes incidence in 1046 HIV-infected patients started on a combination antiretroviral treatment. AIDS 2012, 26:303-314.*
2. *Adeel A. Butt, MD, MS,1,2 Kathleen McGinnis, MS,2 Maria C. Rodriguez-Barradas, MD,3 Stephen Crystal, PhD,4 Michael Simberkoff, MD,5 Matthew Bidwell Goetz, MD,6 David Leaf, MD,6 Amy C. Justice, MD, PhD,7 and For the Veterans Aging Cohort Study. HIV Infection and the Risk of Diabetes Mellitus. AIDS. 2009 June 19; 23(10): 1227–1234.*
3. *Aboud M, Elgalib A, Kulasegaram R, Peter B. Insulin resistance and HIV infection: a review. Int J Clin Pract. 2007 Mar;61(3):463-72.*
4. *Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. N Engl J Med. 2005 Jan 6; 352(1):48-62.*
5. *McCutchan JA, Marquie-Beck JA, Fitzsimons CA, Letendre SL, Ellis RJ, Heaton RK, Wolfson T, Rosario D, Alexander TJ, Marra C, Ances BM, Grant I; CHARTER Group. Role of obesity, metabolic variables, and diabetes in HIV-associated neurocognitive disorder. Neurology. 2012 Feb 14;78(7):485-92.*

VII Reunión Diabetes y Obesidad

6. *McCutchan JA, Marquie-Beck JA, Fitzsimons CA, Letendre SL, Ellis RJ, Heaton RK, Wolfson T, Rosario D, Alexander TJ, Marra C, Ances BM, Grant I; CHARTER Group.*
7. *McCutchan JA, Marquie-Beck JA, Fitzsimons CA, Letendre SL, Ellis RJ, Heaton RK, Wolfson T, Rosario D, Alexander TJ, Marra C, Ances BM, Grant I; CHARTER Group.*
8. *Milbourne AM, Justice AC, Rabeneck L, Rodriguez-Barradas M, Weissman S; VACS 3 Project Team. General medical and psychiatric comorbidity among HIV-infected veterans in the post-HAART era. J Clin Epidemiol. 2001 Dec;54 Suppl 1:S22-8.*

PACIENTE CON OBESIDAD Y DIABETES TIPO 2 EN TRATAMIENTO CON BALÓN INTRAGÁSTRICO

I. M. Gómez Vasco, P. Gómez Vasco, M. Chacón Serrato

RESUMEN

Mujer de 40 años de edad con obesidad grado II, diabetes mellitus 2 (DM2), hipertensión y dislipemia.

Diagnosticada de DM2 hace 2 años (HbA1c:12%, glucemia basal mayor de 250 mg/dl) presentaba IMC: 39,06 y mal control desde su inicio. Ha seguido diferentes estrategias terapéuticas sin éxito.

Inició tratamiento con dieta y metformina (2550 mg al día) presentando HbA1c:11,5%; después continuó con dieta, metformina y glicazida (2550 mg y 30 mg diarios) consiguiendo HbA1c:10,8% e IMC: 38,28.

No se inicia insulina, ni otras terapias, porque se considera de acuerdo con la paciente, que la mejor estrategia es la pérdida de peso. En marzo de 2012, se procede a la implantación de dispositivo de balón intragástrico.

Julio de 2012 continúa con el mismo tratamiento presentando IMC: 34,37 (Obesidad grado II) y HbA1c:8,7%. (Suspendemos glicazida, por episodios de hipoglucemia nocturnos).

Revisión actual noviembre 2012 IMC: 32,42 (Obesidad grado I) HbA1c: 7,9% decidimos mantener dieta y metformina a dosis de 1700 mg diarios.

INTRODUCCIÓN

La obesidad se ha convertido actualmente en una epidemia en los países desarrollados. Tener sobrepeso o ser obeso es uno de los más importantes riesgos para desarrollar diabetes mellitus de tipo 2 (más del 80% de personas con DM2 tienen sobrepeso u obesidad).

La obesidad está claramente relacionada con el desarrollo de la intolerancia a los hidratos de carbono, la insulinoresistencia y finalmente la diabetes. Se calcula que, una de cada diez personas que padecen intolerancia a la glucosa, desarrollará diabetes de tipo 2 y se estima que en treinta años, la tasa de personas diabéticas a nivel mundial podrá crecer más de un 100%.

La diabetes produce a su vez complicaciones muy graves. Uno de cada tres diabéticos desarrollarán insuficiencia renal y más del 70% morirán a causa de una enfermedad cardiovascular. Es la principal causa de ceguera y amputación de extremidades en la actualidad. Está patología alarga la estancia hospitalaria y actualmente se cree que está asociada con aumento del riesgo de cáncer o empeoramiento de la artritis.

La práctica común para el tratamiento de la diabetes tipo 2 en personas con obesidad, es el uso de metformina por su efecto de neutralidad o de favorecer la pérdida de peso. Otros antidiabéticos orales como las sulfonilureas, las glinidas y las tiazolidindionas, inducen ganancia ponderal en los pacientes con diabetes.

En la actualidad tenemos dos recientes terapias basadas en las incretinas, los inhibidores de la enzima DPP-4 que son neutrales en relación con la ganancia ponderal, y los agonistas del receptor del GLP-1 que inducen una reducción de peso corporal.

Particularmente la insulina también produce ganancia ponderal, y es necesario tener esto en cuenta cuando vamos a tratar a un diabético tipo 2 con mal control y obesidad.

La cirugía bariátrica o el balón intragástrico han demostrado ser de gran utilidad para el control de la diabetes y el resto del síndrome metabólico. Un 80% de estos pacientes consiguen mejorar el peso y de forma paralela la mayoría de ellos pueden reducir el tratamiento y en algunos casos se ha conseguido suspender los fármacos.

CASO CLÍNICO

Mujer de 40 años de edad con los siguientes antecedentes personales: hipertensión, dislipemia, obesidad grado II y diabetes. No tiene alergias a ninguna medicación. No fuma ni bebe alcohol. No tiene hijos.

Antecedentes familiares: padre con diabetes de tipo II que desarrolló nefropatía diabética y obesidad grado II.

En Noviembre de 2010 fue diagnosticada de diabetes de forma rutinaria en una revisión en su centro de salud. En ese momento la paciente no seguía ningún tipo de dieta, ni realizaba ejercicio con regularidad. Presentaba glucemia plasmática basal siempre mayor de 200 mg/dl en ayunas y mayor de 200 mg/dl dos horas tras las comidas principales. Datos clínicos: HbA1c:12%, peso: 100kg, altura: 160 cm, IMC: 39,06 (Obesidad Grado II). Función renal normal, screening de afectación ocular sin daños, sin signos de neuropatía diabética, ni lesiones en MMII.

VII Reunión Diabetes y Obesidad

Se inició tratamiento con dieta, metformina 2250 mg/día, ramipril 5 mg/día y sinvastatina 20 mg/día.

1. Primera revisión a los 6 meses Mayo 2011

Datos clínicos: Glucemia basal mayor de 150 mg/dl, glucemia postprandial mayor de 200 mg/dl, HbA1c: 11,5%, peso: 98kg, IMC: 38,2. Se introduce glicazida al tratamiento. Tensión arterial alrededor de 150/90 mm hg, continúa normalidad de la función renal (no microalbuminuria), no neuropatía ni afectación ocular.

2. Segunda revisión 6 meses después Noviembre 2011

Datos clínicos: HbA1c: 10,9% peso e IMC sin cambios.

Se discute con la paciente la situación; se ha experimentado una ligera mejoría en este tiempo, pero no ha sido suficiente, la HbA1c elevada muestra que la glucemia no está bajo control.

Se valora la necesidad de iniciar insulina basal (glargina) en una dosis diaria, considerando que así podríamos conseguir mejor control de su DM pero que podría aumentar de peso. La paciente no quiere iniciar insulina, es además muy consciente de su limitación a causa de la obesidad por lo que decide optar por la implantación del balón intragástrico para valorar su efecto en la pérdida de peso y en el control de la enfermedad.

Decidimos esperar 5 meses con el mismo tratamiento y valorar el resultado.

Se implanta dispositivo de balón intragástrico (DBI) mediante endoscopia en Marzo de 2012

3. Primera revisión tras implantación de DBI Julio de 2012

Datos clínicos: HbA1c:8,7%, Peso: 88kg, e IMC: 34,37. Continuamos mismo tratamiento. Decidimos suspender glicazida ya que la paciente ha comenzado a presentar episodios de hipoglucemia, y debido a la situación actual podría mantenerse con monoterapia.

4. Segunda revisión tras DBI Noviembre 2012

Datos clínicos: HbA1c:7,9%, peso: 83 kg, e IMC: 32,42 Obesidad de grado I. Se retira ramipril por episodios de hipotensión y se reduce dosis de metformina a 1700 mg al día. Valoraremos evolución en tres meses.

