



Sociedad Española de Medicina Interna

PROTOCOLOS

NOVEDADES Y CONTROVERSIAS EN DIABETES MELLITUS TIPO 2

Coordinador

Ricardo Gómez-Huelgas



Sociedad Española de Medicina Interna

PROTOCOLOS

NOVEDADES Y CONTROVERSIAS EN DIABETES MELLITUS TIPO 2

Coordinador

Ricardo Gómez-Huelgas



ELSEVIER
DOYMA

© 2014 Sociedad Española de Medicina Interna y Elsevier España, S.L.
Travessera de Gràcia, 17-21.
08021 Barcelona, España.

Reservados todos los derechos. El contenido de esta publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia o grabación magnética, ni registrado por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación.

Elsevier y sus asociados no asumen responsabilidad alguna por cualquier lesión y/o daño sufridos por personas o bienes en cuestiones de responsabilidad de productos, negligencia o cualquier otra, ni por uso o aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas contenidos en el presente material. Dados los rápidos avances que se producen en las ciencias médicas, en particular, debe realizarse una verificación independiente de los diagnósticos y las posologías de los fármacos.

Esta publicación ha sido patrocinada por el grupo Sanofi.

ISBN: 978-84-7592-7633

Depósito legal: B-11939-2014

Impreso en España

ÍNDICE DE AUTORES

MIGUEL CAMAFORT BABKOWSKI

Servicio de Medicina Interna General, Instituto Clínico de Medicina y Dermatología, Hospital Clínic-IDIBAPS, Universidad de Barcelona.

FRANCISCO JAVIER CARRASCO SÁNCHEZ

Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna, Hospital Juan Ramón Jiménez, Complejo Hospitalario de Huelva.

ARTURO CORBATÓN ANCHUELO

Hospital Clínico San Carlos, Universidad Complutense de Madrid. Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (Ciberdem).

JAVIER ENA MUÑOZ

Servicio de Medicina Interna, Hospital Marina Baixa, Villajoyosa, Alicante.

JOSÉ ESCRIBANO-SERRANO

Unidad de Gestión Clínica de San Roque, Distrito Atención Primaria “Campo de Gibraltar”, Cádiz. Grupo de Trabajo de Diabetes de SEMERGEN.

FRANCESC FORMIGA

Programa de Geriátria, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

JOSÉ JAVIER GARCÍA ALEGRÍA

Servicio de Medicina Interna, Agencia Sanitaria Costa del Sol, Marbella, Málaga.

MARÍA DOLORES GARCÍA DE LUCAS

Servicio de Medicina Interna, Agencia Sanitaria Costa del Sol, Marbella, Málaga.

RICARDO GÓMEZ-HUELGAS

Servicio de Medicina Interna, Hospital Carlos Haya, Málaga.

ENRIQUE GONZÁLEZ SARMIENTO

Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico de Valladolid. Facultad de Medicina de Valladolid.

M. CARMEN HINOJOSA MENA-BERNAL

Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico de Valladolid. Facultad de Medicina de Valladolid.

LOURDES MATEOS POLO

Servicio de Medicina Interna I, Hospital Universitario, Salamanca.

ALFREDO MICHÁN-DOÑA

Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna.

Área de Gestión Sanitaria Norte de Cádiz-Hospital del SAS de Jerez.

Departamento de Medicina, Facultad de Medicina de Cádiz.

Grupo de Trabajo de Diabetes y Obesidad de SEMI.

JOSÉ MARÍA DE MIGUEL-YANES

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario del Sureste, Arganda del Rey, Madrid.

MARTA PENA SEIJO

Servicio de Medicina Interna y Pluripatología,

Complejo Hospitalario-Universitario, Santiago de Compostela, A Coruña.

MARÍA JOSÉ PICÓN CÉSAR

Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.

ANTONIO POSE REINO

Servicio de Medicina Interna y Pluripatología,

Complejo Hospitalario-Universitario, Santiago de Compostela, A Coruña.

MARÍA SÁNCHEZ LEDESMA

Servicio de Medicina Interna I, Hospital Universitario, Salamanca.

ÁNGEL SÁNCHEZ RODRÍGUEZ

Servicio de Medicina Interna I, Hospital Universitario, Salamanca.

MANUEL SERRANO RÍOS

Hospital Clínico San Carlos, Universidad Complutense de Madrid.

Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (Ciberdem).

RAFAEL TERÁN REDONDO

Servicio de Medicina Interna, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.

JOSÉ MANUEL VARELA AGUILAR

Servicio de Medicina Interna, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.

Grupo de Trabajo de Diabetes y Obesidad-SEMI.

CIBER de Epidemiología y Salud Pública.

ÍNDICE DE CAPÍTULOS

CAPÍTULO I

| | |
|--|----|
| Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 2..... | 1 |
| Introducción..... | 1 |
| Prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2..... | 2 |
| Consecuencias de la diabetes mellitus tipo 2: factores de riesgo cardiovascular asociados..... | 5 |
| Epidemiología de las complicaciones de la diabetes mellitus tipo 2..... | 13 |
| Prevención de la diabetes mellitus tipo 2: factores predisponentes.... | 14 |
| Conclusión..... | 18 |

CAPÍTULO II

| | |
|---|----|
| Diabetes mellitus tipo 2 infanto-juvenil..... | 27 |
| Epidemiología..... | 27 |
| Etiopatogenia..... | 28 |
| Presentación clínica..... | 30 |
| Diagnóstico..... | 31 |
| Complicaciones y comorbilidades..... | 34 |
| Tratamiento..... | 38 |
| Conclusión..... | 43 |

CAPÍTULO III

| | |
|--|----|
| Cribado de la diabetes tipo 2: ¿cuándo y a quién?..... | 49 |
| Introducción..... | 49 |
| Criterios diagnósticos de diabetes..... | 50 |
| Categorías de incremento de riesgo de diabetes (prediabetes)..... | 51 |
| Pruebas para la detección de diabetes en pacientes asintomáticos..... | 52 |
| Pruebas de detección de diabetes tipo 2 y riesgo de diabetes futura en adultos..... | 54 |
| Detección y diagnóstico de la diabetes tipo 2 en niños..... | 55 |
| Detección de diabetes tipo 1..... | 56 |
| Detección de diabetes tipo 2: el estudio ADDITION..... | 56 |
| Conclusiones sobre el cribado de la diabetes tras el estudio ADDITION-Cambridge..... | 60 |

CAPÍTULO IV

| | |
|---|----|
| Ventajas y limitaciones de la hemoglobina glucosilada para el diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2 | 65 |
| Introducción..... | 65 |
| Historia reciente del diagnóstico de diabetes | 65 |
| Conceptos | 70 |
| De la prédica a la práctica | 71 |
| Conocer las limitaciones..... | 72 |
| Conclusión..... | 76 |

CAPÍTULO V

| | |
|---|----|
| Diabetes monogénicas: una visión para el internista | 81 |
| Herencia poligénica frente a monogénica en la diabetes mellitus tipo 2.. | 81 |
| Concepto y clasificación de las diabetes mellitus tipo 2 con patrón de herencia monogénico..... | 82 |
| Características particulares de los tipos más frecuentes de diabetes MODY | 83 |
| Identificación en la práctica clínica de los pacientes con diabetes MODY | 88 |
| Conclusiones para el manejo clínico de los pacientes con diabetes tipo MODY | 88 |
| Estudio genético en la población diabética global..... | 90 |

CAPÍTULO VI

| | |
|--|-----|
| Diabetes gestacional | 93 |
| Concepto..... | 93 |
| Prevalencia..... | 94 |
| Cribado y diagnóstico de diabetes gestacional..... | 94 |
| Tratamiento..... | 97 |
| Complicaciones de la diabetes gestacional..... | 102 |
| Diabetes pregestacional | 104 |
| Tratamiento..... | 104 |

CAPÍTULO VII

| | |
|--|-----|
| Seguridad cardiovascular de los fármacos antidiabéticos | 109 |
| Introducción..... | 109 |
| Datos disponibles en el momento actual..... | 113 |
| Ensayos clínicos..... | 113 |

| | |
|----------------------------------|-----|
| Resultados de metanálisis | 117 |
| Ensayos clínicos en marcha | 119 |
| Conclusión..... | 120 |

CAPÍTULO VIII

| | |
|---|------------|
| Diabetes mellitus tipo 3: demencia y diabetes | 123 |
| Introducción..... | 123 |
| ¿Qué dicen los estudios epidemiológicos? | 124 |
| ¿Existe una base fisiopatológica? ¿O por el contrario se trata de una asociación casual?..... | 125 |
| ¿Un buen control metabólico mejorará el rendimiento cognitivo?..... | 128 |
| ¿Cómo alcanzar el control de la diabetes? ¿Existe un efecto fármaco? | 129 |
| ¡Atentos a la asociación de la diabetes tipo 2 con demencia!..... | 130 |
| Conclusión..... | 131 |

CAPÍTULO IX

| | |
|---|------------|
| Insuficiencia cardíaca y diabetes | 135 |
| Introducción..... | 135 |
| Desarrollo de insuficiencia cardíaca en la diabetes | 135 |
| Epidemiología..... | 137 |
| Pronóstico de los pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia cardíaca..... | 138 |
| Tratamiento de los pacientes con diabetes e insuficiencia cardíaca | 139 |
| Relación entre el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y el control glucémico | 139 |
| Tratamiento de la hiperglucemia en pacientes con insuficiencia cardíaca..... | 141 |
| Objetivos de control glucémico..... | 143 |
| Conclusiones..... | 144 |

CAPÍTULO X

| | |
|---|------------|
| Novedades terapéuticas en diabetes mellitus tipo 2 | 151 |
| Introducción..... | 151 |
| Un nuevo paradigma de tratamiento de la diabetes tipo 2..... | 151 |
| Nuevos fármacos hipoglucemiantes..... | 156 |
| Nuevas combinaciones de fármacos hipoglucemiantes..... | 169 |
| Cirugía bariátrica..... | 171 |
| Conclusión..... | 172 |

CAPÍTULO XI

| | |
|--|-----|
| Hipoglucemia en la diabetes mellitus tipo 2..... | 177 |
| Introducción..... | 177 |
| Definición y clasificación | 177 |
| Frecuencia..... | 179 |
| Impacto económico..... | 180 |
| Manifestaciones clínicas..... | 180 |
| Tratamiento..... | 184 |
| Prevención..... | 184 |

CAPÍTULO XII

| | |
|--|-----|
| Cirugía de la diabetes tipo 2 | 191 |
| Introducción..... | 191 |
| Bases de la cirugía metabólica | 191 |
| Indicaciones de la cirugía metabólica en la diabetes tipo 2..... | 192 |
| Cirugía bariátrica como alternativa al tratamiento farmacológico en la diabetes tipo 2..... | 195 |
| Técnicas de cirugía metabólica..... | 195 |
| Factores moduladores de la respuesta quirúrgica..... | 198 |
| Eje neurogastrointestinal: el nervio vago | 204 |
| Alteración de la microflora bacteriana y del metabolismo de los ácidos biliares y lípidos | 204 |
| Remisión de la diabetes..... | 205 |
| Remisión de las complicaciones y comorbilidad..... | 206 |
| Complicaciones de la cirugía bariátrica..... | 208 |

CAPÍTULO I

Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 2

A. CORBATÓN ANCHUELO Y M. SERRANO RÍOS

Introducción

La diabetes mellitus (DM) es causa mayor de morbimortalidad bien establecida y ocupa ya en Estados Unidos el quinto lugar entre las afecciones crónicas, después de la artritis, la hipertensión arterial (HTA) y la cardiopatía isquémica, por delante del cáncer, la arteriosclerosis, la enfermedad cerebrovascular (ECV) y el enfisema. Así mismo, ocupa el sexto lugar entre las causas de muerte en personas mayores de 65 años y se ha estimado como causante de 1.047 defunciones por cada 100.000 sujetos diagnosticados de DM y como factor coadyuvante en otras 90.000 defunciones más¹. Por otra parte, la DM incrementa el riesgo de incapacidad, baja laboral y desempleo e incrementa el gasto médico *per cápita* en dos a cinco veces respecto a los sujetos sanos. Así, el 30% de los diabéticos con edades comprendidas entre 65 y 74 años del estudio NHANES-II (National Health and Nutrition Examination Survey II) requirieron hospitalización, tasa muy superior a los hospitalizados no diabéticos. Por otra parte, la DM sin complicaciones representó el 67,3% de los ingresos en diabéticos². De acuerdo con múltiples estudios, la enfermedad macrovascular, la ECV, la enfermedad coronaria (EC) y la enfermedad vascular periférica (EVP), son significativamente, más frecuentes en el diabético³, y cerca de las dos terceras partes de los fallecimientos en diabéticos se deben a infarto agudo de miocardio (IAM), insuficiencia cardíaca congestiva

y/o accidente cerebrovascular. La mortalidad por EC en la DM2 no ha disminuido de forma significativa en los últimos años, como sí lo ha hecho en los individuos no diabéticos⁴.

Prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2

Prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 y prediabetes en el mundo

La prevalencia de DM (aproximadamente el 90% es DM2) está creciendo de forma imparable a nivel mundial, tanto en países occidentales como en los del tercer mundo, si bien varía ampliamente. De acuerdo con los datos de la International Diabetes Federation (IDF), en el año 2012 el número total de diabéticos en el mundo era de 371 millones (8,39% de la población mundial), de ellos el 50% no diagnosticados. Se estima que en el año 2030 el número de diabéticos en todo el mundo alcanzará los 430 millones, es decir, un 54% más que en el año 2010⁵. Por otra parte, uno de cada 3 diabéticos (132 millones) vive en países occidentales⁶. Los grupos conocidos que tienen la mayor prevalencia son los indios Pima, residentes de una reserva en Arizona (EE.UU.), donde cerca del 50% de los sujetos son diabéticos, la población de Nauru en Oceanía (40%) y de los Emiratos Árabes Unidos (20%). Si bien estas poblaciones son excepcionales, son muy útiles para el estudio de la fisiopatología de la enfermedad. Por el contrario, las prevalencias más bajas se han observado en Nueva Guinea, Tanzania, Nigeria, Camerún e Indonesia, siendo las tasas inferiores al 2%^{7,8}. Según la IDF, 55 millones de personas (6,7%) padecen DM en Europa, de ellos 21,2 millones (39,69%) lo desconocen. En América del Norte y Caribe viven 38 millones de diabéticos, es decir, uno de cada 10 adultos que viven en esa zona. En EE.UU., más de 18 millones de sujetos son diabéticos tipo 1 o tipo 2, incluyendo 5 millones de diabéticos tipo 2 no diagnosticados. En la

India y el sudeste asiático, la prevalencia de DM está alcanzando proporciones pandémicas: 70 millones de personas, que representan el 8,79% de la población, pero lo que es más grave, una tasa de sujetos sin diagnosticar superior al 50%. Además, de acuerdo con la IDF, en esta zona se producen uno de cada 4 fallecimientos de diabéticos en todo el mundo.

La prevalencia de prediabetes alcanza los 20 millones (21,1% de la población mayor de 20 años de edad) en todo el mundo, con la consiguiente mayor probabilidad de desarrollar DM establecida y/o complicaciones cardiovasculares. En total, en EE.UU. había alrededor de 38 millones de diabéticos y prediabéticos en el año 2004, lo que representaba un incremento de 5 veces en la prevalencia respecto a finales de la década de los años sesenta⁹. Así mismo, según el National Health Interview Survey, en la población mayor de 65 años de EE.UU., entre los años 1986 y 1988 la prevalencia de DM fue del 9,6%¹⁰, representando este subgrupo de edad el 43% de los diagnosticados. También es significativo el incremento en los menores de 20 años, grupo que representa hasta el 15% de los nuevos diagnósticos¹¹. La tasa de diagnósticos de DM en los subgrupos de 65 a 74 años y en los mayores de 75 años se ha multiplicado por un factor de 2,5 o más en los últimos 30 años. Así, en 2006, la prevalencia de DM en EE.UU. alcanzó el 21,6% en individuos mayores de 65 años (de los que el 26% correspondían a ancianos en situación de fragilidad)¹². Por tanto, es predecible un incremento todavía mayor, en paralelo al envejecimiento de la población general.

Prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 y prediabetes en España

En España, según el más reciente estudio di@bet.es, la prevalencia de DM se sitúa en el 13,8%¹³, de los que casi la mitad de sujetos son desconocedores de padecer la enfermedad (6,8%). Esta pre-

valencia es significativamente superior a la descrita en estudios previos (tabla 1)¹⁵, que se situó en la gran mayoría de ellos entre el 2,4 y el 10%. Por edades, el estudio di@bet.es encontró entre los sujetos de 46 a 60 años una prevalencia del 23,8% en varones (11,9% de DM conocida y 11,9% desconocida) y del 10,92% en mujeres (6,6% de DM conocida y 4,32% desconocida), y entre los de 61 y 75 años del 42,4% en varones (24,8% de DM conocida y 17,6% desconocida) y 39,8% en mujeres (18,7% DM conocida y 11,1% desconocida). Según este mismo estudio, más de la mitad de la población con DM2 en nuestro país tendría más de 65 años de edad. Con anterioridad, a finales de los años noventa, el estudio DESIRE encontró en mayores de 65 años una prevalencia cercana al 15%, y en mayores de 80 años al 20%¹⁶, lo que indica que se ha producido un significativo crecimiento de la prevalencia de DM en estas edades. Así mismo, al igual que en el estudio di@bet.es. se observó una proporción de DM diagnosticada similar a la de DM ignorada. Este incremento del número de diabéticos no diagnosticados y de individuos con intolerancia hidrocarbonada (IH) no es único de España. Así, si se atiende a los datos del estudio NHANES-II en EE.UU., obtenidos tras el cribado mediante el test de sobrecarga oral de glucosa (con 75 g de glucosa) la prevalencia de DM no diagnosticada es cercana al 10%, prácticamente idéntica a la de casos diagnosticados, y del 22,7% de IH. Sumadas las prevalencias respectivas de estas situaciones, la conclusión obtenida es alarmante: el 40% de individuos mayores de 65 años de la población general tienen algún grado de alteración en la homeostasis hidrocarbonada. En España, la prevalencia de la IH se sitúa entre un 5 y un 10%, 9,2% en el más reciente estudio di@bet.es. Es muy importante recordar que la IH previa es el mayor predictor de evolución hacia DM, como quedó demostrado en el estudio realizado en Lejona (Vizcaya, España), donde el riesgo relativo (RR) fue de 4,17 veces. En este mismo estudio, la incidencia de DM fue de 8 nuevos casos por cada 1.000 personas, similar a otros

países de nuestro entorno¹⁷. En el estudio IGT (Impaired Glucose Tolerance)¹⁸ se analizó la evolución de 243 sujetos no diabéticos con una edad media de 59,7 años, de los que un 56,4% presentaban IH. Tras un seguimiento de 37,2 meses (4,3-69,7), el 25,9% de los sujetos había evolucionado a diabetes establecida, siendo el 31,4% los que tenían previamente IH, y el 18,9% nuevos diagnosticados sin IH previa.

Consecuencias de la diabetes mellitus tipo 2: factores de riesgo cardiovascular asociados

Las consecuencias de la DM son con demasiada frecuencia devastadoras, debido conjuntamente a sus complicaciones cardiovasculares, renales, oculares y neurológicas, con oscuro pronóstico vital para muchos de estos pacientes. Muchos son los datos fiables (clínico-epidemiológicos) que acreditan que la DM es factor de riesgo independiente para aterosclerosis (Framingham)¹⁹. Las complicaciones cardiovasculares suponen el 65% de las causas de muerte en los diabéticos, con un riesgo 2 a 5 veces mayor de padecer un episodio cardiovascular que los no diabéticos. La DM se asocia también a complicaciones microvasculares. Así, el 50% de los diabéticos acaban desarrollando retinopatía y cerca de una cuarta parte neuropatía diabética²⁰. En este sentido, el estudio UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) aportó datos de gran importancia, puesto que detectó un importante y nada despreciable porcentaje de complicaciones ya desarrolladas en el momento del diagnóstico de la DM2 (tabla 2). Una de las amenazas latentes en la historia natural de la DM2 es que la enfermedad macrovascular comienza antes del diagnóstico de la hiperglucemia, por el contrario a la enfermedad microvascular, que depende directamente del control glucémico. Por eso, el pronós-

Tabla 1. Prevalencia de diabetes mellitus en España

| Autor/año | Área | Método |
|-----------------------------------|---------------------|---|
| Pallardo, Peinado y Matute 1964 | Nacional | Cuestionario médico |
| Brazales, et al, 1976 | Valencia | Cuestionario. Prueba glucosa |
| Rodríguez-Miñón, et al, 1969 | Ciudad Real | Cuestionario. Prueba dieta |
| Pallardo-Sánchez, et al, 1978 | Nacional | Cuestionario médico |
| Useros, et al, 1983 | Valladolid | TTOG. Criterios OMS 1985 |
| Antó Boqué, et al, 1985 | Barcelona ciudad | Cuestionario. Encuesta de salud |
| Franch Nadal, et al, 1992 | León | Cuestionario. TTOG. Criterios OMS 1985 |
| Bayo, et al, 1993 | Lejona (Vizcaya) | Criterios OMS 1985 |
| Vila, et al, 1994 | Cerdaña (Cataluña) | Criterios OMS 1985 |
| Muñiz, et al, 1995 | Galicia | Criterios OMS 1985 |
| Tamayo Marco, et al, 1997 | Aragón | Criterios OMS 1985 |
| Castell, et al, 1999 | Cataluña | Criterios OMS 1985 |
| Botas, et al, 2001 | Asturias | Cuestionario. TTOG. Criterios OMS 1985 |
| DESIRE, 2001-2003 | Nacional | Cuestionario. TTOG. Criterios OMS 1999 |
| Martínez Larrad, et al, 2001-2003 | Segovia | Cuestionario. TTOG. Criterios ADA 2003 |
| De Pablos, et al, 2001 | Guía (Canarias) | Criterios OMS 1985/1997 |
| Soriguer-Escofet, et al, 2002 | Pizarra (Málaga) | Criterios ADA 1997 |
| Masiá, et al, 2004 | Girona | Criterios ADA 1997 |
| Novoa, et al, 2005 | Telde (Canarias) | Criterios ADA 2003 |
| Pallarés, et al, 2005 | Burriana (Valencia) | Criterios OMS 1985 |
| Soriguer, et al, 2009-2010 | Nacional | Cuestionario. TTOG ^b Criterios OMS 1999 |

ADA: American Diabetes Association; OMS: Organización Mundial de la Salud;

TTOG: test de sobrecarga oral de glucosa.

^aConocida e ignorada. Entre corchetes se indica si está estandarizada.

^b1.952 individuos no aceptaron realizar el TTOG.

Modificada y actualizada de Goday A, et al⁴.

| Población (ámbito del estudio) | Prevalencia (%) |
|---|--------------------------|
| Poblaciones rurales de menos de 15.000 habitantes | 0,33 |
| Tres fábricas | 2,4-4,6 ^a |
| 387 empleados. Fábricas locales | 3,4 ^a |
| Población rural | 7,8 ^a |
| Rural | 1 |
| n = 11.986; 25-64 años | 5,37 ^a |
| > 14 años | 2,9 |
| Muestreo estratificado. | 3,9 |
| n = 572; > 18 años | 5,6 ^a |
| n = 862 | 2,8 |
| > 30 años | 6,4 ^a |
| n = 692; > 6 años | 5,5 ^a |
| n = 1.275 | 7,5 ^a |
| 40-69 años | |
| n = 995 | 3,1 |
| 10-74 años | 6,1 ^a |
| n = 3.839 | 6,4 |
| 30-89 años | 10,3 ^a |
| Población rural y urbana. | 4 |
| n = 1.034; 30-75 años | 9,9 ^a |
| Rural y urbano: > 65 años | 10-15 |
| > 80 años | 20 |
| | Total: 13,7 ^a |
| Población rural y urbana. | 8,9 ^a |
| n = 809; 35-74 años | |
| n = 691; > 30 años | 18,7/15,9 ^a |
| n = 1.226; > 18 años | 14,7 ^a |
| n = 1.748 | 8,6 [7,6] |
| 25-74 años | 13 [10] ^a |
| n = 1.030; > 30 años | 13,2 ^a |
| n = 375 | 9,3 |
| 30-80 años | 12,8 ^a |
| n = 5.072 | 13,8 ^a |
| > 18 años | |

Tabla 2. Complicaciones ya desarrolladas en el momento del diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2

| Prevalencia de complicaciones en la DM2 en el momento del diagnóstico | | % |
|---|-------------------------------|----|
| Hipertensión | | 65 |
| Enfermedad microvascular | Retinopatía | 21 |
| Enfermedad macrovascular | Ictus/AIT | 38 |
| | IAM | 34 |
| | ECG anómalo | 33 |
| Vasculopatía periférica | Ausencia de pulso pedio | 45 |
| | Claudicación intermitente | 37 |
| | Cambios isquémicos en la piel | 46 |
| Neuropatía periférica | Impotencia | 66 |
| | Disminución de los reflejos | 49 |
| | Disminución de la vibración | 51 |

AIT: accidente isquémico transitorio; ECG: electrocardiograma; IAM: infarto agudo de miocardio. Adaptada de UK Prospective Diabetes Study 6²¹.

tico de los sujetos con DM2, depende en gran medida del desarrollo de coronariopatía. Así, en un estudio prospectivo sobre 1.059 sujetos con DM2, el riesgo de sufrir un IAM entre aquellos sin coronariopatía previa, resultó similar al de los individuos no diabéticos que ya habían sufrido un evento coronario²². Sin embargo, esta equivalencia ha sido muy cuestionada con posterioridad. Así, una revisión sistemática publicada en 2009²³ evaluó el riesgo de un primer evento cardiovascular en sujetos diabéticos y en pacientes coronarios, mostrando que no había evidencia de que la DM pueda considerarse un equivalente de enfermedad isquémica coronaria. Más recientemente, los datos de una cohorte poblacional canadiense han mostrado que en sujetos con DM la tasa de IAM a los 2 años de seguimiento es de 5,4 por 1.000 personas/

año, muy inferiores a la tasa de un nuevo IAM en pacientes que ya habían sufrido previamente uno, que fue de 18,5 por 1.000 habitantes/año²⁴. En definitiva, se puede concluir que la relación beneficio/riesgo del tratamiento agresivo de los factores de riesgo cardiovascular en sujetos con DM depende del riesgo cardiovascular subyacente, por lo que se recomienda hacer una valoración individualizada del riesgo²⁵.

Además de una mayor incidencia de EC aterosclerótica, el árbol vascular de los diabéticos muestra mayor grado de afectación, con lesiones de mayor gravedad y extensión^{26,27}. El estudio WHO (World Health Organization)²⁸, realizado en 14 centros europeos de referencia, analizó la prevalencia de enfermedad aterosclerótica de grandes vasos en diabéticos, y observó mayor diferencia en aquellos del este europeo, en correlación con la prevalencia de enfermedad cardiovascular en la población general. Constató, en segundo lugar, una prevalencia similar entre varones y mujeres, con una tendencia a un mayor número de mujeres afectadas en centros con elevada presencia global de enfermedad aterosclerótica. En tercer lugar, observó que la EC es más prevalente en mujeres, mientras que la EVP predomina en varones. La característica más destacada de la vasculopatía del diabético es la alta incidencia de esclerosis de la media debido a un mayor depósito de calcio en la túnica media. Por este motivo, en el diabético el índice tobillo-brazo puede dar falsos negativos. Así mismo, con frecuencia cursa de forma asintomática a pesar de existir importante afectación macrovascular²⁹. La prevalencia de vasculopatía se incrementa en el diabético de forma paralela a la duración de la diabetes. En un estudio de base poblacional en Rochester, la incidencia acumulada de enfermedad arterial obstructiva de miembros inferiores resultó del 15% a los 10 años del diagnóstico de DM y del 45% después de 20 años, sin contar el 8% que ya la presentaba en el momento del diagnóstico de DM³⁰.

Entre los factores tradicionales de riesgo cardiovascular asociados a la DM, la glucemia en ayunas, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la HTA y el hábito tabáquico, son probablemente los más importantes. Sin embargo, otros factores que afectan al proceso aterosclerótico de forma independiente, pueden actuar como factores de confusión, repercutiendo en la morbimortalidad del diabético. Entre estos, encontramos factores de inflamación crónica (proteína C reactiva e interleucina-6), de disfunción endotelial, los ácidos grasos no esterificados (AGNE), el inhibidor del activador del plasminógeno I, el fibrinógeno y factores genéticos. Una revisión exhaustiva de los factores tradicionales y “nuevos” asociados a la DM2 excede los límites de este capítulo, pero sí nos parece interesante desarrollar algunos aspectos epidemiológicos concretos.

Múltiples estudios han demostrado que la hiperglucemia está claramente relacionada con el riesgo de enfermedad micro y macrovascular, así como con complicaciones cardiovasculares^{31,32}. El efecto beneficioso del control glucémico estricto sobre la vasculatura ha sido demostrado en el estudio prospectivo UKPDS³³. Así, el UKPDS-33 encontró una reducción en eventos microvasculares (incluyendo fotocoagulación) del 25% tras 10 años de tratamiento cuando el control glucémico consigue una hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) del 7%. El riesgo de IAM también podría ser menor (16%, $p = 0,052$). Aunque el control glucémico intensivo no tuvo impacto significativo sobre los puntos finales cardiovasculares en el diabético tipo 2 en el estudio UKPDS³⁴, sí mejoró las complicaciones microvasculares. Estos resultados condujeron a la American Diabetes Association (ADA) a establecer el 7% como nivel de buen control glucémico. El estudio Kumamoto³⁵ demostró que el control glucémico estricto, hasta cifras de HbA_{1c} media de 7,1%, es eficaz tanto en prevención primaria como secundaria

de retinopatía y nefropatía. Así mismo, apuntó una tendencia a la reducción de eventos macrovasculares. También los estudios DCCT (Diabetes Control and Complications Trial)³⁶ y Steno-2³⁷ demostraron claramente el beneficio de un control estricto de la glucemia en los sujetos con DM2. Sin embargo, los niveles de glucemia basal menores de 70 mg/dl (3,9 mmol/l) tampoco son beneficiosos. Así, la hipoglucemia no solo es potencialmente perjudicial sobre el SNC, sino también sobre la mortalidad cardiovascular. Los estudios ACCORD³⁸ y VADT³⁹ han demostrado que la hipoglucemia grave es un predictor independiente de mortalidad. Adicionalmente, el estudio ACCORD demostró que la edad del paciente es un factor predictivo significativo para el desarrollo de hipoglucemia grave, aumentando un 3% el riesgo por cada año de incremento de la edad basal. Por este motivo, un objetivo prioritario del tratamiento del paciente con diabetes debe ser la reducción significativa de los episodios de hipoglucemia⁴⁰.

En prevención secundaria, el estudio DIGAMI (Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) fue el primero en evaluar sistemáticamente el efecto del control intensivo de la glucemia del diabético en el seno de un IAM⁴¹. Los resultados fueron concluyentes, reduciéndose el riesgo absoluto de mortalidad en un 11% en los sujetos con IAM sometidos a control glucémico intensivo con infusión de insulina en las primeras 24 h, y posteriormente tratados con insulina subcutánea. Hallazgo fundamental de este estudio fue que el nivel de glucemia al ingreso se correlacionó con la mortalidad. En cambio, el estudio DIGAMI-2 no consiguió demostrar diferencias entre el tratamiento intensivo y el convencional en el seno de un IAM, si bien el control glucémico global de los diabéticos en el momento del ingreso hospitalario era mejor que en el estudio precedente. Sin embargo, sí confirmó que los niveles de glucosa son un factor predictor independiente de mortalidad a largo plazo tras un IAM en diabéticos tipo 2.

Las alteraciones lipídicas en la DM ejercen un papel muy importante en el desarrollo de la aterosclerosis, contribuyendo a la inestabilidad de la placa ateromatosa. La hipercolesterolemia significativa no es una característica propia de la DM. Sin embargo, niveles de colesterol que no tienen repercusión clínica en el sujeto no diabético, sí incrementan el riesgo cardiovascular de 2 a 3 veces en el diabético⁴². El patrón de dislipemia de la DM2 se caracteriza fundamentalmente por niveles reducidos de la fracción HDL (lipoproteínas de alta densidad) de colesterol, hipertrigliceridemia moderada y niveles normales de la fracción LDL (lipoproteínas de baja densidad) de colesterol, si bien con predominio de las partículas LDL pequeñas y densas, que sufren con facilidad procesos oxidativos, y son altamente aterogénicas. Así, en el estudio Botnia⁴³, la prevalencia de fracción HDL de colesterol reducida entre los diabéticos fue tres veces superior a la de sujetos no diabéticos, y el doble entre los individuos con glucemia basal alterada en ayunas. Este perfil aterogénico fue más frecuente en las mujeres que en los varones, lo que también ha quedado demostrado en otros estudios. Los familiares en primer grado de diabéticos tipo 2 comparten este perfil aterogénico, y sugieren que precede al desarrollo de la enfermedad. El incremento de los triglicéridos (TG) plasmáticos conduce a un remanente posprandial de lipoproteínas, que forman partículas altamente aterogénicas. En el Paris Prospective Study⁴⁴, los diabéticos con niveles más reducidos de TG tuvieron menor riesgo de muerte por EC en el seguimiento de 15 años. Así mismo, aquellos con EC tenían niveles medios más altos de TG. El mejor predictor de mortalidad coronaria en este estudio fueron los niveles bajos de fracción HDL de colesterol. Diversos estudios han demostrado que la medicación hipolipemiente reduce las complicaciones cardiovasculares del diabético: Scandinavian Survival Study, Helsinki Heart Study (4S), HPS, CARDS, WOSCOPS y los clásicos CARE y LIPIDS.

Epidemiología de las complicaciones de la diabetes mellitus tipo 2

Retinopatía diabética

La retinopatía diabética (RD) afecta al 15-50% de los pacientes con DM2 llegando al 60% tras 20 años del diagnóstico¹⁴. De ellos, el 10% sufre retinopatía diabética proliferativa (RDP). Entre los diabéticos tipo 2 que se ponen insulina durante 5 a 10 años, la incidencia de RDP es aproximadamente del 2%. Este porcentaje supera el 50% en aquellos que además de administrarse insulina han tenido diabetes durante más de 20 años. La instauración de regímenes intensivos de glucosa puede alterar la rapidez del inicio y de la progresión de la RDP, como se ha demostrado en los estudios DCCT y UKPDS. La fotocoagulación por láser realizada a tiempo puede reducir el riesgo de pérdida visual grave por RDP de alto riesgo en aproximadamente un 60%⁴⁵. El 20-30% de las cegueras registradas son consecuencia de la RD, presentando la DM un RR de pérdida de visión 20 veces superior al de la población no diabética⁴⁶. Finalmente, la catarata y el glaucoma de ángulo abierto, son 1,6 y 1,4 veces más frecuentes en los diabéticos, respectivamente¹⁴.

Nefropatía diabética

Se estima que del 5 al 40% de los diabéticos tipo 2 tiene nefropatía diabética^{47,48}. El riesgo de padecer insuficiencia renal es 25 veces superior entre los sujetos que padecen DM. Por otra parte, el 20% de los diabéticos tipo 2 ya tiene nefropatía en el momento del diagnóstico⁴⁹, y otro 30-40% presentará nefropatía diabética en los 10 años siguientes al diagnóstico⁵⁰. En las muestras estudiadas en España, la prevalencia de microalbuminuria es del 23% en DM2, la de macroproteinuria alrededor del 5% y la de insuficiencia renal

del 4,8 al 8,4%¹⁴. En cuanto a los programas de sustitución renal, más del 80% de los pacientes tienen DM2. Además, la DM2 es responsable de la entrada en programa de insuficiencia renal terminal del 40% de todos los nuevos pacientes⁵¹, constituyendo en España la primera causa de inclusión en programa de hemodiálisis.

Neuropatía diabética

Es la forma más frecuente de neuropatía en los países desarrollados, así como la complicación más frecuente de la DM2. Se estima que alrededor del 40% de los diabéticos presenta algún tipo de alteración neuropática en el momento del diagnóstico. Supone más ingresos hospitalarios que el resto de complicaciones diabéticas combinadas, siendo responsable de más del 50% de las amputaciones no traumáticas⁵². La prevalencia varía mucho según los criterios diagnósticos empleados. Así por ejemplo en EE.UU., las estimaciones han fluctuado entre el 5 y el 100%⁵³. En el ya clásico estudio de Pirart⁵⁴, se encontró que la prevalencia alcanzaba el 45% entre los 4.400 pacientes tras un seguimiento de 25 años. En España, la polineuropatía diabética afectaría a más del 40% de la población diabética con más de 10 años de evolución de su enfermedad⁵⁵. Así mismo, se sabe que puede aparecer con la alteración de la glucosa en ayunas y con el síndrome metabólico en ausencia de hiperglucemia.

Prevención de la diabetes mellitus tipo 2: factores predisponentes

En los estudios de prevención de diabetes (tabla 3) una actividad física de grado moderado o superior en conjunción con una dieta saludable se mostró efectiva en la prevención de la diabetes.

Tabla 3. Estudios sobre el efecto de los hábitos dietéticos y el ejercicio en la prevención de la diabetes mellitus tipo 2

| Estudio | Seguimiento/ años | Incidencia | Reducción del riesgo |
|---|----------------------|--|--------------------------------|
| Malmö (Suecia), 1991 | 6 | C: 21,4% D + E: 10,6% (incidencia acumulada) | D + E: 51% |
| Da Quing (China), 1997 | 6 | C: 67,7% D: 43,8% E: 41,1% D + E: 46% (incidencia acumulada) | D: 31% E: 46% D + E: 42% |
| Finés, 2001 | 7 | C: 7,4% D + E: 4,3% (x 100 personas/año) | 36% |
| DPP (Diabetes Prevention Program), 1996-1999 | 10 | C: 11% D + E: 4,8% M: 7.8% (x 100 personas/año) | D + E: 34% M: 18% |

C: control; D: dieta; E: ejercicio; M: metformina.

También en ciertos estudios epidemiológicos la actividad física se ha asociado con una reducción en el riesgo de enfermedad cardiovascular⁵⁶.

En múltiples estudios ha quedado probada la asociación de forma independiente del sedentarismo, con mayor prevalencia e incidencia de DM2, tanto en varones como en mujeres⁵⁷⁻⁵⁹. El RR de desarrollar DM2 en las personas inactivas frente a las activas oscila entre 1,35 y 2,64⁶⁰. El ejercicio físico parece tener efecto reductor sobre la resistencia a la insulina (RI)⁶¹, actuando a diferentes niveles: aumento de transportadores de glucosa (Glut-4) y del flujo capilar e incremento de la actividad enzimática posreceptor⁶². Así mismo, y aunque todavía está por evaluar con precisión, el ejercicio físico

no solamente reduce el contenido de grasa corporal total, sino también el de grasa intrabdominal (característica esencial de la forma de obesidad más perjudicial, la abdominal). Esto es lo que evidencia una investigación realizada en mujeres posmenopáusicas⁶³.

En España se dispone de datos de actividad física analizados a través de cuestionarios específicos de actividad física o por medio de preguntas sobre actividad física incluidas en cuestionarios sobre hábitos alimentarios, encuesta de salud y otros⁶⁴. Según los resultados de la Encuesta Nacional de Salud de los años 1987, 1993, 1997, 2001 y 2003, en el lugar de trabajo disminuye el porcentaje de población que realiza actividad física moderada (definida como estar de pie la mayor parte del tiempo sin grandes desplazamientos) y aumenta el porcentaje de población que realiza trabajo sedentario. En el tiempo libre, aumenta ligeramente el porcentaje de población que realiza ejercicio intenso, pero este no supera el 7%. Disminuye la población inactiva, estabilizándose en torno al 45% a partir de 1997. Del estudio realizado en 13 países de la Unión Europea entre 1989 y 1991 y en el año 2000 entre jóvenes universitarios de 17 a 30 años, se desprende que España es el tercer país más inactivo.

La obesidad predispone a DM2, HTA, dislipidemia y ateromatosis. La obesidad abdominal se asocia de forma específica con la DM2 (“diabesidad”) y otros componentes del síndrome metabólico. Así, el RR de desarrollar DM2 en las personas obesas frente a las de peso moderado oscila entre el 3 y el 11%. El riesgo de desarrollar DM2 aumenta a partir de un índice de masa corporal (IMC) de 24 kg/m². La ganancia ponderal por encima de los 21 años de edad incrementa también el riesgo⁶⁵. La DM2 es más prevalente en personas mayores, aumentando su incidencia desde la tercera a la sexta décadas de vida⁶⁶, asociándose a su vez al aumento del peso corporal. El estudio WHO MONICA⁶⁷, realizado entre 1983 y

1986, aportó datos comparativos de la prevalencia de la obesidad en distintos países europeos, siendo la prevalencia en España de grado medio en relación con la de otros países europeos. Datos ofrecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) nos indican unas tasas más elevadas en países del este de Europa y más bajas en el norte y Francia, así como una mayor tendencia a la obesidad en el sur. La prevalencia de obesidad en España en el año 2000 según la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) se estima en el 14,5% para la población de entre 25-60 años (15,7% en mujeres; 13,3% en varones). El 39% de la población adulta se incluye en el grupo de sobrepeso ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$), siendo un 45% varones y un 32% mujeres entre 25 y 60 años. Un 0,5% de la población está tipificada como obesa mórbida⁶⁸. Además, la población española es sedentaria en su tiempo libre, con un bajo grado de actividad física⁶⁹.

Por razones todavía no bien conocidas, la obesidad abdominal se asocia con RI y respuestas proinflamatorias que conducen a IH y a un perfil aterogénico con alto riesgo cardiovascular. Entre los mediadores del tejido adiposo que pueden contribuir se incluyen los AGNE y las citocinas como el TNF- α y niveles reducidos de adiponectina. En la obesidad, la cascada desencadenada tras la unión de la insulina a su receptor es defectuosa y da lugar a anomalías en la lipogénesis y la síntesis proteica. El aumento de los ácidos grasos libres, consecuencia del incremento de la grasa corporal, conduce a hiperglucemia e IH, pero también afecta al metabolismo lipídico, con incremento de las lipoproteínas de muy baja densidad, disminución de las HDL y aumento de las LDL pequeñas, capaces de penetrar en la pared arterial donde son oxidadas y producen ateromatosis. El incremento de la mortalidad cardiovascular del obeso viene determinado en parte por su mayor insulinemia basal (Paris Prospective Study)⁴⁴, y en este sentido, exige un tratamiento más agresivo de los componentes

asociados, como el descenso de la fracción LDL de colesterol hasta niveles mayores, de acuerdo con las últimas recomendaciones Adult Treatment Panel III.

La asociación causal entre tabaco y DM no está bien documentada. Un reciente metanálisis⁷⁰ que recoge el resultado de 25 estudios, encuentra asociación entre tabaquismo y DM en 24 de ellos. El origen de esta asociación podría residir en el efecto de la nicotina y otros componentes del tabaco en la célula beta del páncreas. Así, se ha demostrado la relación del hábito tabáquico con desarrollo de pancreatitis crónica y cáncer de páncreas⁷¹. Entre los factores de confusión que podrían explicar, al menos parcialmente, la asociación entre el tabaco y el desarrollo de DM se encuentran otros hábitos no saludables, como el sedentarismo, la ingesta escasa de frutas y verduras y el consumo excesivo de alcohol^{72,73}. Estos comportamientos son más prevalentes en sujetos con nivel socioeconómico bajo^{74,75}. Por otra parte, los fumadores son generalmente más delgados que los no fumadores^{76,77}, si bien existe evidencia de que un consumo mayor de tabaco puede estar relacionado con un IMC más elevado, frente al consumo moderado⁷⁸. Así mismo, el hábito tabáquico parece intervenir en el desarrollo precoz de múltiples complicaciones en el diabético, desde la microalbuminuria a la neuropatía⁷⁹. Finalmente, el consumo de tabaco incrementa al RR de muerte por cardiopatía isquémica en el diabético (RR: 2,2 vs 1,2)⁸⁰.

Conclusión

La DM2 está alcanzando cifras muy elevadas de prevalencia a nivel mundial, tanto en países occidentales como en vías de desarrollo y del tercer mundo, de forma paralela al incremento de la obesidad abdominal. La prevalencia de DM2 ignorada es actualmente

similar en la mayoría de países a la de DM2 conocida, mientras que la situación de prediabetes afecta ya a una quinta parte de la población mundial. Es previsible un incremento importante en la incidencia de nuevos casos tanto de DM2 como de prediabetes, especialmente en países en vías de desarrollo, de forma paralela a la reciente adquisición de hábitos poco saludables de vida. En definitiva, la DM y concretamente el tipo 2, que es con mucho el más frecuente, constituye una de las grandes epidemias del siglo XXI. Las autoridades deberían fomentar la realización de estudios serios encaminados a la aplicación de medidas de prevención de la DM2 y sus factores desencadenantes, principalmente la obesidad abdominal, así como estrategias de diagnóstico precoz y tratamiento integral de la DM2 en aquellos individuos que ya la padecen.

Bibliografía

1. Amos AF, McCarthy DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet Med.* 1997;14 Supp:1-85.
2. National Center for Health Statistics, Graves E. Detailed diagnosis and procedures, National Hospital Discharge Survey, 1987. *Vital and Health Statistics. Series 13, No 100.* DHHS Publication Number PHS 89-1761. Washington DC, US Government Printing Office, 1989.
3. Laakso M, Lehto S. Epidemiology of macrovascular disease in diabetes. *Diab Rev.* 1997;5:294-315.
4. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *JAMA.* 1999;281:1291-7.
5. Chen L, Magliano DJ, Zimmet P. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus-present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8:228-36.
6. IDF Diabetes Atlas. 5 th Edition. 2012 update [consultado 18 Sep 2013]. Disponible en: <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/Update2012>
7. Goday A, Flores J. Epidemiología de la diabetes mellitus. En: Tébar Massó FJ, Escobar Jiménez F, editores. *La diabetes mellitus en la práctica clínica.* Madrid: Editorial Panamericana; 2009. p. 11-18.

8. King H, Rewers M; WHO Ad HOC Diabetes Reporting Group. Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. *Diabetes Care*. 1993;16:157-77.
9. Lustman PJ, Clouse RE. Depression: a potentially modifiable risk factor for diabetes and its complications. *Diabetes Spectr*. 2004;17:147-8.
10. Harris MI. Epidemiology of Diabetes Mellitus Among the Elderly in the United States. *Clin Geriatr Med*. 1990;6:703-19.
11. American Diabetes Association. Economic consequences of diabetes mellitus in the US in 1997. *Diabetes Care*. 1998;21:296-309.
12. Selvin E, Coresh J, Brancati FL. The burden and treatment of diabetes in elderly individuals in the US. *Diabetes Care*. 2006;29:2415-9.
13. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiu E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55:88-93.
14. Goday A, Carrera Santaliestra MJ, Cano Pérez JF. Epidemiología de la diabetes. En: Sociedad Española de Diabetes. Gomis de Barberá R, Rovira Loscos A, Feliu Albiñana JE, Oyarzábal Irigoyen M, editores. Tratado SED de Diabetes Mellitus. Bases moleculares, clínicas y tratamiento. Madrid: Editorial Panamericana; 2007. p. 13-23.
15. Goday A, Serrano Rios M. Epidemiología de la diabetes mellitus en España. Revisión crítica y nuevas perspectivas. *Med Clin (Barc)*. 1994;120:306-15.
16. Goday A, Gabriel R, Ascaso JF, Franch J, Ortega R, Martínez O, et al. Riesgo cardiovascular en sujetos con alta probabilidad de síndrome metabólico y resistencia a la insulina. Estudio DESIRE. *Rev Clin Esp*. 2008;208:377-85.
17. Vazquez JA, Gaztambide S, Soto-Pedre E. Estudio prospectivo a 10 años sobre la incidencia y factores de riesgo de diabetes mellitus tipo 2. *Med Clin (Barc)*. 2000;115:534-9.
18. Costa B, Piñol JL, Martín F, Donado A, Castell C. Incidencia significativa de la diabetes tipo 2 en la población española de alto riesgo. Resultados del estudio ITG (2). *Med Clin (Barc)*. 2002;118:287-93.
19. Kannel WB. Factores de riesgo de coronariopatía: actualización del estudio de Framingham. *Hosp Pract*. 1991;6:45-55.
20. Goday A. Epidemiología de la Diabetes y sus complicaciones no coronarias. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:657-670.

21. UK Prospective Diabetes Study 6. Complications in newly diagnosed type 2 diabetic patients and their association with different clinical and biochemical risk factors. *Diabetes Res.* 1990;13:1-11.
22. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pöyrala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998;339:229-34.
23. Bulughapitiya U, Siyambalapatiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2009;26:142-8.
24. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns BJ, Klarenbach S, Pannu N, et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet.* 2012;380:807-14.
25. Timbie JW, Hayward RA, Vijan S. Variation in the net benefit of aggressive cardiovascular risk factor control across the US population of patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2010;170:1037-44.
26. Van Hoeven KH, Factor SM. A comparison of the pathological spectrum of hypertensive, diabetic, and hypertensive-diabetic heart disease. *Circulation.* 1990;82:848-55.
27. Yarom R, Zirkin H, Stammler G, Rose AG. Human coronary microvessels in diabetes and ischaemia. Morphometric study of autopsy material. *J Pathol.* 1992;166:265-70.
28. The Diabetes Drafting Group. Prevalence of small vessel and large vessel disease in diabetic patients from 14 centers. The World Health Organisation Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics. *Diabetologia.* 1985;28 Suppl:S615-40.
29. Veresiu IA. Assessment of Peripheral Vascular Disease. En: Hâncu N, editor. *Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes Mellitus.* Berlin: Springer Verlag, 2003. p. 227-39.
30. Palumbo PJ, Melton LJ. Peripheral Vascular Disease in Diabetes. En: National Institute of Health. *Diabetes care in America.* 2nd ed. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, NIH Publication 1995;1468:401-8.
31. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes: prospective observational study. *BMJ.* 2000;321:405-21.

32. Continho M, Gerstein HC, Wang J, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care*. 1999;22:233-40.
33. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylurea or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1999;352:837-53.
34. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352:854-65.
35. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6 year study. *Diab Res Clin Pract*. 1995;28:103-17.
36. The Diabetes Control and Complication Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977-86.
37. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 diabetes study. *Lancet*. 1999;353:617-22.
38. Miller ME, Bonds DE, Gerstein HC, Seaquist ER, Bergenstal RM, Calles-Escandon J, et al; ACCORD Investigators. The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and glycated haemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ*. 2010;340:b5444.
39. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360:129-39.
40. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal T, Hemmingsen C, et al. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ*. 2011;343:d6898.
41. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin

- Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *Br Med J*. 1997;314:1512-5.
42. Rosengren A, Welin L, Tsipogianii A, Wilhelmesn L. Impact of cardiovascular risk factors on coronary heart disease and mortality among middle aged diabetic men: a general population study. *BMJ*. 1989;299:1127-31.
 43. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001;24:683-9.
 44. Fontbonne A, Thibult N, Eschwege E, Ducimetiere P. Body fat distribution and coronary artery disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes mellitus: the Paris Prospective Study, 15-year follow-up. *Diabetologia*. 1992;35:464-8.
 45. Aiello LP, Aiello LM, Cavallerano JD. Complicaciones oculares. En: ADA. Tratamiento de la diabetes mellitus y sus complicaciones. 4.^a ed. Barcelona: Medical Trends; 2005. p. 247-56.
 46. Fernández Vigo J, Macarro A, Sabugal JF, Chacón J. Diabetes ocular (I): retinopatía diabética. *Av Diabetol*. 1994;8:89-106.
 47. Ismail N, Becker B, Strzelczyk P, Ritz E. Renal disease and hypertension in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int*. 1999;55:1-28.
 48. Parving HH, Hommel E, Mathiesen E, Skøtt P, Edsberg B, Bahnsen M, et al. Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and neuropathy in patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988;296:156-60.
 49. Standl E, Stiegler H. Microalbuminuria in a random cohort of recently diagnosed type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients living in the greater Munich area. *Diabetologia*. 1993;36:1017-20.
 50. Schimtz A, Vaeth M, Mogensen CE. Systolic blood pressure relates to the rate of progression of albuminuria in NIDDM. *Diabetologia*. 1994;37:1251-8.
 51. DeFronzo RA. Nefropatía diabética. En: ADA. Tratamiento de la diabetes mellitus y sus complicaciones. 4.^a ed. Barcelona: Medical Trends; 2005. p. 265-84.
 52. Holzer SE, Camerota A, Martens L, Cuerdon T, Crystal-Peters J, Zagari M. Costs and duration of care for lower extremity ulcers in patients with diabetes. *Clin Ther*. 1998;20:169-181.
 53. Brownlee M, Aiello LP, Cooper ME, Vinik AI, Nesto RW, Boulton AJM. Complicaciones de la diabetes mellitus. En: Kronenberg HM, Mel-

- med S, Polonsky KS, Read Larsen P, editores. Williams. Tratado de Endocrinología. 11.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2009. p. 1431-518.
54. Pirart J. [Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4.400 patients observed between 1947 and 1973 (3rd and last part) (author's transl)] *Diabet Metab.* 1977;3:245-56.
 55. Cabezas-Cerrato J, for the Neuropathy Spanish Study Group of the Spanish Diabetes Society. The prevalence of clinical diabetic polyneuropathy in Spain: A study in primary care and hospital clinic groups. *Diabetologia.* 1998;41:1263-9.
 56. Berlin JA, Colditz GA. A meta-analysis of Physical Activity in the Prevention of Coronary Heart Disease. *Am J Epidemiol.* 1990;132:612-28.
 57. De Courten M, Bennett PH, Tuomilehto J, Zimmet P. Epidemiology of NIDDM in non-Europids. En: Alberti KGMM, Zimmet P, DeFronzo RA, Keen H, editores. *International Textbook of Diabetes Mellitus.* 2.ª ed. Chichester: John Wiley and Sons; 1997. p. 143-70.
 58. Tuomilehto J, Tuomilehto-Wolf E, Zimmet P, Alberti KGMM, Knowler WC. Primary prevention of diabetes mellitus. En: *International Textbook of Diabetes Mellitus.* Alberti KGMM, Zimmet P, DeFronzo RA, Keen H, editores. 2.ª ed. Chichester: John Wiley and Sons; 1997. p. 1799-827.
 59. Kriska A, Bennett PH. An epidemiological perspective of the relationship between physical activity and NIDDM: from activity assessment to intervention. *Diabetes Metab Rev.* 1992;8:355-72.
 60. Bouchard C, Blair SN. Introductory comments for the consensus of physical activity and obesity. *Med Sci Sports Exerc.* 1999;31:498-501.
 61. Harding AH, Williams DE, Hennings SH, Mitchell J, Wareham NJ. Is the Association between dietary fat intake and insulin resistance modified by physical activity? *Metabolism.* 2001;50:1186-92.
 62. Sigal RJ, Kenny GP, Koivisto VA. Exercise and diabetes mellitus. En: Pickup JC, Williams G, editores. *Textbook of diabetes I.* 3.ª ed. Oxford: Blackwell Science; 2003. p. 1-19.
 63. Irwin ML, Yasui Y, Ulrich CM, Bowen D, Rudolph RE, Schwartz RS, et al. Effect of exercise on total and intra-abdominal body fat in postmenopausal women. *JAMA.* 2003;289:323-30.
 64. Aranceta J y el Grupo Colaborativo de las distintas comunidades autónomas. Epidemiología y Monitorización. En: Moreno B, Charro A, editores. *Nutrición, Actividad y Prevención de la Obesidad. Estrategia NAOS.* Madrid: Ed. Panamericana; 2007. p. 5-53.

65. Chan JM, Stamper MJ, Ribb EB, Willet WC, Colditz GA. Obesity, fat distribution and fat gain as risk factors for clinical diabetes in man. *Diabetes Care*. 1994;17:61-9.
66. Croxson SC, Burden AC, Bodington M, Botha JL. The prevalence of diabetes in elderly people. *Diabet Med*. 1991;8:28-31.
67. The WHO Monica Project. Geographical variation in the major risk factors of coronary Heart disease in men and women aged 35-64 years. *World Health Stat Quart*. 1988;41:115-40.
68. Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Serra Majem L, Ribas L, Quiles Izquierdo J, Vioque J, et al. Prevalencia de la obesidad en España: Estudio SEEDO '97. *Med Clin (Barc)*. 1998;111:441-5.
69. Ministerio de Sanidad y Consumo. Encuesta Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1997.
70. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007;298:2654-64.
71. Talamini G, Bassi C, Falconi M, Sartori N, Salvia R, Rigo L, et al. Alcohol and smoking as risk factors in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Dig Dis Sci*. 1999;44:1303-11.
72. Chiolero A, Wietlisbach V, Ruffieux C, Paccaud F, Cornuz J. Clustering of risk behaviors with cigarette consumption: a population-based survey. *Prev Med*. 2006;42:348-53.
73. Van Dam RM, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. Dietary patterns and risk for type 2 diabetes mellitus in US men. *Ann Intern Med*. 2002;136:201-9.
74. Heaton CG, Vallone D, McCausland KL, Xiao H, Green MP. Smoking, obesity, and their co-occurrence in the United States: cross sectional analysis. *BMJ*. 2006;333:25-6.
75. Wild SH, Byrne CD. ABC of obesity: risk factors for diabetes and coronary heart disease. *BMJ*. 2006;333:1009-11.
76. Albanes D, Jones DY, Micozzi MS, Mattson ME. Associations between smoking and body weight in the US population: analysis of NHANES II. *Am J Public Health*. 1987;77:439-44.
77. Smoking wastes a good Parisienne. *JAMA*. 1989;262:1185-6.
78. Chiolero A, Jacot-Sadowski I, Faeh D, Paccaud F, Cornuz J. Association of cigarettes smoked daily with obesity in a general adult population. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15:1311-8.

79. Chatuverdi N, Steens L, Fuller J. Which features of smoking determine mortality risk in former cigarette smokers with diabetes? *Diabetes Care*. 1997;20:1266-72.
80. Haire-Joshu D, Glasgow RE, Tibbs TL. Smoking and diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22:1887-98.

CAPÍTULO II

Diabetes mellitus tipo 2 infanto-juvenil

E. GONZÁLEZ SARMIENTO Y M.C. HINOJOSA MENA-BERNAL

Epidemiología

Clásicamente, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ha sido una enfermedad considerada propia de personas en edad media o ancianos. Sin embargo, desde los años noventa, la edad de aparición se ha ampliado a niños y adolescentes de todo el mundo. Este inicio tan precoz conllevará la aparición de complicaciones micro o macrovasculares en individuos relativamente jóvenes, con las debidas consecuencias en la morbimortalidad y sus implicaciones sociales.

La verdadera incidencia y prevalencia de la DM2 infanto-juvenil es desconocida. En Estados Unidos la incidencia de la DM2 en adolescentes ha experimentado un incremento de hasta 10 veces¹. En España, la prevalencia de la obesidad infantil se sitúa en torno al 13%², y un 10,5% de los niños con obesidad grave cumplen criterios de prediabetes³. Este incremento está relacionado con el aumento de la obesidad en niños⁴. Sin embargo, la incidencia de la DM2 en adolescentes no se ha incrementado tanto como la obesidad en este mismo grupo de edad. Esto se debe probablemente al período de latencia entre el comienzo de la obesidad y el riesgo asociado de diabetes⁵.

Etioopatogenia

Los factores de riesgo relacionados con la DM2 infanto-juvenil no difieren de los del adulto^{4,5} y se detallan a continuación.

Obesidad

Es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de DM2. Al igual que en los adultos, la obesidad central o androide incrementa la insulinoresistencia y favorece el desarrollo de DM2 en niños. En diferentes países, entre ellos España, se ha experimentado un incremento de la prevalencia de la obesidad en un 30%⁶. Este incremento es debido al cambio en los hábitos higiénico-dietéticos (dieta hipercalórica y rica en azúcares refinados y la disminución de la actividad física), además de otros factores mucho menos frecuentes como son determinados defectos genéticos aislados (déficit de leptina, o de su receptor) o síndromes relacionados con la obesidad (osteodistrofia hereditaria de Albright o el síndrome de Prader Willi).

El sobrepeso y la obesidad en los niños de 2 a 19 años se clasifica según el percentil del índice de masa corporal (IMC) (peso en kg/altura en metros²) según la edad y el sexo:

- Bajo peso: IMC < percentil 5.
- Normal: IMC entre el percentil 5 y el 85.
- Sobrepeso: IMC entre el percentil 85 y 95.
- Obesidad: IMC \geq percentil 95.
- Obesidad grave: IMC > 120% del percentil 95 o IMC > del percentil 99.

La obesidad ocasiona resistencia a la insulina periférica y disminuye la sensibilidad de la célula beta a la glucosa. Parece que la ano-

malía genética en el receptor beta-3-adrenérgico (dicho receptor regula la lipólisis e incrementa la termogénesis en la grasa visceral) contribuye a la insulinoresistencia. Tanto la gravedad de la obesidad como su duración influyen en el riesgo de desarrollo de la DM2. Existe un período de latencia entre la obesidad y el desarrollo de la DM2 que aparecerá en fases iniciales de la etapa adulta⁷.

Antecedentes familiares

La DM2 se desarrolla en individuos especialmente susceptibles en los que interaccionan una serie de factores medioambientales y factores genéticos. Esta susceptibilidad genética es debida, en la mayoría de ocasiones, a una expresión poligénica. Diversos estudios ponen de manifiesto el incremento del riesgo de aparición de DM2 en familiares de pacientes diabéticos⁷. En el estudio TODAY, el 60% de los pacientes diabéticos adolescentes tenían antecedentes familiares de primer grado y el 89% antecedentes de segundo grado⁸.

Raza

La incidencia es mayor en determinados grupos étnicos. En EE.UU., la incidencia de DM2 en adolescentes es del 17 al 50 por 100.000 personas/año en nativos americanos, afroamericanos, hispanos, asioamericanos y procedentes de las islas del Pacífico^{9,10}.

Sexo

Las mujeres tienen 1,7 veces más riesgo de desarrollar DM2 durante la infancia. Esto puede estar en relación con el incremento de la resistencia a la insulina en niñas adolescentes con síndrome de ovario poliquístico.

Factores intrauterinos

El bajo peso al nacer y la diabetes gestacional provocan cambios metabólicos y hormonales que favorecen la obesidad y la resistencia a la insulina que posteriormente predisponen al desarrollo de DM2 en adultos jóvenes.

Insulinorresistencia

Durante la pubertad se produce un descenso en un 30% de la sensibilidad a la insulina en relación con el incremento de la actividad de la hormona de crecimiento y el factor-I de crecimiento insulina like. La mayoría de los pacientes con DM2 infanto-juvenil presentan al inicio de la pubertad un incremento de la insulinorresistencia¹¹.

Existen dos entidades directamente relacionadas con la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia compensadora, la acantosis *nigricans* y el síndrome de ovario poliquístico. El 60-90% de los adolescentes con DM2 presentan acantosis *nigricans*, sobre todo en determinadas razas; y el 4% de niñas adolescentes con síndrome de ovario poliquístico presentarán DM2.

La fisiopatología de la DM2 del adolescente es similar a la del adulto. En adolescentes con DM2 existe una alteración de la sensibilidad a la insulina y de su secreción pancreática. No existen estudios longitudinales en niños que demuestren la historia natural de la DM2, pero estudios en adultos demuestran que la causa de progresión de la alteración a la tolerancia oral a la diabetes es una disfunción de la célula beta pancreática.

Presentación clínica

La DM2 infanto-juvenil puede manifestarse de las siguientes maneras:

- *Cetoacidosis diabética*: esta forma de presentación es más frecuente en niños o adolescentes de raza negra e hispanos que en los de raza blanca, y varía del 5 al 25%¹².
- *Estado hiperosmolar*: cursa de manera similar a la cetacidosis con hiperglucemia grave (> 600 mg/dl) y mayor deshidratación pero sin apenas o con ausencia de cetonuria.
- *Síntomas sin cetonuria o acidosis*: los síntomas relacionados con la hiperglucemia son poliuria, polidipsia y nicturia. La pérdida de peso es menos frecuente que en la diabetes mellitus tipo I (DMI). En niñas adolescentes la vulvovaginitis puede ser un síntoma de inicio.
- *Asintomática*: en algunas ocasiones el diagnóstico de sospecha se realiza tras un test de orina con presencia de glucosuria en el transcurso de un reconocimiento médico habitual.

Diagnóstico

Los criterios para el diagnóstico de la DM2 infanto-juvenil son los mismos que los establecidos por la American Diabetes Association (ADA) para adultos¹³. La presencia de al menos uno de los siguientes criterios establecerá el diagnóstico. Salvo el cuarto, los criterios del 1 al 3 deben confirmarse con una nueva determinación:

- $HbA_{1c} \geq 6,5\%$.
- Glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl.
- Glucosa plasmática a las 2 h del test de tolerancia a la glucosa oral (TTGO) ≥ 200 mg/dl. La sobrecarga se realizará con 75 g de glucosa disueltos en agua.
- Glucosa plasmática ≥ 200 mg/dl en un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia (poliuria, polidipsia, pérdida de peso).

Debido a que el manejo práctico de la DM2 difiere del de la DMI, es importante diferenciar en el momento del diagnóstico

ambos tipos de diabetes (tabla 1). En determinadas situaciones esta diferenciación puede ser complicada, ya que la DM2 puede presentarse de manera atípica con cetoacidosis o presencia de autoanticuerpos (anti-GAD o IA2), e incluso pueden existir formas “híbridas” de diabetes en las que se solapan características de ambas¹⁴⁻¹⁶.

La ADA recomienda realizar cribado de la DM2 en niños con: IMC \geq percentil 85 para su edad y sexo, o peso $>$ 120% del ideal para la altura, o peso/altura \geq percentil 85, y 2 o más de los siguientes factores de riesgo: a) antecedentes familiares de DM2 en miembros de primer o segundo grado; b) razas o grupos étnicos de alto riesgo (nativos americanos, afroamericanos, latinos, asioamericanos, procedentes de las islas del Pacífico); c) condiciones relacionadas con resistencia a la insulina como la acantosis *nigricans*, hipertensión, dislipemia, síndrome de ovario poliquístico y bajo peso al nacer, y d) antecedentes de diabetes gestacional durante la gestación del niño.

Este cribado deberá realizarse a los 10 años o al inicio de la pubertad si esta ocurre antes de los 10 años. Se repetirá cada 2 años. El cribado puede hacerse mediante la determinación de HbA_{1c}, glucosa plasmática en ayunas o realizando un TTGO. El test de elección es la glucosa plasmática en ayunas por ser la técnica más barata. El TTGO es más sensible que la glucosa plasmática en ayunas, ya que detecta pacientes con diabetes incipiente cuando la glucosa plasmática en ayunas aún no está elevada. En niños se emplea un TTGO de 1,75 g/kg (dosis máxima de 75 g), aunque se desconoce cuál es la dosis óptima a emplear. El TTGO deberá realizarse en pacientes con cifras de glucosa plasmática en ayunas entre 100-125 mg/dl o cifras de HbA_{1c} de 5,7-6,4%, y en pacientes con elevada sospecha clínica pero con cifras de glucosa plasmática en ayunas normal.

Tabla 1. Características diferenciales entre diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 en niños y adolescentes

| | DM1 | DM2 |
|---|--|-------------------------|
| Prevalencia | Común | En aumento |
| Edad de presentación | A los 4-6 años y previo a la pubertad (10-14 años) | Pubertad (13,5 años) |
| Forma de comienzo | Aguda/sintomática | Insidiosa/asintomática |
| Inicio con cetoacidosis | Común (30-40%) | Menos frecuente (< 25%) |
| Antecedentes familiares | 5-10% | 75-90% |
| Mujeres/varones | 1:1 | 2:1 |
| HLA-DR3/4 | Fuerte asociación | No |
| Raza | Raza blanca no hispana | Todos* |
| Sobrepeso u obesidad | 20-25% | > 80% |
| Secreción de insulina | Ausente o disminuida | Normal/elevada |
| Sensibilidad a la insulina | Normal | Disminuida |
| Dependencia de la insulina | Permanente | Episódica |
| Péptido C | Muy disminuido | Normal/elevado |
| Acantosis nigricans | 12% | 50-90% |
| Anticuerpos: anti-GAD/ICA | Positivos | Negativos |
| Asociación con enfermedades autoinmunes | Si | No |
| Tratamiento de mantenimiento | Insulinoterapia | Antidiabéticos orales |

*Más frecuente en determinados grupos étnicos como en nativos americanos, afroamericanos, hispanos, asiáticos y procedentes de las islas del Pacífico^{11,12}.

Complicaciones y comorbilidades

A pesar de que no existen estudios específicos, se sabe que, al igual que en otros tipos de diabetes, el riesgo vascular está incrementado en niños y adolescentes con DM2, siendo los factores etiológicos, mecanismos patogénicos y manifestaciones clínicas similares a los de los adultos. Se asocian fundamentalmente al exceso de peso. Dentro de las comorbilidades se incluyen: hipertensión arterial, dislipemia, síndrome de ovario poliquístico, esteatosis hepática, síndrome de la apnea del sueño y complicaciones ortopédicas y psicosociales.

Desde el estudio TODAY¹⁷ se conoce que estas complicaciones en niños y jóvenes pueden detectarse incluso en diabetes de corta duración en un porcentaje muy estimable: a los 4,9 años de seguimiento el 26,3% presentaba hipertensión arterial, el 13% microalbuminuria, el 79,8% aumento del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) elevado, el 10,2% hipertrigliceridemia y el 13,7% retinopatía.

Por otro lado, el estudio SEARCH¹⁸ demostró que alrededor del 90% de los jóvenes con DM2 tienen dos o más factores de riesgo cardiovascular añadidos a la intolerancia a la glucosa, comparado con un 6% de prevalencia de síndrome metabólico en jóvenes no diabéticos. Se sugiere que es probable que esté en relación con situaciones de resistencia a la insulina¹⁹. Por ello se recomienda la medida de la presión arterial, el estudio oftalmológico y la determinación del perfil lipídico y microalbuminuria en el momento del diagnóstico.

Las recomendaciones diagnósticas, terapéuticas y de objetivos de estas situaciones son similares a las dadas por la ADA para la DM2 del adulto¹³.

Hipertensión arterial

El 17-32% de esta población presenta hipertensión arterial al inicio de la diabetes. Está relacionada principalmente con la obesidad y es actualmente la primera causa etiológica de hipertensión arterial en los adolescentes. Según el estudio TODAY¹⁷, el mayor riesgo de hipertensión arterial está relacionado con el sexo masculino y el IMC. La presión arterial debe controlarse rutinariamente en cada visita médica y a partir del diagnóstico de la diabetes. Se consideran dos situaciones:

- *Prehipertensión*: se define como una presión arterial sistólica o diastólica \geq percentil 90 y $<$ del percentil 95, o entre 120/80 y 130/80 mmHg medida al menos en dos ocasiones.
- *Hipertensión*: presión arterial sistólica y/o diastólica \geq percentil 95 o $>$ 130/80 mmHg, medida al menos en dos ocasiones.

El objetivo de control para la presión arterial sistólica y diastólica es alcanzar un percentil $<$ 90.

El tratamiento de la prehipertensión debe comenzar con cambios en el estilo de vida (dieta, restricción salina y ejercicio físico) y si no se controla iniciar tratamiento farmacológico (preferentemente con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina [IECA] y si no son tolerados o están contraindicados con antagonistas de los receptores ATI de la angiotensina II [ARA-II]). Los pacientes con hipertensión arterial deben recibir tratamiento farmacológico desde el diagnóstico. Se iniciará el tratamiento con dosis baja, incrementándola hasta alcanzar el objetivo. Cada 2 o 3 meses debe controlarse los niveles de creatinina y potasio en sangre. Estarán indicadas otras alternativas terapéuticas cuando exista intolerancia o contraindicación a estos fármacos.

Dislipemia

La dislipemia es común en niños con DM2, aunque no está bien documentada. Incluye elevación del cLDL, disminución del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) e incremento de los triglicéridos. Por ello, debe realizarse un perfil lipídico completo al diagnóstico de la diabetes y repetirlo al menos a los 2 años si fuera normal. Su prevalencia según el estudio SEARCH¹⁸ es del 60-65% de hipertrigliceridemia y del 73% de cLDL elevado.

Los objetivos de control son: cLDL < 100 mg/dl, cHDL > 35 mg/dl y triglicéridos < 150 mg/dl.

Está indicado tratamiento no farmacológico (modificación del estilo de vida, ingesta < 200 mg/día de colesterol y < 7% de grasas saturadas de la ingesta calórica total) al inicio, salvo en mayores de 10 años que no respondan a este y tengan un cLDL > 160 mg/dl y otros factores de riesgo cardiovascular asociados. Si no se alcanzan los objetivos, se comenzará tratamiento farmacológico con estatinas, que han demostrado los mismos efectos beneficiosos que en los adultos, a dosis bajas, incrementándolas hasta alcanzar objetivos y controlando la creatinfosfocinasa y las transaminasas. La ficha técnica de pravastatina autoriza su uso a partir de los 8 años, con una reducción de dosis de 10-20 mg/día hasta los 13 años de edad, y de 10-40 mg diarios entre 14 y 18 años de edad. También según su ficha técnica, simvastatina puede usarse a partir de los 10 años.

La ADA¹³ recomienda para niveles de triglicéridos > 150 mg/dl optimizar el control glucémico y reducir el peso. Para niveles de triglicéridos entre 150-600 mg/dl, se debe disminuir la ingesta de hidratos de carbono simples y grasas, y en caso de niveles de

triglicéridos > 1.000 mg/dl indicar fibratos por el riesgo de pancreatitis.

Hígado graso no alcohólico

La DM2 en el niño se asocia frecuentemente a hígado graso no alcohólico, por lo que debe realizarse rutinariamente una exploración hepática y monitorización de las transaminasas, que frecuentemente están elevadas. Puede evolucionar hacia fibrosis, cirrosis y a la larga insuficiencia hepática. Su tratamiento es la reducción de peso. Si no mejora con ello, se deben descartar otras causas de afectación hepática.

Microalbuminuria

Es tanto un marcador de inflamación vascular como un signo de nefropatía precoz. El 13% de los niños con DM2 presentan microalbuminuria al diagnóstico de la enfermedad. Se relaciona principalmente con el mal control glucémico. Debe controlarse al menos una vez al año. Su tratamiento incluye el buen control metabólico con IECA o ARA-II, dado que algunos estudios han demostrado que pueden frenar la evolución hacia la nefropatía e incluso revertir la microalbuminuria.

Retinopatía

Como en los adultos, la prevalencia de retinopatía está asociada a la edad, el tiempo de duración de la diabetes, el control glucémico, los niveles de HbA_{1c} y, más dudosamente, a la obesidad¹⁷. Sus características, tipos y tratamiento son iguales a los del adulto diabético. Se recomienda detectarla al comienzo de la enfermedad y controlarla al menos una vez al año.

Tratamiento

Tratamiento no farmacológico

Se considera la obesidad como el principal factor modificable, a la que se atribuye aproximadamente la mitad de los nuevos casos de diabetes. Por ello es lógico comprender que los cambios en el estilo de vida son fundamentales para el tratamiento y deben iniciarse en el momento de su diagnóstico. Su objetivo es la disminución del exceso de peso mediante la reducción de la ingesta calórica, el incremento de la actividad física y la disminución del sedentarismo. Deben acompañarse de una buena educación diabetológica tanto del niño como del entorno familiar²⁰ y de apoyo psicológico²¹, dada la importancia de los factores psicosociales en el futuro de la diabetes y de la obesidad en el niño.

Terapia nutricional

Está demostrado que moderados descensos de peso condicionan una mejoría del control glucémico y de la resistencia a la insulina. La dieta no ha sido estudiada específicamente en niños con DM2. Debe ser individualizada y los consejos son similares a los indicados en otros tipos de diabetes. Se recomienda una reducción de calorías, que se distribuirán de la siguiente manera: hidratos de carbono, 45-60%; proteínas, 15%; grasas, 30% del total de las calorías (< 10% de grasas saturadas y < 300 mg/día de colesterol). También se recomienda incrementar la ingesta de fibra soluble e insoluble.