Tabla

| | Diagnostico Nov/2010 | 1ª revisión Mayo 2011 | 2ª revisión Noviembre 2011 | 1º revisión tras BIG Julio 2012 | 2ª revisión tras BIG Nov. 2012 |
|-------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| PESO | 100 | 98 | 98 | 88 | 83 |
| IMC | 39,06 | 38,28 | 38,28 | 34,37 | 32,42 |
| TA | 150/90 | 150/90 | 150/90 | 130/80 | 110/70 |
| HbA1C | 12% | 11,5% | 10,9% | 8,7% | 7,9% |
| TRATAMIENTO | Dieta + metformina | Igual+ Glicazida | Igual | No glicazida hipoglucemia | Se reduce metformina |

CONCLUSIONES

Como podemos comprobar en el caso clínico presentado, la estrategia terapéutica dirigida al control de la obesidad ha sido la piedra angular en el control metabólico en nuestra paciente, quien ahora puede controlar su diabetes con monoterapia y que actualmente no necesita fármacos para el control de la TA.

Esta situación es compleja, pero como podemos ver el exceso de tejido adiposo, sobre todo central y visceral, es el nexo de unión entre sobrepeso, insulinoresistencia y diabetes, así como otras disfunciones metabólicas, vasculares e inflamatorias presentes en estos pacientes.

Debemos poner un mayor esfuerzo en considerar la obesidad como una enfermedad, y como tal, debemos dirigir nuestra estrategia terapéutica a combatirla e implantar programas de educación social.

La obesidad es amplia en su manejo ya que tiene implicaciones en la esfera psicológica y social del paciente por lo que es necesario un grupo heterogéneo de profesionales (médicos, enfermeros, psicólogos, profesionales del deporte y dietistas) para su abordaje.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR; 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 Jun;35(6):1364-79.*
2. *Sluik D, Boeing H, Montonen J, et al. Associations between general and abdominal adiposity and mortality in individuals with diabetes mellitus. AmJ Epidemiol 2011;174:22-34.*
3. *Unick JL, Beavers D, Jakicic JM, et al.; Look AHEAD Research Group. Effectiveness of lifestyle interventions for individuals with severe obesity and type 2 diabetes: results from the Look AHEAD trial. Diabetes Care 2011;34:2152-2157.*
4. *Krentz AJ, Bailey CJ. Oral antidiabetic agents: current role in type 2 diabetes mellitus. Drugs 2005;65:385-411.*
5. *Buchwald H, Estok R, Fahrenbach K, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and metaanalysis. Am J Med 2009;122:248-256.*
6. *Hermansen K, Davies M, Derezinski T, Martinez Ravn G, Clauson P, Home P. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. Diabetes Care 2006;29:1269-1274*

VII Reunión Diabetes y Obesidad

PAUTA BASAL- ANÁLOGO DE GLP-1: UNA ALTERNATIVA LÓGICA QUE SIMPLIFICA EL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON OBESIDAD

I. Márquez Gómez, V. Gómez Carrillo, S. Jansen Chaparro

Servicio de Medicina Interna. Complejo Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

INTRODUCCIÓN

La actual pandemia de diabetes representa una amenaza para la sostenibilidad de los sistemas sanitarios públicos de los países desarrollados. La metformina constituye la base del tratamiento de la diabetes tipo 2. Su uso combinado con insulina y con la mayoría de los antidiabéticos orales (sulfonilureas, glinidas o glitazonas), se asocia con una ganancia variable de peso (1). La ganancia de peso incrementa la resistencia insulínica y empeora el perfil de riesgo vascular del paciente diabético. Los análogos del GLP-1 inducen una pérdida significativa de peso en los pacientes diabéticos, especialmente en aquellos con mayor índice de masa corporal (IMC), por lo que son una opción a considerar tanto en asociación con antidiabéticos orales como con insulina. Con la introducción de los análogos de GLP-1 en la práctica clínica en 2005, la cuestión sobre el uso combinado de estos agentes con insulina ha ido ganando atención debido a los beneficios potenciales de su empleo en pacientes que precisan insulina en su tratamiento. Aunque se han publicado numerosos trabajos sobre el uso combinado de análogos de GLP-1 e insulina, existen pocos trabajos aleatorizados y controlados.

Presentamos el caso de un paciente con obesidad significativa y alto riesgo cardiovascular en el que la terapia basal- análogo GLP-1 permitió simplificar y reducir significativamente la terapia insulínica.

CASO CLÍNICO

Nos derivan a consulta de Riesgo Vascular a un varón de 63 años con antecedentes personales de diabetes mellitus tipo 2 diagnosticada en 1996 en seguimiento por su médico de Atención Primaria, con mal control metabólico, Hipertensión Arterial diagnosticada en 2001 sin afectación de órgano diana. Dislipemia. Obesidad. Exfumador de 15 paquetes/año desde el año 2001. Cardiopatía isquémica tipo angor de esfuerzo, con coronariografía en el año 2005 que mostró una lesión del 90% del tercio medio de arteria descendente anterior con hipoquinesia apical y fracción de eyección conservada, colocándose stent en descendente anterior. En 2009 se le repitió una nueva coronariografía que no mostró cambios significativos respecto a la anterior.

Intervenciones quirúrgicas: Resección transuretral por Hipertrofia benigna de próstata en el año 2010.

Tratamiento actual: Ácido acetilsalicílico 100 mg un comprimido en el almuerzo, Clopidogrel 75 mg un comprimido en desayuno, Telmisartan 80 mg un comprimido en desayuno, Bisoprolol 5 mg un comprimido en desayuno, Nitroglicerina 10 mg parche transdérmico al día, Metformina 850 mg un comprimido en desayuno y cena, Ezetimiba 10 mg un comprimido en cena, Atorvastatina 20 mg un comprimido en cena.

Historia diabetológica: En el año 2005, a los 9 años del diagnóstico de la diabetes, inicia pauta de insulina basal por mal control metabólico con HbA1C 9,8%.

En los últimos 7 años, presenta necesidades crecientes de insulina hasta el momento actual, en el que se encuentra con Novomix 30 60 UI en desayuno y cena y Novorapid 20 UI en almuerzo, persistiendo el mal control metabólico con HbA1C por encima del 9%. Además, refiere incremento de peso de unos 12 kilos en los últimos 2 años, asociando además de hipoglucemias significativas de predominio nocturno e interprandial, motivo por el que nos es remitido a consultas para valoración.

En la exploración física destacaba unas cifras de presión arterial de 125/70 mm Hg, peso 120 Kg, talla 191 cm, IMC 32,7 kg/m². Perímetro de cintura 125 cm, resto anodino.

En analítica de sangre: Hemograma sin hallazgos significativos, HbA1C 9,2%, Glucemia 202 mgr/dL, Péptido C 0,75, GAD negativos, Insulina 7,48 U/ml, Colesterol total 228 mg/dL, LDL colesterol 142 mg/dL, HDL co 56 mg/dL, Triglicéridos 154 mg/dL, GOT 45, GPT 42, GGT 34, FA 64, Creatinina 1,21 mg/dL, ácido úrico 6,6, Na 139 mEq/l, K 5,1 mEq/l. Microalbuminuria negativa.

Le solicitamos un perfil glucémico con 7 autocontroles de glucemia capilar:

Antes del desayuno: 253 mg/dL. Después del desayuno (2 horas): 216 mg/dL. Antes del almuerzo: 213 mg/dL. Después del almuerzo (2 horas): 329 mg/dL. Antes de la cena: 216 mg/dL. Después de la cena (2 horas): 157 mg/dL. A las 24 horas: 135 mg/dL.

A la vista de estos resultados, decidimos iniciar tratamiento con modificación de los estilos de vida y terapia basal más análogo de GLP-1. Pautamos Levemir 60 ui sc al acostarse asociando Liraglutida a dosis crecientes progresivas 0,6 UI, 1,2 UI y 1,8 UI, además de insistir de manera enérgica en la modificación de los estilos de vida, suministrando dieta de 1500 Kcal e indicando una hora de ejercicio aeróbico diario.

A ello asociamos Novorapid de rescate según la siguiente pauta: 150-200 mg/dL de glucemia: 4 ui sc; 200-250 mg/dL de glucemia: 6 ui sc; 250-300 mg/dL de glucemia: 8 ui sc; si más de 300 mg/dL de glucemia: 10 ui sc.

A los tres meses el paciente pesaba 115 Kg, su perímetro cintura era 120,5 cm, y la HbA1C 7,5 %. Refería buena tolerancia digestiva sin presentar hipoglucemias ni precisar la pauta correctora de insulina rápida para posprandiales.

En nuestro caso, la terapia basal + Análogos de GLP-1 permitió reducir dosis insulínica de más del 50% con una pérdida de peso significativa en tres meses y sin hipoglucemias, indeseables en pacientes de elevado riesgo vascular con cardiopatía isquémica.