Actividad física

Se supone, aunque no hay estudios específicos, que los beneficios serán similares a los obtenidos en diabéticos adultos. La actividad

física se incrementará de acuerdo al IMC, dependiendo de las aptitudes físicas del individuo y siempre bajo control médico.

Tratamiento farmacológico

A pesar de las modificaciones en el estilo de vida, muchos de los niños y adolescentes con DM2 requieren tratamiento farmacológico al comienzo del proceso, debido a que en ellos la progresión de la diabetes es más rápida que en los adultos, con un peor pronóstico por la asociación más precoz de complicaciones vasculares²².

El tratamiento farmacológico en niños y adolescente es controvertido. Hasta el momento no existe un consenso sobre cuál es el más adecuado. La American Academy of Pediatrics (AAP) convocó a un subcomité de gestión de la DM2 en niños y adolescentes con el apoyo de la ADA, la Sociedad de Endocrinología Pediátrica, la Academia Americana de Médicos de Familia, y la Academia de Nutrición y Dietética²³. Aconsejan, además de los cambios en el estilo de vida, como fármacos de primera línea, la insulina y la metformina, que es por ahora el único antidiabético oral aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) y la Unión Europea en niños a partir de los 10 años de edad y adolescentes.

El resto de los antidiabéticos están a la espera de aprobación, dependiendo de los resultados de diferentes estudios y ensayos clínicos que están en marcha específicos para esta población. Esto hace que aquellos pacientes que no toleren la metformina o no sea suficiente para controlar la glucemia, deban ser insulinizados, con el riesgo de hipoglucemias e incremento de la obesidad. Así mismo se tiene poca experiencia sobre la cirugía bariátrica en niños y jóvenes^{24,25}.

Está indicado iniciar terapia farmacológica en dos situaciones: pacientes asintomáticos en los que no se logran objetivos a los 3 meses de comenzar cambios en el estilo de vida y en aquellos que comienzan con síntomas metabólicos o cetosis tras descartar DMI. Los pacientes con hiperglucemia grave (glucemia > 200 mg/dl o HbA_{1c} > 8,5% o cetosis) serán tratados inicialmente con insulina y medidas no farmacológicas. Una vez que se alcancen niveles normales de glucosa, se añadirá metformina y se intentará suspender la insulina.

Metformina

Según el estudio TODAY²⁶ el 50% de los pacientes tratados con metformina tendrá una respuesta adecuada y sostenida a esta medicación, de manera que la mayor parte de los jóvenes con DM2 alcanzarán a corto plazo el objetivo de HbA_{1c} < 8% con metformina en monoterapia y modificación del estilo de vida²⁷.

Insulina

Dada la experiencia en el tratamiento de la DMI infanto-juvenil con insulina y la escasez de ensayos clínicos con otros fármacos antidiabéticos, la insulina es en ocasiones el tratamiento de elección de este tipo de diabetes una vez que falla la intervención sobre el estilo de vida²⁴. Dado que los pacientes con DM2 infanto-juvenil son insulinoresistentes, la dosis de inicio puede llegar a ser de 2 U/kg/día²⁸. Una vez normalizada la situación metabólica podrá valorarse sobre otra posibilidad terapéutica, como metformina.

La terapia combinada con insulina ha demostrado su eficacia una vez que fracasa la monoterapia con metformina²⁹, aunque su seguridad y eficacia no se han establecido en estudios clínicos específicos, por lo que aún no se ha indicado su uso en este grupo de población²⁷.

En caso de requerir tratamiento con insulina prandial, deben utilizarse los análogos rápidos (aspart, lispro y glulisina), indistintamente por carecer de grandes diferencias farmacocinéticas y ser igual de seguras y eficaces. Pueden ser administradas por vía subcutánea, intravenosa o en bombas de perfusión, no recomendándose su uso mezcladas con insulinas de larga acción.

Los análogos de insulina basal (glargina, detemir) son similares, aunque detemir tiene un perfil farmacodinámico algo menos variable y un tiempo de acción más corto, por lo que frecuentemente debe titularse en 2 dosis. Pueden indicarse asociadas a terapia oral o en regímenes de bolo basal o basal plus²⁴.

Otros antidiabéticos orales

Se han evaluado otros antidiabéticos orales en el tratamiento de la DM2 infanto-juvenil, por lo general asociados a metformina (tabla 2). En un estudio retrospectivo a largo plazo (5 años) de 89 pacientes con diferentes tipos de tratamiento se observó que el 45% mantuvo estable la HbA_{1c}, 7% con medicación oral (metformina y/o glipezida), 18% precisaron insulina (0,4 U/kg/día) en adición a la medicación oral, y un 37% no requirió ningún tipo de medicación^{30,31}.

En un estudio reciente³² realizado en 285 niños diabéticos, se ha demostrado que glimepirida (1,8 mg/día) reduce los niveles de HbA_{1c} similarmente a metformina (500-1.000 mg/12 h), pero con mayor ganancia de peso y la misma seguridad tras 24 semanas de tratamiento.

La mayor información aportada sobre el tratamiento de la DM2 en adolescentes la ha aportado el estudio TODAY^{33,34}. Evaluó a 699 jóvenes con DM2 de menos de 2 años de evolución, que fueron aleatorizados a tres tipos de tratamiento: solo metformina (1.000 mg/

Tabla 2. Estudios de terapias orales en pacientes pediátricos²²

| Fármaco | Diseño | Comparador | Consecución de objetivo |
|--|-----------------|------------------------------|-------------------------|
| Metformina | Superioridad | Placebo | Sí |
| Glimepirida | No inferioridad | Metformina | No |
| Rosiglitazona | No inferioridad | Metformina | No |
| Glibenclamida/ metformina en combinación | Superioridad | Glibenclamida/ metformina | No |

12 h), metformina más rosiglitazona (4 mg/12 h) o metformina más intervención sobre el estilo de vida, para alcanzar el objetivo de $HbA_{1c} < 8\%$ durante 6 meses consecutivos. La duración del estudio fue de 3,8 años. Los resultados obtenidos indican que el tratamiento con metformina más rosiglitazona fue superior a metformina sola y no hubo diferencias significativas entre el tratamiento aislado con metformina y metformina más intervención sobre el estilo de vida. El nivel de fracaso fue del 38,6% en el grupo tratado con metformina y rosiglitazona, del 25,3% en los tratados solo con metformina y del 46,6% en los tratados con metformina más modificación del estilo de vida. Por otro lado, demuestra que añadir rosiglitazona a metformina reduce la intolerancia gastrointestinal y la hepatotoxicidad. Ello hace pensar que este tipo de diabetes requerirá tratamiento combinado o terapia con insulina a los pocos años del diagnóstico³⁵.

Cirugía bariátrica

La experiencia de la cirugía bariátrica es muy limitada en este grupo de población. Su indicación está muy controvertida, siendo el

criterio de selección un IMC $> 35 \text{ kg/m}^2$, un desarrollo puberal avanzado (estadio Tanner IV o V) y madurez esquelética³⁶. Las técnicas malabsortivas han demostrado ser más eficaces en reversión de la diabetes y disminución de peso que las técnicas restrictivas, demostrando que probablemente están implicados mecanismos hormonales³⁷.

Conclusión

Constantino et al³⁸ han evaluado los resultados clínicos y la supervivencia a largo plazo en DM2 en comparación con la DMI de aparición temprana. Concluyen que la DM2 del joven es el fenotipo más letal de diabetes, ya que se asocia con una mayor mortalidad, más factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares y más complicaciones que la DMI, de ahí la importancia de su prevención. Hay una amplia variedad de factores que contribuyen al desarrollo de la diabetes y sus consecuencias, lo que indica la necesidad de adaptar los planes de tratamiento con la reducción de la obesidad como un objetivo primario.

Bibliografía

1. Alberti G, Zimmet P, Shaw J, Bloomgarden Z, Kaufman F, Silink M, et al., Consensus Workshop Group. Type 2 diabetes in the young: the evolving epidemic. The international Diabetes Federation Consensus Workshop. *Diabetes Care*. 2004;27:1798-811.
2. Casado de Frias E. [Obesity in children. Current concerns]. *An R Acad Nac Med (Madr)*. 2006;123:349-62; discussion 362-6.
3. Guijarro De Armas MG, Monereo Megias S, Civantos Modino S, Montaña Martínez JM, Iglesias Bolaños P, Durán Martínez M. Prevalencia de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en una población infanto-juvenil con obesidad grave. *Endocrinol Nutr*. 2010;57:467-71.

4. Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. The global spread of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr.* 2005;146:693-700.
5. Gungor N, Hannon T, Libman I, Bacha F, Arslanian S. Type 2 diabetes mellitus in youth: the complete picture to date. *Pediatr Clin N Am.* 2005; 52:1579-609.
6. Janssen I, Katzmarzyk PT, Boyce WF, Vereecken C, Mulvihill C, Roberts C, et al; Health Behaviour in School-Aged Children Obesity Working Group. Comparison of overweight and obesity prevalence at school-aged youth from 34 countries and their relationships with physical activity and dietary patterns. *Obes Rev.* 2005;6:123-32.
7. Lee JM. Why young adults hold the key to assessing the obesity epidemic in children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008;162:682-7.
8. Copeland KC, Zeitler P, Geffner M, Guandalini C, Higgins J, Hirst K, et al; TODAY Study Group. Characteristics of adolescents and youth with recent-onset type 2 diabetes: the TODAY cohort at baseline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:159-67.
9. Writing Group for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group, Dabelea D, Bell RA, D'Agostino RB Jr, Imperatore G, Johansen JM, Linder B, et al. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA.* 2007;297:2716-24.
10. Mayer-Davis EJ, Bell RA, Dabelea D, D'Agostino R Jr, Imperatore G, Lawrence JM, et al; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group et al. The many faces of diabetes in American youth; type 1 and type 2 diabetes in five race and ethnic populations: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care.* 2009;32 Suppl 2:S99-101.
11. Ball GD, Huang TT, Gower BA, Cruz ML, Shaibi GQ, Weigensberg MJ, et al. Longitudinal changes in insulin sensitivity, insulin secretion and beta-cell function during puberty. *J Pediatr.* 2006;148:16-22.
12. Sapru A, Gitelman SE, Bhatia S, Dubin RF, Newman TB, Flori H. Prevalence and characteristics of type 2 diabetes mellitus in 9-18 year-old children with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005;18: 865-72.
13. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2013. *Diabetes Care.* 2013;36 Suppl 1:S11-66.
14. Dabelea D, Pihoker C, Talton JW, D'Agostino RB Jr, Fujimoto W, Klingensmith GJ, et al; SEARCH for Diabetes in Youth Study. Etiological approach to characterization of diabetes type: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care.* 2011;34:1628-33.

15. Steck AK, Johnson K, Barriga KJ, Miao D, Yu L, Hutton JC, Eisenbarth GS, Rewers MJ. Age of islet autoantibody appearance and mean levels of insulin, but not GAD or IA-2 autoantibodies, predict age of diagnosis of type 1 diabetes: diabetes autoimmunity study in the young. *Diabetes Care*. 2011;34:1397-9.
16. Klingensmith GJ, Pyle L, Arslanian S, Copeland KC, Cuttler L, Kaufman F, et al; TODAY Study Group. The presence of GAD and IA-2 antibodies in youth with a type 2 diabetes phenotype: results from the TODAY study. *Diabetes Care*. 2010;33:1970-5.
17. TODAY Study Group. Retinopathy in Youth With Type 2 Diabetes Participating in the TODAY Clinical Trial. *Diabetes Care*. 2013;36:1772-4.
18. Rodriguez BL, Fujimoto W, Mayer-Davis E, Imperatore G, Williams DE, Bell RA, et al. Prevalence of Cardiovascular Disease Risk Factors in U.S. Children and Adolescents with Diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*. 2006;29:1891-6.
19. Duncan GE, Li SM, Zhou XH. Prevalence and trends of a metabolic syndrome phenotype among U.S. adolescents, 1999-2000. *Diabetes Care*. 2004;27:2438-43.
20. Bradshaw B. The role of the family in managing therapy in minority children with T2DM diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002;15 Suppl 1:S547-51.
21. Tamayo T, Christian H, Rathmann W. Impact of early psychosocial factors (childhood socioeconomic factors and adversities) on future risk of type 2 diabetes, metabolic disturbances and obesity: a systematic review. *BMC Public Health*. 2010;10:525.
22. Vaidyanathan J, Choe S, Sahajwalla CG. Type 2 Diabetes in Pediatrics and Adults: Thoughts from a Clinical Pharmacology Perspective. *J Pharm Sci*. 2012;101:1659-71.
23. Copeland KC, Silverstein J, Moore KR, Prazar GE, Raymer T, Shiffman RN, et al; American Academy of Pediatrics. Management of newly diagnosed type 2 Diabetes Mellitus in children and adolescents. *Pediatrics*. 2013;131:364-82.
24. Inge TH, Krebs NF, García VF, Skelton JA, Guice KS, Strauss RS, et al. Bariatric surgery for severely overweight adolescents: concerns and recommendations. *Pediatrics*. 2004;114:217-23.
25. 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*. 2013;13:72-80.

26. TODAY Study Group. Design of a family-based lifestyle intervention for youth with type 2 diabetes: the TODAY study. *Int J Obes.* 2010;34: 217-34.
27. Laffel L, Chang N, Grey M, Hale D, Higgins L, Hirst K, et al; for the TODAY Study Group. Metformin monotherapy in youth with recent onset type 2 diabetes: experience from the prerandomization run-in phase of the TODAY study. *Pediatric Diabetes.* 2012;13:369-75.
28. Gungor N, Hannon T, Libman I, Bacha F, Arslanian S. Type 2 diabetes mellitus in Routh: the complete picture to date. *Pediatr Clin North Am.* 2005;52:1579.
29. Meyer SL, Hoffman RP. Retrospective chart review of children with type 2 diabetes mellitus evaluating the efficacy of metformin vs. insulin vs. Combination insulin/metformin. *South Med J.* 2011;104:684-8.
30. Grinstein G, Muzumdar R, Aponte L. Presentation and 5-year follow-up of type 2 diabetes mellitus in African-American and Caribbean-Hispanic adolescents. *Horm Res.* 2003;60:121-6.
31. Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. Clinical presentation and treatment of type 2 diabetes in children. *Pediatr Diabetes.* 2007;8 Suppl 9:S16-27.
32. Gottschalk M, Danne T, Vlajnic A, Cara JF. Glimepiride Versus Metformin as Monotherapy in Pediatric Patients With Type 2 Diabetes. A randomized, single-blind comparative study. *Diabetes Care.* 2007;30:790-4.
33. The TODAY Study Group. Treatment options for type 2 diabetes in adolescents and youth: a study of the comparative efficacy of metformin alone or in combination with rosiglitazone or lifestyle intervention in adolescents with type 2 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2007;8:74-87.
34. TODAY Study Group, Zeitler P, Hirst K, Pyle L, Linder B, Copeland K, Arslanian S, et al. A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2012;366:2247-56.
35. Caprio S. Development of type 2 diabetes mellitus in the obese adolescent: a growing challenge. *Endocr Pract.* 2012;18:791-5.
36. Michalsky M, Kramer RE, Fullmer MA, Polfuss M, Porter R, Ward-Begnoche W, et al. Developing criteria for pediatric/adolescent bariatric surgery programs. *Pediatrics.* 2011;128 Suppl 2:S65-70.
37. Brandt ML, Harmon CM, Helmrath MA, Inge TH, McKay SV, Michalsky MP. Morbid obesity in pediatric diabetes mellitus: surgical options and outcomes. *Nat Rev Endocrinol.* 2010;6:637-45.

38. Constantino MI, Molyneaux L, Limacher-Gisler F, Al-Saeed A, Luo C, Wu T, et al. Long-Term Complications and Mortality in Young-Onset Diabetes: Type 2 diabetes is more hazardous and lethal than type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013, Jul 11 [Epub ahead of print].

CAPÍTULO III

Cribado de la diabetes tipo 2: ¿cuándo y a quién?

M. PENA SEJO Y A. POSE REINO

Introducción

La diabetes mellitus (DM) representa un reto de salud pública y supone una importante carga por su morbilidad, mortalidad prematura y los costes financieros asociados a sus complicaciones micro y macrovasculares. Presenta una serie de características que la hacen idónea para la realización de un cribado poblacional como son la alta proporción de casos no diagnosticados, el elevado número de pacientes con complicaciones en el momento del diagnóstico y la larga fase de latencia de la enfermedad.

Según la International Diabetes Federation (IDF)¹, uno de cada 10 adultos tendrá DM en el año 2030. Para un mejor manejo de este hecho inminente, las últimas guías de la American Diabetes Association (ADA) y de la European Association for the Study of Diabetes (EASD) presentaron por primera vez en el año 2012 un enfoque común para el diagnóstico y manejo integral de la diabetes^{2,3}.

La hiperglucemia crónica (bien por defecto en la secreción de insulina, defecto en su acción, o ambos) se asocia a daños a largo plazo y disfunción en diferentes órganos⁴. Las complicaciones crónicas de la diabetes incluyen retinopatía, nefropatía que lleva a insuficiencia renal, neuropatía periférica y aterosclerosis acelerada.

Criterios diagnósticos de diabetes (tabla 1)

Los actuales criterios para el diagnóstico de la diabetes de la ADA son los siguientes⁵:

- HbA_{1c} ≥ 6,5%: la prueba se debe realizar en un laboratorio que utilice un método estandarizado según el National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP), certificado y estandarizado para el Diabetes Control and Complications Trial (DCCT).
- Glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl (7 mmol/l): el ayuno se define como la no ingesta calórica durante por lo menos 8 h.
- Glucemia ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) a las 2 h de un test de tolerancia a la glucosa oral (TTGO). La prueba debe ser realizada según las indicaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), con una carga de hidratos de carbono equivalente a 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua.
- Glucemia al azar ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) en un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis de hiperglucemia.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de diabetes según la American Diabetes Association⁵

HbA_{1c} ≥ 6,5%

o

GPA ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l)

o

Glucemia a las 2 h de un TTGO ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l)

o

Presencia de síntomas de hiperglucemia o crisis de hiperglucemia y glucemia al azar ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l)

GPA: glucosa plasmática en ayunas; TTGO: test de tolerancia a la glucosa oral.

En ausencia de hiperglucemia inequívoca, el resultado debe ser confirmado por repetición de la prueba.

Dada la variabilidad de los tests, es posible que el resultado de un test esté por encima del valor normal y que en la segunda determinación esté por debajo del punto de corte. Esto es más probable para el TTGO y menos probable para la determinación de glucosa en ayunas y sobre todo para la HbA_{1c}. Salvo que se trate de un error de laboratorio, es probable que tengan resultados cerca de los márgenes de umbral de diagnóstico, por lo que es recomendable seguir a estos pacientes de cerca y repetir la prueba a los 3-6 meses.

Categorías de incremento de riesgo de diabetes (prediabetes)

En 1997 y 2003, el Comité de Expertos en el Diagnóstico y Clasificación de la Diabetes Mellitus^{7,8} definió como sujetos en riesgo de DM a los que presentaban glucemia alterada en ayunas (100-125 mg/dl) o intolerancia a la glucosa (los valores a las 2 h de un TTGO entre 140-199 mg/dl) (tabla 2). Cabe señalar que la OMS define el punto de corte para la glucemia alterada en ayunas en 110 mg/dl.

Los individuos con glucemia alterada en ayunas y/o intolerancia a la glucosa se han denominado como prediabéticos, por el alto riesgo que presentan para el desarrollo futuro de diabetes; además se asocian con obesidad (especialmente obesidad abdominal), dislipemia e hipertensión arterial. La ADA⁵ destaca que no son entidades clínicas propias, pero sí pueden considerarse factores de riesgo para la diabetes y la enfermedad cardiovascular.

Tabla 2. Categorías de incremento de riesgo de diabetes (prediabetes) según la American Diabetes Association⁵

GPA: 100-125 mg/dl o 5,6-6,9 mmol/l

o

Glucemia a las 2 h de un TTGO: 140-199 mg/dl o 7,8-11,0 mmol/l

o

HbA_{1c}: 5,7-6,4%

GPA: glucosa plasmática en ayunas; TTGO: test de tolerancia a la glucosa oral.

En cuanto a la HbA_{1c}, actualmente se considera que un nivel entre 5,7 y 6,4% es una categoría de riesgo de diabetes, pues estudios prospectivos han demostrado una fuerte y continua asociación entre los niveles de HbA_{1c} y la posterior aparición de diabetes. En una revisión sistemática de 44.203 individuos pertenecientes a 16 cohortes, que se siguieron durante una media de 5,6 años, aquellos individuos con HbA_{1c} entre 5,5 y 6% presentaban una incidencia de DM a los 5 años entre el 9 y 25%, mientras que con niveles de HbA_{1c} entre 6 y 6,5% el riesgo fue del 25 al 50%⁹.

Además, Selvin et al¹⁰ han comunicado que el valor basal de HbA_{1c} en pacientes no diabéticos es un predictor de aparición de DM y eventos cardiovasculares más potente que la glucemia en ayunas.

Pruebas para la detección de diabetes en pacientes asintomáticos

Para muchas enfermedades, existe una diferencia importante entre las pruebas de cribado y las de diagnóstico. Sin embargo, en la DM se utilizan las mismas pruebas, tanto para la detección como para el diagnóstico de la enfermedad. La diabetes puede ser identificada a lo largo de una serie de situaciones clínicas que varían

desde un individuo asintomático, al que se detecta de forma casual una glucemia por encima del límite alto de la normalidad, al que se le pide pruebas por la alta sospecha de diabetes y, por supuesto, aquellos en que manifiesten los síntomas típicos de la enfermedad.

La ADA contempla la realización de pruebas para detectar diabetes y prediabetes en adultos asintomáticos de cualquier edad con sobrepeso y obesidad ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$) y que presenten uno o más factores de riesgo de diabetes (tabla 3):

Tabla 3. Criterios para realizar cribado de diabetes en individuos adultos asintomáticos según la American Diabetes Association⁵

1. Adultos con sobrepeso ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$) y con otro factor de riesgo adicional:
 - Inactividad física
 - Familiar de primer grado con diabetes
 - Etnia/raza de alto riesgo (afroamericanos, americanos nativos, latinos, asioamericanos, caribeños)
 - Mujeres con recién nacidos de más de 4 kg o que fueron diagnosticadas de diabetes gestacional
 - Hipertensión arterial ($\geq 140/90 \text{ mmHg}$ o con tratamiento antihipertensivo)
 - $cHDL < 35 \text{ mg/dl}$ ($0,90 \text{ mmol/l}$) y/o triglicéridos $> 250 \text{ mg/dl}$ ($2,82 \text{ mmol/l}$)
 - Mujeres con síndrome de ovario poliquístico
 - $HbA_{1c} \geq 5,7\%$, intolerancia a la glucosa o glucemia alterada en ayunas
 - Condiciones clínicas que se asocien con resistencia a la insulina (obesidad grave, acantosis *nigricans*)
 - Historia de enfermedad cardiovascular
2. En ausencia de criterios anteriores, el cribado de diabetes debe realizarse a partir de los 45 años de edad
3. Si el resultado es normal, los tests se deben repetir al menos cada 3 años, considerando realizarlo más frecuentemente dependiendo de los resultados iniciales (p. ej., en individuos con prediabetes deben ser realizados anualmente) y el estado de riesgo

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; IMC: índice de masa corporal.

- En aquellos sin estos factores de riesgo, las pruebas de cribado se realizarán después de los 45 años (nivel de evidencia B).
- Si las pruebas de detección son normales, estas se repetirán cada 3 años (nivel de evidencia E).
- Para detectar diabetes o prediabetes, se consideran adecuados la determinación de HbA_{1c} , la glucemia plasmática en ayunas o un TTGO con 75 g de glucosa (nivel de evidencia B).
- En aquellos individuos a los que se les detecta una prediabetes, se deben identificar y tratar otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (nivel de evidencia B).

Pruebas de detección de diabetes tipo 2 y riesgo de diabetes futura en adultos

Según la ADA, teóricamente la detección temprana de la prediabetes y la diabetes sería beneficioso puesto que son dos entidades muy frecuentes, con una prevalencia en aumento y suponen una importante carga en salud pública. La DM tiene, además, una larga fase presintomática, donde existe ya una carga glucémica que es un fuerte predictor de resultados adversos y complicaciones, y esto hace que muchas veces no se diagnostique hasta que estas complicaciones han aparecido. Pero la propia ADA⁵ en su último informe de enero de 2013 declara que la efectividad de la detección temprana de diabetes y prediabetes a través de pruebas en masa a individuos asintomáticos no se ha comprobado definitivamente hasta ese momento en que han emitido su informe.

En cualquier caso, sí debe hacernos plantear la necesidad del cribado de la enfermedad el hecho de que en países emergentes, como China, en los últimos 30 años ha aumentado la incidencia de diabetes de forma alarmante¹¹, siendo la actual prevalencia de diabetes del 11,6% y la de prediabetes del 50,1%; cuando en 2007

eran de 9,7 y 15,5%, respectivamente. Desde luego, si no se hubieran utilizado técnicas de cribado no se conocería la magnitud del problema, y tampoco se promoverían medidas de actuación encaminadas a frenar este incremento epidémico.

Detección y diagnóstico de la diabetes tipo 2 en niños (tabla 4)

Las pruebas de detección de diabetes y prediabetes deben considerarse en niños y adolescentes que padezcan sobrepeso y en aquellos que presenten 2 o más factores de riesgo adicionales para la diabetes (nivel de evidencia E).

Tabla 4. Pruebas de detección de diabetes tipo 2 en niños asintomáticos

Criterios:

- Sobrepeso (IMC > percentil 85 para edad y sexo, peso para altura > percentil 85, o peso > 120% del peso ideal para la altura)

Más dos de los siguientes factores de riesgo:

- Historia familiar de DM2 en familiares de primer o segundo grado
- Raza/etnia (afroamericanos, americanos nativos, latinos, asioamericanos, caribeños)
- Datos de resistencia a la insulina o condiciones asociadas a la insulinoresistencia (acantosis *nigricans*, hipertensión, dislipemia, síndrome de ovario poliquístico, o bajo peso al nacer para la edad gestacional)
- Antecedentes maternos de diabetes o diabetes gestacional

Edad de inicio del cribado: a los 10 años de edad o en el inicio de la pubertad, si esta se produce a una edad más temprana

Frecuencia del cribado: cada 3 años

IMC: índice de masa corporal.

Detección de diabetes tipo 1

En aquellos familiares de pacientes con DMI, la determinación de anticuerpos para la evaluación del riesgo puede considerarse solo en el contexto de un estudio de investigación clínica (nivel de evidencia E).

La realización de pruebas de detección de forma generalizada en individuos asintomáticos de bajo riesgo no se recomienda actualmente, ya que identificaría a muy pocos individuos de la población general.

Detección de diabetes tipo 2: el estudio ADDITION

No cabe duda de que la DM2 cumple con muchos criterios de idoneidad para el cribado, por la posibilidad de disminuir la carga de morbimortalidad asociada a esta enfermedad. Su elevada prevalencia, la alta proporción de casos no diagnosticados, la larga fase de latencia (entre 9 y 12 años), así como el importante número de pacientes que presentan complicaciones micro y macrovasculares cuando la diabetes se diagnostica, además del tremendo impacto en la calidad de vida del paciente, son potentes argumentos que apoyan el cribado poblacional, pues la pronta detección y tratamiento de la diabetes puede ser beneficiosa. Sin embargo, existen dudas sobre el beneficio de dicho cribado. Aunque se ha sugerido que un programa de detección precoz reduciría la mortalidad relacionada con la DM2 y la mortalidad global, era necesario un estudio aleatorizado a gran escala para confirmarlo.

El ADDITION-Cambridge es parte de un ensayo multinacional (ADDITION-Europe) que tiene como objetivo investigar los beneficios de realizar pruebas para la detección de diabetes,

independientemente de la presencia de signos de la enfermedad.

En el estudio ADDITION-Europe (Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment In People with Screen Detected Diabetes in Primary Care)¹² se analizó si un tratamiento multifactorial intensivo podía mejorar los resultados entre aquellos pacientes diagnosticados de DM2 por cribado, frente a aquellos diagnosticados clínicamente.

Para ello se diseñaron dos fases. Una fase de cribado mediante un ensayo paralelo en Dinamarca, Holanda y Reino Unido empleó cuestionarios y tests de glucosa capilar o TTGO en pacientes entre 40-69 años sin diabetes conocida, y una segunda fase, en la que los pacientes con DM2 fueron aleatorizados a un tratamiento convencional de su diabetes o un tratamiento multifactorial intensivo en un ratio 1/1.

Tras 5 años de seguimiento, las concentraciones de HbA_{1c} y colesterol, así como las cifras de presión arterial, fueron ligera pero significativamente mejores en el grupo de tratamiento intensivo. La incidencia del primer episodio cardiovascular fue de un 7,2% en el grupo de tratamiento intensivo y de un 8,5% en el grupo de tratamiento convencional (HR: 0,83; IC 95%: 0,65-1,05), y la de todas las causas de mortalidad fue del 6,2 y 6,7%, respectivamente (HR: 0,91; IC 95%: 0,69-1,21). Por tanto, la intervención basada en el tratamiento intensivo y precoz de los pacientes con DM2 se asoció con una pequeña reducción, no significativa, en la incidencia de eventos cardiovasculares y muerte.

En el año 2012 se publican los resultados del estudio ADDITION-Cambridge¹³, un ensayo controlado aleatorizado para el cribado de DM2. Se trata del primer estudio que evalúa el efecto de un

programa de cribado de DM2 sobre la tasa global de mortalidad en la población. Evaluó el número de muertes durante 10 años en un grupo de más de 20.000 pacientes de entre 40 y 69 años con alto riesgo de diabetes. Se invitó a participar a centros de atención primaria del este de Inglaterra; de los 63 centros que aceptaron participar, en la primera etapa de aleatorización se reclutaron 33 centros que fueron asignados con una ratio de 1:3:3 a cada uno de los 3 grupos: no cribado (control: 5 centros), cribado seguido de tratamiento intensivo (15 centros), y cribado seguido de tratamiento convencional, según las recomendaciones de las guías de práctica clínica (13 centros).

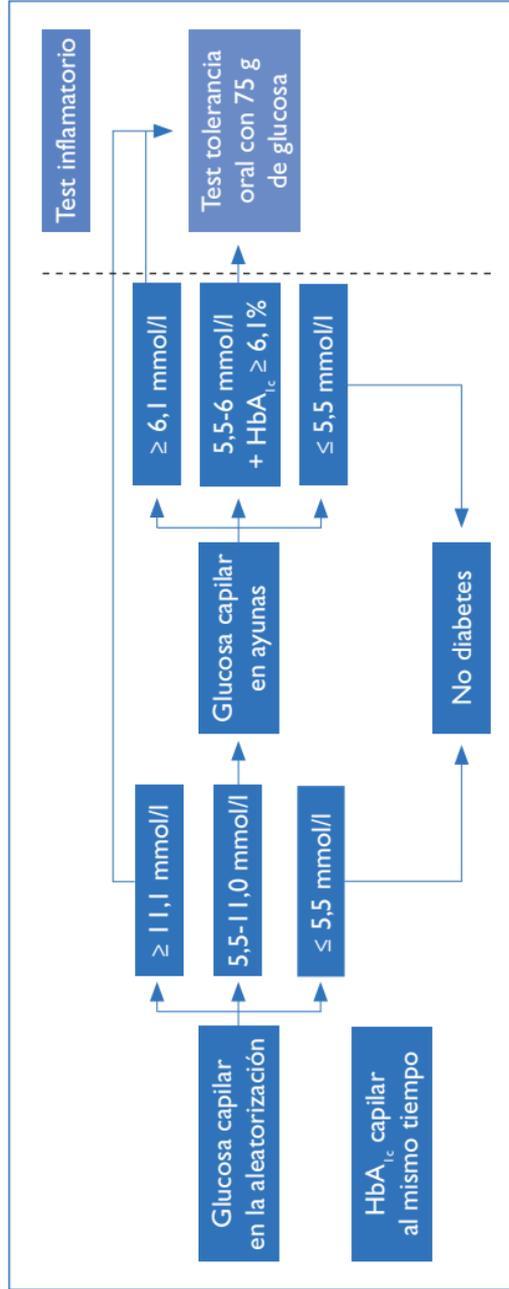
Los procedimientos para el cribado incluyeron: glucosa sanguínea capilar, HbA_{1c}, y glucosa sanguínea capilar en ayunas seguido de un TTGO de confirmación (fig. 1).

En los centros de cribado se llevó a cabo un tratamiento focalizado en el control glucémico y de los factores de riesgo vascular, pero de manera diferente: o un tratamiento multifactorial intensivo o un tratamiento convencional siguiendo las recomendaciones de las guías de práctica clínica.

El objetivo primario fue la mortalidad por cualquier causa, y el objetivo secundario fue la muerte por enfermedad cardiovascular, por cáncer, por otras causas y las relacionadas con diabetes.

Se incluyeron un total de 20.184 individuos (edad media: 59 años). De ellos, 16.047 fueron elegidos para el grupo de cribado, 15.089 (94%) fueron invitados y finalmente 11.737 (73%) se atendieron en la primera fase del cribado; 466 participantes (3% de los elegidos para el cribado) fueron diagnosticados de DM2. Se siguieron como controles a 4.137 individuos, aleatorizados a no realizar el cribado.

Figura 1. Algoritmo del cribado de diabetes en el estudio ADDITION-Cambridge¹³.



La duración media del seguimiento fue de 9,6 años. Durante ese período fallecieron 1.532 participantes en el grupo de cribado y 377 en el grupo control. La causa de mortalidad más frecuente fue por cáncer. La mortalidad por todas las causas no difirió significativamente entre el grupo de cribado y el control (HR: 1,06; IC 95%: 0,90-1,25; $p = 0,46$). No se encontraron diferencias entre grupos en cuanto a la mortalidad cardiovascular (HR: 1,02; IC 95%: 0,75-1,38) mortalidad por cáncer (HR: 1,08; IC 95%: 0,90-1,30) u otras causas de muerte, (HR: 1,10; IC 95%: 0,87-1,39). En cuanto a la mortalidad por diabetes, no se hallaron tampoco diferencias significativas entre ambos grupos (HR: 1,26; IC 95%: 0,75-2,10). Por tanto, el cribado de diabetes no redujo la mortalidad global ni las muertes atribuibles específicamente a la diabetes, a las enfermedades cardiovasculares, a cáncer, o a otras causas.

Conclusiones sobre el cribado de la diabetes tras el estudio ADDITION-Cambridge

Los autores del estudio ADDITION argumentan varias razones que pueden justificar estos resultados. En este sentido, la población del estudio ADDITION-Cambridge puede haber sido una población relativamente sana con una prevalencia de DM no diagnosticada menor de lo esperada, por lo que, a pesar del gran tamaño de la muestra, los beneficios del cribado podrían ser menores y limitados a las personas con enfermedad detectable. Sin embargo, en países con alta prevalencia de diabetes no diagnosticada el beneficio del cribado sobre la mortalidad podría ser mayor. Otra limitación del estudio es que se realizó en una zona del Reino Unido con un nivel de riqueza por encima de la media, por lo que se debe tener precaución al extrapolar los resultados a otras comunidades socialmente más desfavorecidas, donde el

riesgo de la enfermedad puede ser más alto y la participación en un estudio de investigación es probable que sea menor.

En el estudio de Xu et al¹¹, en población china, donde la prevalencia de diabetes es de un 11,6% (4,5% para glucemia en ayunas \geq 125 mg/dl y 4,6% para HbA_{1c} \geq 6,5%) y de un 50% para prediabetes, los resultados de un estudio en marcha de cribado y posterior intervención de la diabetes y otros factores de riesgo pueden ser diferentes.

Como conclusión, podemos decir que la identificación de individuos con alto riesgo de desarrollar diabetes ofrece diversas oportunidades para la promoción de la salud. Un enfoque individual para reducir la carga de diabetes debe de ser complementado necesariamente con una estrategia basada en los factores de riesgo de la enfermedad.

Los resultados del ADDITION-Cambridge podrían mejorar mediante la inclusión de la detección y tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular, junto con la evaluación del riesgo de la diabetes, la realización de rondas repetidas de detección y una mejora de las estrategias para maximizar la captación en el cribado. Por otro lado, la detección repetida podría estar asociada con mayores beneficios, aunque la respuesta puede caer con el tiempo y los costes desde luego serían mayores.

Así mismo, el valor de la detección precoz de la DM depende de algo más que la mortalidad como un resultado y debería incluir la morbilidad, la calidad de vida y los costes.

Por el momento, y tras los resultados obtenidos en el ADDITION-Cambridge, existen dudas sobre a quién realmente beneficiaría el cribado de la diabetes. A la espera de otros estudios similares,

probablemente las recomendaciones de cribado en el futuro vengán determinadas por cada país y su contexto específico.

Bibliografía

1. IDF Diabetes Atlas 5th ed., 2012. Disponible en: <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e>
2. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012;35:1364-79.
3. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2012;55:1577-96.
4. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2013;36 Suppl 1:S67-74.
5. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36 Suppl 1:S11-66.
6. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:1327-34.
7. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997;20:1183-97.
8. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, et al.; Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26:3160-7.
9. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, Barker LE, Thomas W, McKeever Bullard K, et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2010;33:1665-73.
10. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med*. 2010;362:800-11.

11. Xu Y, Wang L, He J, Bi Y, Li M, Wang T. Prevalence and Control of Diabetes in Chinese Adults. *JAMA*. 2013;310:948-58.
12. Griffin SJ, Borch-Johnsen K, Davies MJ, Khunti K, Rutten GE, Sandbæk A. Effect of early intensive multifactorial therapy on 5-year cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes detected by screening (ADDITION-Europe): a cluster-randomised trial. *Lancet*. 2011;378:156-67.
13. Simmons RK, Echouffo-Tcheugui JB, Sharp SJ, Sargeant LA, Williams KM, Prevost AT, et al. Screening for type 2 diabetes and population mortality over 10 years (ADDITION-Cambridge): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2023;380:1741-8.

CAPÍTULO IV

Ventajas y limitaciones de la hemoglobina glucosilada para el diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2

A. MICHÁN-DOÑA Y J. ESCRIBANO-SERRANO

Introducción

En este capítulo tras una breve introducción histórica sobre la implantación de la HbA_{1c} como criterio diagnóstico de la diabetes mellitus (DM), se detallarán con mayor profundidad las ventajas e inconvenientes de su utilización, para terminar con un compendio de recomendaciones con un eminente sentido práctico.

Historia reciente del diagnóstico de diabetes

Hasta 2010 y desde hacía más de una década, el diagnóstico de la DM, en adultos no gestantes o en niños, se había basado únicamente en criterios relacionados con la glucemia¹⁻³. Pero, en el mes de enero de ese año, el suplemento anual que habitualmente publica *Diabetes Care* con las nuevas recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA) para el diagnóstico de diabetes⁴ incluye por vez primera, añadiéndose a los ya conocidos, un nuevo criterio: la determinación de la HbA_{1c} con un punto de corte igual o superior al 6,5% (48 mmol/mol). Eso sí, con la condición sine qua non de que dicha determinación sea realizada con un método cer-

tificado por el National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) y sus resultados estandarizados con el método Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Desaparecen además los términos “alteración de la glucemia en ayunas” (AGA) e “intolerancia a la glucosa oral” (ITG), tal como habían quedado definidos en la revisión de 2003¹. Se unifican todas estas categorías en una única, denominada “riesgo aumentado de padecer diabetes” (RAD). Esta se define como: aquellos individuos con una HbA_{1c} de 5,7 a 6,4% (39 a 47 mmol/mol), una glucemia plasmática en ayunas (GPA) entre 100 y 125 mg/dl y/o una glucemia plasmática tras un test de tolerancia a la glucosa oral (TTOG) entre 140 y 200 mg/dl. El riesgo de estos pacientes de padecer diabetes sería continuo y por ello deberían ser informados y aconsejados sobre las diferentes estrategias, como pérdida de peso y aumento de actividad física, para disminuirlo.

En junio de 2011, se publicaron las recomendaciones para la práctica de análisis clínicos en personas con diabetes auspiciadas por la ADA y la National Academy of Clinical Biochemistry (NACB)⁵, las cuales repiten textualmente las indicaciones del anterior consenso de la ADA. Pero especifican que, al igual que en su uso previo para evaluar el control de la diabetes, los factores que interfieran o afecten negativa o positivamente a la medida de HbA_{1c} limitan su empleo como criterio diagnóstico.

En septiembre de 2011, el comité consultor de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁶⁻⁸ concluyó que la HbA_{1c} puede ser usada como una prueba diagnóstica para la diabetes, con la condición de que las determinaciones tengan las pertinentes garantías de calidad y los resultados sean estandarizados y alineados a los valores de referencia internacionales. Se reafirma una HbA_{1c} del 6,5% como el punto de corte para definir la diabetes. Sin embargo, un valor menor del 6,5% no excluye la diabetes, pudiendo esta ser diagnosticada usando pruebas basadas en la glucemia. Los exper-

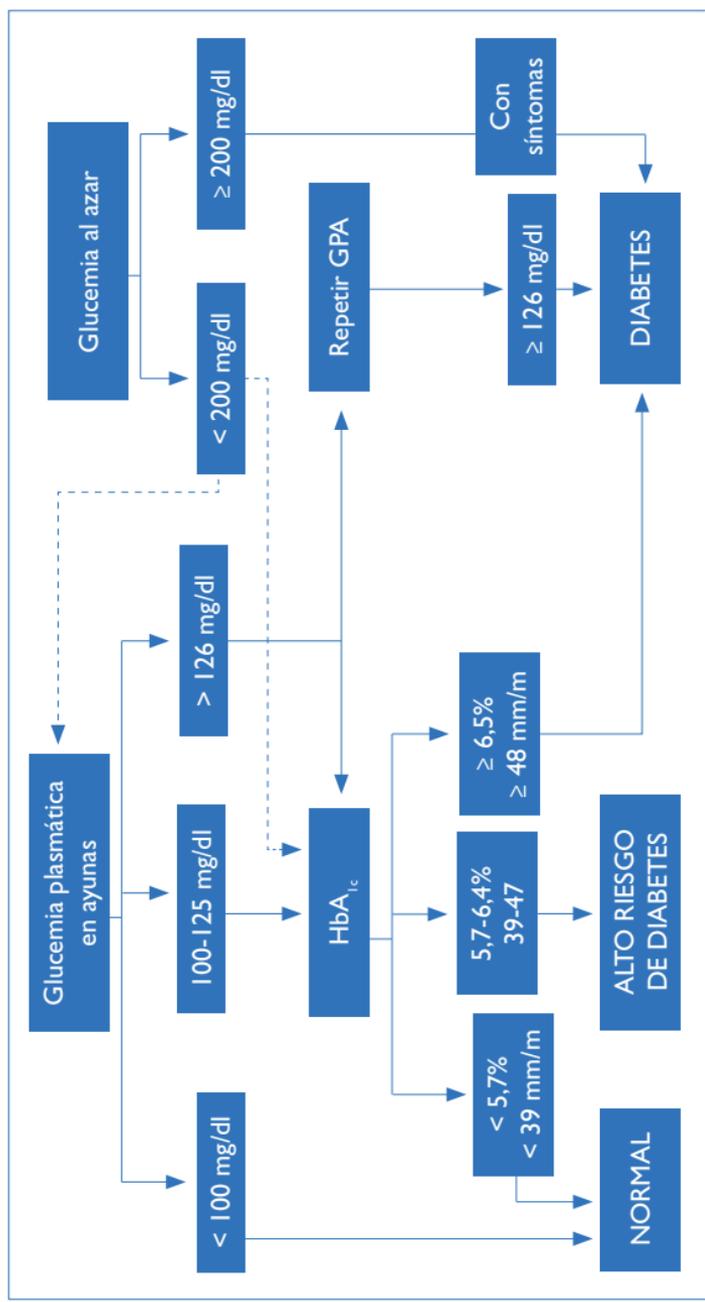
tos de dicha comisión añaden que no existen actualmente pruebas suficientes para realizar cualquier recomendación formal en la interpretación de niveles de HbA_{1c} por debajo del 6,5%, dejando de momento sin apoyo la definición de RAD.

Poco a poco, un buen número de países se han ido bien adhiriendo^{6,9-11}, o desmarcando, de estas resoluciones por diversos motivos¹², generalmente con un trasfondo económico. A destacar el pragmatismo de los neozelandeses que han aprovechado la ocasión para descartar definitivamente las unidades en porcentaje para la HbA_{1c} , dejando sólo las nuevas unidades SI; además, ha situado el punto de corte diagnóstico en 50 mmol/mol, con la excusa de ser un número redondo y mucho más fácil de recordar^{9,13}.

En nuestro país, estas novedades tuvieron escaso impacto con manifestaciones iniciales poco clarificadoras¹⁴, sin que existiera un manifiesto a favor de utilizar a la HbA_{1c} como método diagnóstico. No obstante, las últimas Guías de Práctica Clínica (GPC) editadas por el Grupo de Estudios de Diabetes en la Atención Primaria (redGDPS)¹⁵ y por el Grupo de Trabajo de Diabetes de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN)¹⁶, ya incluyen dicho criterio, adoptando el algoritmo diagnóstico (fig. 1). En 2012 la actualización de la Estrategia Nacional en Diabetes, promovida por el Ministerio de Sanidad y en la que participaron un amplio conjunto de sociedades, científicas y de pacientes, recomienda la adopción en nuestro país de los cuatro criterios diagnósticos expresados por la OMS en su consenso del año anterior¹⁷.

Todos estos cambios provienen de las consideraciones de un Comité Internacional de Expertos, reunido ex profeso, que fue convocado en 2008 por la ADA, la Asociación Europea para el

68 **Figura 1.** Algoritmo diagnóstico de la diabetes mellitus tipo II (publicado en 2011 por la redGDPS)¹⁵ que incluye por primera vez la HbA_{1c}



GPA: glucemia plasmática en ayunas.

Estudio de la Diabetes (EASD) y la Federación Internacional de la Diabetes (IDF) con el objetivo de reconsiderar los medios para el diagnóstico de la diabetes. Su propósito fue prestar una especial atención a la posibilidad de establecer a la HbA_{1c} como una mejor herramienta diagnóstica antes que como una alternativa¹⁸. Después de revisar la literatura disponible sobre las ventajas y las limitaciones de las estrategias anteriores (esencialmente sobre la base de la evaluación de la GPA), consideraron este enfoque alternativo. Y así se llegó al consenso mundial de que este nuevo criterio, la HbA_{1c} , debería incluirse como instrumento de diagnóstico para la diabetes, eso sí, con los condicionantes ya conocidos.

Un breve resumen de sus razonamientos: la HbA_{1c} es una medida exacta y precisa de los niveles de la hiperglucemia crónica; se correlaciona bien con el riesgo de complicaciones específicas de la diabetes, incluso se correlaciona mejor con la enfermedad cardiovascular que la GPA; su determinación tiene ventajas sobre las medidas de la glucemia, no precisa ayunas y no se afecta por perturbaciones agudas (estrés, ejercicio, etc), tiene una estabilidad preanálisis mayor; cuando la determinación de HbA_{1c} no sea posible, siguen plenamente vigentes los previos métodos de diagnóstico, y por último, sitúan el punto de corte diagnóstico en $\geq 6,5\%$, debiendo ser corroborado con una prueba repetida. Esta confirmación no se requiere en los sujetos sintomáticos con glucemia plasmática > 200 mg/dl.

A su vez, estas recomendaciones vienen supeditadas a la determinación de la HbA_{1c} por un método alineado y estandarizado al auspiciado por el NGSP, método consagrado tras ser utilizado en la realización de los estudios DCCT y UKPDS. La progresiva implantación del consenso mundial para la estandarización de la determinación de la HbA_{1c} ^{19,20}, en España a partir de 2008²¹, ha

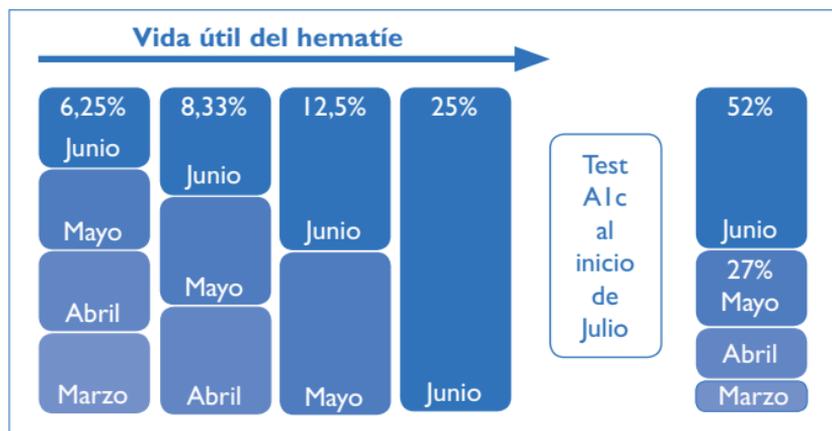
derrotado al principal impedimento, la falta de normalización, para que la HbA_{1c} se convirtiera en un criterio diagnóstico en nuestro país.

Conceptos

Se define a la HbA_{1c} como la fracción de la HbA formada por la adición estable de la glucosa al NH-terminal del aminoácido valina de la cadena beta de la HbA. Dicho proceso se llama glucación, consistiendo en la unión no enzimática de la glucosa por un proceso continuo, lento e irreversible que ocurre en el interior del hematíe y refleja el ambiente glucémico plasmático, ya que el glóbulo rojo es permeable a la glucosa. La HbA_{1c} no refleja de igual manera los niveles de la glucemia en los días más cercanos a su determinación que los de los días más alejados. Los hematíes “nacidos” en los días próximos al momento de la determinación solo están en contacto con el ambiente glucémico de esos días mientras que los más “viejos” tienen la influencia de los más lejanos pero también de los más inmediatos. Se resume este concepto en que el valor de HbA_{1c} refleja en el 50-60% el ambiente glucémico del mes previo a la determinación (fig. 2).

Estas ideas deben ser claramente entendidas por los profesionales, ya que la HbA_{1c} y la glucosa plasmática son probablemente medidas de dos procesos metabólicos diferentes y, por ello, no intercambiables. Es plausible que no exista concordancia de la HbA_{1c} como un sustituto de la GPA o del TTOG para el diagnóstico de la diabetes. Al realizarse en estadios precoces de la enfermedad cada criterio podría identificar a un subconjunto diferente de pacientes con alteración del metabolismo de la glucosa, lo que obviamente llevaría a un diferente enfoque terapéutico.

Figura 2. Influencia final de los niveles de glucemia en los meses previos a la determinación de la HbA_{1c} .



De la prédica a la práctica

Al hilo de la publicación del consenso de expertos en 2008, numerosos grupos a lo largo de todo el mundo comenzaron a realizar estudios o a revisar datos almacenados para evaluar si el criterio glucémico es mejor que el criterio HbA_{1c} . Como hemos señalado, voces más sensatas están defendiendo la teoría de que, al estar en estadios iniciales, con cada parámetro se puede diagnosticar a pacientes con una diabetes “distinta” y que lo verdaderamente útil, sea el uso simultáneo de ambos, algo que por demás es fiel reflejo de lo que se hace en la práctica diaria. En ella, el proceso habitual de diagnóstico de la diabetes comienza con la detección de una elevación de la glucemia, bien en una muestra en ayunas bien en una glucemia capilar aleatoria, que se confirma con una segunda extracción en la se añade a la GPA la HbA_{1c} (fig. 1).

En este sentido, poco se ha publicado en España y casi todo del grupo malagueño. Han encontrado utilidad a la HbA_{1c} para el diag-

nóstico de diabetes en nuestro entorno, aunque recalcan la necesidad de nuevos y mayores estudios²²⁻²⁴.

Conocer las limitaciones

La HbA_{1c} es verdaderamente un maravilloso avance para el manejo de los pacientes con diabetes, tanto en su faceta diagnóstica como en la de objetivo terapéutico, pero, como todas las pruebas de laboratorio, tiene una serie de ventajas y limitaciones, la mayoría de las cuales deben ser comprendidas a fondo no solo por los profesionales que valoran el test, sino también por los pacientes y sus familiares. Únicamente de esta manera se puede utilizar este test para que nos aporte sus mejores cualidades^{7,11,18,25,26}.

Resultados falsamente disminuidos

Cualquier condición que produzca un acortamiento de la vida del eritrocito o que se asocie con un aumento de su renovación (generalmente 1-2% diario) altera la exposición de la hemoglobina a la glucosa, lo que da lugar a cifras inferiores de HbA_{1c}. Por ejemplo, las pérdidas sanguíneas tanto agudas como crónicas, la anemia hemolítica y el hiperesplenismo pueden causar unas concentraciones de HbA_{1c} falsamente bajas. La respuesta al tratamiento de las anemias carenciales, el uso de eritropoyetina o situaciones reactivas a problemas de hipoxia, como la apnea del sueño, podrían provocar un aumento de la población de reticulocitos y dar también resultados anómalamente descendidos.

La HbA_{1c} no parece ser un fiel reflejo de la glucemia durante la gestación debido tanto a la disminución de la duración de la vida de los glóbulos rojos como al aumento de la eritropoyetina, moti-

vo por el cual la HbA_{1c} se excluye expresamente como criterio diagnóstico en las embarazadas.

Existen informes contradictorios sobre el efecto de la transfusión de hematíes en la HbA_{1c} . Sin embargo, datos recientes sugieren que el efecto de adición de un volumen de glóbulos rojos transfundidos de un paciente sin diabetes condiciona una disminución temporal de la HbA_{1c} ²⁷.

Resultados falsamente aumentados

Cualquier estado que prolongue la vida de los eritrocitos o que se asocie con una disminución de su renovación expone a las células a la glucosa durante más tiempo, conllevando una mayor glucación y por tanto un mayor nivel de HbA_{1c} .

La edad, podría ser una de estas condiciones²⁸. La diferencia alcanza aproximadamente un 0,4% entre la década de los cuarenta y la de los setenta, en personas sin diabetes. Esta influencia no ha tenido la entidad suficiente como para modificar los objetivos terapéuticos, pero nos queda la duda de si debe ser tenida en cuenta al realizar el diagnóstico en personas añosas.

Las anemias carenciales y en concreto la ferropenia son comúnmente relacionadas con resultados falsamente elevados de HbA_{1c} . Los estudios en pacientes con y sin diabetes así lo han demostrado y el tratamiento de la anemia por déficit de hierro produce el efecto contrario, aunque el mecanismo exacto no está aclarado. Menores pruebas existen en las anemias por carencia de vitamina B_{12} o por carencia de ácido fólico.

Así mismo, elevaciones marcadas de los triglicéridos (concentraciones > 1.750 mg/dl) o de la bilirrubina (> 20 mg/dl) se asociaron

a valores falseados, pero se ha demostrado que eso ocurrió con métodos analíticos ya obsoletos²⁹.

Anomalías con efectos variables: las hemoglobinopatías

La presencia de diferencias estructurales de la hemoglobina (moléculas con distintos aminoácidos) es otro de los factores que pueden afectar a la exactitud de las mediciones de HbA_{1c} según el método de determinación utilizado. Se han identificado más de 1.000 variantes, la mayoría de ellas clínicamente silentes.

Por tanto, valores falazmente elevados o descendidos de HbA_{1c} causados por la presencia de una hemoglobinopatía pueden llevar al exceso o a la falta de diagnóstico de la diabetes. La cromatografía líquida de alta resolución de intercambio catiónico (HPLC), uno de los métodos más usados a nivel mundial, es vulnerable a los efectos de estas variantes de hemoglobina³⁰. No obstante, la interpretación directa del cromatograma permite a veces su detección. De hecho, existe una página específica donde se detallan estas interferencias³¹.

Hasta ahora se han considerado estas alteraciones como un hecho anecdótico, o incluso han pasado desapercibidas, pero cada vez aparecen más publicaciones al respecto^{30,32,33}.

Mención especial: la enfermedad renal crónica

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), una situación frecuente en la diabetes, suelen tener valores falsamente disminuidos de HbA_{1c}. La ERC se asocia a anemia de etología multifactorial, mezcla de ferropenia y de déficit de eritropoyetina, a la condicionada por el uso de algunos fármacos como los IECA y a la posible presencia de síndrome nefrótico. Esta anemia va a ser tratada en

muchos casos con eritropoyetina y con hierro, bien por vía oral bien vía intravenosa, y son habituales las transfusiones. A todo ello, habría que añadir la presencia de contaminantes como la urea, que dan lugar a la hemoglobina carbamylada. Todos estos condicionantes hacen que la HbA_{1c} deba ser interpretada con mucha precaución en situaciones de ERC, en mayor grado cuanto más avanzada esté. Se debe, por tanto, considerar el empleo de un índice alternativo de diagnóstico o de control de la glucemia en la ERC.

Otra mención especial: la raza o etnia

Un gran número de pruebas apoya la hipótesis de que la etnia puede influir en la HbA_{1c}. Los mexicano-americanos y los negros del estudio NHANES-III (National Health and Nutrition Examination Survey III) o del Programa de Prevención de la Diabetes tenían mayores promedios de HbA_{1c} que los blancos³¹. En el estudio ARIC, la HbA_{1c} de sujetos de raza negra sin diabetes era un 0,4% más alta que la de los caucásicos homólogos, sin relación con el valor glucémico y tras desestimar la diferencia en la calidad de la atención sanitaria. Sin embargo, estas diferencias no se reflejaban en la clínica, ya que la raza no modificó la conexión entre la HbA_{1c} y las complicaciones vasculares.

Por otra parte, en el Reino Unido los resultados de la HbA_{1c} de los asiáticos son superiores a los de los sujetos anglosajones³³. Y en el extremo oriente, pacientes asiáticos de diversas razas tienen valores promedio de HbA_{1c} distintos entre cada una de ellas.

Fármacos

Cualquier fármaco que produzca hemólisis puede disminuir la HbA_{1c} mediante la reducción de la vida media de los eritrocitos y el aumento de la proporción de reticulocitos. La dapsona, la riba-

virina y algunos fármacos antirretrovirales son buenos ejemplos de ello³⁴. Ya se ha explicado las repercusiones que producen los medicamentos relacionados con otro tipo de anemias, básicamente carenciales. Las vitaminas C y E no tienen efecto³⁵ y la posible afectación por la ingesta de ácido acetilsalicílico se produjo con unas dosis muy altas y poco habituales.

Conclusión

La HbA_{1c} es una herramienta adecuada para el diagnóstico de la DM, ya que es una medida precisa de los niveles de la hiperglucemia crónica, se correlaciona bien con el riesgo de complicaciones específicas de la diabetes, tiene ventajas sobre las determinaciones de la glucemia —no precisa ayunas—, el valor de corte es $\geq 6,5\%$ siempre que se realice con un método estandarizado y precisa otro test de confirmación.

Pero es preciso conocer su fisiopatología para poder interpretarla correctamente y además conocer los factores que pueden falsearla. Por ello es importante que en situaciones de disparidad entre las glucemias y la HbA_{1c} se confronten estos valores de la HbA_{1c}, realizando una determinación por otros métodos diferentes.

Bibliografía

1. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. 3. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26 Suppl. 1:S5-20.
2. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997;20:1183-97.
3. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of

- diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 1998;15:539-53.
- American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2009;33 Suppl 1:S62-9.
 - Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS, et al; National Academy of Clinical Biochemistry. Position Statement Executive Summary: Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2011;34:1419-23.
 - Goldenberg RM, Cheng AYY, Punthakee Z, Clement M. Use of glycated haemoglobin (HbA_{1c}) in the diagnosis of type 2 diabetes mellitus in adults. *Can J Diabetes.* 2011;35:247-9.
 - Presidents' statement on WHO recommendation on HbA_{1c} for diabetes diagnosis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;93:310-1.
 - Colagiuri S. Glycatedhaemoglobin (HbA_{1c}) for the diagnosis of diabetes mellitus--practical implications. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;93:312-3.
 - NZSSD position statement on the diagnosis of, and screening for, type 2 diabetes final. Updated: September 2011 [citado 19 Ago 2013]. Disponible en: <http://www.docfiles.com/pdf-www-nzssd-org-nz.html>
 - D'Emden MC, Shaw JE, Colman PG, Colagiuri S, Twigg SM, Jones GR, et al; Australian Diabetes Society; Royal College of Pathologists of Australasia; Australasian Association of Clinical Biochemists. The role of HbA_{1c} in the diagnosis of diabetes mellitus in Australia. *Med J Aust.* 2012; 197220-1.
 - John WG; UK Department of Health Advisory Committee on Diabetes. Use of HbA_{1c} in the diagnosis of diabetes mellitus in the UK. The implementation of World Health Organization guidance 2011. *Diabet Med.* 2012;29:1350-7.
 - Ji LN, Cai XL. Diagnosis of diabetes mellitus with glycated hemoglobin in China, a long way to go. *Chin Med J (Engl).* 2011;124:3605-6.
 - Florkowski CM, Crooke MJ. Glycated haemoglobin A1c and diagnosis of diabetes. The test has finally come of age. *Ann Clin Biochem.* 2012;49 (Pt 5):508-9.
 - Aguilar Diosdado M. Hemoglobina A_{1c} en el diagnóstico de la diabetes, Pros y contras. *Av Diabetol.* 2010;26:4-5.
 - Cano-Pérez FJ, Franch J y miembros del grupo redGDPS de España. Guía de la Diabetes tipo 2. Recomendaciones clínicas en niveles de evidencia. 5.ª ed. Barcelona: Elsevier España; 2011.

16. Mediavilla J, Bravo JJ, coordinador; Grupo de Trabajo de Diabetes Mellitus de SEMERGEN. Guías Clínicas. Diabetes tipo 2. Madrid: SEMERGEN; 2011.
17. Artola Menendez S, coordinadora. Estrategia en Diabetes del Sistema Nacional de Salud. Actualización 2012. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2012.
18. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:1327-34.
19. American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, International Diabetes Federation. 2007 Consensus statement on the worldwide standardisation of the HbA_{1c} measurement. *Diabetologia*. 2007;50:2042-3.
20. Hanas R, John G, International HbA Consensus Committee. 2010 consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1c measurement. *Diabet Med*. 2010;27:737-8.
21. Goberna R, Aguilar Diosdado M, Santos-Rey K, Mateo J. Documento de consenso para la armonización de resultados de HbA_{1c} en España. *Av Diabetol*. 2009;25:35-7.
22. Bernal-López MR, Santamaría-Fernández S, López-Carmona D, Tinahones FJ, Mancera-Romero J, Peña-Jiménez D, et al. HbA_{1c} in adults without known diabetes from southern Europe. Impact of the new diagnostic criteria in clinical practice. *Diabet Med*. 2011;28:1319-22.
23. Gomez-Huelgas R, Bernal-Lopez MR, Mancera J, Tinahones FJ. HbA_{1c} for diabetes diagnosis. Are we ready? *Diabet Med*. 2010;27:367-8.
24. Bernal-Lopez MR, Villalobos-Sanchez A, Mancera-Romero J, Jansen-Chaparro S, Baca-Osorio AJ, Lopez-Carmona MD, et al. Why not use the HbA_{1c} as a criterion of dysglycemia in the new definition of the metabolic syndrome? Impact of the new criteria in the prevalence of the metabolic syndrome in a Mediterranean urban population from Southern Europe (IMAP study. Multidisciplinary intervention in primary care). *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;93:e57-60.
25. Radin MS. Pitfalls in Hemoglobin A1c Measurement: When Results may be Misleading. *J Gen Intern Med*. 2013; Sep 4. [Epub head of print].
26. Gallagher EJ, Le Roith D, Bloomgarden Z. Review of hemoglobin A(1c) in the management of diabetes. *J Diabetes*. 2009;1:9-17.
27. Spencer DH, Grossman BJ, Scott MG. Red cell transfusion decreases hemoglobin A1c in patients with diabetes. *Clin Chem*. 2011;57:344-6.

28. Pani LN, Korenda L, Meigs JB, Driver C, Chamany S, Fox CS, et al. Effect of aging on A1C levels in individuals without diabetes: evidence from the Framingham Offspring Study and the National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2004. *Diabetes Care*. 2008;31:1991-6.
29. Escribano-Serrano J, Michán-Doña A. Do triglycerides interfere with the determination of haemoglobin A1c? History of a fallacy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;97:e25-26.
30. Nasir NM, Thevarajah M, Yean CY. Hemoglobin variants detected by hemoglobin A1c (HbA_{1c}) analysis and the effects on HbA_{1c} measurements. *Int J Diabetes Dev Ctries*. 2010;30:86-90.
31. NGSP. HbA1c Assay Interferences [Internet]. [citado 21 Sep 2013]. Disponible en: <http://www.ngsp.org/interf.asp>
32. González-Borrachero ML, Ropero-Gradilla P, Vergara-Chozas JM, González-Fernández FA. Hemoglobin Jerez [α 2 β 2 95(FG2)Lys \rightarrow Gln]: Performance HbA_{1c} measurement with five analytical methods. *Clin Chim Acta*. 2013;425:160-2.
33. Lorenzo-Medina M, De-La-Iglesia S, Ropero P, Martín-Alfaro R, Quintana-Hidalgo L. Interference of hemoglobin D on measurements of hemoglobin A1c by the high-performance liquid chromatography HA-8160 in 27 patients. *J Diabetes Sci Technol*. 2012;6:1235-7.
34. Unnikrishnan R, Anjana RM, Mohan V. Drugs affecting HbA_{1c} levels. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16:528-31.
35. Camargo JL, Stiff J, Gross JL. The effect of aspirin and vitamins C and E on HbA_{1c} assays. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2006;372:206-9.

CAPÍTULO V

Diabetes monogénicas: una visión para el internista

J.M. DE MIGUEL-YANES

Herencia poligénica frente a monogénica en la diabetes mellitus tipo 2

En la mayoría de los casos de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la enfermedad se instaura como consecuencia de un complejo proceso de interacción que tiene lugar entre, por un lado, una predisposición genética a su desarrollo y, por otro, diversos factores ambientales que actúan a lo largo de la vida del individuo. La contribución genética en esta gran mayoría de casos de DM2 que vemos en la práctica clínica viene condicionada por una mayor o menor presencia de alelos de riesgo, pertenecientes a diversos genes o *loci* genéticos. Entendemos por *locus* (en plural, *loci*) la localización específica de un gen o una secuencia de ADN en el genoma. La contribución de cada alelo al desarrollo de la enfermedad es variable, según el gen o *locus* genético en cuestión, aunque uniformemente modesta, tal y como han demostrado los estudios de asociación a lo ancho del genoma (en inglés, GWAS)¹. Estos estudios siguen una aproximación del tipo de estudio de casos-contróles, comparando la dotación genética de decenas de miles de sujetos diagnosticados de la enfermedad frente a la de decenas de miles de controles sanos a través de la realización de cientos de miles de tests estadísticos de asociación entre variaciones de la secuencia de ADN a lo largo del genoma de cada individuo y la presencia o no de la enfermedad.

La presencia de un número mayor de alelos de riesgo confiere una mayor susceptibilidad de padecer la enfermedad. Se conocen actualmente más de 50 mutaciones o polimorfismos de nucleótido simple (en inglés, SNP) en diversos loci genéticos o genes, que permiten definir cuáles son los alelos de riesgo que se asocian de forma convincente a un mayor riesgo de desarrollar DM2². Los genes implicados han sido relacionados con: procesos del ciclo celular, mecanismos implicados en el desarrollo o función de la célula beta pancreática, actividad de factores de transcripción relacionados con proteínas de unión a elementos de respuesta al AMPc, señalización de adipocitocinas y otros mecanismos relacionados con la resistencia a la acción de la insulina^{1,2}.

Es precisamente este carácter contributivo de diferentes alelos de riesgo en diversos genes, lo que permite hablar de herencia compleja o poligénica para explicar la carga genética asociada a la instauración de esta gran mayoría de los casos de DM2, en contraposición a aquellos casos de diabetes que siguen un patrón de herencia monogénico.

Concepto y clasificación de las diabetes mellitus tipo 2 con patrón de herencia monogénico

En este tipo de DM, que se estima supone el 1-2% del total de los casos, es condición suficiente la presencia de una única mutación de las muchas descritas en alguno de los genes implicados para condicionar la presencia de la enfermedad con una elevada penetrancia genética, definida por el porcentaje de portadores que expresa clínicamente la enfermedad. Se trata de mutaciones en genes que regulan la producción o la liberación de la insulina previamente formada³. Todas las variedades se pueden agrupar en dos epígrafes:

la DM neonatal y las diabetes tipo MODY (diabetes del adulto de inicio juvenil, en inglés *Maturity Onset Diabetes of the Young*).

La DM neonatal es una condición rara de instauración clínica en los primeros 6 meses de vida y que obedece a mutaciones en genes que regulan el desarrollo de la glándula pancreática o en la producción de la insulina. Algunas se resuelven tras una fase sintomática transitoria, aunque pueden recaer con el tiempo y otras, en cambio, son permanentes desde un inicio.

Las DM tipo MODY son el objeto de este capítulo, puesto que son aquellas que el internista puede encontrar muy esporádicamente en su práctica asistencial. La clasificación contiene al menos 6 subtipos bien definidos, resumidos en la tabla 1, aunque recientemente se han incorporado otros 2 subtipos^{4,5}.

La sintomatología descrita en la tabla 1 es para la manifestación más habitual, derivada de la condición de heterocigosidad; no obstante, en los raros casos de homocigosidad, la repercusión clínica es más severa: por ejemplo, la DM MODY tipo 2 se manifiesta como DM neonatal con necesidad de insulina y la tipo 4 como agenesia pancreática y diabetes neonatal.

Características particulares de los tipos más frecuentes de diabetes MODY

De forma genérica, sospecharemos su existencia en diabéticos en los que confluyan diversas características:

- Importante carga familiar de diabetes (3 o más generaciones), ya que se transmiten con patrón de herencia autosómica dominante.

Tabla 1. Resumen de las características básicas de las diabetes mellitus MODY

| Tipo de DM MODY | Gen implicado | Función del gen | Porcentaje de las MODY | Clínica |
|-----------------|----------------|--|------------------------|---|
| MODY 1 | HNF4A | Regula HNF1A | 5 | Diabetes, ↓TG, complicaciones microvasculares |
| MODY 2 | GCK | Sensor de glucosa en células beta | 20-50 | Prediabetes, diabetes |
| MODY 3 | HNF1A | Señalización para síntesis de insulina | 20-50 | Diabetes, ↓TG, complicaciones microvasculares Glucosuria |
| MODY 4 | IPF1 | Desarrollo de célula beta | < 5 | Diabetes |
| MODY 5 | HNF1B | Señalización para síntesis de insulina | 5 | Diabetes, quistes renales, IRC, agenesia gonadal |
| MODY 6 | NeuroD1, BETA2 | Desarrollo de célula beta | < 5 | Diabetes |
| MODY 7 | KLF11 | Factor de transcripción | | Diabetes |
| MODY 8 | CEL | Regula lipasa | | Insuficiencia pancreática exocrina |

IRC: insuficiencia renal crónica; MODY: maturity onset diabetes of the young; TG: triglicéridos. Las nuevas variedades raras descritas afectan a los genes INS, BLK y PAX4. Adaptada de Fojans SS, et al⁶.

- Independencia de la insulina, por lo que no desarrollan cetoacidosis.
- Edad de presentación generalmente previa a los 25 años, aunque puede oscilar entre la infancia y el adulto joven.
- Pacientes que, por lo general, no tienen sobrepeso.

El espectro clínico es variable: algunos pacientes tienen leve hiperglucemia de ayuno durante años; otros, diferentes grados de intolerancia hidratarbonada también desde años antes de la instauración de una hiperglucemia de ayuno persistente. Los factores ambientales no suelen ser importantes en la patogenia de las diabetes tipo MODY, aunque algunas veces estímulos ambientales como las infecciones, la pubertad o el embarazo contribuyen a ponerla de manifiesto.

Las diabetes monogénicas más importantes según la literatura anglosajona son las MODY 2 y 3, si bien en España podría ser más prevalente la MODY 2. Algunas de las características más notables de los diferentes tipos de MODY más comunes se detallan a continuación:

MODY 1

Muy parecida a la tipo 3, que es más frecuente; los portadores experimentan una disminución de la secreción de insulina a partir de valores de glucemia de 126 mg/dl. El 30-40% de estos pacientes acabará necesitando insulina. Es frecuente ver una reducción en torno a un 50% de la cifra normal de triglicéridos⁷.

MODY 2 (o GCK-MODY)

En los portadores se ve retardada la respuesta insulínica frente a la hiperglucemia, junto a una menor producción de glucógeno

hepático. Raramente produce síntomas, salvo cuando la mujer portadora queda embarazada, situación en la que aproximadamente la mitad de las pacientes suele precisar insulina; si no se les prescribe, aumenta el riesgo de macrosomía fetal⁸. Fuera de esta situación, los portadores no suelen requerir fármacos anti-diabéticos.

Deberíamos sospechar una MODY 2 en niños con hiperglucemia leve (110-145 mg/dl), autoanticuerpos negativos e historia familiar de diabetes. Menos de la mitad de los pacientes acaban teniendo diabetes franca y suele ser por asociar obesidad o bien en la vejez; escasamente un 2% precisará insulina⁹.

MODY 3

Muy similar a la MODY 1. Hay una alteración en la función de la célula beta, más que un defecto en la actividad de la insulina: después de una noche de ayuno, la secreción de insulina es normal, pero cuando la glucemia plasmática alcanza los 125-145 mg/dl, el aumento en la secreción de insulina esperable en un no diabético empieza a declinar. La historia natural suele ser la siguiente: presentan glucemias normales hasta los 10 años; posteriormente, se instaura una intolerancia a la glucosa, que condiciona la necesidad de tratamiento hipoglucemiante. La función de la célula beta se suele ir deteriorando tras muchos años de cifras estables de glucemia, de modo que para una edad en torno a los 30 años, la secreción de insulina es ya notoriamente deficiente, por lo que a esta edad sí es frecuente ver hiperglucemia franca. Sin embargo, incluso dentro de la misma familia, el comportamiento clínico y la historia natural pueden ser heterogéneos^{10,11}.

La importancia de identificar correctamente a los portadores de este tipo de diabetes MODY es que muchos de ellos son candida-

tos a tratamiento oral con sulfonilureas o meglitinidas, fármacos secretagogos que estimulan la secreción pancreática de insulina en respuesta a la glucosa, pudiendo así obviar el uso de insulina^{12,13}. De hecho, con el uso de secretagogos orales se consiguen cifras inferiores de HbA_{1c} y se producen menos hipoglucemias¹². Finalmente puede llegar a precisarse insulina para el control de la glucemia, circunstancia que acaba produciéndose en aproximadamente el 30% de los pacientes¹⁴. Incluso recientemente se ha descrito la posibilidad de desarrollo de cetoacidosis diabética¹⁵.

En los pacientes con MODY 1 y 3 podemos llegar a ver complicaciones microvasculares (riñón, retina), pero en grado proporcional al esperado en la DM2 con un grado similar de control metabólico^{9,16}. Por ello, será importante el manejo adecuado del resto de factores de riesgo cardiovascular si estuvieran presentes. Los pacientes con MODY 3 tienen glucosuria adicionalmente, por una reducción en el umbral de eliminación renal de la glucosa¹⁷.

Un artículo reciente señala que en la fisiopatología de esta variedad de MODY 3 participa la sobreexpresión de micro-ARN, que podría regular la expresión del gen correspondiente y que es detectable en el suero de estos sujetos portadores¹⁸.

MODY 4

Es una variedad rara. Sus portadores acaban necesitando insulina en el 30% de los casos.

MODY 5

Pueden aparecer una serie de características particulares, como enfermedad quística renal, malformaciones del tracto genital, hipertransaminasemia, hiperuricemia, dislipemia e insuficiencia

renal de causa no diabética¹⁹. Estos pacientes no son, por lo general, tan sensibles a la acción de las sulfonilureas, por lo que suelen acabar precisando tratamiento con insulina.