DISCUSIÓN

El empleo combinado de análogos de GLP-1 e insulina es un tratamiento atractivo para los clínicos como lo demuestra el hecho de que un estudio reciente (UK Association of British Clinical Diabetologists (ABCD) en el que se analiza el uso combinado de exenatide e insulina, un tercio de los pacientes estaba utilizando la combinación fuera de indicación. Las revisiones recientes de las licencias permiten el uso de liraglutide e insulina basal en Estados Unidos y de la insulina detemir añadida a liraglutide en Europa, así como el uso de exenatide añadido a insulina basal en ambos.

La acción fundamental de los análogos del GLP-1 se basa en el efecto incretina por el cual, la administración oral de glucosa estimula la secreción de insulina en mayor medida que la administración intravenosa de la misma. Se estima que hasta el 70% de la secreción de insulina en pacientes sanos es debida a este efecto. La secreción de insulina asociada con el efecto incretina está potenciada por dos hormonas intestinales, el glucagon-like peptide-1 (GLP-1) y el péptido insulínico glucosa-dependiente (GIP), que pasan a la circulación en respuesta a la absorción de glucosa y otros nutrientes y aumentan de forma marcada la secreción de insulina inducida por glucosa. Las incretinas son hormonas sintetizadas en células de la mucosa gastrointestinal, produciendo una liberación posprandial de insulina glucosa-dependiente, consiguiendo un mejor control de la hiperglucemia posprandial y disminuyendo las necesidades de terapia de insulínica empleadas para dicho efecto. Se conocen dos tipos de incretinas: GIP (péptido insulínico glucosa-dependiente) y GLP-1 (Péptido glucagon-like tipo I). Exenatida y Liraglutida son análogos de GLP-1, que estimulan la liberación de insulina y suprimen la secreción inapropiada de glucagón. Además, enlentecen el vaciamiento gástrico y conllevan una reducción de la ingesta de comida y pérdida ponderal. Su uso produce una significativa reducción de la hemoglobina glicosilada con escasas tasas de hipoglucemias. Los principales efectos adversos son gastrointestinales, siendo la sensación nauseosa el más frecuente. Están indicados como terapia coadyuvante en pacientes diabéticos tipo 2 con mal control glucémico en tratamiento con metformina, sulfonilurea, glitazonas o una combinación de éstos. (2, 3, 4, 5).

Existen estudios comparativos entre ambos análogos de GLP-1. LEAD-6 fue un estudio a 26 semanas randomizado para comparar la eficacia y seguridad de exenatide y liraglutide en diabéticos tipo 2 mal controlados con metformina, SFU o ambos, concluyendo la superioridad en el descenso de A1C de liraglutide respecto a exenatide a excepción de las glucemias posprandiales del desayuno y la cena, con menores tasas de hipoglucemias con liraglutide. Ambos fármacos disminuyeron el peso de forma similar y mejoraron los lípidos y la TA, con mayores descensos de los ácidos grasos libres y los TG con liraglutide. (6)

Los primeros ensayos con exenatide y liraglutide no incluyeron estudios para establecer la seguridad y eficacia de su combinación con insulina por la creencia inicial de que ambos tratamientos deberían usarse en diferentes estadios de progresión de la enfermedad el requerimiento de función residual de la célula β para un efecto sobre la secreción de insulina (efecto incretina). La evidencia de que la DM tipo 2 que requiere insulina puede estar asociada con una alta proporción de no respondedores a los análogos de GLP-1 debido a déficit avanzado de la célula β no ha sido nunca establecida. Además, los análogos de GLP-1 actúan contrarrestando la hiperglucemia a través de otros mecanismos independientes de la célula β , incluyendo la supresión de la secreción endógena de glucagón, y la reducción de la motilidad gástrica. Estas acciones pueden proporcionar un efecto beneficioso adicional en pacientes ya tratados con insulina. Además, la combinación de insulina con agentes que pueden mejorar la eficacia y a la vez reducir el riesgo de efectos adversos frecuentes puede potencialmente cambiar el balance riesgo/beneficio de la terapia con insulina en DM tipo 2. (7,8)

VII Reunión Diabetes y Obesidad

Los beneficios del uso combinado de insulina y análogos del GLP-1 son el sinergismo para disminuir HbA1C (el efecto de descanso de la insulina basal sobre la célula β y la reversión de la glucotoxicidad permitiendo recuperar la respuesta prandial de la insulina endógena y el análogo de GLP-1 maximiza esta respuesta), el análogo de GLP-1 actúa sobre la función de la célula α y puede mejorar aún más la glucemia posprandial (por reducir la liberación hepática de glucosa al disminuir los niveles inapropiadamente elevados de glucagón) incluso si la función de la célula β está severamente comprometida, el análogo de GLP-1 no altera la respuesta de la célula α a la hipoglucemia y por tanto disminuye el riesgo de hipoglucemia comparado con el régimen de insulina basal-bolo y, por último, el análogo de GLP-1 para control de la hiperglucemia posprandial no requiere contaje de carbohidratos o monitorización frecuente de glucemia, a diferencia de lo que se precisa en basal-bolo. La insulina tiende a aumentar el peso mientras que el análogo de GLP-1 lo disminuye, con lo que se minimiza la ganancia de peso. A tener en consideración que el análogo de GLP-1 complementa las acciones de la metformina, y como ésta se mantiene al comenzar la insulina, se mantienen los beneficios y se evitan cambios de pautas de tratamiento. La metformina puede aumentar tanto la secreción de GLP-1 como la expresión de receptores de GLP-1, sugiriendo un potencial efecto sinérgico entre la terapia basada en incretinas y la metformina sobre la función de la célula β .

Es por esto que existen ciertos argumentos teóricos que apoyan el uso inicial de análogo de GLP-1 y la adición posterior de la insulina; la introducción precoz del análogo de GLP-1 permite una mayor explotación de la reserva funcional de la célula β y una mayor eficacia que con el uso demorado del mismo, demorar o evitar la necesidad de insulina, evita la necesidad de ajustar a la baja las dosis de insulina, contrarresta la ganancia de peso del efecto insulínico. No obstante, debe enfatizarse que pacientes mal controlados con dosis elevadas de insulina basal y aquellos preocupados por su peso pueden beneficiarse de la adición del análogo de GLP-1. (9-10)

CONCLUSIONES

La terapia con análogo de GLP-1 más insulina basal tiene un fundamento lógico y puede proporcionar una mejor eficacia y tolerabilidad en el tratamiento de la diabetes tipo 2. Dado que los análogos de GLP-1 tienen un efecto positivo sobre el peso y con frecuencia permiten reducir la dosis total diaria de insulina, la combinación de estos agentes puede ser una medida coste-efectiva para mejorar los objetivos de tratamiento en diabéticos tipo 2 y minimizar los efectos adversos asociados a la terapia insulínica (aumento del riesgo de hipoglucemia, ganancia de peso). La mejoría de la función de la célula B por vías mediadas por los receptores de GLP-1 podría también atenuar algunas de las anomalías fisiopatológicas centrales de la enfermedad, enlentecer la progresión y retrasar la necesidad de regímenes insulínicos más intensivos. (11).

Las evidencias actuales apoyen el uso de exenatide/12h y liraglutide/24h en combinación con insulina basal y metformina en sujetos con diabetes tipo 2 que no alcanzan objetivos. Esta combinación puede ser especialmente útil en sujetos con riesgo aumentado de hipoglucemia con las terapias estándar (es decir los que precisan aumentar las dosis de insulina basas o prandial) y en aquellos con sobrepeso u obesidad.

La insulina basal combinada con un análogo de GLP-1 puede proporcionar mejorías del control glucémico con el beneficio de un mejor manejo del peso, ausencia de hipoglucemias y mayor satisfacción con el tratamiento. Aunque la adición del análogo de GLP-1 puede aumentar la incidencia de efectos gastrointestinales, éstos suelen ser transitorios en la mayoría de los casos. (12,13)

BIBLIOGRAFÍA

1. Phing OJ et al. Effect of Noninsulin Antidiabetic Drugs Added to Metformin Therapy on Glycemic Control, Weight Gain, and Hypoglycemia in Type 2 Diabetes. *JAMA* 2010; 303: 1. 410-8.
2. Robles GI, Singh-Franco D. A review of exenatide as adjunctive therapy in patients with type 2 diabetes. *Drug Des Devel Ther.* 2009 Sep 21; 3:219-40.
3. Gallwitz, B. Benefit-Risk Assessment of Exenatide in the Therapy of Type 2 Diabetes Mellitus. *Drug Saf* 2010; 33(2): 88-100.
4. Bradley DP, Kulstad R, Schoeller DA. Exenatide and weight loss. *Nutrition.* 2010 Mar; 26 (3):243-9.
5. Kim W, Egan JM. The role of incretins in glucose homeostasis and diabetes treatment. *Pharmacol Rev.* 2008; 60:470-512.