Identificación en la práctica clínica de los pacientes con diabetes MODY

A pesar de la relativa heterogeneidad en su forma de presentación, los factores que deben ponernos sobre la pista de estar ante un paciente con diabetes tipo MODY son:

- Niños con hiperglucemia leve y afectación de varios miembros familiares en sucesivas generaciones (MODY 2), con autoanticuerpos antislotes pancreáticos negativos. Característicamente no tendrán el genotipo *HLADR3/4-DQ8*. El porcentaje de niños etiquetados de DM1 que presentan mutaciones compatibles con diabetes monogénica se ha estimado en un trabajo recientemente publicado en torno al 1% en la población escandinava²⁰.
- Adolescentes y adultos jóvenes con intolerancia a la glucosa, generalmente sin sobrepeso y con antecedentes familiares muy significativos (en tres o más generaciones). Esto es típico de las diabetes MODY 1 y 3.

En la tabla 2 vemos un resumen de características diferenciales entre la diabetes MODY y la DM2, que nos ayudará a distinguir en la clínica entre ambos tipos de diabetes.

Conclusiones para el manejo clínico de los pacientes con diabetes tipo MODY

Los pacientes en los que confirmamos la presencia de MODY 1 y 3 pueden estar durante muchos años en tratamiento con secreta-

Tabla 2. Características diferenciales entre diabetes tipo MODY y diabetes mellitus tipo 2

| Características | Diabetes MODY | DM2 |
|-------------------------|------------------------|---------------------------|
| Modo de herencia | Monogénica (dominante) | Poligénica o compleja |
| Edad habitual de inicio | < 25 años | Entre 40 y 60 años |
| Penetrancia clínica | 80-95% | Variable, estimada 10-40% |
| Hábito corporal | No obesos | Generalmente obesos |
| Síndrome metabólico | Ausente | Generalmente presente |

MODY: maturity onset diabetes of the young.

La penetrancia genética indica el porcentaje de portadores que expresa clínicamente la enfermedad.

Adaptada de Fajans SS, et al⁶.

gogos orales con excelente control de HbA_{1c}; además, el estudio genético permite identificar al resto de familiares con la mutación y evaluarles periódicamente antes de que se instaure la intolerancia hidrogenada, cosa que sucederá antes o después, dada la alta penetrancia genética de estas mutaciones.

Los pacientes portadores de estas mutaciones de MODY 1 y 3 precisan el mismo seguimiento estrecho de control de factores de riesgo vascular que los pacientes con DM2.

No retiraremos el tratamiento con insulina a niños afectados de diabetes pensando, al tener antecedentes familiares, que se trata de una diabetes MODY 2 sin confirmar que los autoanticuerpos antislotes pancreáticos son negativos y que tienen una síntesis normal de insulina mediante la determinación de péptido C, incluso años después del diagnóstico de la diabetes. Cuando confirmemos el diagnóstico de MODY, el pronóstico de estos pacientes mejora, por lo que el estudio genético estaría indicado²¹.

Estudio genético en la población diabética global

Se plantea si estaría indicado el cribado indiscriminado en los pacientes que reciben el diagnóstico de diabetes para detección del estado de portador de mutaciones de diabetes MODY. Con el alto precio actual de las determinaciones, la baja prevalencia de estas formas de diabetes y la mínima ganancia de años de vida ajustados por calidad que se obtienen al conocer la heterocigosidad para las mutaciones, no resultaría coste-efectivo. No obstante, si el cribado se realizara a poblaciones más seleccionadas y el coste de la determinación se abaratara lo suficiente, estaríamos en un escenario de posible ahorro de costes. Un estudio muy reciente avala la posibilidad de analizar mutaciones en todos los genes asociados a diabetes monogénicas, de forma simultánea y con muy alta sensibilidad mediante el uso de secuenciación de próxima generación²².

Bibliografía

1. Morris AP, Voight BF, Teslovich TM, Ferreira T, Segre AV, Steinthorsdottir V, et al. Large-scale association analysis provides insights into the genetic architecture and pathophysiology of type 2 diabetes. *Nat Genet.* 2012;44:981-9.
2. Voight BF, Scott LJ, Steinthorsdottir V, Morris AP, Dina C, Welch RP, et al. Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large scale association analysis. *Nat Genet.* 2010;42:579-89.
3. Steck AK, Winter WE. Review on monogenic diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2011;18:252-8.
4. Ellard S, Bellanne-Chantelot C, Hattersley AT. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetol.* 2008;51:546-53.
5. Murphy R, Ellard S, Hattersley AT. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic beta-cell diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008;4:200-13.
6. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med.* 2001;345:971-80.

7. Lehto M, Bitzen PO, Isomaa B, Wipemo C, Wessman Y, Forsblom C, et al. Mutation in the HNF-4a gene affects insulin secretion and triglyceride metabolism. *Diabetes*. 1999;48:423-5.
8. Ellard S, Beards F, Allen LI, Shepherd M, Ballantyne E, Harvey R, et al. A high prevalence of glucokinase mutations in gestational diabetic subjects selected by clinical criteria. *Diabetol*. 2000;43:250-3.
9. Velho G, Vaxillaire M, Boccio V, Charpentier G, Froguel P. Diabetes complications in NIDDM kindreds linked to the MODY3 locus on chromosome 12q. *Diabetes Care*. 1996;19:915-9.
10. Fajans SS, Bell GI. Phenotypic heterogeneity between different mutations of MODY subtypes and within MODY pedigrees. *Diabetol*. 2006;49:1106-8.
11. Cuesta-Muñoz AL, Tuomi T, Cobo-Vuilleumier N, Koskela H, Odili S, Stride A, et al. Clinical heterogeneity in monogenic diabetes caused by mutations in the glucokinase gene (GCK-MODY). *Diabetes Care*. 2010;33:290-2.
12. Shepherd M, Shields B, Ellard S, Rubio-Cabezas O, Hattersley AT, et al. A genetic diagnosis of HNF1A diabetes alters treatment and improves glycaemic control in the majority of insulin-treated patients. *Diabet Med*. 2009;26:437-41.
13. Froguel P, Zouali H, Vionnet N, Velho G, Vaxillaire M, Sun F, et al. Familial hyperglycemia due to mutations in glucokinase. Definition of a subtype of diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;328:697-702.
14. Fajans SS, Brown MB. Administration of sulfonylureas can increase glucose-induced insulin secretion for decades in patients with maturity onset diabetes of the young. *Diabetes Care*. 1993;16:1254-61.
15. Pruhova S, Dusatkova P, Neumann D, Hollay E, Cinek O, Lebl J, et al. Two cases of diabetic ketoacidosis in HNF1A-MODY linked to severe dehydration: Is it time to change the diagnostic criteria for MODY? *Diabetes Care*. 2013;36:2573-4.
16. Isomaa B, Henricsson M, Lehto M, Forsblom C, Karanko S, Sarelin L, et al. Chronic diabetic complications in patients with MODY3 diabetes. *Diabetol*. 1998;41:467-73.
17. Menzel R, Kaisaki PJ, Rjasanowski I, Heinke P, Kerner W, Menzel S. A low renal threshold for glucose in diabetic patients with a mutation in the hepatocyte nuclear factor-1a (HNF-1a) gene. *Diabet Med*. 1998;15:816-20.
18. Bonner C, Nyhan KC, Bacon S, Kyithar MP, Schmid J, Concannon CG, et al. Identification of circulating microRNAs in HNF1A-MODY carriers. *Diabetol*. 2013;56:1743-51.

19. Pearson ER, Badman MK, Lockwood CR, Clark PM, Ellard S, Bingham C, et al. Contrasting diabetes phenotypes associated with hepatocyte nuclear factor-1alpha and -1beta mutations. *Diabetes Care*. 2004;27:1102-7.
20. Irgens HU, Molnes J, Johansson BB, Ringdal M, Skriverhaug T, Undlien DE, et al. Prevalence of monogenic diabetes in the population-based Norwegian Childhood Diabetes Registry. *Diabetol*. 2013;56:1512-9.
21. Møller AM, Dalgaard LT, Pociot F, Nerup J, Hansen T, Pedersen O. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1a gene in Caucasian families originally classified as having type 1 diabetes. *Diabetol*. 1998;41:1528-31.
22. Ellard S, Lango Allen H, De Franco E, Flanagan SE, Hysenaj G, Colclough K, et al. Improved genetic testing for monogenic diabetes using targeted next-generation sequencing. *Diabetol*. 2013;56:1958-63.

CAPÍTULO VI

Diabetes gestacional

M.D. GARCÍA DE LUCAS, M.J. PICÓN CÉSAR Y J.J. GARCÍA ALEGRÍA

Concepto

En la mujer embarazada se producen una serie de modificaciones hormonales que pueden influir sobre el metabolismo de la glucosa. El metabolismo materno se adapta para suministrar al feto un aporte continuo de nutrientes. En la segunda mitad de la gestación, predomina una insulinoresistencia favorecida por hormonas como la progesterona, los estrógenos, el cortisol y el lactógeno placentario humano que disminuyen la utilización materna de glucosa, facilitando su transferencia al feto a través de la placenta como fuente energética imprescindible para el desarrollo y crecimiento fetal¹.

Se define la diabetes gestacional (DG) como “una alteración de la tolerancia a la glucosa, de intensidad variable, que se reconoce por primera vez durante el embarazo”. Esta definición es independiente de que pudiera preexistir con anterioridad al embarazo, de las semanas de gestación en el momento del diagnóstico, de que demande insulina para su control o de que persista después del embarazo².

Se deriva de la definición de DG que se trata de un grupo heterogéneo de pacientes con diferentes grados de afectación metabólica, evolución, terapia, complicaciones y pronóstico. Tras el parto es imprescindible realizar el seguimiento de la paciente para com-

probar si persiste la alteración del metabolismo de la glucosa y el tratamiento que necesita³.

Prevalencia

La frecuencia de la DG es variable según los distintos estudios, poblaciones y criterios diagnósticos utilizados, afectando entre un 7 y 12% de los embarazos³. En las últimas décadas se ha detectado un aumento en la prevalencia por el incremento en el peso y en la edad media maternas^{4,5}.

Se consideran factores de alto riesgo para el desarrollo de una diabetes gestacional los que se muestran en la tabla I⁶.

Cribado y diagnóstico de diabetes gestacional

En España, el diagnóstico de DG se realiza en dos tiempos. Una primera prueba de cribado (test de O'Sullivan) consiste en la

Tabla I. Factores de riesgo para desarrollo de diabetes gestacional

-
- Edad igual o superior a los 35 años
 - Grupo étnico de alto riesgo
 - Obesidad (IMC > 30 kg/m²)
 - Historia familiar de diabetes
 - Historia personal de tolerancia anormal a la glucosa
 - Diabetes gestacional previa
 - Embarazo previo con un recién nacido macrosómico (> 4 kg)
 - Síndrome de ovario poliquístico
-

IMC: índice de masa corporal.

determinación de la glucosa plasmática a los 60 min de la administración de 50 g de glucosa⁷. Es una prueba sencilla, en general bien tolerada y que no requiere que la paciente esté en ayunas. Se considera que es positiva si el valor de glucemia a la hora es superior a 140 mg/dl (7,8 mmol/l).

En embarazadas con factores de alto riesgo de DG se recomienda hacer el test de O'Sullivan en la primera visita del embarazo. En el resto de las mujeres gestantes se realiza de manera universal entre las semanas 24 y 28. La prueba de O'Sullivan, como cualquier prueba de cribado, presenta pocos falsos negativos, pero muchos falsos positivos, de forma que cuando es positiva se realiza el test de la sobrecarga oral de glucosa (SOG) con 100 g. La prueba se realiza tras al menos 8-12 h de ayuno, sin restricción de hidratos en la alimentación los 3 días previos, lo que resulta importante porque lo contrario falsearía los resultados. Se mide la glucosa en ayunas y después cada hora durante las 3 h siguientes. Los resultados se consideran positivos cuando dos determinaciones o más son superiores a los valores establecidos. Si está alterado solo un valor, se repetirá la sobrecarga a las 4 semanas. Así mismo, se repetirá la SOG, aunque la previa fuera normal, si en la ecografía fetal del tercer trimestre hay datos de feto macrosómico o hidramnios, para valorar el desarrollo tardío de DG³.

En la actualidad existe un intenso debate sobre los criterios diagnósticos de la DG, siendo los más utilizados los siguientes (tabla 2):

- *Sobrecarga con 100 g de glucosa y determinación de glucemia al inicio, 1.ª, 2.ª y 3.ª h.* Se considera diagnóstica de DG si dos o más valores son iguales o superiores a lo normal. Si solamente un valor excede los límites, la prueba no se considera concluyente pero si sospechosa, por lo que se repetirá en 3 o 4 semanas. Es la que se utiliza en España por ser la recomendada por el Grupo

Tabla 2. Criterios diagnósticos de diabetes gestacional

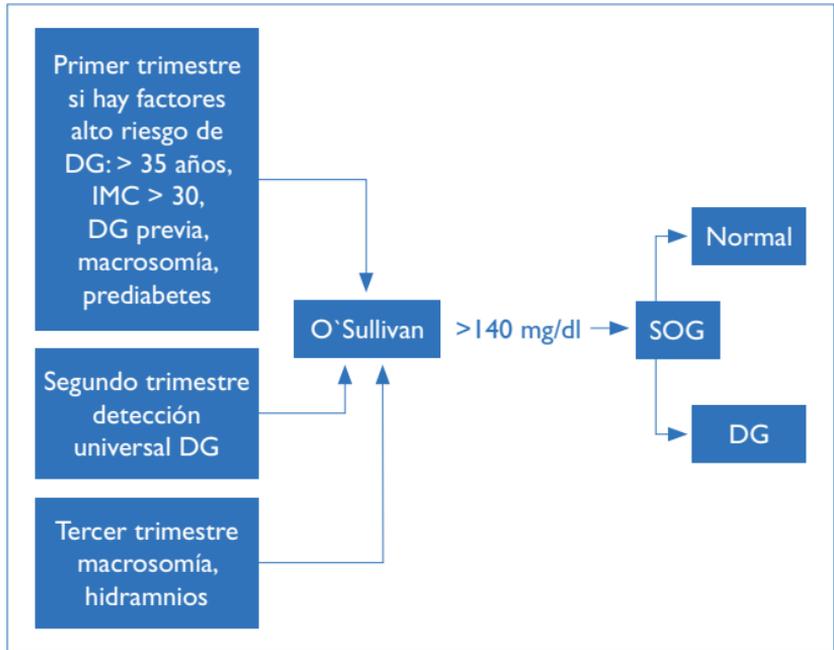
| Tiempo | GEDE, NDDG SOG con 100 g | OMS, NICE SOG con 75 g | ADA SOG con 75 g |
|--------|-----------------------------|---------------------------|---------------------|
| Basal | 105 (5,8 mmol/l) | 126 (7 mmol/l) | 95 (5,3 mmol/l) |
| 1 h | 190 (10,6 mmol/l) | | 180 (10,1 mmol/l) |
| 2 h | 165 (9,2 mmol/l) | 140 (7,8 mmol/l) | 155 (8,6 mmol/l) |
| 3 h | 145 (8,1 mmol/l) | | |

ADA: American Diabetes Association; GEDE: Grupo Español de Diabetes y Embarazo; NDDG: National Diabetes Data Group; NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence; OMS: Organización Mundial de la Salud; SOG: sobrecarga oral de glucosa.

Español de Diabetes y Embarazo³ (GEDE), y fue promovida por el National Diabetes Data Group⁸ (NDDG).

- *Sobrecarga con 75 g de glucosa y determinación de glucemia a las 2 h.* Se considera diagnóstica si su valor es igual o mayor a 140 mg/dl a las 2 h. Es la recomendada por la Organización Mundial de la Salud⁹ (OMS) y por el National Institute for Health and Clinical Excellence¹⁰ (NICE). Es una prueba más simple, pero con estos criterios se multiplica la incidencia de DG.
- *Sobrecarga con 75 g de glucosa y determinación de glucemia al inicio, 1.ª y 2.ª h.* Se considera diagnóstica si al menos uno de los valores es igual o superior a lo normal. Son los criterios de diagnóstico más recientes, establecidos por la International Association of Diabetes and Pregnancy Groups (IADPSG)¹¹ y los que recomienda la American Diabetes Association (ADA)¹² desde 2011 a raíz de la publicación en 2008 del estudio Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO)¹³. El estudio ha sido el primero prospectivo, doble ciego, con 15 centros participantes de 4 continentes, con 25.505 participantes y, lo más importante, centrado en la aparición de complicaciones materno-fetales. Sin embargo, el GEDE decidió no adoptar los criterios promovidos por la IADPSG, basándose en que en España existe una

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la diabetes gestacional.



DG: diabetes gestacional; IMC: índice de masa corporal; SOG: sobrecarga oral de glucosa

alta prevalencia de DG pero una baja incidencia de complicaciones materno-fetales, de forma que el aumento de diagnósticos que se produciría al bajar los puntos de corte no sería a priori una estrategia coste-efectiva (tabla 2; fig. 1)^{14,15}.

Tratamiento

El seguimiento de la paciente con DG es uno de los mejores ejemplos de multidisciplinaredad que podemos encontrar, porque la intervención de los diferentes profesionales (tocólogo, endocri-

nólogo/internista, enfermería, médico de atención primaria, etc.) en general es puntual pero muy necesaria. En cualquier caso, es indispensable que haya coordinación en los flujos de derivación de las pacientes y que se promueva la comunicación entre profesionales para consensuar protocolos de seguimiento y derivación que redunden en beneficio de las pacientes. Es necesaria, por tanto, la existencia de unidades de diabetes y embarazo en los centros hospitalarios¹⁶.

Objetivos del tratamiento

Se deben intentar mantener los objetivos de glucemia en torno a los criterios establecidos para evitar la macrosomía en el feto y las posibles complicaciones derivadas (distocias, cesáreas), conseguir la normoglucemia materna, evitar la cetosis, la hipoglucemia y obtener una ganancia ponderal materna adecuada^{3,16-18}.

Una dieta y ejercicio adecuados, consiguen el control de la DG en la mayoría de los casos. Sin embargo, al menos en un 30-40% será necesaria, para el control glucémico adecuado, la utilización de medicación.

Objetivos glucémicos establecidos^{2,3,10}

- Glucemia capilar basal menor de 95 mg/dl (5,3 mmol/l).
- Glucemia capilar 1 h postingesta menor de 140 mg/dl (7,8 mmol/l).
- Glucemia capilar 2 h postingesta menor de 120 mg/dl (6,7 mmol/l).
- Hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}). Es un parámetro poco útil a corto plazo en la DG, que se medirá ocasionalmente.
- Ausencia de cetonuria e hipoglucemia en caso de recibir medicación hipoglucemiante.

Autocontroles de la glucemia

- *Autoanálisis de glucemia.* Es necesario para adecuar el tratamiento al grado de control metabólico a lo largo del día. No existe una pauta única que marque el número idóneo de controles de glucosa diarios.
- *Cetonemia o cetonuria.* Se recomienda su determinación en embarazadas que con una dieta adecuada pierdan peso, o con glucemias mayores de 200 mg/dl.

Alimentación

Es la pieza fundamental en la terapia de la DG. La alimentación no debe ser ni hipocalórica ni restrictiva en hidratos de carbono. Si deben desaconsejarse el azúcar refinado y los productos que los contienen en grandes cantidades. El aporte calórico y el incremento de peso han de ser similares al de las embarazadas sin diabetes (tabla 3). Es preferible evitar dietas rígidas y adaptar la propuesta alimentaria lo más posible a las costumbres, los horarios y las preferencias de la embarazada, para facilitar su cumplimiento.

El aporte calórico total diario dependerá del peso previo de la gestante y de la actividad física que realice. En general se necesitan entre 1.800 y 2.500 kcal/día.

Tabla 3. Requerimientos calóricos en la gestación

| Índice de masa corporal | Cálculo según peso actual (kcal/kg/día) |
|-------------------------|---|
| Bajo peso | 35-40 |
| Normopeso | 30-35 |
| Sobrepeso | 25 |
| Obesidad | 12-15 |

El reparto del contenido calórico en principios inmediatos debe ser: 40-50% hidratos de carbono, 30-40% grasas y 20% proteínas. Es preferible que los hidratos de carbono sean complejos y las grasas mono o poliinsaturadas. También es recomendable una ingesta abundante de fibra vegetal en forma de fruta y vegetales frescos. Se deben realizar 3 comidas principales (desayuno, comida y cena) y tres suplementos (a media mañana, merienda y antes de acostarse) para evitar la cetosis y las hipoglucemias.

Ejercicio físico

El ejercicio reduce la glucemia y mejora la sensibilidad a la insulina. La actividad física a realizar durante el embarazo depende mucho del entrenamiento de la paciente. Si no practica ejercicio con regularidad previamente es aconsejable una actividad moderada y regular, como caminar durante un mínimo de 30 min diarios, salvo que exista contraindicación obstétrica.

Fármacos

Aquellas mujeres que no consigan mantenerse dentro de los objetivos de buen control con el tratamiento dietético y la realización de ejercicio precisarán insulina.

Son criterios para la insulinización en la DG³:

- Glucemias por encima de los objetivos de control en 2 o más ocasiones en un intervalo de 2 semanas.
- Macrosomía fetal.

No deben utilizarse hipoglucemiantes orales. A pesar de los estudios de eficacia con metformina¹⁹, la insulina continúa siendo el tratamiento de elección por la gran experiencia y excelente respuesta ante cualquier tipo de diabetes.

Es segura la utilización de los análogos de insulina de acción ultrarrápida aspart y lispro, de las insulinas de acción rápida y de las insulinas de acción intermedia NPH (neutral protamine Hagedorn). En cuanto a los análogos de acción lenta, la insulina levemir es la que tiene estudios aleatorizados y controlados²⁰. Con la insulina glargina, no se han comunicado efectos perjudiciales habiéndose publicado grandes series retrospectivas y observacionales.

Dosis de insulina

La dosis inicial de insulina en la DG es de 0,2-0,3 U/kg/día, pudiendo llegar a 1-2 U/kg/día a lo largo del embarazo.

Esquema orientativo de pauta de insulinización^{3,16,17}

- *Hiper glucemia antes del desayuno*: iniciar insulina intermedia (NPH, NPL [neutral protamine lispro]) en la cena a una dosis de 0,2-0,3 U/kg/día o insulina levemir.
- *Hiper glucemias posprandiales*: iniciar análogos de acción ultrarrápida (lispro, aspart) preprandiales. Las dosis serán 1,5 U por 10 g de hidratos de carbono en desayuno y 1 U por 10 g de hidratos de carbono en comida y cena.
- *Hiper glucemias pre y posprandiales*: utilizar insulina de acción prolongada antes de desayuno y cena, o análogo de acción lenta antes de la cena y análogo de acción rápida antes de las 3 comidas principales. La dosis de inicio será entre 0,3 y 0,8 U/kg/día. El 50% de la dosis total de insulina será intermedia y el otro 50% insulina preprandial.

Revisiones

En caso de que la mujer gestante precise insulinización o el control de la diabetes aconseje el seguimiento hospitalario, las visitas se realizarán cada 3-4 semanas. Si la gestante tiene sobrepeso, el

objetivo es una ganancia ponderal en el embarazo de alrededor de 7 kg. En caso de tener normopeso o bajo peso se aconsejan ganancias ponderales en torno a 10 y 15 kg, respectivamente. Se puede realizar la determinación esporádica de HbA_{1c}.

Complicaciones de la diabetes gestacional

El tratamiento de la DG es fundamental para favorecer el buen pronóstico materno y fetal. La complicación fetal más importante es la macrosomía que se define como un peso al nacer superior a 4 kg, o un feto grande para la edad gestacional cuando supera el percentil 90. La macrosomía incrementa los partos traumáticos, la frecuencia de cesáreas y las lesiones del plexo braquial o las fracturas de clavícula fetales. La frecuencia de malformaciones fetales no está incrementada en la DG. Como complicaciones maternas más importantes destacan la preeclampsia, el polihidramnios y el parto por cesárea^{1,3,17}.

Control metabólico intraparto

Con un control metabólico adecuado y vigilancia del bienestar fetal, se deja evolucionar la gestación hasta el inicio espontáneo del parto. La vía de elección del parto es la vaginal. Las indicaciones de cesárea son las mismas que en las mujeres no diabéticas. El objetivo es mantener la glucemia capilar entre 70 y 110 mg/dl (3,9-6,1 mmol/l). El suero salino fisiológico suele ser suficiente para mantener la normoglucemia en la DG sin insulina durante la gestación. Se perfundirá suero glucosado al 10% cada 6 h en mujeres insulinizadas.

Si la glucemia capilar es > 120 mg/dl, se administrará insulina rápida subcutánea intravenosa. Un método de perfusión de insulina es la administración intravenosa de 15 unidades de insulina regular en 150 ml de suero salino fisiológico a razón de 0,5-2 U/h. Se

deben mantener los controles de glucemia horarios para asegurar la normoglucemia.

Como parte de los cuidados al recién nacido, se le realizarán controles de glucemia durante las primeras 24-48 h para evitar la hipoglucemia, que es la complicación más frecuente durante las primeras 2 h de vida junto con la hipocalcemia²¹. Es aconsejable la lactancia.

Control posparto en pacientes con diabetes gestacional

Tras el parto, se debe mantener la administración de suero glucosado. Los requerimientos de insulina caen bruscamente después del alumbramiento, porque cesa la producción de hormona de crecimiento y lactógeno placentario, por lo que hasta en el 90% de los casos, no se necesita insulina.

Pronóstico

El antecedente de DG supone entre un 30-50% de riesgo de recurrencia en los próximos embarazos y un 8% de riesgo anual de desarrollar DM2. Por ello las guías de práctica clínica recomiendan la realización de una SOG con 75 g de glucosa tras 6-8 semanas del parto o tras finalizar la lactancia, para valorar la situación del metabolismo hidrocarbonado. La determinación única de HbA_{1c} posparto, no tiene suficiente especificidad y sensibilidad para sustituir a la SOG posparto²². Es importante reseñar, que en el posparto inmediato, la mayoría de las pacientes muestran una SOG normal y que es necesario hacer un seguimiento cada 1-3 años a estas mujeres porque el riesgo es acumulativo. En todas las mujeres con antecedentes de DG es imprescindible recuperar el peso corporal adecuado mediante dieta y ejercicio y reevaluar el riesgo de diabetes de forma periódica^{3,16}.

Diabetes pregestacional

La diabetes pregestacional (DPG) es la diabetes tipo 1, tipo 2 o secundaria ya diagnosticada antes del embarazo. En mujeres gestantes con DPG, no se hará la SOG porque ya se conoce que tienen diabetes.

En la DPG es primordial un buen control glucémico preconcepcional porque minimiza la aparición de complicaciones en la madre y de malformaciones congénitas en el feto, que son la principal causa de morbimortalidad. Diferentes estudios han demostrado la relación entre hiperglucemia materna durante la embriogénesis y una elevada frecuencia de abortos y malformaciones fetales. La teratogenicidad secundaria a la hiperglucemia está ligada a la DPG más que a la DG^{3,17}. Por ello, es necesario reiterar la necesidad de unidades de diabetes y embarazo con un programa preconcepcional adecuado. En estos programas, no solo se buscará un óptimo control metabólico previo de la paciente sino que se realizará un cribado de complicaciones crónicas, facilitando un consejo preconcepcional a aquellas pacientes con complicaciones micro o macrovasculares con respecto al pronóstico de estas a lo largo y después de la gestación, así como sus repercusiones en el feto. También es muy importante retirar o sustituir aquellos fármacos potencialmente teratógenos, como antihipertensivos o hipolipemiantes, que con frecuencia toman estas pacientes.

Tratamiento

Los objetivos de control glucémico en ayunas y posprandiales en la DPG son los mismos que en la DG. El autocontrol de la glucemia capilar se realizará a diario mediante 6 determinaciones (antes de

las 3 comidas y 1 o 2 h después de las 3 comidas) y al menos un par de veces a la semana por la noche para descartar hipoglucemia. Se determinará con frecuencia la cetonuria o cetonemia, sobre todo si las glucemias son elevadas en ayunas o la gestante pierde peso³.

Se realizará determinación de HbA_{1c} cada 4-8 semanas, trimestral de microalbuminuria y del fondo de ojo. Las revisiones se harán cada 3-4 semanas hasta la semana 34 y posteriormente semanales.

El tratamiento de la DPG conjuga dieta, ejercicio e insulina como en el caso de la DG, si bien en este caso siempre será precisa la utilización de insulina desde etapas iniciales de la gestación. En las mujeres con DM1 es indispensable la terapia intensiva con múltiples dosis de insulina, o con los sistemas de perfusión continua si no se alcanzan buenos objetivos glucémicos²³. En las mujeres con DM2 en tratamiento con hipoglucemiantes orales, estos deben suspenderse e iniciar si es necesario la administración de insulina. Aunque hay estudios que avalan el uso de metformina, es mayor la experiencia y los buenos resultados con insulina, por lo que es la terapia de elección¹⁹.

En cuanto a las insulinas a utilizar, se mantienen las indicaciones dadas en la DG. Se implementará si es preciso el régimen bolo-basal que utilizará la paciente. En el caso de que utilice insulina premezclada, en general es necesario sustituirlas por bolo-basal para facilitar la consecución del buen control metabólico.

La vía del parto es la vaginal. Siempre es recomendable la presentación del parto de forma espontánea evitando la inducción. Sin embargo, esta es una decisión de índole obstétrica en función de la evolución de la gestación (macrosomía, control metabólico, complicaciones crónicas presentes, como la retinopatía o la nefropatía materna). En caso de tomar la decisión de finalizar el

embarazo, nunca debe hacerse antes de la semana 38 salvo causa mayor, requiriendo con frecuencia la paciente en este supuesto, tratamiento corticoide para la maduración pulmonar del feto, hecho que se ha de tener en cuenta por el posible descontrol metabólico asociado a la terapia glucocorticoide³.

Durante el parto, sirven las indicaciones dadas en el caso de la DG, si bien es frecuente la administración de insulina rápida intravenosa, preferentemente con bomba de insulina, junto con la perfusión continua de glucosa. En el posparto, se reducirá el aporte insulínico, al menos en un 50%, y se reiniciará la pauta de tratamiento habitual de la paciente si nada lo contraindica. Se recomienda la lactancia³.

Se proseguirá el control metabólico habitual de la paciente cada 3-4 meses.

Bibliografía

1. Pallardo FL, Herránz de la Morena L, González A, Jáñez M. Diabetes y embarazo. Madrid: Edikamed SL; 2008.
2. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dungan DB, Hadden DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2007;30:251-60.
3. Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE). Guía asistencial de diabetes mellitus y embarazo, 3.^a ed. *Av Diabetol*. 2006;22:73-87.
4. Langer O, Yogev Y, Xenakis EM, Brustman L. Overweight and obese in gestational diabetes: the impact on pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192:1768-76.
5. Yogev Y, Langer O. Pregnancy outcome in obese and morbidly obese gestational diabetic women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;137: 21-6.
6. GEDE (Grupo Español de Diabetes y Embarazo). Diabetes Mellitus y Embarazo. Guía Asistencial. 2.^a ed. Madrid: Lilly; 2000.

7. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes*. 1964;13:278-85.
8. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes*. 1979;28:1039-57.
9. World Health Organization and Department of Noncommunicable Disease Surveillance. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 1999.
10. Guideline Development Group. Management of diabetes from preconception to the postnatal period: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2008;336:714-7.
11. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. Internacional association of Diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 2010;33:676-82.
12. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2011. *Diabetes Care*. 2011;34:S1-100.
13. The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008;358:1991-2002.
14. Ricart W. Diabetes gestacional y obesidad materna: enseñanzas de los estudios desarrollados por el Grupo Español de Diabetes y Embarazo. *Endocrinol Nutr*. 2006;52:287-9.
15. Corcoy R, Lumbreras B, Bartha JL, Ricart W. Nuevos criterios diagnósticos de diabetes mellitus gestacional a partir del estudio HAPO. ¿Son válidos en nuestro medio? *Av Diabetol*. 2010;26:139-42.
16. García de Lucas MD, García MA, Romero C, Lucena AR. Diabetes mellitus. En: García de Lucas, editor. *Manual de Patología Médica y Embarazo*. Madrid: Ed. Panamericana; 2013.
17. Martínez-Bermejo E, Sanchón R. Diabetes gestacional. En: Botella JL, Valero MA, Beato P, Canovas B, Martín J, Álvarez F, et al, editores. *Manual de Endocrinología y Nutrición*. Madrid: Ed. Novo Nordisk Pharma; 2013.
18. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2011. *Diabetes Care*. 2013;36:1-66.
19. Rowan JA, Hague W, Gao W, Battin M, Moore P. Metformin versus Insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2003-15.

20. Mathiesen ER, Hod M, Ivanisevic M, Duran Garcia S, Brøndsted L, Jovanovic L, et al; Detemir in Pregnancy Study Group. Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type I diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35:2012-7.
21. Sociedad Española de Neonatología. “De guardia en Neonatología” Protocolos y procedimientos de los cuidados neonatales, 1.ª ed. Madrid: Editorial Ergon; 2003.
22. Picón MJ, Murri M, Muñoz A, Fernández-García JC, Gomez-Huelgas R, Tinahones FJ. Hemoglobin A1c Versus Oral Glucose Tolerance Test in Postpartum Diabetes Screening. *Diabetes Care*. 2012;35:1648-53.
23. Perkins JM, Dunn JP, Shubhada M, Jagasia M. Perspectives in Gestational Diabetes Mellitus: A Review of Screening, Diagnosis, and Treatment. *Clinical Diabetes*. 2007;25:57-62.

CAPÍTULO VII

Seguridad cardiovascular de los fármacos antidiabéticos

M. CAMAFORT BABKOWSKI

Introducción

La enfermedad cardiovascular (CV) es la principal causa de morbilidad y de mortalidad en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), aunque se trata de un factor de riesgo CV independiente de la coexistencia de otras patologías como por ejemplo, hipertensión y dislipemia, que actúan como factores que aumentan claramente el riesgo CV¹.

Por otra parte, el control glucémico puede modificar la evolución de las complicaciones vasculares. Así, en el estudio UKPDS^{2,3} se confirmó que un control intensivo de la glucemia en los pacientes con DM2 se asocia con una disminución significativa de las tasas de complicaciones microvasculares y neuropáticas. Así mismo, el seguimiento a largo plazo de la cohorte UKPDS mostró persistencia del efecto de un control glucémico, iniciado de forma temprana en curso de la DM2 en la mayoría de las complicaciones microvasculares⁴. Así mismo, y dado que los diferentes factores de riesgo CV coinciden en el diabético, no es de extrañar que se observen grandes beneficios cuando se abordan a nivel global todos los factores de riesgo en dicho paciente⁵.

Sin embargo, ensayos posteriores en pacientes con DM2 de larga duración, como el VADT, el ADVANCE y el ACCORD, diseñados principalmente para examinar el papel del control intensivo de la glucemia en la reducción de enfermedad vascular, no han sido

todo lo efectivos que se esperaba e incluso en algunos aspectos los resultados han creado más controversias que respuestas⁶⁻⁹.

A dichas controversias se ha añadido la publicación de resultados de diferentes estudios que analizaron objetivos de prevención cardiovascular en pacientes con DM2 en tratamiento con rosiglitazona, como el metanálisis de Nissen et al¹⁰, que mostró una *odds ratio* de infarto agudo de miocardio en los tratados con rosiglitazona de 1,43 (IC 95%: 1,03-1,98; $p = 0,03$), así como una *odds ratio* para muerte CV de 1,64 (IC 95%: 0,98-2,74; $p = 0,06$), y resultados del estudio RECORD¹¹ que mostraron un aumento de ingresos por insuficiencia cardíaca (IC) y de fracturas osteoporóticas en los tratados con rosiglitazona, así como datos no concluyentes en cuanto a enfermedad CV (HR para ictus de 0,84, para infarto agudo de miocardio [IAM] de 1,14 y para muerte CV de 0,72). Dichos datos aconsejaron finalmente la retirada de rosiglitazona del arsenal terapéutico.

No están claros, en este momento, los motivos por los que un fármaco antidiabético puede aumentar el riesgo de enfermedad CV, se han sugerido diferentes posibilidades, como la de inducir hipoglucemias, o el efecto que el fármaco pueda tener sobre otros factores de riesgo CV (peso, lípidos, presión arterial, frecuencia cardíaca, etc.).

Sea cual sea el motivo, y a raíz de ello, ha surgido una razonable preocupación respecto a la seguridad CV de los fármacos utilizados en el tratamiento del paciente con DM2 por parte de las autoridades reguladoras de medicamentos. De esta manera, actualmente se exige que los nuevos tratamientos antidiabéticos confirmen que son seguros (es decir, que no aumenten la ECV respecto a los tratamiento clásicos) antes de ser autorizados. Para ello la Food and Drug Administration (FDA) emitió una guía

actualizada para la industria en 2008 con el fin de que antes de que fueran comercializados y aprobados se estableciese la seguridad CV de los nuevos tratamientos para tratar la DM2, debiendo demostrarse que dichos tratamientos no darán lugar a un aumento inaceptable de riesgo CV. Para asegurarse de ello, el programa de desarrollo de nuevos tratamientos contra la DM2 debe incluir los siguientes aspectos¹²:

Para ensayos clínicos en fase de planificación para nuevas aprobaciones en el momento de publicar esta guía (2008)

Se deberá establecer un comité de valoración CV independiente que adjudique, de forma prospectiva y ciega para el tratamiento, los eventos CV acaecidos durante los ensayos en fase 2 y fase 3. Estos eventos deben incluir necesariamente tanto la mortalidad CV como los IAM y los accidentes cerebrovasculares, pudiendo incluir, además, el requerimiento de hospitalización por síndrome coronario agudo, la necesidad de revascularización urgente y, posiblemente, otros criterios de valoración.

Los ensayos clínicos en fase 2 y fase 3 deben además diseñarse y llevarse a cabo de forma que las características del estudio (diseño, tipo de paciente o covariables incluidas) hagan posible realizar un metanálisis posterior. Para ello los ensayos clínicos en fase 2 y fase 3 deberían incluir a los pacientes en mayor riesgo de eventos CV, como los pacientes con enfermedad relativamente avanzada, los ancianos y los pacientes con algún grado de insuficiencia renal, puesto que son más apropiados para valorar la seguridad CV del fármaco, que una población más joven y más sana. Así mismo deberá incluirse en el metanálisis todos los ensayos controlados con placebo y los ensayos del fármaco frente a placebo, añadidos a un tratamiento estándar. Deberán tenerse en cuenta también las diferencias entre estudios (dosis de fármaco

utilizada, duración de la exposición, fármacos añadidos durante el estudio, etc.). Para obtener suficientes eventos y proporcionar datos sobre el riesgo CV a largo plazo, deberían durar más de 3 a 6 meses (que es la duración habitual) y durar, por ejemplo, un mínimo de 2 años.

Deberá realizarse un metanálisis de los eventos CV de especial interés (definidos previamente) acaecidos en fase 2 y fase 3; así mismo deben valorarse similitudes y/o diferencias entre subgrupos (por ejemplo, edad, sexo, raza), si es posible.

Para los estudios ya realizados antes de la presentación de la solicitud de aprobación de un nuevo fármaco

Deberá compararse la incidencia de eventos CV mayores entre aquellos tratados con el nuevo tratamiento con la incidencia en el grupo control, de forma que el límite superior del IC 95% para la HR estimada sea menor de 1,8. Dicha comparación puede realizarse mediante análisis integrado o metanálisis de ensayos en fase 2 y fase 3, o en el caso de que los datos no muestren que el margen superior del IC 95% de la HR estimada sea menor de 1,8, deberá realizarse un ensayo clínico de seguridad CV.

Si el límite superior del IC 95% para la HR está entre 1,3 y 1,8, deberá realizarse un ensayo clínico de seguridad CV poscomercialización para demostrar definitivamente que el límite superior del IC 95% para la HR es menor que 1,3.

Si el límite superior del IC 95% para la HR es inferior a 1,3 un ensayo de seguridad CV poscomercialización puede no ser necesario.

Recientemente, en el 2012¹³ se han publicado unas recomendaciones similares por parte de la agencia reguladora europea que

insisten en la valoración de los aspectos de seguridad CV antes de aprobar nuevos medicamentos.

Datos disponibles en el momento actual

Desde un punto de vista teórico, tal y como hemos comentado, dado que los procesos fisiopatológicos presentes en el paciente con DM2 son comunes para los diferentes factores de riesgo, de forma que estos habitualmente coexisten en un paciente y contribuyen de forma parecida a la aparición de la enfermedad CV. De la misma forma parecería lógico que la seguridad CV (es decir que un fármaco no contribuya a un mayor número de ECV) depende y, por tanto, debe tenerse en cuenta, de los efectos que los fármacos antidiabéticos tienen sobre la glucemia y, además, sobre los demás factores de riesgo CV.

Actualmente, sin embargo, los datos de los que disponemos son parciales, dado que solo hasta 2008 en EE.UU. y 2012 en Europa es obligatoria la realización de estudios de seguridad CV para la aprobación de nuevos antidiabéticos. Los datos disponibles proceden de diferentes publicaciones, grandes ensayos clínicos diseñados con ese objetivo, y metanálisis de ensayos clínicos en fases 2 y 3. En este capítulo revisaremos la evidencia disponible procedente de metanálisis, de registros y de ensayos clínicos, haciendo una breve mención a los estudios en marcha.

Ensayos clínicos

Son pocos los ensayos clínicos aleatorizados publicados que tengan como objetivo valorar la seguridad CV. Entre ellos destacaremos el estudio RECORD realizado con rosiglitazona, el estudio

PROACTIVE realizado con pioglitazona, el estudio ORIGIN realizado con insulina glargina, el estudio Savor TIMI realizado con saxagliptina, y el estudio EXAMINE realizado con alogliptina.

Los resultados del estudio RECORD¹¹ ya se han comentado previamente, pero se puede concluir que han creado dudas razonables sobre la seguridad CV de rosiglitazona que han supuesto entre otros motivos la suspensión de su comercialización. Sin embargo, debemos recordar que previamente a estos resultados se habían publicado los resultados del estudio PROACTIVE¹⁴, cuyo objetivo era determinar si pioglitazona reduce la morbilidad macrovascular y la mortalidad en pacientes de alto riesgo con DM2. Para ello se realizó un ensayo clínico prospectivo aleatorizado en 5.238 pacientes con DM2 que tenían evidencia de enfermedad macrovascular. Aleatorizándolos a pioglitazona oral, o placebo, además de sus fármacos hipoglucemiantes y otros medicamentos. El objetivo primario fue la combinación de muerte por cualquier causa, infarto de miocardio no fatal (incluido el infarto de miocardio silente), ictus, síndrome coronario agudo, revascularización coronaria o de arterias periféricas, y la amputación por encima del tobillo. El tiempo medio de observación fue de 34,5 meses. De 2.605 pacientes en el grupo de pioglitazona y de 2.633 pacientes en el grupo placebo, 514 y 572 presentaron, respectivamente, al menos un evento del objetivo primario combinado (HR: 0,90; IC 95%: 0,80-1,02; $p = 0,095$). El principal criterio de valoración secundario fue la combinación de muerte por cualquier causa, infarto de miocardio no mortal e ictus; 301 pacientes en el grupo de pioglitazona y 358 en el grupo de placebo alcanzaron este criterio de valoración (HR: 0,84; IC 95%: 0,72-0,98; $p = 0,027$). La seguridad global y la tolerabilidad fueron buenas. Un 6 y un 4% de los tratados con pioglitazona y placebo, respectivamente, fueron ingresados por IC; sin embargo, las tasas de mortalidad por insuficiencia cardíaca no fueron diferentes entre los grupos. Los autores concluyen que

pioglitazona reduce la combinación de mortalidad por cualquier causa, infarto de miocardio no mortal e ictus en pacientes con DM2 con alto riesgo de eventos macrovasculares.

El estudio Origin¹⁵ es un ensayo clínico en el que se incluyeron 12.537 sujetos (edad media de 63,5 años) con alto riesgo CV, y que presentaban además glucosa basal alterada, intolerancia a la glucosa o DM2. Se les asignó de forma aleatoria a recibir insulina glargina, a dosis adecuadas para conseguir un objetivo de glucosa en ayunas ≤ 95 mg/dl, o a recibir tratamiento habitual. Los objetivos primarios fueron: aparición de infarto agudo de miocardio no fatal, ictus no fatal o muerte por causas CV, y cualquiera de estos eventos, más revascularización u hospitalización por IC. También se compararon entre ambos grupos objetivos microvasculares, incidencia de diabetes, hipoglucemia, cambios en el peso y presencia de cáncer. En cuanto a los resultados la mediana de seguimiento fue de 6,2 años. Las tasas de eventos CV incidentes fueron similares en ambos grupos: 2,94 y 2,85 por 100 personas/año, para los tratados con insulina glargina y tratamiento estándar, respectivamente, con una HR estimada de 1,02 e IC 95% de 0,94-1,11, ($p = 0,63$). Las tasas de hipoglucemia grave fueron 1,00 frente a 0,31 por 100 persona/años. El peso medio aumentó en 1,6 kg en el grupo de insulina glargina y cayó en 0,5 kg en el grupo de tratamiento estándar. No hubo diferencias significativas en el cáncer (HR: 1,00; IC 95%: 0,88-1,13; $p = 0,97$).

En conclusión, la utilización de insulina glargina durante más de 6 años tiene un efecto neutro sobre la incidencia de enfermedades CV y cánceres.

En cuanto a saxagliptina recientemente se han publicado los resultados del estudio SAVOR TIMI¹⁶. En este ensayo clínico se incluyeron un total de 16.492 pacientes con DM2 e historial de enfer-

medad CV o riesgo elevado de eventos CV. Los sujetos fueron asignados aleatoriamente a saxagliptina o placebo, realizándose seguimiento durante una media de 2,1 años. Además los sujetos recibieron el tratamiento estándar para su DM2 y sus factores de riesgo CV y se permitió ajustar su tratamiento, incluidos los antidiabéticos. El objetivo primario fue un objetivo compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular isquémico. Dicho objetivo se alcanzó en 613 pacientes en el grupo de saxagliptina y en 609 pacientes en el grupo placebo (7,3 y 7,2%, respectivamente) equivalente a una HR estimada con saxagliptina (HR: 1,00; IC 95%: 0,89-1,12; $p = 0,99$ para la superioridad, $p < 0,001$ para no inferioridad). Un mayor número de pacientes del grupo tratado con saxagliptina requirió hospitalización por IC que en el grupo placebo (3,5 vs 2,8% ; HR: 1,27; IC 95%: 1,07-1,51; $p = 0,007$). La ocurrencia de pancreatitis aguda y crónica fue similares en los dos grupos (pancreatitis aguda, 0,3% en el grupo de saxagliptina y 0,2% en el grupo de placebo; pancreatitis crónica $< 0,1$ y 0,1% en los dos grupos, respectivamente). En conclusión saxagliptina no aumenta ni disminuye la tasa de eventos CV isquémicos, aunque sí aumenta la tasa de hospitalización por IC.

En el ensayo EXAMINE se analiza la seguridad cardiovascular de alogliptina en comparación con el placebo en pacientes con diabetes tipo 2 que recientemente habían tenido un síndrome coronario agudo¹⁷. Para ello se incluyeron un total de 5.380 pacientes, que fueron asignados aleatoriamente a recibir alogliptina o placebo además de su tratamiento farmacológico antidiabético y cardiovascular habitual. El objetivo primario del estudio fue un compuesto de muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no mortal o ictus no fatal. Después de un seguimiento máximo de 40 meses (media: 18 meses), se apreció la aparición de un evento del objetivo primario en 305 pacientes asignados a

alogliptina (11,3%) y en 316 pacientes asignados a placebo (11,8%) (HR: 0,96; con límite superior del IC 95% de 1,16, $p < 0,001$ para no inferioridad). La incidencia de hipoglucemia, cáncer, pancreatitis y la necesidad de diálisis fueron similares en ambos grupos. En conclusión no se apreció un aumento de las tasas de eventos CV adversos con alogliptina.

Resultados de metanálisis

Agonistas de GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*)

Ratner et al¹⁸ realizaron un análisis integrado de 12 ensayos con exenatida, con el objetivo de evaluar retrospectivamente la seguridad CV de exenatida (administrada 2 veces al día). Los datos de los participantes en 12 ensayos en fase 2 y fase 3 se agruparon para evaluar el riesgo relativo (RR) de eventos CV con exenatida en comparación con los tratados con placebo o con insulina. Los valores medios de línea de base para la HbA_{1c} (8,33-8,38%), índice de masa corporal (31,3-31,5 kg/m²), y la duración de la diabetes (8 años) fueron similares entre los grupos. Los ensayos incluyeron a pacientes con antecedentes de complicaciones microvasculares y/o enfermedad macrovascular. Se realizó análisis de eventos CV mayores (MACE) incluyendo accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, mortalidad cardíaca, síndrome coronario agudo y procedimientos de revascularización. El riesgo relativo, calculado por el método de Mantel-Haenszel para el objetivo primario fue de 0,7 (IC 95%: 0,38-1,31), lo que sugiere que el uso de exenatida no aumentó el riesgo CV frente a los comparadores. Las principales limitaciones fueron que los ensayos no fueron diseñados para evaluar los resultados de CV, por lo que debieron ser identificados retrospectivamente. Otras limitaciones incluyen el bajo

número de eventos CV, la corta duración de los ensayos (≤ 1 año), y un único comparador activo (insulina).

Con respecto a liraglutida Marso et al¹⁹ evaluaron la seguridad CV a partir de datos clínicos existentes, procedentes de ensayos clínicos en fase 2 y 3 realizados en el programa de desarrollo clínico de liraglutida. Se determinaron las tasas de MACE: muerte cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, que fueron identificados por la consulta de la base de datos del estudio según el Diccionario Médico de términos para Actividades Regulatorias (MedDRA) combinadas con los eventos adversos graves registrados por los investigadores del estudio. En un total de 15 estudios (que incluían a 6.638 pacientes, de ellos 4.257 tratados con liraglutida), hubo 114 pacientes con ECV, 44 fueron clasificados como eventos adversos graves y 39 fueron adjudicadas como MACE. La tasa de MACE asociada a liraglutida en comparación con todos los fármacos de comparación (metformina, glimepirida, rosiglitazona, insulina glargina y placebo) fue de 0,73 (IC 95%: 0,38-1,41) dentro por tanto de los límites de seguridad cardiovascular definidos por la FDA.

Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP4)

Engel et al²⁰ realizaron un análisis conjunto de los ensayos previos realizados con sitagliptina para comparar la incidencia de eventos CV y la mortalidad en pacientes con DM2, tratados con sitagliptina o comparadores. Para ello se realizó una evaluación post-hoc de seguridad CV en 14.611 pacientes mediante la agrupación de los datos de 25 estudios doble ciego con una duración mínima de 12 semanas. Para este análisis se valoraron los MACE, incluyendo los eventos isquémicos y muertes CV. La tasa de incidencia de MACE ajustada a la exposición a sitagliptina fue de 0,65 por 100

pacientes-año y de 0,74 en el grupo no expuesto (tasa de incidencia = 0,83 [IC 95%: 0,53-1,30]). Así pues, este análisis conjunto indica que el tratamiento con sitagliptina no aumenta el riesgo cardiovascular en pacientes con DM2.

Ensayos clínicos en marcha

En este momento hay un número considerable de ensayos clínicos en marcha, con el objetivo de clarificar la seguridad CV de los nuevos antidiabéticos. Entre ellos, cabe destacar los que se anotan en la tabla 1.

De esta manera en los próximos años dispondremos con toda seguridad de datos fiables de la seguridad CV de los nuevos fármacos antidiabéticos.

Tabla 1. Ensayos clínicos en marcha con el objetivo de clarificar la seguridad cardiovascular de los nuevos antidiabéticos

Agonistas de GLP-1:

- EXSCEL con exenatida
- LEADER con liraglutida
- ELIXA con lixisenatida

Insulina:

- GENERATION con insulina degludec

Inhibidores de DPP-4:

- TECOS con sitagliptina

Inhibidores de SGLT-2:

- CASCADE con empagliflozina
-

DPP-4: dipeptidil peptidasa-4; GLP-1: glucagón like peptide-1; SGLT-2: sodium-glucose cotransporter 2.

Conclusión

Un mal control de la DM2 aumenta de forma considerable la morbilidad y mortalidad CV, por lo que un control adecuado y precoz de la DM2 y de los factores de riesgo CV asociados parece razonable. No obstante, los datos de ensayos clínicos que buscan la reducción de eventos CV mayores han mostrado que un control demasiado estricto pudiera incluso aumentar dichos eventos. Por otra parte, la experiencia de rosiglitazona ha obligado a que los nuevos fármacos deban someterse a una evaluación de seguridad CV, que ha sido regulada por la FDA y por la Agencia Europea del Medicamento (EMA). Los datos disponibles hasta ahora indican que los fármacos disponibles en este momento son razonablemente seguros.

Bibliografía

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2013 (position statement). *Diabetes Care*. 2012;36 Suppl. 1:S11-66.
2. 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.
3. 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.
4. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year followup of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577-89.
5. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:580-91.
6. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360:129-39.

7. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358:2560-72.
8. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, et al; ACCORD Trial Group. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet.* 2010;376:419-30.
9. Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, Gangaputra S, Greven CM, et al; ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2010;363:233-44.
10. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007;356: 2457-71.
11. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, et al; RECORD Study Team. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet.* 2009; 373:2125-35.
12. Guidance for Industry: diabetes mellitus-evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes [consultado Sep 2013]. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration; 2008. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf>
13. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus [consultado 29 Sep 2013]. European Medicines Agency; 2012. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf
14. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al; PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1279-89.
15. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med.* 2012;367:319-28.
16. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al; the SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin

and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 2013;369:1317-26.

17. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al; EXAMINE Investigators. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369:1327-35.
18. Ratner R, Han J, Nicewarner D, Yushmanova I, Hoogwerf BJ, Shen L. Cardiovascular safety of exenatide BID: an integrated analysis from controlled clinical trials in participants with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2011;16:22.
19. Marso SP, Lindsey JB, Stolker JM, House JA, Martinez Ravn G, Kennedy KF, et Al. Cardiovascular safety of liraglutide assessed in a patient-level pooled analysis of phase 2: 3 liraglutide clinical development studies. *Diab Vasc Dis Res.* 2011;8:237-40.
20. Engel SS, Golm GT, Shapiro D, Davies MJ, Kaufman KD, Goldstein BJ. Cardiovascular safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2013;12:3.

CAPÍTULO VIII

Diabetes mellitus tipo 3: demencia y diabetes

F. FORMIGA PÉREZ

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la demencia son dos condiciones muy frecuentes entre las personas mayores. El término diabetes tipo 3 se ha propuesto para dar una visión integradora de los posibles mecanismos patogénicos comunes entre la DM2 y la enfermedad de Alzheimer (EA)^{1,2}, y no debe confundirse con la diabetes MODY³ (diabetes del adulto de inicio juvenil o *maturity onset diabetes of the young*). El objetivo de esta revisión es profundizar en la posible relación entre demencia (EA, vascular y mixta) y la DM2, y debatir la posible existencia de la diabetes tipo 3.

Brevemente, y en aras de uniformar la nomenclatura, es importante recordar que en 1906, Alois Alzheimer fue quien primero describió en una paciente de 51 años la enfermedad que lleva su nombre y que fue recogida en 1910 por E. Kraepelin en la 8.^a edición de su tratado de psiquiatría. Kraepelin diferenció la demencia de origen vascular, a la que denominó demencia senil, de la nueva enfermedad descrita por Alzheimer, que se consideró propia de personas más jóvenes. Este equívoco duró muchos años. Actualmente se conoce bien la relación de la EA con la enfermedad cerebrovascular y la coexistencia de lesiones anatomopatológicas propias de la EA y lesiones vasculares³. La relación entre

estas patologías y la DM2 se explorará en esta revisión a partir de los múltiples estudios epidemiológicos y las diversas teorías explicativas¹⁻⁶.

¿Qué dicen los estudios epidemiológicos?

En la última década se ha acumulado una importante evidencia epidemiológica que relaciona la DM2 y la demencia³. Se trata de información proveniente de estudios que cuentan con un elevado número de participantes, que representan culturas diversas y que llegan a conclusiones similares en poblaciones muy distintas. La conclusión general, pero no uniforme, es que parece existir una asociación entre DM2 y demencia. En las revisiones que abordan la relación de los factores de riesgo vascular con la EA, la diabetes presenta la asociación más potente, independiente del efecto de la hipercolesterolemia y de otros diversos posibles factores confundentes (edad, sexo, nivel de estudios, etc.)^{5,7-9}. En un metanálisis reciente, el riesgo relativo (RR) de padecer EA para los pacientes con DM se ha cifrado en 1,5, basándose en 6 estudios que agrupan un total de 5.706 personas con diabetes y 36.191 sin diabetes⁹. El riesgo estimado para la demencia vascular es aún más alto (RR: 2,5), según 10 estudios que incluyen 3.519 personas con diabetes y 23.026 sin diabetes⁹.

Uno de los estudios más importantes evaluados en dichas revisiones es el Rotterdam Study, que en el seguimiento durante 2 años de una cohorte de 5.000 pacientes mayores de 55 años sin demencia, informó que la presencia de DM2 casi duplicó el riesgo de demencia (RR: 1,9)¹⁰. También es importante mencionar por su relevancia los resultados del Nun Study, que demostró que las monjas incluidas en el estudio y que padecían DM incrementaban un 65% las posibilidades de presentar demencia¹¹.

Probablemente, la predisposición genética puede contribuir al aumento de riesgo de demencia en los pacientes con DM2. El alelo APOE ϵ 4 es el factor genético más ampliamente examinado, y así varios estudios, aunque no todos, han mostrado efectos de interacción entre la DM2 y el alelo APOE ϵ 4, aumentando con su presencia aún más el riesgo de demencia asociada a diabetes^{12,13}.

Se considera que el impacto de la DM sobre la demencia es mayor cuando se diagnostica en edades medianas de la vida y se atenúa progresivamente en los grupos de mayor edad¹⁴, aunque sigue siendo un factor de riesgo incluso en las personas de 85 años¹⁵.

Debe destacarse que no solo se ha demostrado la relación entre demencia y diabetes, sino también con la hiperglucemia en rango subdiabético en personas de mediana edad¹⁶ o en los individuos con intolerancia a la glucosa¹⁷.

Aunque el mensaje desde los estudios epidemiológicos es que parece existir una asociación entre DM2 y demencia, sobre todo con la demencia vascular, es importante resaltar que existen muchas limitaciones metodológicas que limitan los resultados de dichos estudios (diferencias metodológicas, diferentes definiciones de diabetes, distintas pruebas diagnósticas de diabetes, etc.) que tener en cuenta (tabla 1). Futuros estudios con mejores diseños, como el Edinburgh Type 2 Diabetes Study, deben aportar nuevas evidencias¹⁸.

¿Existe una base fisiopatológica? ¿O por el contrario se trata de una asociación casual?

Se han descrito varios mecanismos para describir la posible asociación entre demencia y DM2 (tabla 2)³⁻⁵. La enfermedad

Tabla 1. Posibles limitaciones de los estudios epidemiológicos para evaluar la asociación entre diabetes mellitus y deterioro cognitivo

Importantes diferencias metodológicas:

- Tamaño diferente de los estudios
- Dudas sobre la comparabilidad de los grupos. La mayoría aparean por edad, sexo, y nivel educativo, pero no por otros factores de riesgo

Utilización de diferentes definiciones de DM:

- Posible sesgo por la aparición no comprobada de nueva diabetes durante el seguimiento en el grupo control

Dudas sobre la elección de las diversas pruebas diagnósticas de deterioro cognitivo:

- Posible existencia de un fenómeno de aprendizaje por su repetición
- En general las pruebas diagnósticas utilizadas son poco útiles para detectar demencia inicial

No se incluyen en los estudios de pacientes que estén institucionalizados

Poco análisis de la comorbilidad, del tratamiento farmacológico y de la predisposición genética

Tabla 2. Mecanismos fisiopatológicos implicados en la asociación de diabetes mellitus y demencia

Enfermedad macrovascular:

- Infartos cerebrales

Enfermedad microvascular:

- Isquemia

Hiper glucemia:

- Productos finales de la glucación avanzada
- Estrés oxidativo
- Disfunción mitocondrial

Resistencia a la insulina:

- Diabetes tipo 3

macrovascular (infartos cerebrales) se ha relacionado más estrechamente con la demencia vascular, mientras que la enfermedad

microvascular y otros mecanismos asociados a la hiperglucemia se han relacionado con la demencia mixta, y la resistencia a la insulina parece más asociada con la EA¹⁹⁻²².

En el cerebro, la resistencia a la insulina puede provocar apoptosis neuronal y favorecer la formación de los depósitos extracelulares de β -amiloide, que forma fibrillas y se agrega constituyendo los ovillos neurofibrilares y las placas neuríticas. El β -amiloide se produce por la degradación de la PPA (proteína precursora amiloide). El exceso de β -amiloide puede ser eliminado a través de la proteína relacionada con el receptor de lipoproteína-I, que disminuye si hay resistencia a la insulina, o por un proceso de degradación en que interviene la enzima degradante de la insulina (EDI).

En condiciones normales, los niveles de insulina cerebral se correlacionan con las concentraciones periféricas. La hiperinsulinemia periférica crónica comporta una disminución del transporte de insulina a través de la barrera hematoencefálica²³. En el cerebro, la insulina modula juntamente con la leptina el ciclo apetito-saciedad y favorece el aprendizaje y la memoria a largo plazo. Así, la insulina, al unirse a un receptor en la sinapsis, inicia el mecanismo necesario para que las células nerviosas sobrevivan y se formen los recuerdos. Si existe una situación de insulinoresistencia serán necesarias mayores cantidades de insulina para consolidar la memoria. La insulina también estimula la expresión de la acetilcolintransferasa, responsable de la síntesis de acetilcolina, y reduce la fosforilación de las proteínas Tau. La insulina activa la EDI y los bajos niveles de insulina pueden explicar una menor activación de la EDI y consecuentemente una mayor acumulación de β -amiloide³⁻⁵. Además, los niveles de EDI en el hipocampo descienden con la edad.

En resumen, se definiría la diabetes 3 como la situación que se da cuando la hiperinsulinemia en respuesta a la resistencia a

la insulina comporta una disminución de la insulina cerebral y una mala regulación de la EDI, acumulándose β -amiloide, entre otros mecanismos, por el descenso de su degradación por la EDI²⁴.

La DM2 no solo puede resultar un factor de riesgo para la EA por la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina a las que se asocia; también la hiperglucemia puede aumentar el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial y la formación de productos finales de la glucación avanzada (AGE)³. Así, las personas con DM2 pueden tener mayor riesgo de EA debido a la producción de AGE, y a la consecuente unión de estos con su receptor (RAGE), situación que puede producir daño neuronal.

Finalmente, recordar que la DM2 es un claro y conocido factor de riesgo para la aparición de deterioro cognitivo y demencia vascular, debido a las lesiones isquémicas cerebrales³.

¿Un buen control metabólico mejorará el rendimiento cognitivo?

Se ha descrito que un buen control glucémico a corto plazo favorece la cognición en el paciente anciano diabético²⁵. Así, se ha demostrado una mejora moderada en la memoria de aprendizaje y parcial en habilidades complejas motoras a las 3 semanas del control de las glucemias, y que a valores más altos de hemoglobina glucosilada existe un peor rendimiento cognitivo y una mayor dificultad para realizar las funciones ejecutivas. No obstante, en el subestudio ACCORD-MIND, que incluyó a 2.977 personas diabéticas (47% mujeres) con una edad media de 62,5 años²⁶, el tratamiento intensivo no mejoró el rendimiento cognitivo²⁷. Ello

en parte puede ser debido al daño neuronal provocado por las hipoglucemias, además de las limitaciones de las pruebas de rendimiento cognitivo elegidas para detectar posibles diferencias. Respecto a las hipoglucemias, recordar que un estudio en que se analizaron durante 12 años a 783 pacientes diabéticos de 70 a 79 años sin deterioro cognitivo basal, mostró que los ingresos por hipoglucemia se asociaron a un riesgo dos veces mayor de desarrollar demencia. Además, los participantes que habían desarrollado demencia en el transcurso del estudio tenían el doble de probabilidades de experimentar un episodio de hipoglucemia²⁸.

¿Cómo alcanzar el control de la diabetes? ¿Existe un efecto fármaco?

No hay pruebas convincentes sobre qué tipo de tratamiento antidiabético es mejor para la prevención o el tratamiento de la deficiencia cognitiva en la DM2. Parece lógico que deberían utilizarse fármacos con un bajo riesgo de hipoglucemias. La metformina contrarresta las alteraciones que provoca la proteína Tau en la estructura celular en las células nerviosas de los ratones y podría ser útil para la EA²⁹, aunque también se ha descrito que puede provocar un incremento en la producción de β -amiloide en ratones a través de la desregulación de la β -secretasa, y por ello ser nociva³⁰. Estos estudios necesitan réplica experimental y comprobación en humanos. En un estudio poblacional reciente, se ha asociado al uso crónico de merformina con mayor riesgo de demencia³¹. Las glitazonas, como fármacos agonistas PPAR-gamma (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*), reducen la resistencia a la insulina y podrían tener un efecto neuroprotector³². A pesar de resultados preliminares alentadores en humanos³³, el

estudio ACCORD-MIND no ha confirmado los beneficios de las glitazonas³⁴. Los nuevos fármacos (análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 e inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4) parecen tener por sus características fisiopatológicas claras posibilidades de ser beneficiosos para evitar la pérdida cognitiva, aunque se precisan estudios para confirmarlo³⁵.

También se conocen los resultados de un estudio piloto prometededor con el uso de un inhalador nasal de insulina que consiguió estabilizar o mejorar la cognición, la funcionalidad y el metabolismo cerebral de la glucosa en adultos con deterioro cognitivo leve de tipo amnésico y EA de leve a moderada. El estudio mostró que el tratamiento con 20 unidades diarias de insulina durante 4 meses mejoró la memoria diferida. Estos resultados apoyan la realización de ensayos más amplios sobre la terapia con insulina intranasal³⁶.

¡Atentos a la asociación de la diabetes tipo 2 con demencia!

Debido a los resultados de los estudios epidemiológicos descritos, parece evidente que los clínicos deben estar atentos y por ello evaluar de manera específica la cognición en las personas con diabetes. Es especialmente recomendable hacerlo de manera exhaustiva en aquellas personas que fallen en tomar el tratamiento correctamente, o tengan frecuentes episodios de hipoglucemia o presenten malos controles glucémicos sin una explicación plausible. En la práctica clínica habitual, en muchas ocasiones, la demencia no está diagnosticada, especialmente en los estadios iniciales. Por ello algunos autores recomiendan incorporar el test MMSE o Mini-mental Status Examination a la exploración anual³⁷.

Conclusión

La insulina y los receptores de insulina son vitales en el momento del aprendizaje y de consolidar la memoria. Parece existir una asociación epidemiológica no casual entre la DM2 y la demencia, y aunque es más evidente su existencia para demencia vascular, también se ha descrito para la EA. Se han propuesto diversos mecanismos fisiopatológicos que pueden explicar la asociación descrita entre DM2 y EA. La EA podría estar condicionada, al menos en parte, por una resistencia cerebral a la insulina que podría conocerse como la diabetes tipo 3. Diversos estudios aportan que un mejor control metabólico, especialmente en edades no muy avanzadas, comporta un mayor rendimiento cognitivo. No existe clara evidencia de si el uso de alguna familia farmacológica es más neuroprotectora. Los médicos responsables del control de los pacientes con diabetes deben habituarse a explorar su función cognitiva. El hallazgo de factores de riesgo vascular potencialmente corregibles, como la DM, abre una nueva era en el campo de la prevención de la EA³. Idealmente las actuaciones preventivas tendrán que planificarse a muy largo plazo y realizarse en personas de mediana edad, cuando el perjuicio sobre el cerebro aún no se ha producido.

Bibliografía

1. Steen E, Terry BM, Rivera EJ, Cannon JL, Neely TR, Tavares R, et al. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease – is this type 3 diabetes? *J Alzheimers Dis.* 2005;7:63-80.
2. de la Monte SM, Re E, Longato L, Tong M. Dysfunctional pro-ceramide, ER stress, and insulin/IGF signaling networks with progression of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2012;30 Suppl 2:S217-29.
3. Regalado Doña PJ, Azpiazu Artigas P, Sánchez Guerra ML, Almenar Monfort C. Factores de riesgo vascular y enfermedad de Alzheimer. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2009;44:98-105.

4. Exalto LG, Whitmer RA, Kappelle LJ, Biessels GJ. An update on type 2 diabetes, vascular dementia and Alzheimer's disease. *Exp Gerontol.* 2012; 47:858-64.
5. Luchsinger JA. Type 2 diabetes and cognitive impairment: linking mechanisms. *J Alzheimers Dis.* 2012;30 Suppl 2:S185-8.
6. Duron E, Hanon O. Vascular risk factors, cognitive decline, and dementia. *Vas Health Risk Manag.* 2008;4:363-81.
7. Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes-systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia.* 2005;48:2460-9.
8. Kloppenborg RP, van den Berg E, Kappelle LJ, Biessels GJ. Diabetes and other vascular risk factors for dementia: which factor matters most? A systematic review. *Eur J Pharmacol.* 2008;585:97-108.
9. Cheng G, Huang C, Deng H, Wang H. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Intern Med J.* 2012;42:484-91.
10. Ott A, Stolk RP, Van Harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology.* 1999;53:1937-42.
11. Snowdon DA, Study N. Healthy aging and dementia: findings from the Nun Study. *Ann Intern Med.* 2003;139:450-4.
12. Takeda M, Martinez R, Kudo T, Tanaka T, Okochi M, Tagami S, et al. Apolipoprotein E and central nervous system disorders: reviews of clinical findings. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2010;64:592-607.
13. Irie F, Fitzpatrick AL, Lopez OL, Kuller LH, Peila R, Newman AB. Enhanced risk for Alzheimer disease in persons with type 2 diabetes and APOE epsilon4: the Cardiovascular Health Study Cognition Study. *Arch Neurol.* 2008;65:89-93.
14. Zilkens RR, Davis WA, Spilbury K, Semmens JB, Bruce DG. Earlier age of dementia onset and shorter survival times in dementia patients with diabetes. *Am J Epidemiol.* 2013;177:1246-54.
15. Formiga F, Ferrer A, Chivite D, Alburquerque J, Olmedo C, Mora JM, et al Octabaix study members. Predictors of cognitive decline in 85-year-old patients without cognitive impairment at baseline: 2-year follow-up of the octabaix study. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2013;28:147-53.
16. Young SE, Mainous AG, Carnemolla M. Hyperinsulinemia and cognitive decline in a middleaged cohort. *Diabetes Care.* 2006;29:2688-93.

17. Ohara T, Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Hata J, Iwaki T, et al. Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: the Hisayama study. *Neurology*. 2011;77:1126-34.
18. Feinkohl I, Keller M, Robertson CM, Morling JR, Williamson RM, Nee LD, et al; Edinburgh Type 2 Diabetes Study (ET2DS) Investigators. Clinical and Subclinical Macrovascular Disease as Predictors of Cognitive Decline in Older Patients With Type 2 Diabetes: The Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2013;36:2779-86.
19. Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Hyperinsulinemia and risk of Alzheimer disease. *Neurology*. 2004;63:1187-92.
20. Watson GS, Peskind ER, Asthana S, Purganan K, Wait C, Chapman D. Insulin increases CSF A beta42 levels in normal older adults. *Neurology*. 2003;60:1899-903.
21. Milionis HJ, Florentin M, Giannopoulos S. Metabolic syndrome and Alzheimer's disease: a link to a vascular hypothesis? *CNS spectrums*. 2008;13:606-13.
22. Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes—systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia*. 2005;48:2460-9.
23. Craft S. Insulin resistance syndrome and Alzheimer's disease: age-and obesity-related effects on memory, amyloid and inflammation. *Neurobiol Aging*. 2005;26 Suppl 1:S65-9.
24. Accardi G, Caruso C, Colonna-Romano G, Camarda C, Monastero R, Candore G. Can Alzheimer disease be a form of type 3 diabetes? *Rejuvenation Res*. 2012;15:217-21.
25. Gradman TJ, Laws A, Thompson LW, Reaven GM. Verbal learning and/or memory improves with glycemic control in older subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc*. 1993;41:1305-12.
26. Cukierman-Yaffe T, Gerstein HC, Williamson JD, Lazar RM, Lovato L, Miller ME, et al; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes-Memory in Diabetes (ACCORD-MIND) Investigators. Relationship between baseline glycemic control and cognitive function in individuals with type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors: the action to control cardiovascular risk in diabetes-memory in diabetes (ACCORD-MIND) trial. *Diabetes Care*. 2009;32:221-6.
27. Launer LJ, Miller ME, Williamson JD, Lazar RM, Gerstein HC, Murray AM, et al; ACCORD MIND investigators. Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes

- (ACCORD MIND): a randomised open-label substudy. *Lancet Neurol.* 2011;10:969-77.
28. Yaffe K, Falvey CM, Hamilton N, Harris TB, Simonsick EM, Strotmeyer ES, et al; Health ABC Study. I. Association Between Hypoglycemia and Dementia in a Biracial Cohort of Older Adults With Diabetes Mellitus. *JAMA Intern Med.* 2013;173:1300-6.
 29. Kickstein E, Krauss S, Thornhill P, Rutschow D, Zeller R, Sharkey J, et al. Biguanide metformin acts on tau phosphorylation via mTOR/protein phosphatase 2A (PP2A) signaling. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107:21830-5.
 30. Chen Y, Zhou K, Wang R, Liu Y, Kwak YD, Ma T, et al. Antidiabetic drug metformin (Glucophage®) increases biogenesis of Alzheimer's amyloid peptides via up-regulating *BACE1* transcription. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106:3907-12.
 31. Imfeld P, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Metformin, other antidiabetic drugs, and risk of Alzheimer's disease: a population-based case-control study. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60:916-21.
 32. Risner ME. Efficacy of rosiglitazone in a genetically defined population with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Pharmacogenomics J.* 2006;6:246-54.
 33. Abbatecola AM, Lattanzio F, Molinari AM, Cioffi M, Mansi L, Rambaldi P, et al. Rosiglitazone and cognitive stability in older individuals with type 2 diabetes and mild cognitive impairment. *Diabetes Care.* 2010;33:1706-11.
 34. Seaquist ER, Miller ME, Fonseca V, Ismail-Beigi F, Launer LJ, Punthakee Z, et al. Effect of thiazolidinediones and insulin on cognitive outcomes in ACCORD-MIND. *J Diabetes Complications.* 2013;27:485-91.
 35. Mossello E, Ballini E, Boncinelli M, Monami M, Lonetto G, Mello AM, et al. Glucagon-like peptide-1, diabetes, and cognitive decline: possible pathophysiological links and therapeutic opportunities. *Exp Diabetes Res.* 2011;281:674.
 36. Craft S, Baker LD, Montine TJ, Minoshima S, Watson GS, Claxton A, et al. Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment: a pilot clinical trial. *Arch Neurol.* 2012;69:29-38.
 37. Alencar RC, Cobas RA, Gomes MB. Assessment of cognitive status in patients with type 2 diabetes through the Mini-Mental Status Examination: a cross-sectional study. *Diabetol Metab Syndr.* 2010;2:10.

CAPÍTULO IX

Insuficiencia cardíaca y diabetes

F.J. CARRASCO SÁNCHEZ

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la insuficiencia cardíaca (IC) frecuentemente coexisten y están íntimamente relacionadas. Tanto la IC como la DM2 son procesos muy prevalentes en la actualidad, por lo que el número de pacientes diabéticos con IC crece de forma exponencial. Los pacientes con diabetes e IC tienen peor evolución clínica en comparación con los pacientes diabéticos sin IC. Además, los pacientes con IC y DM2 tienen diferentes características comparados con los pacientes con IC sin diabetes¹. Esta observación ha sugerido que la diabetes puede contribuir al inicio² y progresión de la IC³.