6. *Hans Devries J 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 35:1446–1454, 2012.*
7. *A. H. Barnett. The role of GLP-1 mimetics and basal insulin analogues in type 2 diabetes mellitus: guidance from studies of liraglutide. Diabetes, Obesity and Metabolism 14: 304–314, 2012.*
8. *Ahluwalia R, Vora J. Emerging Role of Insulin with Incretin Therapies for Management of Type 2 Diabetes. Diabetes Ther (2011) 2(3):146-161.*
9. *K. Y. Thong, B. Jose, N. Sukumar, M. L. Cull, A. P. Mills¹, T. Sathyapalan et al. Safety, efficacy and tolerability of exenatide in combination with insulin in the Association of British Clinical Diabetologists nationwide exenatide audit. Diabetes, Obesity and Metabolism 13: 703–710, 2011.*
10. *Shyangdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2011;10:CD006423.*
11. *Tzefos M, Olin JL. Glucagon-like peptide-1 analog and insulin combination therapy in the management of adults with type 2 diabetes mellitus. Ann Pharmacother 2010; 44:1294-1300.*
12. *Viswanathan P, Chaudhuri A, Bhatia R, Al-Atrash F, Mohnty P, Dandona P. Exenatide therapy in obese patients with type 2 diabetes mellitus treated with insulin. Endocr Pract 2007 Sep; 13 (5): 444-50*
13. *Sheffield CA, Kane MP, Busch RS, Bakst G, Abelseth JM, Hamilton RA. Safety and efficacy of exenatide in combination with insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. Endocr Pract 2008 Apr; 14 (3): 285-92.*

VII Reunión Diabetes y Obesidad

PRESENCIA SIMULTÁNEA DE DIABETES TIPO 1 Y TIPO 2 CON OBESIDAD: HACIA EL CONCEPTO DE “DOBLE” DIABETES

M. Fernández Blest¹, J. C. Ferrer-García²

¹Servicio de Medicina Interna, ²Unidad de Endocrinología y Nutrición. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Valencia

RESUMEN

Introducción: La actual clasificación de la diabetes, define con características clínicas particulares tanto a la diabetes tipo 1 (DM 1) como a la diabetes tipo 2 (DM 2); sin embargo algunos estudios sugieren que estas diferencias no siempre están claras y que en ciertos casos procesos patogénicos comunes podrían interactuar simultáneamente. El término “doble” diabetes, recoge esta nueva definición de diabetes, en donde confluyen marcadores típicos de DM 1 y DM 2 de manera simultánea.

Caso clínico: Paciente varón de 26 años con características típicas iniciales que nos harían un diagnóstico inicial de DM 2, ya que a la obesidad se le sumaban antecedentes familiares. Sin embargo, la valoración inicial en urgencias, reveló una cetosis diabética de debut y durante su hospitalización fueron positivos marcadores de autoinmunidad contra las células beta pancreáticas. Durante el seguimiento del paciente, su control glicémico fue logrado con pequeñas dosis de insulina basal y antidiabéticos orales, logrando los objetivos terapéuticos en 8 meses y retirándose posteriormente el tratamiento con insulina.

Conclusiones: Este caso nos reafirma el concepto de “doble” diabetes, en donde un paciente con características clínicas de DM 2, presenta de forma simultánea, autoinmunidad contra las células de los islotes y tendencia a presentar cetosis ambas características de la DM 1. Sin embargo, es difícil reconocer si la “doble” diabetes, es una nueva forma en la clasificación de la diabetes o si es parte de la evolución natural de la enfermedad que se hace manifiesta por el incremento de factores como la obesidad en nuestra población. Se requieren de más estudios, con la finalidad de conocer la evolución, pronóstico y necesidades terapéuticas de estos pacientes.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es una enfermedad conocida por el hombre desde hace más de 2000 años y su conocimiento ha ido cambiando con el tiempo hasta la actualidad. Pero cuando conocemos mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad y disponemos de técnicas para el diagnóstico por laboratorio y estudios genéticos y moleculares, no podemos evitar que, en algunos casos, su definición, clasificación y diagnóstico siga representando un reto para la medicina moderna.

La actual clasificación de diabetes mellitus ⁽¹⁾ define a la diabetes tipo 1 (DM1) como la hiperglucemia que es consecuencia de la destrucción de células beta, lo que usualmente lleva a la deficiencia absoluta de insulina producida por un proceso autoinmune o idiopático. En la diabetes tipo 2 (DM 2), por el contrario, predomina inicialmente la resistencia a la insulina junto con una deficiencia relativa de ésta, y al progresar se va invirtiendo la tendencia incrementándose la insulinopenia que sigue coexistiendo con cierta resistencia a la insulina. Esto conlleva a que las manifestaciones clínicas sean con frecuencia particulares en cada uno de los casos. Sin embargo, algunos estudios han sugerido que las diferencias entre estas dos formas de diabetes no siempre están tan claras, y en muchos casos, procesos patogénicos comunes podrían interactuar simultáneamente ⁽²⁾.

Esto se apoya en el aumento en la incidencia de la cetoacidosis diabética en pacientes con DM 2, considerada clásicamente como una característica clínica que diferenciaba a los individuos con DM 1. La aparición de cetoacidosis diabética en pacientes con DM 2 se ha denominado DM 2 propensa a la cetosis ⁽³⁾, se caracteriza por presentarse en pacientes con fenotipo de DM 2 o con factores de riesgo para padecerla (como obesidad o fuerte historia familiar), y donde hay evidencia de una marcada resistencia a la insulina junto con una hiposecreción de insulina, pero sin la presencia de marcadores de autoinmunidad contra las células del islote.

Además de esta forma de diabetes propensa a la cetosis, también se ha identificado una nueva forma de diabetes, caracterizada por la presencia de hiperglucemia en niños y adultos jóvenes con una combinación de marcadores típicos de DM 1 y DM 2. El término “doble diabetes”, fue introducido por Libman y Becker ⁽⁶⁾, haciendo referencia a sujetos con una atípica forma de diabetes. Estos niños y adultos jóvenes muestran características clínicas de resistencia a la insulina (obesidad, acantosis nigricans, niveles altos de insulina y péptido C) y típicamente una historia familiar de DM 2⁽⁴⁾, pero presentan además positividad de los marcadores de autoinmunidad contra las

células beta. El manejo de la hiperglucemia en estos casos se inicia con dieta e hipoglucemiantes orales. A esta particular forma de diabetes se le ha denominado “doble” diabetes, y su prevalencia parece ir en aumento ⁽⁶⁾.

A continuación describimos un caso en donde el paciente presentó características clínicas evidentes de DM 2, pero que posteriormente los resultados analíticos mostraron evidencia de autoinmunidad típica de la DM 1.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 26 años de edad que acude a urgencias remitido desde atención primaria por presentar una glucemia en ayunas de 311 mg/dl. El paciente refería clínica de polidipsia y poliuria de 2 semanas de evolución a la que se acompaña pérdida de peso de hasta 8 kg en las últimas 4 semanas. Cuando fue atendido en urgencias refería además náusea y molestias abdominales inespecíficas. Dentro de los antecedentes médicos personales destacan una intervención por estenosis pilórica a los 2 años de edad, rasgo talasémico y obesidad mórbida. Como antecedentes familiares tenía abuelo paterno, padre y hermano con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con hipoglucemiantes orales. El paciente niega tratamiento farmacológico, uso de drogas ni tabaco y un consumo enólico ocasional (1 vez por semana).

La evaluación en urgencias reveló un paciente consciente y orientado, obeso con predominio de la grasa abdominal (talla 1,68 m, peso 127 kg, índice de masa corporal (IMC) 45 kg/m²), leve deshidratación de piel y mucosas. TA 130/82 mmHg, FC 82 lpm, Glicemia a su llegada 361 mg/dl. Auscultación cardiopulmonar sin hallazgos de interés. El resto de la exploración física normal. La analítica de urgencias reveló una Hb 12.6, VCM 64.5%, Leucocitos 6200, plaquetas 234000. Glucosa 361 mg/dl, Na corregido 136 meq/l, K 4.6 meq/l, perfil renal y hepático normal. El urinoanálisis mostró glucosuria +++, cetonuria +++, con un sedimento normal. La gasometría venosa destaca pH 7.35, HCO₃ 23.1, lactato 1.9, resto sin hallazgos. Radiografía de tórax fue normal y el paciente no presentó clínica infecciosa. El paciente fue ingresado con diagnóstico de debut de diabetes mellitus con cetosis sin acidosis.