Desarrollo de insuficiencia cardíaca en la diabetes

La enfermedad coronaria es más frecuente y se manifiesta de forma más temprana en pacientes con DM2 que en los pacientes sin diabetes. Además de la mayor prevalencia, la enfermedad coronaria es más grave en los diabéticos, como muestra la mayor incidencia de enfermedad de tres vasos. Sin embargo, estudios sobre pacientes diabéticos con cardiopatía isquémica demuestran que el desarrollo de IC no solo depende de la presencia de enfermedad

coronaria, sino que también existen otros modelos que explican esta fuerte asociación clínica⁴.

La diabetes influye directamente en la estructura y funcionalidad del corazón, de manera que la captación de glucosa del miocardio mediada por insulina está disminuida en los pacientes con diabetes. La hiperglucemia está asociada con una activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y del sistema nervioso simpático, resultando en un aumento de la lipólisis con elevación de ácidos grasos libres (AGL) en plasma. El miocardio utiliza estos AGL preferentemente sobre la glucosa para la producción de energía, y esta acción requiere mayor oxígeno que cuando se usa la glucosa. El aumento de las necesidades de oxígeno y la presencia de AGL provocan una disminución de la contractilidad y disfunción diastólica¹. En pacientes diabéticos, la presencia de disfunción diastólica en estadios preclínicos se asocia de forma potente al desarrollo de IC clínicamente manifiesta y a un aumento de la mortalidad independiente de la hipertensión y la enfermedad coronaria⁵.

Hace más de 3 décadas Rubler et al⁶ describieron, en estudios *post mortem* realizados a 4 pacientes diabéticos fallecidos por IC, la presencia de hipertrofia ventricular y fibrosis miocárdica, que no estaban relacionadas con EC, hipertensión arterial, alcoholismo, enfermedad valvular y que se atribuyeron a la presencia de diabetes. El término “miocardiopatía diabética” hace referencia a una entidad nosológica que afecta al miocardio de los pacientes diabéticos y causa un amplio espectro de alteraciones estructurales que llevan a la hipertrofia ventricular y a la disfunción cardíaca⁷.

Los mecanismos fisiopatológicos más importantes propuestos en el desarrollo de la miocardiopatía diabética comprenden: alteraciones metabólicas como el aumento de los AGL y cambios en

la homeostasis del calcio, la fibrosis miocárdica, la enfermedad microvascular (provocando microangiopatía, alteración de la reserva coronaria y disfunción endotelial), la neuropatía autonómica cardíaca y la resistencia insulínica⁸.

Algunas características pueden predecir qué pacientes diabéticos van a desarrollar IC. Los principales factores de riesgo asociados con el desarrollo de IC son un elevado índice de masa corporal, la disfunción renal, los niveles de HbA_{1c} y el tiempo de evolución de la diabetes.

Epidemiología

La prevalencia de IC en pacientes con diabetes oscila entre el 10 y el 25%, superando la existente en la población general. La prevalencia es aún mayor en mujeres y en pacientes ancianos. En pacientes mayores de 59 años con DM2, alcanza un 27% (5% con disfunción sistólica y 22% con función sistólica preservada)⁹. En general, la disfunción diastólica asintomática en pacientes con DM2 se estima en torno al 50%, aunque no todos estos pacientes van a desarrollar IC.

La prevalencia general de la DM2 entre los pacientes con IC con disfunción sistólica es del 25%⁴ y puede alcanzar el 30% en pacientes con fracción de eyección (FE) preservada¹⁰. Sin embargo, como mostró el estudio ADHERE¹¹, en pacientes hospitalizados por IC aguda es del 44%.

Una reciente revisión sistemática de estudios observacionales de pacientes con DM2 concluye que los valores elevados de HbA_{1c} se asocian de forma independiente a un incremento en la incidencia de IC¹². Así mismo, la diabetes es un predictor de hospitalización

por IC en pacientes tras un infarto agudo de miocardio con revascularización cardíaca¹³.

Pronóstico de los pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia cardíaca

La DM2 está asociada de forma independiente a un incremento de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular, tanto en pacientes ambulatorios con disfunción sistólica^{10,14}, como tras el seguimiento de pacientes hospitalizados por IC aguda e independientemente de la etiología isquémica¹⁵, aunque la mortalidad intrahospitalaria no parece afectada¹⁶.

El registro OPTIMIZE-HF demostró que los pacientes diabéticos hospitalizados por IC tenían significativamente mayor estancia media que los no diabéticos, pero no hubo diferencias en la mortalidad hospitalaria y la mortalidad a los 90 días del alta¹⁷. Igualmente, en el estudio ADHERE, el riesgo de mortalidad intrahospitalaria fue similar en los 2 grupos, no evaluándose los eventos después del alta¹¹. Sin embargo, en el estudio DIAMOND, se observó una disminución de la supervivencia intrahospitalaria en los pacientes con diabetes ingresados por IC, y este exceso de riesgo era especialmente alto en las mujeres¹⁸.

Aunque la información en estudios posteriores sobre el papel de la diabetes en la predicción de eventos en pacientes hospitalizados por IC aguda sigue siendo controvertida^{19,20}, recientemente se han publicado datos del estudio EVEREST que demuestran que los pacientes diabéticos tienen mayor número de eventos adversos para la variable combinada mortalidad cardiovascular o reingresos que sus homólogos no diabéticos²¹. Este estudio no incluyó pacientes con IC y FE preservada. Sin embargo, en IC con FE pre-

servada, la DM2 parece ser un predictor aún mayor de supervivencia^{22,23}.

También se ha demostrado la asociación adversa a corto plazo entre la hiperglucemia al ingreso hospitalario por IC aguda y la mortalidad a los 30 días de forma independiente a la condición de previa diabetes²⁴. La hiperglucemia por estrés podría ser muy deletérea en pacientes no diabéticos y por tanto no adaptados a estas cifras de glucemia tóxica.

La diabetes también se ha asociado a un mayor deterioro cognitivo en paciente ancianos con IC²⁵ y a un empeoramiento de la calidad de vida percibida²⁶.

Tratamiento de los pacientes con diabetes e insuficiencia cardíaca

Aunque la evidencia actual demuestra la hipótesis que la DM2 contribuye al desarrollo de la IC, el efecto beneficioso directo del control glucémico en la reducción del riesgo de IC no ha sido suficientemente demostrado. Actualmente no disponemos de ensayos clínicos aleatorizados que hayan estudiado de forma específica los efectos de la intervención farmacológica en pacientes con IC y DM2. Las actuales recomendaciones son derivadas de pequeños estudios y de análisis de subgrupos.

Relación entre el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y el control glucémico

La mayor parte de las guías de práctica clínica indican que los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) y los

antagonistas de los receptores ATI de la angiotensina II (ARA-II) son igual de beneficiosos en pacientes con IC en presencia o ausencia de diabetes para reducir la morbimortalidad²⁷. Varios ensayos aleatorizados demuestran un aumento de supervivencia en pacientes diabéticos con IC que toman IECA²⁸. Igualmente, el estudio CHARM, en el brazo de disfunción sistólica, demostró el beneficio de candesartan sobre la mortalidad cardiovascular y las hospitalizaciones en pacientes con y sin diabetes²⁹. En el estudio RENAAL, losartan redujo el riesgo de primera hospitalización por IC³⁰.

Algunos estudios han demostrado la asociación de IECA y ARA-II en la reducción de la incidencia de diabetes en pacientes con IC. El estudio SOLVD³¹ y el CHARM³² demostraron una reducción de diabetes incidente en pacientes tratados con enalapril y candesartan con respecto a placebo. El mecanismo por el que estos fármacos pueden reducir la incidencia de diabetes no está claro pero podría tener relación con un aumento de la sensibilidad de la insulina.

A pesar de las prevenciones iniciales sobre el uso de betabloqueantes en pacientes con diabetes, debido a un potencial empeoramiento del control glucémico y un enmascaramiento de los síntomas de hipoglucemia, múltiples estudios, resumidos en el metanálisis de Haas et al³³, avalan que los betabloqueantes están asociados a un aumento de la supervivencia en pacientes con diabetes e IC. Además, parece que el carvedilol comparado con metoprolol podría asociarse a una modesta mejora del control glucémico³⁴.

Los antagonistas de los receptores de aldosterona han demostrado una reducción de morbimortalidad en pacientes con IC por disfunción sistólica. La espironolactona podría propiciar un aumento de la HbA_{1c} en determinados subgrupos de pacientes con diabetes. Aunque la información disponible es aún muy limitada, en el estudio EMPHASIS-HF, la eplerenona no se asoció a mayor

incidencia de diabetes³⁵. A pesar de todo, el efecto beneficioso global de estos fármacos sigue siendo favorable en los pacientes diabéticos con IC³⁶.

Tratamiento de la hiperglucemia en pacientes con insuficiencia cardíaca

Las actuales guías para el tratamiento de la DM2 enfatizan la importancia de individualizar el tratamiento hiperglucémico. Los pacientes con DM2 e IC representan un particular reto para la individualización de las estrategias terapéuticas, siendo esencial conocer los potenciales beneficios y riesgos de los diferentes fármacos³⁷.

La metformina había sido clásicamente contraindicada en pacientes con IC debido al potencial desarrollo de acidosis láctica. Sin embargo, varios estudios observacionales han mostrado que metformina podría relacionarse con un aumento de la supervivencia en pacientes con diabetes e IC^{38,39}. Se ha comunicado que el tratamiento con metformina en pacientes con IC y DM2 de reciente diagnóstico se asocia a una reducción en la mortalidad, principalmente de causa cardiovascular, y a una reducción de las hospitalizaciones; sin embargo, la mejoría pronóstica no se observó en pacientes con $HbA_{1c} > 7\%$ ⁴⁰. Una reciente revisión sistemática de estudios controlados concluyó que el tratamiento con metformina se asocia a una reducción de la mortalidad del 23% frente al 37% (RR: 0,80; IC 95%: 0,74-0,87; $p < 0,001$) comparada con controles (en su mayor parte sulfonilureas). Estos hallazgos fueron independientes de la presencia de disfunción sistólica y enfermedad renal. Además, metformina no se asoció a un incremento en el riesgo de acidosis láctica. Por tanto, metformina debería considerarse como el tratamiento de elección en los pacientes con

DM2 e IC⁴¹. La única limitación sería la enfermedad renal crónica con filtrado glomerular < 30 ml/min, y un uso con precaución con filtrados glomerulares < 45 ml/min.

Las sulfonilureas son fármacos frecuentemente utilizados en pacientes diabéticos con IC. Un estudio retrospectivo con más de 16.000 pacientes diabéticos no encontró diferencias de mortalidad con su uso⁴². Sin embargo, cuando se comparan con metformina, las sulfonilureas tienen una incidencia de muerte mayor. Además, las sulfonilureas se asocian a riesgo de hipoglucemia y a ganancia ponderal, efectos adversos que son especialmente deletéreos en pacientes con IC.

Las tiazolidinedionas se asocian a retención hidrosalina y aumentan la incidencia de IC en estudios aleatorizados⁴³. En el estudio PROactive⁴⁴, con más de 5.000 pacientes, la incidencia de IC fue significativamente mayor con pioglitazona comparada con placebo (HR ajustado: 1,53; IC 95%: 1,18-1,95; $p = 0,0012$). Tras un seguimiento de 30 meses, estos pacientes tenían mayor probabilidad de desarrollar otros eventos cardiovasculares adversos, aunque la mortalidad no se incrementó. Otros estudios han confirmado el aumento de episodios de IC aguda en pacientes que toman pioglitazona⁴⁵. Por tanto, pioglitazona no debería prescribirse en pacientes con IC, al menos en clase funcional III-IV, y tampoco sería recomendable utilizarla en fases iniciales.

Los hipoglucemiantes con efecto incretina, tales como los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4) y los análogos del *glucagon like peptide-1* (GLP-1), aunque tienen un perfil de acciones teóricamente beneficiosas para los pacientes con IC (menor riesgo de hipoglucemia y efectos sobre el peso), no disponen aún de una evidencia suficiente para hacer recomendaciones firmes. Pequeños estudios clínicos demuestran que el GLP-1 aumenta la

FE, reduce los niveles de péptidos auriculares circulantes y mejora la capacidad funcional de los pacientes con IC. Numerosos estudios controlados están actualmente en marcha para definir la posición de las incretinas en el tratamiento de la hiperglucemia del paciente con IC⁴⁶. Recientemente se han publicado los primeros estudios de seguridad cardiovascular con inhibidores DPP-4, saxagliptina y alogliptina, que aunque demostraron un efecto neutro sobre los eventos isquémicos, se asociaron a una mayor tasa de hospitalizaciones por IC^{47,48}.

El tratamiento con insulina en pacientes con DM2 e IC ha sido clásicamente muy controvertido. Aunque el efecto principal de la insulina es el descenso de la glucemia, la insulina puede también aumentar el flujo sanguíneo miocárdico, disminuir la frecuencia cardíaca y mejorar levemente el gasto cardíaco. Algunos estudios observacionales relacionaban el uso de la insulina con un aumento de la mortalidad cardiovascular y las hospitalizaciones, tanto en pacientes con FE deprimida⁴⁹ como con FE preservada¹⁰. Sin embargo, parece probable que el uso de insulina sea un marcador de enfermedad de larga duración y gravedad de la DM2 que no está directamente relacionado con los eventos cardiovasculares adversos. En la cohorte Medicare los pacientes diabéticos tratados con insulina no presentaron mayor mortalidad⁵⁰. Del mismo modo en el estudio EVEREST el tratamiento con insulina no modificó los eventos CV²¹. La seguridad cardiovascular de la insulina ha quedado demostrada en el estudio ORIGIN⁵¹, tanto en pacientes con prediabetes como en pacientes con DM2.

Objetivos de control glucémico

Establecer y mantener un óptimo objetivo de control glucémico en los pacientes con DM2 e IC sigue siendo un reto para el clínico.

Los ensayos clínicos clásicos no incluyeron suficientes pacientes con IC para poder obtener una fuerte evidencia. En ausencia de ensayos clínicos controlados, varios estudios observacionales han relacionado el control glucémico estricto con un mayor riesgo de eventos adversos. Una $HbA_{1c} > 7\%$ se ha asociado con un aumento de las hospitalizaciones por IC en pacientes con DM2⁵², pero esta relación tiene una forma en U⁵³, con mayor mortalidad por debajo de 6,5% y por encima de 8%. En un reciente estudio prospectivo de pacientes con IC, que encontró una incidencia de DM2 de nuevo diagnóstico del 27% durante 9 años de seguimiento, tanto la presencia de diabetes como la existencia de un pobre control metabólico ($HbA_{1c} > 7\%$) se asociaron a mayor morbimortalidad⁵⁴.

Las recomendaciones actuales fijan una $HbA_{1c} < 7\%$ para la mayoría de los pacientes⁵⁵, aunque en pacientes con IC avanzada con historia de hipoglucemias, limitada esperanza de vida, comorbilidades y enfermedad cardiovascular avanzada una $HbA_{1c} < 8\%$ pudiera ser suficiente. La individualización del objetivo de control glucémico es de importancia crítica en los pacientes diabéticos con IC, en especial en las formas avanzadas.

Conclusiones

La asociación de diabetes e IC tiene una prevalencia exponencialmente creciente. La diabetes aumenta de forma considerable el riesgo de IC y condiciona una evolución desfavorable de la IC establecida. La etiopatogenia no solo se explica con la enfermedad coronaria, sino que existe una verdadera miocardiopatía diabética. El tratamiento de la IC es igual de útil en pacientes con y sin diabetes. Metformina es el hipoglucemiante con perfil más favorable en la IC, siendo de primera elección. No deberían usarse tiazolidinedionas por la retención hídrica y el riesgo de empeoramiento

de la IC. Las sulfonilureas deben usarse con extrema precaución en esta población.

No existen recomendaciones firmes para el tratamiento con incretinas, aunque los estudios disponibles parecen demostrar su seguridad cardiovascular. La insulina es un fármaco seguro en la IC. La individualización del control glucémico y de la elección de la estrategia terapéutica es especialmente útil en pacientes con IC.

Bibliografía

1. Voors AA, van der Horst IC. Diabetes: a driver for heart failure. *Heart*. 2011;97:774-80.
2. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol*. 1974;34:29-34.
3. Iribarren C, Karter AJ, Go AS, Ferrara A, Liu JY, Sidney S, et al. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation*. 2001;103:2668-73.
4. van Melle JP, Bot M, de Jonge P, de Boer RA, van Veldhuisen DJ, Whooley MA. Diabetes, glycemic control, and new-onset heart failure in patients with stable coronary artery disease: data from the heart and soul study. *Diabetes Care*. 2010;33:2084-9.
5. From AM, Scott CG, Chen HH. The development of heart failure in patients with diabetes mellitus and pre-clinical diastolic dysfunction a population-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:300-5.
6. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol*. 1972;30:595-602.
7. Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocrin Rev*. 2004;25:543-67.
8. Gil-Ortega I, Kaski JC. Miocardiopatía diabética. *Med Clin (Barc)*. 2006;127:584-94.
9. Boonman-de Winter LJ, Rutten FH, Cramer MJ, Landman MJ, Liem AH, Rutten GE, et al. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2012;55:2154-62.

10. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, Ostergren J, Michelson EL, Young JB, et al; CHARM Investigators. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J*. 2008;29:1377-85.
11. Fonarow GC, Adams KF, Jr., Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ, ADHERE Scientific Advisory Committee SG, and Investigators. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA*. 2005;293:572-80.
12. Erqou S, Lee CT, Suffoletto M, Echouffo-Tcheugui JB, de Boer RA, van Melle JP, et al. Association between glycated haemoglobin and the risk of congestive heart failure in diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2013;15:185-93.
13. Nakatani D, Sakata Y, Mizuno H, Shimizu M, Suna S, Usami M, et al; Osaka Acute Coronary Insufficiency Study (OACIS) Group. Impact of diabetes mellitus on rehospitalization for heart failure among survivors of acute myocardial infarction in the percutaneous coronary intervention era. *Circ J*. 2009;73:662-6.
14. De Groot P, Lamblin N, Mouquet F, Plichon D, McFadden E, Van Belle E, et al. Impact of diabetes mellitus on long-term survival in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J*. 2004;25:656-62.
15. Andersson C, Weeke P, Pecini R, Kjaergaard J, Hassager C, Køber L, et al. Long-term impact of diabetes in patients hospitalized with ischemic and non-ischemic heart failure. *Scand Cardiovasc J*. 2010;44:37-44.
16. Kapoor JR, Fonarow GC, Zhao X, Kapoor R, Hernandez AF, Heidenreich PA. Diabetes, quality of care, and in-hospital outcomes in patients hospitalized with heart failure. *Am Heart J*. 2011;162:480-6 e3.
17. Greenberg BH, Abraham WT, Albert NM, Chiswell K, Clare R, Stough WG, et al. Influence of diabetes on characteristics and outcomes in patients hospitalized with heart failure: a report from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Am Heart J*. 2007;154:277 e1-8.
18. Gustafsson I, Brendorp B, Seibaek M, Burchardt H, Hildebrandt P, Køber L, et al; Danish Investigators of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. Influence of diabetes and diabetes-gender interaction on the risk of death in patients hospitalized with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:771-7.
19. Harjola VP, Follath F, Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, et al. Characteristics, outcomes, and predictors of mortality at 3 months

- and 1 year in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2010;12:239-48.
20. Parissis JT, Rafouli-Stergiou P, Mebazaa A, Ikonomidis I, Bistola V, Nikolaou M, et al. Acute heart failure in patients with diabetes mellitus: clinical characteristics and predictors of in-hospital mortality. *Int J Cardiol.* 2012;157:108-13.
 21. Sarma S, Mentz RJ, Kwasny MJ, Fought AJ, Huffman M, Subacius H, et al; EVEREST investigators. Association between diabetes mellitus and post-discharge outcomes in patients hospitalized with heart failure: findings from the EVEREST trial. *Eur J Heart Fail.* 2013;15:194-202.
 22. Tribouilloy C, Rusinaru D, Mahjoub H, Tartière JM, Kesri-Tartière L, Godard S, et al. Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a prospective five-year study. *Heart* 2008;94:1450-5.
 23. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, Ostergren J, Michelson EL, Young JB et al; CHARM Investigators. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J.* 2008;29:1377-85.
 24. Mebazaa A, Gayat E, Lassus J, Meas T, Mueller C, Maggioni A, et al; GREAT Network. Association between elevated blood glucose and outcome in acute heart failure: results from an international observational cohort. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:820-9.
 25. Basile G, Crucitti A, Cucinotta MD, Figliomeni P, Lacquaniti A, Catalano A, et al. Impact of diabetes on cognitive impairment and disability in elderly hospitalized patients with heart failure. *Geriatr Gerontol International.* 2013;13:1035-42.
 26. Fujita B, Lauten A, Goebel B, Franz M, Fritzenwanger M, Ferrari M, et al. Impact of diabetes mellitus on quality of life in patients with congestive heart failure. *Qual Life Res.* 2012;21:1171-6.
 27. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K; et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2012;14:803-69.
 28. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, Atkinson CS, Tu W, Maglione M, et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers

in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1529-38.

29. Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA, Probstfield JL, Cohen-Solal A, Dietz R, et al; Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) Investigators and Committees. Mortality and morbidity reduction with Candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials. *Circulation.* 2004;110:2618-26.
30. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001;345:861-9.
31. Vermes E, Ducharme A, Bourassa MG, Lessard M, White M, Tardif JC; Studies Of Left Ventricular Dysfunction. Enalapril reduces the incidence of diabetes in patients with chronic heart failure: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation.* 2003;107:1291-6.
32. Yusuf S, Ostergren JB, Gerstein HC, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al; Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity Program Investigators. Effects of candesartan on the development of a new diagnosis of diabetes mellitus in patients with heart failure. *Circulation.* 2005;112:48-53.
33. Haas SJ, Vos T, Gilbert RE, Krum H. Are beta-blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trials. *Am Heart J.* 2003;146:848-53.
34. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, et al; GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;292:2227-36.
35. Preiss D, van Veldhuisen DJ, Sattar N, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B, et al. Eplerenone and new-onset diabetes in patients with mild heart failure: results from the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF). *Eur J Heart Fail.* 2012;14:909-15.
36. Nasir S, Aguilar D. Congestive heart failure and diabetes mellitus: balancing glycemic control with heart failure improvement. *Am J Cardiol.* 2012;110:50B-7B.

37. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012;35:1364-79.
38. Aguilar D, Chan W, Bozkurt B, Ramasubbu K, Deswal A. Metformin use and mortality in ambulatory patients with diabetes and heart failure. *Circ Heart Fail*. 2011;4:53-8.
39. Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, Tsuyuki RT, Johnson JA. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care*. 2005;28:2345-51.
40. Romero SP, Andrey JL, Garcia-Egido A, Escobar MA, Perez V, Corzo R, et al. Metformin therapy and prognosis of patients with heart failure and new-onset diabetes mellitus. A propensity-matched study in the community. *Int J Cardiol*. 2013;166:404-12.
41. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Johnson JA, Tjosvold L, et al. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34 000 patients. *Circ Heart Fail*. 2013;6:395-402.
42. Andersson C, Gislason GH, Jorgensen CH, Hansen PR, Vaag A, Sørensen R, et al. Comparable long-term mortality risk associated with individual sulfonylureas in diabetes patients with heart failure. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;94:119-25.
43. Hernandez AV, Usmani A, Rajamanickam A, Moheet A. Thiazolidinediones and risk of heart failure in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis and meta-regression analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2011;11:115-28.
44. Erdmann E, Charbonnel B, Wilcox RG, Skene AM, Massi-Benedetti M, Yates J, et al; PROactive investigators. Pioglitazone use and heart failure in patients with type 2 diabetes and preexisting cardiovascular disease: data from the PROactive study (PROactive 08). *Diabetes Care*. 2007;30:2773-8.
45. Giles TD, Miller AB, Elkayam U, Bhattacharya M, Perez A. Pioglitazone and heart failure: results from a controlled study in patients with type 2 diabetes mellitus and systolic dysfunction. *J Card Fail*. 2008;14:445-52.

46. Khan MA, Deaton C, Rutter MK, Neyses L, Mamas MA. Incretins as a novel therapeutic strategy in patients with diabetes and heart failure. *Heart Fail Rev.* 2013;18:141-8.
47. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 2013;369:1317-26.
48. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al; EXAMINE Investigators. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369:1327-35.
49. Murcia AM, Hennekens CH, Lamas GA, Jiménez-Navarro M, Rouleau JL, Flaker GC, et al. Impact of diabetes on mortality in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction. *Arch Intern Med.* 2004;164:2273-9.
50. Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, Havranek EP, Foody JM, Krumholz HM. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. *Circulation.* 2005;111:583-90.
51. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, et al; ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med.* 2012;367:319-28.
52. Lind M, Olsson M, Rosengren A, Svensson AM, Bounias I, Gudbjornsdottir S. The relationship between glycaemic control and heart failure in 83,021 patients with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2012;55:2946-53.
53. Aguilar D, Bozkurt B, Ramasubbu K, Deswal A. Relationship of hemoglobin A1C and mortality in heart failure patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:422-8.
54. Romero SP, Garcia-Egido A, Escobar MA, Andrey JL, Corzo R, Perez V, et al. Impact of new-onset diabetes mellitus and glycemic control on the prognosis of heart failure patients: A propensity-matched study in the community. *Int J Cardiol.* 2013;167:1206-16.
55. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2013. *Diabetes Care.* 2013;36 Suppl 1:S11-66.

CAPÍTULO X

Novedades terapéuticas en diabetes mellitus tipo 2

J. ENA MUÑOZ

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad multifactorial, que afecta a múltiples órganos. El objetivo del tratamiento debería ir dirigido a corregir las alteraciones fisiopatológicas más que a reducir la concentración plasmática de glucosa.

Hasta la fecha, la aproximación al tratamiento de la diabetes se ha basado en las recomendaciones incluidas en las guías de práctica clínica que proponen la adición secuencial de medicación hipoglucemiante, según el concepto “tratar hasta el fracaso”. Según este esquema, tras los cambios en la dieta y en el estilo de vida, el primer fármaco hipoglucemiante a utilizar sería metformina para posteriormente ir añadiendo fármacos considerando sus efectos adversos, el coste y las preferencias del paciente.

Un nuevo paradigma de tratamiento de la diabetes tipo 2

DeFronzo et al proponen una alternativa basada en una aproximación fisiopatológica, utilizando fármacos dirigidos a corregir los defectos metabólicos que acompañan a la DM2¹. Además de esta aproximación fisiopatológica, DeFronzo et al incorporan el estado

de salud del paciente y la presencia de comorbilidades en la toma de decisiones terapéuticas. Esta aproximación individualizada se ha tenido en cuenta en la última revisión de las Guías de Práctica Clínica de la American Diabetes Association (ADA)² y se conoce con el nombre de aproximación ABCD(E):

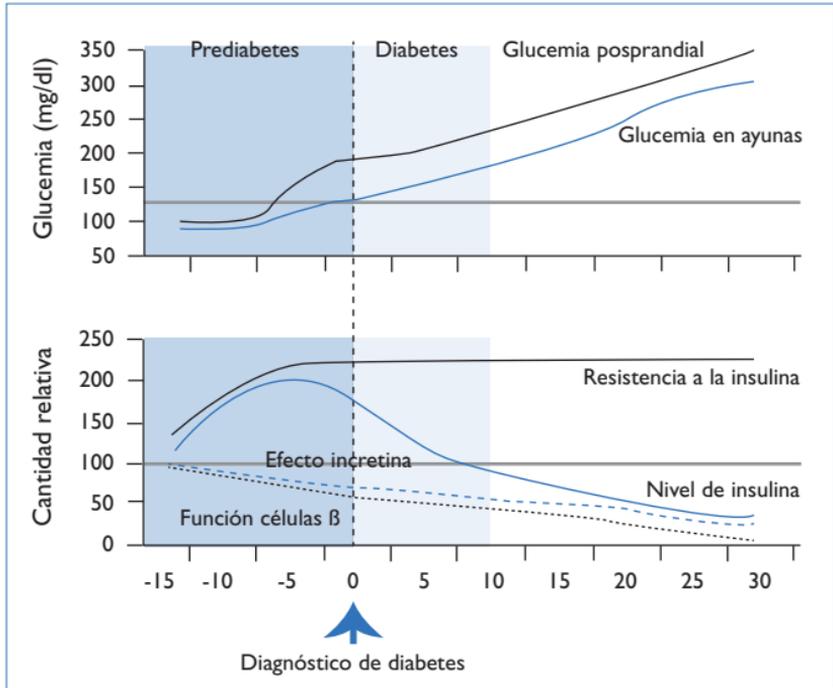
- A: edad (*age*).
- B: peso corporal (*body weight*).
- C: complicaciones (micro y macrovasculares).
- D: duración de la diabetes.
- E: esperanza de vida.
- E: coste del tratamiento (*expense*).

Aunque el tratamiento hipoglucemiante debe ser individualizado, el objetivo principal es restaurar las alteraciones fisiopatológicas con fármacos que presenten mecanismos de acción complementarios.

Los defectos metabólicos de la DM2 se centran en la resistencia a la insulina en hígado y músculo y el fallo progresivo de la célula β en la secreción de insulina (fig. 1). Junto a estos defectos metabólicos centrales existen otras alteraciones que ejercen un papel importante en el desarrollo de la intolerancia a la glucosa, como son: lipólisis acelerada, deficiencia o resistencia a las incretinas, hiperglucagonemia, incremento renal en la reabsorción de glucosa y, finalmente, resistencia a la insulina y desregulación neurohormonal cerebral. Colectivamente DeFronzo et al califican esta serie de mecanismos como el “octeto ominoso” (fig. 2).

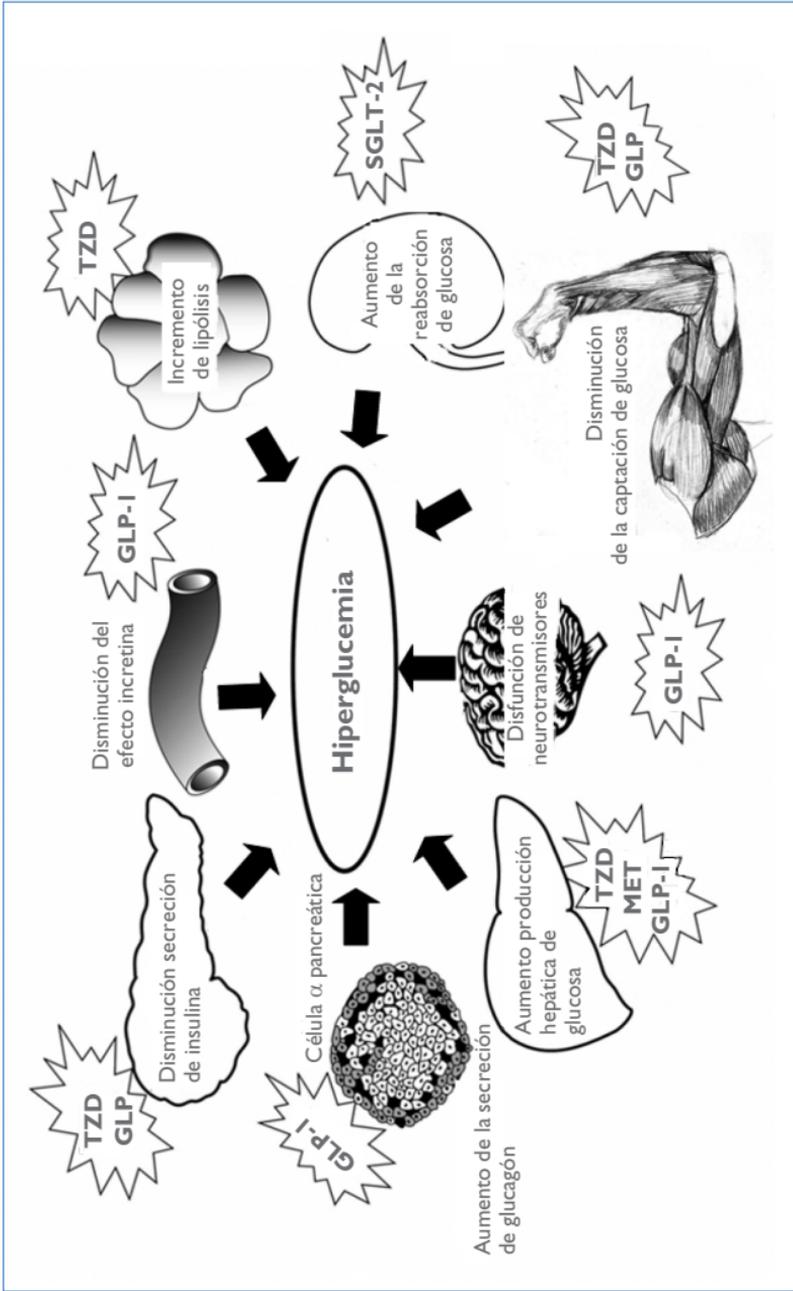
El objetivo de HbA_{1c} según las recomendaciones de la EASD (European Association for the Study of Diabetes) y la ADA en pacientes con diagnóstico reciente de diabetes tipo 2 debería ser del 6,5%², mientras que la AACE (American Association of

Figura 1. Historia natural de la diabetes tipo 2.



Clinical Endocrinologists) sugiere un objetivo de HbA_{1c} del 7%³. Sin embargo, DeFronzo et al piensan que el objetivo de control de la HbA_{1c} en un paciente con el diagnóstico reciente de diabetes tipo 2, sin enfermedad cardiovascular debería ser $\leq 6\%$, mientras pueda ser evitada la hipoglucemia. Ningún fármaco hipoglucemiente puede corregir todas las alteraciones fisiopatológicas de la DM2 y cada fármaco de forma individual produce un descenso de la HbA_{1c} entre un 1 y un 1,5% dependiendo de la HbA_{1c} de partida. Así pues, en un paciente con un diagnóstico reciente de DM2 y un valor de HbA_{1c} entre 8,0 y 8,5%, la monoterapia con un fármaco es improbable que produzca una reducción de HbA_{1c} hasta un valor inferior a 6,5-7%. De hecho, con dosis máximas de metfor-

Figura 2. El “octeto ominoso”.



GLP: glucagon-like peptide; SGLT: sodium-glucose co-transporter; TZD: tiazolidinedionas. Modificada de DeFronzo et al'.

mina, sulfonilureas o tiazolidindionas sólo un 40% de los pacientes con diagnóstico reciente de diabetes alcanzan un valor de $HbA_{1c} < 6,5-7\%$. Por ello, virtualmente todos los pacientes en el momento del diagnóstico requerirán el uso de combinación de fármacos que ejerzan su acción a través de mecanismos de acción complementarios.

Por todo ello, DeFronzo et al proponen el uso de la combinación de metformina, pioglitazona y un análogo de GLP-1 (*glucagon-like peptide-1 agonist*) como un tratamiento intensivo para el control glucémico y la pérdida de peso. Esta combinación ofrece un control de múltiples mecanismos fisiopatológicos como la resistencia a la insulina en el músculo y adipocitos (pioglitazona), fracaso de la célula β (antagonistas de GLP-1, pioglitazona), resistencia hepática a la insulina (metformina, pioglitazona, análogo de GLP-1), excesiva secreción de glucagón (análogo de GLP-1), pérdida de peso (análogo de GLP-1) y bajo riesgo de hipoglucemia.

En un ensayo clínico en curso, la combinación metformina/pioglitazona/exenatida fue comparada con la aproximación estándar sugerida por la ADA de metformina, seguido de la adición secuencial de sulfonilureas y posteriormente insulina en 134 pacientes con un diagnóstico reciente de DM2 con una HbA_{1c} media del 8,7%⁴. A los 2 años, el descenso de la HbA_{1c} fue mayor en el grupo de tratamiento triple respecto al tratamiento secuencial (-2,7 vs 2,2%; $p < 0,01$); los pacientes en tratamiento triple perdieron 1,5 kg, mientras que los pacientes en el grupo de tratamiento secuencial ganaron 4,5 kg y el riesgo de hipoglucemia fue 13,5 veces mayor en el grupo de tratamiento secuencial.

Como alternativa razonable, DeFronzo et al proponen la utilización de triple terapia con metformina, un fármaco de acción incretínica (un inhibidor de la dipeptidil-peptidasa tipo 4 [DPP-4] o

un análogo de GLP-I) y pioglitazona, pero esta combinación tiene menos potencia para reducir la glucemia, preservar la función de la célula β y favorecer la reducción de peso que la triple terapia que incluye un análogo de GLP-I.

Nuevos fármacos hipoglucemiantes

En el último año se han comercializado nuevos fármacos que afectan al sistema incretina. Junto a los incretinmiméticos de administración subcutánea ya comercializados como exenatida y liraglutida, la Food and Drugs Administration (FDA) y la Agencia Europea del Medicamento (EMA) han aprobado la comercialización de exenatida de liberación prolongada (una inyección semanal) y de lixisenatida (una inyección diaria). Respecto a la otra vía de actuación, los inhibidores de la DPP-4 de administración oral, próximamente se comercializará alogliptina. Así mismo, se ha aprobado la comercialización de un nuevo grupo de fármacos, los inhibidores del sistema cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2), a nivel renal entre los que figuran dapagliflozina y canagliflozina. Finalmente, próximo a su comercialización se encuentra una insulina basal de vida media muy prolongada, denominada insulina degludec. A continuación se describen de forma resumida las características de estos fármacos.

Nuevos agonistas de los receptores del GLP-I

La hormona GLP-I se libera a nivel gastrointestinal en respuesta a la comida. Su función consiste en estimular la secreción de insulina, reducir la concentración de glucagón en suero, endenteer el vaciamiento gástrico y producir sensación de saciedad. En pacientes con diabetes, la administración de agonistas del GLP-I reduce la glucemia basal y posprandial⁵. Una vez que el GLP-I

alcanza la circulación, tiene una vida media de solo 2 min, debido a la rápida degradación por parte de la enzima DPP-4. Los agonistas del receptor GLP-1 son fármacos resistentes a la degradación enzimática, por lo que su vida media se prolonga notablemente permitiendo ejercer su acción durante varias horas o semanas. En España la utilización de agonistas del receptor del GLP-1 ha sido aprobada en pacientes con índice de masa corporal superior a 30 kg/m², como segundo escalón de tratamiento.