Durante su estancia hospitalaria, el paciente consiguió un rápido control de los niveles de glucosa, con cifras menores de 180 mg/dl en menos de 72 horas utilizando 18 UI de insulina glargina una vez al día (0.14 U/kg/día), dieta hipocalórica dosis prandiales de insulina aspart que oscilaron entre 4 y 6 U previas a cada comida principal y metformina 500 mg/12 horas. El control analítico a los dos días del ingreso mostró Hb 12.4, VCM 65.9, leucocitos 5300, plaquetas 210000. Glucosa en ayunas 162 mg/dl, Na 137, K 4, creatinina 0.58, FG estimado de más de 90 ml/min, perfil hepático normal, HbA1c 11,4%, colesterol total 179 mg/dl, HDL 27, LDL 127, Triglicéridos 125. TSH 2.08. El estudio inmunitario para DM 1 mostró anticuerpos tirosinofosfatasa 193.18 U/mL (0-15), Anticuerpos glutamato decarboxilasa 6.78 U/mL (0-5), anticuerpos islotes pancreáticos negativo. Péptido C 1.2 ng/ml (0.8-4.2). El paciente fue dado de alta al tercer día de hospitalizado con indicaciones de dieta de 2000 kcal/día, Insulina glargina 18 UI una vez al día, sitagliptina 50 mg/12 horas y metformina 1000 mg/12 horas en combinación fija. Al alta fue remitido a consultas externas para su seguimiento.

Tres semanas después acudió a consulta presentando controles glucémicos preprandiales en torno a 100-120 mg/dl. Estaba asintomático y mantenía el mismo peso. Refería encontrarse mejor y negaba episodios de hipoglucemia. La analítica de control mostró una glucemia en ayunas de 126 mg/dl, por lo que se decidió disminuir la dosis de insulina glargina a 14 UI/ día y continuar con sitagliptina y metformina cada 12 horas. Se volvió a hacer hincapié en cambio de estilo de vida, incentivando el ejercicio aeróbico y la dieta de no más de 2000 kcal por día. Ocho meses después de su ingreso, el paciente permanecía asintomático, con controles de glicemia digital por debajo de 100 mg/dl. No tuvo necesidad de pincharse el análogo rápido de insulina y había presentado algún episodio de hipoglucemia leve de madrugada. En la analítica de control destacaba glucemia en ayunas 82 mg/dl, HbA1c 6%, resto sin hallazgos patológicos; por lo que se decide disminuir la dosis de insulina glargina a 10 UI por día y continuar con sitagliptina y metformina. El paciente se encuentra actualmente en seguimiento por las consultas externas de endocrinología, ha logrado un excelente control metabólico por lo que se le retiró el tratamiento con insulina basal y se decidió mantenerse con dieta, cambios en el estilo de vida e hipoglucemiantes orales.

CONCLUSIONES

Este caso describe como algunos pacientes jóvenes obesos con características clínicas de DM 2 muestran evidencia de autoinmunidad hacia las células de los islotes con autoanticuerpos contra las células beta y tendencia a presentar cetosis, ambos fenómenos típicos de la DM 1. Todo ello define y reafirma el concepto de “doble” diabetes ⁽⁷⁾.

VII Reunión Diabetes y Obesidad

Estas observaciones sugieren que procesos no inmunológicos puedan tener un rol importante en la cascada de eventos que llevan a la destrucción de las células beta, y a la inversa, procesos inmunológicos pueden acelerar el fallo de las células beta en la DM 2. También el incremento del índice de masa corporal (IMC) y la resistencia a la insulina que presentan algunos sujetos con riesgo de DM 1 podría acelerar el proceso de destrucción de células beta mediado por citoquinas relacionadas con la obesidad con propiedades inmunomoduladoras e inflamatorias⁽⁸⁾. La obesidad se caracteriza por la presencia de macrófagos y marcadores inflamatorios en el tejido adiposo, y podría ser no sólo un factor de riesgo importante para desarrollar DM 2 (ampliamente conocido), sino también DM 1 y una comorbilidad particularmente importante en el desarrollo de la “doble” diabetes.

Esta “doble” diabetes puede ser el resultado de un cambio en los factores ambientales, ya que uno de los más importantes es el exceso de peso que a su vez causa resistencia a la insulina. Por ello algunos sujetos que inicialmente serían clasificados como DM 1 cumplirían criterios de “doble” diabetes. El incremento en la incidencia de DM 1 en adultos jóvenes con sobrepeso y obesidad y el posterior desarrollo de resistencia a la insulina, fenómeno asociado a la DM 2, hace postular la hipótesis aceleradora, según la cual la resistencia a la insulina supone un incremento del estrés sobre una célula beta predispuesta al daño autoinmune, y por tanto una secreción inadecuada de insulina que finalizará con un estado de insulinopenia más precoz que el producido por la historia natural de la DM 2⁽⁷⁾.

En conclusión, tenemos todavía un reto en la investigación de la llamada “doble” diabetes en la práctica clínica, representada por el aumento de la incidencia de ambos tipos de diabetes y con un cambio en el fenotipo de los pacientes que la padecen. Es difícil, en estos momentos, reconocer si la “doble” diabetes es realmente una forma emergente de diabetes o si simplemente refleja el progresivo incremento de la obesidad en nuestra población. Deben realizarse más estudios, tanto descriptivos, donde se revisen las características de los pacientes en cada tipo de diabetes, como prospectivos, donde se pueda seguir a los pacientes con características de doble diabetes. La finalidad de estos estudios debe ser conocer la evolución, pronóstico y necesidades terapéuticas de los pacientes para prevenir la destrucción y posterior fallo de las células beta pero al mismo tiempo intervenir de forma precoz en los factores de riesgo más importantes para padecer DM 2 y crear conciencia en la población de la importancia de los cambios saludables en el estilo de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Asociación Americana de Diabetes (2011). *Diagnóstico y clasificación de la diabetes mellitus. Diabetes care* 34 (suplemento 1), S62-S63.
2. Kolb, H. and Mandrup-Poulsen, T. (2005) *An immune origin of type 2 diabetes? Diabetologia* 48, 1038–1050.
3. Jacob F de Wolff (2012) *Consider ketosis prone type 2 diabetes as cause of ketoacidosis in adult patients. BMJ* 2012; 344:e3540.
4. Kaufman, F.T. (2002) *Type 2 diabetes mellitus in children and youth: A new epidemic. J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 15 (Suppl. 2), 737–744.
5. Paolo Pozzilli, Raffaella Buzzetti (2006). *A new expression of diabetes: Double diabetes. TRENDS in Endocrinology and Metabolism, Vol.8 No.2.*
6. Libman IM, Becker DJ. *Coexistence of type 1 and type 2 diabetes mellitus: double diabetes? Pediatric Diabetes* 2003; 4: 110–113.
7. Pozzilli P., Guglielmi C., Caprio S., Buzzetti R. (2011). *Obesity, autoimmunity, and double diabetes in youth. Diabetes Care, vol.34, suplement.2, May 2011.*
8. Aldhahi, W. and Hamdy, O. (2003) *Adipokines, inflammation, and the endothelium in diabetes. Curr. Diab. Rep.* 3, 293–298.

PSORIASIS Y LIRAGLUTIDA: ¿NUEVA OPCIÓN TERAPÉUTICA?

V. Buonaiuto, I. Rivero Cabeo, A. Jiménez Recio, V. Vallejo Herrera
Servicio de Medicina Interna. Hospital Carlos Haya. Málaga

RESUMEN

La diabetes mellitas (DM) tipo 2 y la obesidad son más frecuentes en pacientes con psoriasis. Estos tres procesos se caracterizan por un estado inflamatorio de bajo grado.

Los análogos del GLP-1 son los únicos fármacos antidiabéticos que inducen una pérdida significativa de peso, por lo que su empleo resulta particularmente atractivo en pacientes con DM tipo 2 y obesidad.

Presentamos un caso de una paciente obesa con DM tipo 2 mal controlada (HbA1c 8.1%) con doble terapia (metformina y sulfonilurea) y psoriasis de larga evolución que, tras suspender el tratamiento con metotrexate, desarrolló un cuadro de eritrodermia psoriásica grave que precisó ingreso hospitalario. Tras asociar liraglutida al tratamiento antidiabético, se observó una rápida mejoría de las lesiones cutáneas.

Algunos estudios observacionales sugieren que los análogos del GLP-1 pueden mejorar la psoriasis ejerciendo una acción inmunomoduladora.

Son precisos estudios prospectivos aleatorizados para aclarar el potencial papel de los análogos del GLP-1 en el tratamiento de la psoriasis.

INTRODUCCIÓN

La psoriasis, caracterizada clínicamente por lesiones eritematodescamativas en placas, es una enfermedad inflamatoria mediada inmunológicamente, asociada con la expansión y activación de las células T helper (Th) 1, Th17 y Th22, aumento de los niveles de citoquinas localmente detectables en las lesiones de la piel y, con frecuencia, a nivel de la circulación sistémica [6]. Los pacientes con psoriasis presentan mayores tasas de enfermedades cardiovasculares, obesidad y de diabetes tipo 2, enfermedades todas ellas, caracterizadas por un estado inflamatorio crónico de bajo grado. Sin embargo, existe poca evidencia que apoye una base genética común o mecanicista de la causalidad compartida entre estos diversos trastornos. Epidemiológicamente la psoriasis y la obesidad están relacionadas entre sí. Algunos estudios observacionales sugieren que el tratamiento con liraglutide en pacientes con DM tipo 2 con psoriasis produce una mejoría de las lesiones cutáneas, probablemente mediado por un efecto inmunomodulador que ejerce sobre las células NKT i.

Presentamos un caso clínico de una paciente obesa con DM tipo 2 que ingresa por un brote de eritrodermia psoriásica, en la que la terapia con liraglutida proporcionó una mejoría rápida y significativa de sus lesiones cutáneas así como un adecuado control metabólico.

La obesidad y la DM tipo 2 están asociadas a un incremento de los marcadores de inflamación local y sistémica, y del mismo modo, en la psoriasis existe un estado inflamatorio crónico mediado inmunológicamente. La inflamación podría ser el nexo fisiopatológico común de estos procesos.

Liraglutida es un análogo sintético del péptido similar al glucagón de tipo 1 (GLP-1) de acción prolongada usado en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM 2) que ha demostrado en diversos estudios clínicos la reducción de la hemoglobina glicada (HbA1c), efectos beneficiosos en la pérdida de peso y bajo riesgo de hipoglucemias. Además se ha descrito últimamente que tiene acciones directas e indirectas sobre la función inmune. Estas observaciones junto con los informes de casos que vinculan las mejoras en la psoriasis con la terapia con los GLP-1, describen nuevas acciones antiinflamatorias, no clásicas y emergentes, en la terapia con incretinas.

La obesidad y la diabetes tipo 2 son más frecuentes en pacientes con psoriasis, y la obesidad a su vez aumenta el riesgo de desarrollar psoriasis. El tratamiento con liraglutida puede mejorar clínicamente la severidad de la psoriasis en pacientes obesos con DM 2.

CASO CLÍNICO

Mujer de 62 años. Sin alergias medicamentosas conocidas. Antecedentes personales: hipertensión arterial, displipemia, DM tipo 2, obesidad, depresión, psoriasis cutánea de 20 años de evolución y artritis psoriásica. En tratamiento con metotrexate 15-20 mg/semanal, interrumpido hace 2 meses. Tratamiento actual: Neotigason 25 mg, omeprazol 20 mg, metformina 850 mg/8 horas, glimepiride 1 comprimido/ 24, enalapril/hidroclorotiazida, paroxetina, clordiazepóxido 5 mg, naproxeno 500 mg. Sin hábitos tóxicos.

VII Reunión Diabetes y Obesidad

Acude al servicio de urgencias por presentar lesiones cutáneas que han ido aumentando progresivamente en número y tamaño desde hacía dos meses, en relación con la suspensión de metotrexate. Fue vista por su dermatólogo que prescribió neotigason y betametasona local sin mejoría. Las lesiones cutáneas comenzaron en miembros inferiores y superiores, extendiéndose a tronco y posteriormente a palmas y plantas. El cuadro se acompaña de hiporexia y pérdida de 14 kg en el último mes. Presentaba además sensación febril no termometrada y estreñimiento. No otros síntomas acompañantes.

En la exploración física se encuentra normotensa, afebril. FC: 100 latidos por minuto. Eupneica en reposo. Saturación basal 98%. Deshidratación de mucosas. Afectación del estado general. IMC: 31 kg/m². No presenta adenopatías cervicales ni ingurgitación yugular. Tonos cardiacos rítmicos y regulares sin soplos con murmullo vesicular conservado. Abdomen anodino. Lesiones eritematoescamosas generalizadas con placas coalescentes que no respeta palmas ni plantas sin clara afectación de mucosas (ver imágenes).

En la analítica de ingreso destaca: Anemia (Hb 10,7 g/dl) normocrómica normocítica, glucemia 116 mg/dl, creatinina 1,89 mg/dl (previa normal), potasio 5,69 mEq/L, ácido úrico 10,7 mg/dl, GGT 144 UI/L, FA 151 UI/L, albúmina 1,85 g/DL, proteínas totales 5,6 g/dl. HbA1c 8.2%. Radiografía de tórax sin hallazgos radiológicos significativos.

Con el diagnóstico de psoriasis vulgar eritrodérmica ingresa en nuestra planta de Medicina Interna. Durante su estancia en planta, la paciente recibió tratamiento tópico (acetato de hidrocortisona y sulfato de neomicina) y acitretina para la eritrodermia, sin conseguir mejoría clínica de las lesiones cutáneas. A las 72 horas de su ingreso se decide iniciar tratamiento con liraglutida a dosis de 0,6 mg al día con buena tolerancia, aumentando la dosis a los 3 días a 1,2 mg/día. A las 72 horas de iniciar el tratamiento con liraglutida, se observó mejoría clínica significativa de su afectación cutánea.

DISCUSIÓN

La gran mayoría de pacientes con diabetes tipo 2 presentan sobrepeso u obesidad, y una serie de comorbilidades asociadas como hipertensión arterial y dislipemia. Liraglutida es un análogo de GLP-1 que ejerce una acción hipoglucemiante esencialmente postprandial y que es capaz de mejorar el control glucémico y lograr una pérdida de peso, por lo que puede ser muy útil en pacientes con DM 2 y obesidad. El GLP-1 es una hormona incretina secretada con la ingesta que estimula la secreción de insulina de forma glucosa-dependiente, inhibe la liberación de glucagón y además preserva el deterioro de la célula β pancreática al protegerla de la lipo y glucotoxicidad. La vida media del GLP-1 endógeno es muy corta (1.5-2 minutos), debido a que sufre una rápida degradación por la enzima dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4). Liraglutida es un análogo de GLP-1 humano con una homología del 97.5%, modificado para aumentar su resistencia a la degradación por la DPP-4, con una semivida de 13 horas. Este fármaco tiene un efecto fundamentalmente postprandial y puede mejorar significativamente el control glucémico con un bajo riesgo de hipoglucemias al actuar de forma glucosa-dependiente. Tiene además otras acciones que lo convierten en un tratamiento muy atractivo para la DM 2 como son la potencial preservación de la célula β y sus efectos favorables sobre otros factores de riesgo vascular como la pérdida de peso y la disminución de la presión arterial y de otros biomarcadores de riesgo cardiovascular.^{1,2,3}

La psoriasis es una enfermedad inmunomediada, asociada con la obesidad y otros trastornos metabólicos como la DM y la dislipemia⁴. La obesidad incrementa el riesgo de desarrollar esta patología cutánea. La psoriasis tiende a ser más severa y más difícil de tratar en los pacientes obesos con un IMC mayor a 30 kg/m², como es el caso de nuestra paciente. Diversos estudios clínicos demuestran que la pérdida de peso puede mejorar las lesiones cutáneas debidas a psoriasis⁵.

En la patogénesis de la psoriasis están implicadas células del sistema inmune, en particular las células natural killer T (NKT) y un subtipo de éstas, las células natural killer T invariante (NKT i), involucradas en la secreción de citoquinas, actuando por tanto como mecanismo pro-inflamatorio^{4,5,6,7}. Se ha evidenciado que en pacientes con psoriasis, estas células se encuentran disminuidas en el torrente circulatorio y aumentadas en las placas de psoriasis^{4,6}. Diversos estudios han demostrado que las células NKTi expresan receptores para GLP-1, por lo que el tratamiento con un análogo del GLP-1 como es el caso de Liraglutida produce un incremento en el número de células NKT en la circulación así como una reducción en el número de células NKT i en las placas psoriásicas, mejorando de forma significativa las lesiones cutáneas. Con respecto a esto, hay hipótesis que apoyan que el tratamiento con Liraglutida reduce la severidad de la psoriasis debido a su efecto inmunomodulador, aunque también influye en esto la pérdida de peso y el buen control glucémico^{4,5,6}. En el caso de nuestra paciente, el tratamiento con liraglutida durante 6 semanas consiguió un buen control glucémico (disminución de la HbA1c de

8,1% a 7,3%), favoreció una pérdida de peso de 3 kg así como una mejoría de las lesiones cutáneas psoriásicas. Sin embargo, la rápida mejoría observada de las lesiones cutáneas en nuestra paciente, sugieren que el potencial efecto beneficioso de liraglutida en la psoriasis podría deberse a un efecto inmunomodulador directo.



Imagen tomada al ingreso

BIBLIOGRAFÍA

1. Neumiller J, Campbell R. Liraglutide: A Once- Daily Incretin Mimetic for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2009; 43: 1433-1444.
2. Wajcberg E, Amarah A. Liraglutide in the management of type 2 diabetes. *Drugs Design, Development and Therapy*. 2010; 4:279-290.
3. Barnett A.H. The role of GLP-1 mimetics and basal insulin analogues in type 2 diabetes mellitus: guidance from studies of liraglutide. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2012. 14: 304-314.
4. Hogan A.E et al. Glucagon – like peptide -1 (GLP-1) and the regulation of human invariant natural killer T cell: lessons from obesity, diabetes and psoriasis. *Diabetologia*. 2011. 54: 2745-2754.
5. Ahern T. et al. Glucagon- like peptide-1 analogue therapy for psoriasis patients with obesity and type 2 diabetes: a prospective cohort study. *JEADV*. 2012. 1-4
6. Drucker D.J, Rosen C.F. Glucagon – like peptide- 1 (GLP-1) receptor agonist, obesity and psoriasis: diabetes meets dermatology. *Diabetologia*. 2011. 54: 2741-2744.
7. Faurchou A, Knop FK, Thyssen JP, Zachariae C, Skov L, Vilsboll T. improvement in psoriasis after treatment with the glucagon- like peptide -1 receptor agonist liraglutide. *Acta Diabetol* 2011. Dec 13.
8. Besemer F, Verschoor A.J, Diamant M, Hoogma R. Vesiculopustular dermatosis: An uncommon side-effect of liraglutide? *Journal of Diabetes and Its Complications*. 2012. 26: 458-459.

VII Reunión Diabetes y Obesidad

TRATAMIENTO DE LA HIPERGLUCEMIA EN UN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE CUSHING

C. Martínez Huguet¹, B. Galve Valle¹, M. Mallén Díaz de Terán¹, L. Martínez Gonzalez¹, E. Calvo Beguería¹, P. De Diego²

¹Departamento de Medicina Interna, ²Departamento de Endocrinología. Hospital San Jorge. Huesca

RESUMEN

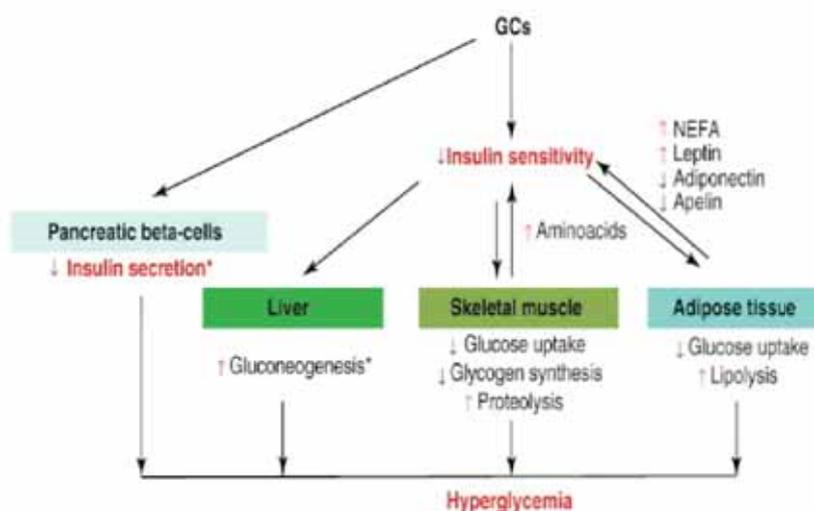
Muchas características clínicas de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 y síndrome de Cushing son comunes. El examen de hipercortisolismo podría realizarse en pacientes con diabetes tipo 2 con obesidad central, hipertensión o dislipidemia. Presentamos el caso de una paciente con antecedentes de hipertensión arterial, hiperlipidemia, lesiones nodulares en extremidades inferiores con contenido cálcico que refiere astenia y debilidad progresiva de unos quince años de evolución. Durante ese tiempo se habían producido también cambios físicos que le llevaron a una obesidad de tronco. Tras realizarse las pruebas complementarias la paciente fue diagnosticada de hipercortisolismo endógeno secundario a adenoma hipofisario productor de ACTH. Aunque la enfermedad de Cushing continúa siendo una enfermedad principalmente quirúrgica, con tasas de remisión de 70% a 95%. Sin embargo, sigue habiendo un número significativo de casos en que la cirugía transefenoidal únicamente no es suficiente para asegurar la remisión de larga duración. Es el caso de nuestra paciente que tras recibir cirugía transefenoidal, tomoterapia del resto tumoral y tratamiento médico con ketoconazol y bromocriptina (por intolerancia a la cabergolina) continúa presentando signos clínicos y analíticos de la enfermedad. Por ello, comenzó tratamiento con Pasireotide, análogo de la somatostatina, aprobado recientemente como el primer fármaco específico para el tratamiento de la enfermedad de Cushing en pacientes adultos. Podemos concluir que en pacientes diabéticos tipo 2, el reconocimiento y el tratamiento de esta condición subyacente pueden disminuir sustancialmente la cantidad de insulina necesaria y pueden incluso causar la desaparición total de la diabetes.

INTRODUCCIÓN

La mayoría de los pacientes que presentan la triada de hiperglucemia, obesidad y enfermedades cardiovasculares son identificados como probables diabéticos tipo 2 lo que conlleva el inicio del tratamiento hiperglucémico (1)

La diabetes mellitus es una complicación frecuente del síndrome de Cushing, causada por la exposición crónica endógena o exógena al exceso de glucocorticoides. Ocurre como consecuencia de una resistencia a la insulina. (2)

Figura 1. El exceso de glucocorticoides provoca la inhibición de la secreción de insulina por las células β pancreáticas y reduce la sensibilidad a la insulina en el hígado, músculo esquelético y tejido adiposo. *NEFA: ácidos grasos no estratificados



El síndrome de Cushing se caracteriza por varios síntomas clínicos como la obesidad central, estrías púrpuras, debilidad muscular proximal, acné, hirsutismo y alteraciones neuropsicológicas (2). El manejo de pacientes con síndrome de Cushing y diabetes mellitus incluye el tratamiento de la hiperglucemia y, cuando sea posible, la corrección del exceso de glucocorticoides (1).

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso clínico de una paciente de 52 años con antecedentes personales de: hipertensión arterial, hiperlipidemia, cardiopatía isquémica (SCASEST), lesiones nodulares en extremidades inferiores con contenido cálcico, calcificaciones de partes blandas en radiología, prótesis de cadera derecha, artrosis con osteopenia importante en densitometría, amigdalectomizada e intervenida quirúrgicamente de apendicitis con peritonitis que precisó colostomía. En tratamiento habitual con Bisoprolol, Tromalyt®, Venosmil®, Omacor® y Prevencor®.

La paciente refiere debilidad muscular y astenia progresiva de unos 12-15 años de evolución. Durante ese tiempo se han producido también cambios físicos con disminución de musculatura y panículo adiposo en extremidades, atrofia glútea, aumento del panículo adiposo en la región de la nuca, facies pletórica con aumento de vello, hiperpigmentación cutánea generalizada, con piel fina, apergaminada, frágil y con equimosis generalizada. Obesidad centrípeta.

Exploración física

- Tensión arterial: 155/90 .FC: 84x'. Temperatura 36° C. Buen estado general. ACP: sin alteraciones de interés.
- Fácies de luna llena con hiperpigmentación y aumento de vello de forma difusa.

Imágenes 1 y 2



- Abdomen: globuloso con piel fina y apergaminada, estrías de distensión.
- Extremidades inferiores y superiores: atrofia fundamentalmente proximal con la misma piel descrita anteriormente.

VII Reunión Diabetes y Obesidad

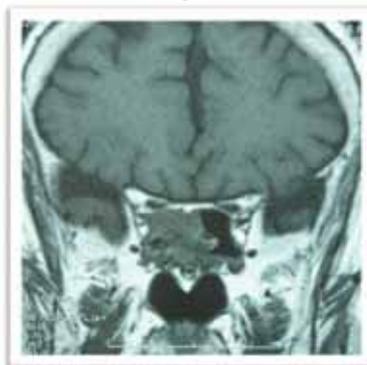
Imágenes 3 y 4



Pruebas complementarias

- Bioquímica: glucosa 145 mg/dL; Na 141 mmol/L; K 4.7 mmol/L; Cl 104 mmol/L; CA 9.4 mg/dL; colesterol 202 mg/dL.
- Gasometría venosa: pH 7.4, bicarbonato 32.2
- Hemograma y hemostasia: sin alteraciones de interés.
- Estudio hormonal: PRL 14 ng/ml; LH <0.1 mU/ml; FSH 1.2 mU/ml, GH 0.08 ng/ml; IGF1: 134 ng/ml; T4L 0.8 ng/dl; TSH 0.2 mU/ml; ACTH 110 pg/ml; cortisol basal 27.9 mcg/dl, a las 20 horas a 25.1 mcg/dl. Cortisol libre urinario 388 mcg/24 horas.
- Pruebas funcionales: Test de Nugent: cortisol 21.2; frenación masiva: cortisol 23.2.
- TAC abdominal: glándulas suprarrenales de tamaño y morfología dentro de la normalidad; extensa lipomatosis mesentérica retroperitoneal.
- RM hipofisaria: lesión selar que ocupa seno cavernoso izquierdo englobándolo parcialmente de 16x8 mm.

Imagen 5



La paciente fue diagnosticada de hipercortisolismo endógeno secundario a adenoma hipofisario productor de ACTH (enfermedad de Cushing).

El tratamiento recibido consistió en:

1. Cirugía Transesfenoidal de la lesión en enero de 2011, con recidiva clínica y analítica, demostrándose por RMN resto tumoral izquierdo que engloba seno cavernoso con afectación del III par craneal produciendo ptosis palpebral completa.
2. Tomoterapia del resto tumoral izquierdo en junio de 2011, con persistencia clínica y analítica de la enfermedad.
3. Desde el inicio y hasta la actualidad sigue tratamiento médico con ketoconazol a dosis de 600 mg/día, al que se añadió cabergolina, sustituida por intolerancia por bromocriptina, con lo que continúa.

Actualmente persisten signos clínicos y analíticos de la enfermedad por lo que la paciente comenzó tratamiento con Pasireotide dentro de un estudio en fase III.

DISCUSIÓN

Muchas características clínicas son comunes para los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y el síndrome de Cushing como la obesidad central, hipertensión y dislipidemia. Los pacientes con síndrome de Cushing a menudo tienen diabetes tipo 2. Es posible que en diabéticos tipo 2 nos encontremos casos con hipercortisolismo y por lo tanto que representen a pacientes con síndrome de Cushing subclínico. La prevalencia observada del síndrome de Cushing en pacientes con diabetes tipo 2 varía ampliamente entre los distintos estudios. Esto puede ser debido a la selección de pacientes, las diferencias en la metodología de las pruebas, los valores límite y diferentes ensayos de cortisol (4).

Pensamos que existe una necesidad para el desarrollo de pruebas más específicas y protocolos de actuación, para el diagnóstico del síndrome de Cushing en pacientes con secreción de cortisol sólo ligeramente elevada, cuando se presenta como una entidad subclínica(4).

La prueba de nivel de cortisol salival se aplica para diagnosticar el hipercortisolismo endógeno (3). Es útil como prueba inicial cuando se sospecha síndrome de Cushing. La medición de cortisol salival nocturno (LNSC) tiene una excelente sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de síndrome de Cushing (5). También se usa para monitorizar fracaso quirúrgico o recurrencia en pacientes postoperados con enfermedad de Cushing. La prueba de supresión con dexametasona durante la noche parece ser superior a la medida de LNSC en la evaluación de pacientes con incidentalomas suprarrenales (5).

Una vez establecido el diagnóstico de síndrome de Cushing (CS), el principal paso es diferenciar entre enfermedad dependiente e independiente de ACTH. En los adultos, el 80% de los síndromes de Cushing son debidos a causas de ACTH-dependiente y el 20% a causas suprarrenales. Las neoplasias secretoras de ACTH causan síndrome de Cushing ACTH-dependiente. Fuentes ectópicas no hipofisarios de ACTH, como tumores de carcinoma o carcinoides de pulmón de células pequeñas, son la fuente del resto de la enfermedad de ACTH-dependiente (11). La enfermedad de Cushing es causada por una sobreproducción de adrenocorticotropina por un adenoma hipofisario (o, en raras ocasiones, carcinoma). El 10% de los tumores secretores de ACTH corresponden adenomas hipofisarios y la mayoría de ellos son microadenomas (9).

Continúa siendo una enfermedad principalmente quirúrgica, con tasas de remisión de 70% a 95% después de la cirugía transesfenoidal (6). Sin embargo, sigue habiendo un número significativo de casos en que la cirugía transesfenoidal únicamente no es suficiente para asegurar la remisión de larga duración. Cuando no es posible o no es suficiente el tratamiento quirúrgico para el síndrome de Cushing ACTH-dependiente severo, la terapia de combinación con mitotane, metirapona y ketoconazol es una alternativa eficaz a la adrenalectomía bilateral, un procedimiento asociado con morbilidad significativa e hipoadrenalismo permanente (8).

Los fármacos que merecen más atención hoy son aquellos que tienen una acción directa sobre el tumor por inhibición de la secreción de ACTH: análogos de la somatostatina (pasireotide), los agonistas dopaminérgicos (cabergolina), PPAR- γ y ácido retinoico (9). El Pasireotide, análogo de la somatostatina, ha demostrado normalizar niveles de cortisol urinario de 24 horas después de meses de tratamiento. En segundo lugar se han evidenciado cambios en los niveles de ACTH en suero y plasma así como mejoría de los síntomas y signos de la enfermedad de Cushing. La autorización para su comercialización fue concedida en Abril de 2012 por la Comisión Europea para el tratamiento de la enfermedad de Cushing de pacientes adultos. Aquellos pacientes con enfermedad de Cushing incontrolada presentan una mayor mortalidad. La Pasireotide está indicada en pacientes no candidatos a

VII Reunión Diabetes y Obesidad

cirugía o en los que ésta no ha sido resolutive (10). Los niveles de glucosa de la sangre deben controlarse durante el tratamiento con Pasireotide, particularmente en pacientes con preexistentes diabetes mellitus o alteración de la glucemia en ayunas (11).

CONCLUSIONES:

En aquellos pacientes diabéticos tipo 2 con obesidad central, hipertensión o dislipemia conviene realizar estudio de hipercortisolismo(4).

En un paciente diabético tipo 2, el reconocimiento y el tratamiento del síndrome de Cushing, pueden disminuir sustancialmente la cantidad de insulina necesaria y pueden incluso causar la desaparición total de la diabetes (2).

El síndrome de Cushing es difícil de diagnosticar. Sin embargo, con un enfoque sistemático de las pruebas y una mayor conciencia de las poblaciones de pacientes de alto riesgo, la enfermedad se puede identificar de manera oportuna (8).

BIBLIOGRAFÍA

1. Geijteman EC, van den Berg EG, van Rooijen CR, Stam F, Simsek S. Underlying causes of diabetes mellitus. *Ned Tijdschr Geneesk* 2012; 156(29):A4324.
2. Mazziotti G, Gazzaruso C, Giustina A Diabetes in Cushing syndrome: basic and clinical aspects. *Trends Endocrinol Metab*. 2011 Dec;22(12):499-506
3. Belaia ZhE, Il'in AV, Mel'nichenko GA, Rozhinskaia Lla, Dragunova NV, Dzeranova LK et all. The saliva cortisol level test using the automatic immunochemical analyzer Cobas e601 (Roche) to diagnose endogenous hypercortisolism in patients with obesity. *Klin Lab Diagn*. 2011 Dec ;(12):7-12.
4. Krarup T, Krarup T, Hagen C. Do patients with type 2 diabetes mellitus have an increased prevalence of Cushing's syndrome? *Diabetes Metab Res Rev*. 2012 Mar; 28(3):219-27.
5. Raff H. Cushing's syndrome: diagnosis and surveillance using salivary cortisol. *Pituitary*. 2012 Mar;15(1):64-70
6. Sheth SA, Bourne SK, Tritos NA, Swearingen B. Neurosurgical treatment of Cushing disease. *Neurosurg Clin N Am*. 2012 Oct;23(4):639-51
7. Kamenický P, Droumaguet C, Salenave S, Blanchard A, Jublanc C, Gautier JF et all. Mitotane, metyrapone, and ketoconazole combination therapy as an alternative to rescue adrenalectomy for severe ACTH-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Sep;96(9):2796-804
8. Portocarrero-Ortiz L, Bonifacio-Delgadillo D, Sotomayor-González A, García-Márquez A, López-Serna R. A modified protocol using half-dose gadolinium in dynamic 3-Tesla magnetic resonance imaging for detection of ACTH-secreting pituitary tumors. *Pituitary*. 2010 Sep; 13(3):230-5.
9. Barahona Constanzo MJ, Del Pozo Picó C. Source. New prospects for drug treatment in Cushing disease. *Endocrinol Nutr*. 2012 Dec;59(10):599-60
10. Richard A. Feelders, Uma Yasothan and Peter Kirkpatrick. Pasireotide. 2012
11. Alfonso Leal-Cerro, Alfonso Soto Morenoa, Miguel Ángel Mangasa, Antonio León Justela y Susan Webb. Tratamiento farmacológico y seguimiento del síndrome de Cushing. *Endocrinol Nutr*. 2009 Apr;56(4):187-94

© 2013 Obra: VII Reunión de Diabetes y Obesidad: Casos Clínicos

Editado por: S&H Medical Science Service. Todos los derechos reservados. 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: 978-84-695-6919-1



S&H
MEDICAL
SCIENCE
SERVICE

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