Se distinguen 2 tipos de agonistas de GLP-1, unos de vida media corta entre los que se incluye exenatida y lixisenatida y otros de vida media larga, entre los que se incluyen liraglutida y exenatida-LAR. Aunque todos los análogos de GLP-1 comparten los mismos efectos, los análogos de acción corta parecen tener una mayor acción sobre el vaciamiento gástrico y ser más potentes para reducir la glucemia prandial. Por el contrario, los análogos de GLP-1 de vida media prolongada tienen mayor efecto sobre la supresión de secreción de glucagón y por consiguiente un efecto superior sobre la glucemia basal. En el plano teórico los análogos de GLP-1 de acción corta serían los ideales para ser combinados con insulina basal⁶.

Exenatida de liberación prolongada

Farmacocinética

La formulación de exenatida de liberación prolongada (exenatida-LAR) permite la liberación del fármaco a partir de microesferas que actúan durante un período de 10 semanas. La liberación inicial se realiza desde la superficie de las microesferas y posteriormente sucede una liberación más gradual desde su interior. Con ello se producen 2 picos de concentración sérica, uno alrededor de la semana 2 y otro en las semanas 6-7. Con la administración semanal se alcanza el estado estacionario en 6-7 semanas.

Estudios clínicos

El desarrollo clínico de exenatida-LAR se ha llevado a cabo a través de los estudios DURATION. El ensayo clínico DURATION-1 es un estudio abierto de no inferioridad en el que 295 pacientes con DM2 y control metabólico insuficiente con dieta, ejercicio físico o con antidiabéticos orales, fueron aleatorizados a recibir tratamiento con exenatida-LAR 2 mg una vez a la semana o con exenatida de liberación inmediata (exenatida-IR), inicialmente a dosis de 5 μ g 2 veces al día durante 4 semanas y posteriormente 10 μ g 2 veces al día. Tras 30 semanas, la reducción en HbA_{1c} fue 1,9% en el grupo de exenatida-LAR y 1,5% en el grupo de exenatida-IR. La pérdida de peso fue de 3,6 kg en cada formulación⁷. Después de 30 semanas, los pacientes en el grupo de exenatida-IR fueron cambiados a exenatida-LAR y seguidos durante un período de 2 años. A lo largo de los 2 años de tratamiento los pacientes continuaron experimentando reducciones en la concentración de glucosa en ayunas, HbA_{1c} y peso⁸.

En un estudio similar, un ensayo clínico abierto comparativo de 24 semanas de duración en un total de 252 pacientes, exenatida-LAR redujo la concentración de HbA_{1c} un 1,6% mientras que exenatida-IR produjo una reducción del 0,9%. Los pacientes que recibieron exenatida-LAR presentaron una pérdida de peso de 2,3 kg, mientras que los que recibieron exenatida-IR perdieron 1,4 kg. La aparición de náuseas fue menos frecuente con exenatida-LAR⁹.

Un reciente ensayo clínico de no inferioridad que incluyó alrededor de 900 pacientes con DM2 con mal control metabólico, comparó la eficacia y seguridad de exenatida-LAR 2 mg semanales frente a liraglutida 1,8 mg diarios. Exenatida-LAR produjo un descenso de HbA_{1c} del 1,3% comparado con una reducción del 1,5%

observada con liraglutida. Los efectos adversos gastrointestinales ocurrieron con mayor frecuencia con liraglutida¹⁰.

Efectos adversos

Los efectos secundarios más frecuentemente descritos producidos por exenatida-LAR en los ensayos clínicos han sido náuseas, vómitos, dispepsia, estreñimiento, diarrea, cefalea y prurito en el punto de inyección. Los efectos adversos gastrointestinales ocurrieron en el 35% de los pacientes, pero se redujeron con el tiempo. Se han descrito casos de fracaso renal agudo y de pancreatitis aguda, aunque sin poder precisar si estaban directamente relacionados con el fármaco o con la enfermedad de base.

En estudios hechos en ratas tratadas con exenatida-LAR se han descrito casos de hiperplasia de células C parafoliculares. La FDA ha emitido una alerta acerca del riesgo de tumores de células C tiroideas con el uso de análogos del receptor del GLP-1.

En animales, la administración de exenatida con una concentración 3 veces superior a la administrada en humanos ha dado lugar a efectos adversos en el feto que incluyen retraso de crecimiento, anomalías esqueléticas y otros efectos teratogénicos. Está clasificada como grupo C (no se puede descartar el riesgo) para su utilización durante el embarazo.

Interacciones

Debido a que los agonistas del GLP-1 retrasan el vaciamiento gástrico puede reducirse la absorción de otros fármacos.

Dosis y administración

Exenatida-LAR se suministra en un vial que contiene 2 mg del fármaco en polvo, que se debe mezclar con 0,65 ml de un diluyente

contenido en una jeringuilla, para producir una suspensión que se debe administrar inmediatamente. La dosis recomendada es de 2 mg administrados por vía subcutánea cada 7 días, con independencia de las comidas. En caso de pérdida de una dosis, se puede administrar el fármaco en los siguientes 3 días. Exenatida-LAR no está recomendada en pacientes con filtrado glomerular estimado (FGe) inferior a 30 ml/min/1,73 m². No está aprobado el uso de exenatida-LAR con insulina.

Lixisenatida

Lixisenatida es un agonista de los receptores GLP-1 basado en la estructura de la exendina-4, con la que comparte una homología del 50%. Lixisenatida consiste en un péptido de 44 aminoácidos con una modificación en el C-terminal con retirada de un residuo de prolina y adición de 6 moléculas de lisina. Lixisenatida difiere de liraglutida y exenatida-LAR, ya que es de acción relativamente corta y eficaz para actuar sobre la glucemia posprandial (como exenatida, pero a diferencia de liraglutida), pero solo requiere una administración una vez al día (como liraglutida, pero a diferencia de exenatida). Estas características podrían ser un reflejo de la semivida más breve de lixisenatida con respecto a liraglutida (2-4 frente a 13 h) y de su elevada afinidad por el receptor del GLP-1¹¹.

En un estudio realizado en pacientes con DM2 se demostró que lixisenatida una vez al día se asoció a reducciones significativas de la velocidad de vaciamiento gástrico y que la reducción de la glucemia posprandial durante el estudio mostró una correlación significativa con la tasa del retraso del vaciamiento gástrico. Así pues, se piensa que la ralentización del vaciamiento gástrico es un mecanismo clave de la mejora del control de la glucemia asociado a lixisenatida. No hay diferencias en su absorción cuando

se administra por vía subcutánea en el abdomen, en el muslo o en el brazo. Lixisenatida tiene un nivel moderado de unión a proteínas (55%) y como todo péptido es eliminado por filtración glomerular, seguido por reabsorción tubular y posterior degradación metabólica, resultando en péptidos menores y aminoácidos que se incorporan al metabolismo de las proteínas. La dosis recomendada es 10 µg una vez al día por vía subcutánea durante 2 semanas y posteriormente pasar a la dosis de mantenimiento de 20 µg al día.

Lixisenatida fue aprobada en febrero de 2013 por la EMA (European Medicines Agency) y ha sido incluida en las guías clínicas NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) de tratamiento de la diabetes en el Reino Unido, que saldrán publicadas en el 2014.

Estudios clínicos

En un programa amplio de ensayos clínicos de fase III (GetGoal) se evaluó la eficacia y la seguridad/tolerabilidad de lixisenatida, administrado en monoterapia y en combinación con ADO e insulina basal, en pacientes con DM2¹¹.

El programa de fase III GetGoal representa la investigación más extensa que se ha realizado hasta la fecha sobre un tratamiento del GLP-I en combinación con insulina basal. Los datos revisados en este artículo demuestran que, cuando se administra como tratamiento complementario de insulina basal en pacientes con un control insuficiente de la glucemia, lixisenatida se asocia a reducciones significativas de la GPP, lo que se traduce en un mejor control global de la glucemia y en la consecución de los objetivos de HbA_{1c}. Cuando se añade a insulina basal, el tratamiento con lixisenatida también produce una pérdida de peso significativa o

un incremento ponderal neutro, así como tasas bajas de hipoglucemia.

El programa GetGoal también ha puesto de manifiesto que, cuando se administra en monoterapia o en combinación con ADO, el tratamiento con lixisenatida se asocia a reducciones notables de la glucemia posprandial, así como a reducciones significativas de la glucemia en ayunas, lo que contribuye a un mejor control de la glucemia, con proporciones elevadas de pacientes que alcanzan los objetivos óptimos de HbA_{1c} . El tratamiento con lixisenatida también deparó reducciones del peso corporal en comparación con la administración de ADO y se asoció a tasas bajas de hipoglucemia y a una menor frecuencia de acontecimientos adversos digestivos en comparación con exenatida.

Efectos adversos

Como sucede con todos los agonistas del receptor del GLP-1, el principal efecto adverso reportado es la afectación gastrointestinal, que en el caso de lixisenatida sucedió en el 32% de los pacientes. Aproximadamente, el 24% presentó náuseas y un 8% cefalea. Con menor frecuencia aparecieron vómitos (6%) y nasofaringitis (4%). La frecuencia de hipoglucemia con lixisenatida fue del 1,7% mientras que con placebo fue del 1,6%.

Inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4

Alogliptina

La FDA ha aprobado el uso de alogliptina para el tratamiento de la DM2, así como las combinaciones fijas alogliptina-metformina y alogliptina-pioglitazona. Alogliptina representa el

quinto inhibidor DPP-4 aprobado para su uso además de los otros cuatro disponibles: linagliptina, vildagliptina, saxagliptina y sitagliptina, que también están comercializados para tratamiento en monoterapia o en combinación con otros antidiabéticos. La dosis de alogliptina es de 25 mg al día, y su administración, oral. Alogliptina se metaboliza escasamente sin utilizar el sistema CYP, por lo que no es de esperar que existan interacciones farmacológicas. La potencia de acción es similar a la de otros inhibidores de la DPP-4. Como en el resto de los fármacos pertenecientes a este grupo, los efectos adversos relacionados son la aparición de pancreatitis, angioedema y riesgo de hipoglucemia cuando se utilizan en asociación con sulfonilureas o con insulina¹³. Recientemente ha sido analizada la seguridad cardiovascular de dos fármacos pertenecientes a esta clase. En un ensayo clínico que incluyó 16.492 participantes en riesgo de sufrir eventos cardiovasculares se aleatorizó a recibir saxagliptina o placebo. Aunque no hubo diferencias en el desenlace primario que incluyó muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular (7,3% en el grupo saxagliptina y 7,2% en el grupo de placebo), los paciente que recibieron saxagliptina presentaron mayor riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca (3,5 versus 2,8%, respectivamente; $p = 0,007$)¹⁴. También se ha analizado la seguridad cardiovascular de alogliptina en un grupo de pacientes de muy alto riesgo como son aquellos con DM2 e infarto agudo de miocardio o angina inestable que requirieron hospitalización en los 15 a 90 días previos¹⁵. Un total de 5.380 pacientes fueron aleatorizados a recibir alogliptina o placebo junto a su tratamiento de base, en un estudio a doble ciego de no inferioridad. Al final del período de seguimiento de 40 meses, el desenlace primario analizado constituido por muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular ocurrió en un 11,3% de los paciente que recibieron linagliptina y en un 11,8% de los

pacientes que recibieron placebo, demostrándose la no inferioridad de linagliptina frente a placebo. Los niveles de HbA_{1c} se redujeron de forma estadísticamente significativa en el grupo de linagliptina comparado con placebo (diferencia HbA_{1c} 0,36%). La incidencia de hipoglucemia, cáncer, pancreatitis y proporción de pacientes que iniciaron diálisis fue similar en los dos grupos analizados.

Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2

Mecanismo de acción

El SGLT-2 es una proteína de membrana expresada principalmente en el riñón. Su función es transportar la glucosa filtrada desde el túbulo renal proximal a las células epiteliales¹⁶. Los fármacos inhibidores del SGLT-2 reducen la reabsorción de la glucosa en el túbulo proximal, incrementando su excreción urinaria y reduciendo los valores de glucemia. La excreción urinaria de glucosa (glucosuria) inducida por los inhibidores de SGLT-2 se asocia con una pérdida calórica y de peso. Se ha estimado que la pérdida urinaria de glucosa es de alrededor de 70 g (equivalentes a 280 kcal/día) y que el incremento de diuresis observado asciende a 375 ml/día. La reducción de peso observada se sitúa entre los 2 y 3 kg. Aunque la inhibición del cotransportador produce una ligera elevación en la excreción urinaria de sodio no se han observado alteraciones en la concentración sérica de sodio.

Fármacos

En la actualidad existen 2 moléculas aprobadas pertenecientes a este grupo terapéutico: dapagliflozina y canagliflozina, tanto por la EMA como por la FDA y existen otras en fases previas de

desarrollo como empagliflozina, ipragliflozina y luseogliflozina. Los estudios disponibles indican que los inhibidores SGLT-2 pueden ser utilizados tanto en fases iniciales, en monoterapia o en combinación con otros agentes orales, o en fases avanzadas de la enfermedad en combinación con insulina. Sin embargo, antes de determinar su posicionamiento en el esquema de tratamiento de la diabetes es necesario perfilar una serie de detalles como son la seguridad cardiovascular, el potencial riesgo de enfermedad cerebrovascular o de cáncer, y los efectos sobre el metabolismo óseo.

Estudios clínicos

Dapagliflozina administrada a dosis de 10 mg al día en monoterapia o asociada a metformina, glimepirida o insulina produjo reducciones de glucosa en ayunas estadísticamente significativas (-29,6 a -21,7 mg/dl) en comparación con placebo (-6,0 a -3,3 mg/dl)¹⁷. Este efecto se observó en la semana 1 se tratamiento y se mantuvo hasta el final de los estudios en la semana 102. Similar efecto ha sido descrito para canagliflozina comparada con placebo en la dosis de 300 mg¹⁸. Los descensos esperados en HbA_{1c} se sitúan en torno a -0,77% a -1,03%, dependiendo de la dosis de fármaco utilizada y del valor de HbA_{1c} de inicio. En monoterapia cuando se compara con placebo los inhibidores de SGLT-2 no producen episodios de hipoglucemia.

Existen estudios de combinación en los que dapagliflozina 10 mg añadida a glimepirida produjo reducción estadísticamente significativa de la glucosa posprandial a las 2 horas al cabo de las 24 semanas que se mantuvieron hasta la semana 48¹⁹. Dapagliflozina añadida a insulina tuvo un efecto dependiente de la dosis sobre la glucemia posprandial medida mediante un test de sobrecarga oral de glucosa. Existe información sobre el efecto de dapagliflozina en asociación con insulina basal a través de un ensayo clínico contro-

lado con placebo de 24 semanas de duración. Junto a la eficacia en la reducción de HbA_{1c} -0,79 a -0,96% (dependiendo de la dosis de dapagliflozina: 5 mg o 10 mg) frente a reducción de HbA_{1c} -0,39% (placebo), se observaron también reducciones de peso (-0,92 a 1,61 kg) con dapagliflozina (+ 0,43 kg) frente a placebo y una disminución de las unidades de insulina (-6,28 U) con dapagliflozina (+ 5,65 U) frente a placebo. Aunque también hubo un discreto aumento del riesgo de los episodios de hipoglucemia (56,6 versus 51,8%)²⁰.

Efectos adversos

El efecto adverso más comúnmente observado en los estudios con fármacos del grupo SGLT-2 es la aparición de infecciones micóticas genitales, tanto en varones (3% en varones circuncidados y 11% en varones no circuncidados) como en mujeres (10-15%). La incidencia de infecciones urinarias ocurrió en un 5% de los pacientes incluidos en ensayos clínicos.

Debido al efecto de diuresis osmótica ejercido por este grupo terapéutico, se puede producir una reducción del volumen circulante que se puede acompañar de elevación de los niveles de creatinina, reducción del FGe, hipercalcemia, hipermagnesemia e hiperfosfatemia.

La incidencia de fracturas fue ligeramente superior en el grupo de pacientes que tomaron canagliflozina que en el grupo comparador o placebo.

La incidencia de hipoglucemia en pacientes con DM2 que toman canagliflozina como monoterapia es del 3%, la misma que la observada con placebo. Canagliflozina en asociación con metformina presenta una tasa de hipoglucemia del 5%, significativamente inferior al 34% observado con la combinación metformina y gli-mepirida.

Los inhibidores SGLT-2 producen un leve incremento del colesterol-LDL entre 4 y 8 mg/dl y una reducción en la concentración de triglicéridos. En los ensayos clínicos realizados estos incrementos de colesterol LDL no se han visto asociados a un incremento de eventos cardiovasculares.

En los ensayos clínicos realizados la proporción observada de tumores malignos o no específicos fue similar en sujetos tratados con dapagliflozina (1,47%) y placebo/comparador (1,35%), y no hubo señal de mutagenicidad o carcinogenicidad en animales. Cuando se tomaron en consideración tumores que aparecen en diferentes órganos y sistemas, el riesgo relativo asociado a dapagliflozina fue superior a 1 para algunos tumores (vejiga, próstata, mama) e inferior a 1 para otros (por ejemplo: sangre y sistema linfático, ovarios, riñón).

Interacciones medicamentosas

Dapagliflozina y canagliflozina son metabolizadas primariamente por el sistema UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) 1A9 y 2B4; los inductores de este sistema enzimático, tales como, fenobarbital, ritonavir o fenitoína, pueden reducir las concentraciones del fármaco y precisar un aumento de dosis. Canagliflozina puede inducir incrementos en la concentración sérica de digoxina, por lo que es recomendable una reducción en la dosis de digoxina.

Dosificación

Dapagliflozina se administra en dosis de 10 mg al día, la dosis de canagliflozina es de 300 mg una vez al día. En pacientes con insuficiencia renal moderada (FGe: 45-49 ml/min/1,73 m²), se aprecia una reducción de la eficacia. No se recomienda la administración de inhibidores SGLT-2 en pacientes con FGe inferior a 45 ml/min/1,73 m².

Insulina degludec

Insulina degludec es un nuevo análogo de insulina basal que ofrece una duración de acción de más de 42 h. La insulina degludec presenta la misma secuencia de aminoácidos que la insulina humana, con una delección del aminoácido treonina en la posición B30 y la adición de una cadena de ácidos grasos de 16 carbonos unida a lisina en la posición B29 mediante una conexión con ácido glutámico. Esta modificación estructural permite la formación de largas moléculas de multihexámeros en el punto de inyección, que proporcionarán una liberación lenta de monómeros de insulina degludec facilitando una acción ultralarga. Insulina degludec también se ha desarrollado coformulada con insulina aspart, conocida como IDegAsp o degludec plus, que permite un tratamiento basal-plus con un único dispositivo.

En total existen 9 ensayos clínicos que evalúan la eficacia y seguridad de insulina degludec en 3.000 sujetos con DM1 y DM2²¹. La duración de los ensayos clínicos fue de 16 a 52 semanas y los grupos de comparación han sido insulina detemir, insulina glargina e insulina bifásica aspart (BIAsp30). Respecto a los desenlaces de eficacia medidos por el descenso en la glucemia basal en ayunas y en los valores de HbA_{1c}, insulina degludec tuvo una potencia similar a los comparadores. Por el contrario, insulina degludec mostró una reducción en el riesgo de hipoglucemia del 18% respecto a insulina glargina y del 58% respecto a BIAsp³⁰.

Un reciente ensayo clínico a 52 semanas en 755 pacientes con DM2 ha comparado insulina degludec con insulina glargina, titulando la dosis para alcanzar una glucemia en ayunas entre 70 y 90 mg/dl²². El descenso observado en la HbA_{1c} fue de 1,1% en el grupo de degludec y del 1,2% en el grupo de glargina demostrando la no inferioridad de insulina degludec respecto a glargina; mientras que las tasas de hipoglucemia fueron 11,1 y 13,6 por paciente

y año con insulina degludec e insulina glargina, respectivamente ($p = 0,03$).

Nuevas combinaciones de fármacos hipoglucemiantes

El uso combinado de análogos de insulina basal y análogos de GLP-I puede desempeñar un papel complementario en el tratamiento de los pacientes con DM2. Mientras que los análogos de insulina basal son muy eficaces para controlar la glucemia del ayuno, el efecto de los análogos de GLP-I de vida media corta permitiría controlar la glucemia prandial con bajo riesgo de hipoglucemia y de aumento de peso²³.

Los análogos de GLP-I en combinación con insulina se han utilizado en pacientes con DM2 con una amplia duración de la enfermedad. Un reciente ensayo clínico evaluó la eficacia en la semana 30 de exenatida 2 veces al día respecto a placebo en pacientes con DM2 en tratamiento con insulina glargina²⁴. La mejora en el nivel de HbA_{1c} de -0,69% con la adición de exenatida 2 veces al día a una dosis optimizada de insulina glargina, se logró sin mayor riesgo de hipoglucemia y con una pérdida de peso modesta. La aparición de náuseas, diarrea, vómitos, cefalea y estreñimiento se incrementaron con exenatida en comparación con el placebo. La reducción de HbA_{1c} fue similar en pacientes con evolución de la enfermedad superior a los 15 años que en aquellos con un diagnóstico más reciente²⁵. Aun en ausencia de reserva pancreática de insulina, los análogos de GLP-I conservan la eficacia debido a la supresión en la secreción de glucagón y a la reducción en la absorción de glucosa por el enlentecimiento en el vaciamiento gástrico²⁶. El estudio GetGoal-L fue un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo en el que se aleatorizó a

pacientes tratados con insulina basal, con o sin metformina, a recibir lixisenatida 20 μg una vez al día o placebo, administrado con arreglo a un régimen de aumento de la dosis en dos pasos, por la mañana²⁷. El tratamiento insulínico en el momento basal consistía predominantemente en insulina glargina (50%) o protamina neutra de Hagedorn (40%), con una minoría de pacientes en tratamiento con insulina detemir. La duración media de la diabetes fue de 12,5 años; la duración del uso de insulina, de 3,1 años; la dosis de insulina, de 55 unidades/día y la HbA_{1c} basal, del 8,4%. Con lixisenatida, el cambio de HbA_{1c} corregida con placebo desde el período basal fue del -0,4% (IC 95%: -0,6 a -0,2; $p = 0,0002$), y la HbA_{1c} media al final fue del 7,8%. Se alcanzó un nivel de $\text{HbA}_{1c} < 7,0\%$ (53 mmol/mol) por un número mayor de participantes tratados con lixisenatida (28%) que con placebo (12%; $p < 0,0001$). Lixisenatida redujo los niveles de glucemia después de un desayuno estandarizado (reducción corregida con placebo, -54,05 mg/dl; $p < 0,0001$); los perfiles glucémicos de siete puntos mostraron una reducción que persistía durante el día. Las reducciones del peso corporal (corregidas con placebo, -1,3 kg; $p < 0,0001$) y la dosis de insulina (-3,7 U/día; $p = 0,012$) fueron mayores con lixisenatida. Los principales acontecimientos adversos (AA) por lixisenatida fueron gastrointestinales.

Los agonistas de GLP-I prandiales o de vida media corta tienen un profundo efecto en la glucemia posprandial que es mediado por el enlentecimiento del vaciamiento gástrico, que no está sujeto a taquiflaxia, al contrario de lo que sucede con los agonistas de GLP-I de larga vida media, que producen un estímulo sostenido sobre la secreción de GLP-I. Por todo ello, los agonistas de GLP-I de vida media corta como exenatida y lixisenatida serían los fármacos complementarios ideales para combinar con insulina basal (insulina glargina, insulina detemir o insulina NPH) a fin de conseguir controlar tanto la glucemia basal como la prandial²³.

La estrategia de combinar tratamiento con insulina basal y agonistas de GLP-1 ya se contempla en los recientes consensos de tratamientos ADA/EASD del año 2012, como en el nuevo algoritmo de la AACE del 2013^{2,3}.

Cirugía bariátrica

A lo largo del año 2012 y del año 2013 han aparecido múltiples ensayos clínicos que evalúan la eficacia de la cirugía bariátrica en el tratamiento de la diabetes. Dos ensayos clínicos^{28,29} describen los resultados comparativos del tratamiento médico estándar o intensivo en comparación con la cirugía bariátrica en pacientes gravemente obesos con DM2 con una duración media de la enfermedad de 8 años.

Hasta ahora, sólo un ensayo aleatorizado y controlado había demostrado la superioridad de la cirugía (banda gástrica) frente al tratamiento médico³⁰.

En uno de los estudios, Mingrone et al²⁸ asignaron a los pacientes a someterse a bypass de Roux en-Y gástrico, derivación biliopancreática, o al tratamiento médico estándar. Después de 2 años, los pacientes que habían sido sometidos a uno de los dos procedimientos quirúrgicos tuvieron un mejor control de la glucemia que los que recibieron la terapia médica. Las tasas de remisión completa de la diabetes (definidas por glucemia en ayunas < 100 mg/dl y HbA_{1c} en el rango normal, durante al menos un año, en ausencia de tratamiento farmacológico) fueron del 75% para el bypass gástrico y del 95% para la derivación biliopancreática, en comparación con la ausencia de remisiones para el tratamiento médico. En el otro estudio, Schauer et al²⁹ compararon el tratamiento médico intensivo con la derivación gástrica o gastrectomía en manga.

Después de un año el desenlace primario definido por un nivel de HbA_{1c} de 6% o menos, se logró en el 12% de los pacientes en el grupo de tratamiento médico versus 42% en el grupo de bypass gástrico y el 37% en el grupo de la manga-gastrectomía.

En ambos estudios^{28,29}, la cirugía bariátrica indujo la remisión y se asoció con una mejora significativa en el control metabólico por encima de la terapia médica, tanto convencional como intensiva. En pacientes con DM2, la elegibilidad o el establecimiento de prioridades para la cirugía debería incluir el índice de masa corporal, la etnia, la comorbilidad relacionada con el peso, la trayectoria del peso y la respuesta al tratamiento médico óptimo. La elección debería ser realizada por un equipo multidisciplinar tras una evaluación minuciosa del riesgo-beneficio. Los algoritmos de tratamiento deberían de considerar la cirugía bariátrica como una opción a tener en cuenta cuando el índice de masa corporal es superior a 35 kg/m² y en fases precoces de la diabetes cuando la probabilidad de remisión de la enfermedad es elevada o el tratamiento hipoglucemiante instaurado tras la cirugía presenta gran eficacia³¹.

Conclusión

Existen datos a largo plazo que apoyan la importancia de alcanzar y mantener un control glucémico óptimo para reducir el riesgo de las complicaciones asociadas a la DM2. Sin embargo, la consecución de tales objetivos está limitada por la compleja fisiopatología de la DM2 y los efectos secundarios de las terapias disponibles, como son la hipoglucemia y la ganancia ponderal. Los nuevos fármacos comercializados cuentan con un escaso riesgo de hipoglucemia, pero su seguridad cardiovascular está pendiente de demostración en algunos casos. El objetivo terapéu-

tico final es administrar un tratamiento de la diabetes ajustado a las necesidades de los pacientes y al nivel de control glucémico requerido.

Bibliografía

1. DeFronzo RA, Eldor R, Abdul-Ghani M. Pathophysiologic approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36 Suppl 2:S127-38.
2. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, 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*. 2012;35:1364-79.
3. Handelsman Y, Mechanick JL, Blonde L, Grunberger G, Bloomgarden ZT, Bray GA, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for clinical practice for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan: executive summary. *Endocr Pract*. 2011;17:287-302.
4. Abdul-Ghani MA, Puckett C, Adams J, Cersosimo E, Triplitt C, DeFronzo RA. Initial triple combination therapy is superior to stepwise add-on conventional therapy in newly diagnosed T2DM [Abstract]. *Diabetes*. 2013; 62 Suppl 1:A97.
5. Bloomgarden ZT, Blonde L, Garber AJ, Wysham CH. Current issues in GLP-1 receptor agonist therapy for type 2 diabetes. *Endocr Pract*. 2012; 18 Suppl 3:S6-26.
6. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8:728-42.
7. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, Kendall DM, Trautmann M, Zhuang D, et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet*. 2008;372:1240-50.
8. Taylor K, Gurney K, Han J, Pencek R, Walsh B, Trautmann M. Exenatide once weekly treatment maintained improvements in glycemic control and weight loss over 2 years. *BMC Endocr Disord*. 2011;11:9.
9. Blevins T, Pullman J, Malloy J, Yan P, Taylor K, Schulteis C, et al. DURATION-5: exenatide once weekly resulted in greater improvements in glycemic control compared with exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1301-10.

10. Buse JB, Nauck M, Forst T, Sheu WH, Shenouda SK, Heilmann CR, et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. *Lancet*. 2013;381:117-24.
11. Brown DX, Butler EL, Evans M. Lixisenatide as add-on therapy to basal insulin. *Drug Des Devel Ther*. 2013;8:25-38.
12. Fonseca VA, Alvarado-Ruiz R, Raccach D, Boka G, Miossec P, Gerich JE; EFC6018 GetGoal-Mono Study Investigators. Efficacy and safety of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in monotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes (GetGoal-Mono). *Diabetes Care*. 2012;35:1225-31.
13. Alogliptin (Nesina) for type 2 diabetes. *Med Lett Drugs Ther*. 2013;55:41-3.
14. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369:1317-26.
15. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369:1327-35.
16. Neumiller JJ, White JR Jr, Campbell RK. Sodium-glucose co-transport inhibitors: progress and therapeutic potential in type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2010;70:377-85.
17. List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:650-7.
18. Stenlöf K, Cefalu WT, Kim KA, Alba M, Usiskin K, Tong C, et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15:372-82.
19. Strojek K, Yoon KH, Hrubá V, Elze M, Langkilde AM, Parikh S. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13:928-38.
20. Wilding JP, Norwood P, T'joen C, Bastien A, List JF, Fiedorek FT. A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers: applicability of a novel insulin-independent treatment. *Diabetes Care*. 2009;32:1656-62.
21. Wang F, Surh J, Kaur M. Insulin degludec as an ultralong-acting basal insulin once a day: a systematic review. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2012;5:191-204.

22. Garber AJ, King AB, Del Prato S, Sreenan S, Balci MK, Muñoz-Torres M, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;379:1498-507.
23. Owens DR, Monnier L, Bolli GB. Differential effects of GLP-1 receptor agonists on components of dysglycaemia in individuals with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab*. 2013;39:485-96.
24. Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC, Heilmann CR, Lewis MS, Kwan AY, 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.
25. Rosenstock J, Shenouda SK, Bergenstal RM, Buse JB, Glass LC, Heilmann CR, et al. Baseline factors associated with glycemic control and weight loss when exenatide twice daily is added to optimized insulin Glargine in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35:955-8.
26. Balena R, Hensley IE, Miller S, Barnett AH. Combination therapy with GLP-1 receptor agonists and basal insulin: a systematic review of the literature. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15:485-502.
27. Riddle MC, Aronson R, Home P, Marre M, Niemoeller E, Miossec P, et al. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled by established basal insulin: a 24-week, randomized, placebo-controlled comparison (GetGoal-L). *Diabetes Care*. 2013;36:2489-96
28. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Leccesi L, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012;366:1577-85.
29. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012;366:1567-76.
30. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, Chapman L, Schachter LM, Skinner S, et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299:316-23.
31. Dixon JB, Zimmet P, Alberti KG, Rubino F; International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. Bariatric surgery: an IDF statement for obese Type 2 diabetes. *Surg Obes Relat Dis*. 2011;7:433-47.

CAPÍTULO XI

Hipoglucemia en la diabetes mellitus tipo 2

J.M. VARELA AGUILAR Y R. TERÁN REDONDO

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2), de la mano de la pandemia de obesidad y del envejecimiento poblacional, se ha convertido en un problema sanitario de primer orden y representa una de las enfermedades con mayor impacto sociosanitario a nivel mundial, tanto por su alta prevalencia como por la elevada morbilidad que ocasiona¹. La importancia del control estricto de la glucemia para minimizar las complicaciones microvasculares en la DM2 está bien establecida y, por tanto, cada vez es mayor el número de personas a las que se recomiendan pautas de tratamiento intensivo, especialmente insulina, para lograr un buen control glucémico.

La hipoglucemia iatrogénica es la complicación aguda más temida en la diabetes y la barrera más importante para conseguir los objetivos de control glucémico. Es una causa importante de morbilidad entre los pacientes diabéticos y se asocia a un incremento de la mortalidad, en especial en ancianos y pacientes de alto riesgo. Por tanto, el objetivo terapéutico de los pacientes con diabetes será siempre conseguir el mejor control glucémico posible sin presentar hipoglucemias significativas².

Definición y clasificación

No existe un criterio generalmente aceptado para la hipoglucemia, la cual hace difícil la comparación de los estudios en lo que se

refiere a la frecuencia de esta complicación. Clínicamente se define como un síndrome caracterizado por síntomas compatibles, glucemia plasmática inferior a 50 mg/dl y alivio sintomático tras la corrección de la glucosa plasmática (tríada de Whipple). El grupo de trabajo de la American Diabetes Association (ADA) define la hipoglucemia como un “episodio de glucemia anormalmente baja que expone al individuo a posibles daños”³. El valor de glucemia que se debe utilizar para definir la hipoglucemia ha sido objeto de debate y no existe consenso unánime^{4,5}. La selección de un umbral específico de glucosa para definir la hipoglucemia bioquímica es importante porque influye en la frecuencia de hipoglucemias notificadas.

El grupo de trabajo de la ADA³ propone una concentración de glucosa en plasma inferior a 70 mg/dl (3,9 mmol/l) en personas diabéticas, mientras que la Agencia Europea del Medicamento (EMA) utiliza 54 mg/dl (3 mmol/l) como valor de corte para hipoglucemia⁶. Para la mayoría de los pacientes, los síntomas de la hipoglucemia se producen en el rango de 60-65 mg/dl. No obstante, la cifra de glucemia a la que se producen los síntomas de hipoglucemia, se liberan hormonas contrarreguladoras y aparece disfunción cognitiva, varía entre las distintas personas y se ve afectada por varios factores. En la práctica clínica habitual puede ser muy útil emplear una definición clínica básica de hipoglucemia, en la que hipoglucemia leve se define como un evento hipoglucémico que es autotratado por el paciente, mientras que una hipoglucemia es grave si requiere la ayuda de otra persona para que administre la terapia (por ejemplo, glucosa o glucagón).

De una forma más precisa, la ADA³ propone la siguiente clasificación de los episodios hipoglucémicos:

- *Hipoglucemia grave*. Requiere la asistencia de otra persona que administre hidratos de carbono, glucagón o cualquier otra medi-

da correctora. No se necesita disponer de glucemias durante el episodio, pero se debe recobrar la normalidad neurológica tras la corrección.

- *Hipoglucemia sintomática documentada.* Existe clínica típica de hipoglucemia, siendo la concentración plasmática de glucosa ≤ 70 mg/dl.
- *Hipoglucemia asintomática.* No hay síntomas típicos de hipoglucemia, pero las glucemias son ≤ 70 mg/dl.
- *Probable hipoglucemia sintomática.* Existe clínica típica de hipoglucemia aunque no se documentan los niveles plasmáticos de glucosa, pero presumiblemente la glucemia es ≤ 70 mg/dl.
- *Seudohipoglucemia.* Existe algún síntoma típico de hipoglucemia, bien adrenérgico (sobre todo) o neuroglucopénico, pero las glucemias son > 70 mg/dl.

Frecuencia

Desafortunadamente, la tasa de hipoglucemia en pacientes con DM2 no fue recogida en el estudio United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), pero se han realizado con posterioridad varios estudios epidemiológicos observacionales que han examinado la incidencia de hipoglucemia grave en pacientes con DM2 tratados con insulina y sulfonilureas. En un estudio realizado en Escocia en población general se estimó que la incidencia de hipoglucemia grave fue de 11,8 y 0,9 episodios por cada 100 pacientes/año en pacientes con DM2 tratados con insulina y sulfonilureas, respectivamente⁷. Se comprobó, además, que las personas con DM2 tratadas con insulina tuvieron más probabilidades de requerir el ingreso hospitalario que aquellos con diabetes tipo I⁸. Así mismo, se ha observado que el riesgo de hipoglucemia grave en

pacientes con DM2 insulinizados aumenta con la duración del tratamiento. Globalmente los datos de estos estudios observacionales indican que hay una incidencia creciente de hipoglucemias que pueden estar asociadas con la tendencia a un control glucémico más estricto.

Impacto económico

El impacto económico de los episodios de hipoglucemia es muy elevado y supone una parte importante del coste global de la DM. Sin embargo, los costes directos son difíciles de calcular y aún es mucho más complicado el cálculo de los costes indirectos (alteración de la vida familiar, menor productividad laboral, secuelas psicológicas, etc.). El ingreso hospitalario es con diferencia el responsable de la mayor parte del coste, lo que supone una carga económica importante para los sistemas sanitarios.

Un estudio económico realizado en Alemania en 2002 estimó que el coste de un episodio de hipoglucemia grave era de 44.338 \$/100.000 habitantes para los pacientes con DM2 y de 8.129 \$/100.000 habitantes para los diabéticos tipo I, lo que refleja una mayor estancia hospitalaria asociada a la edad, las comorbilidades y la polifarmacia⁹. En España, según datos de un estudio que incluyó un análisis de los costes directos de las complicaciones asociadas a la diabetes, se estimó que cada episodio de hipoglucemia costaba 338 € del año 2004¹⁰.

Manifestaciones clínicas

La respuesta fisiológica al descenso de la glucemia plasmática se basa en una respuesta hormonal jerarquizada cuya finalidad es

mantener la concentración de glucosa dentro de un estrecho margen y lejos del dintel que podría ser nocivo¹¹.

- Con 80-85 mg/dl la secreción de insulina disminuye.
- Con 70 mg/dl se produce y secreta glucagón para estimular la gluconeogénesis y la glucogenólisis.
- Con 65 mg/dl o algo menos se liberan catecolaminas que actúan de manera similar al glucagón y aumentan el nivel de sustratos para la neoglucogénesis, inhibiendo la captación de glucosa en algunos tejidos.
- Pasado un tiempo, si la hipoglucemia se mantiene, empiezan a actuar la hormona de crecimiento y el cortisol, que limitan la utilización periférica de glucosa y estimulan su producción hepática.

Los síntomas originados por la hipoglucemia varían sustancialmente entre los pacientes, pero no están influidos por el tipo de diabetes ni por la modalidad de tratamiento. Se distinguen dos tipos de síntomas, unos generados por la activación del sistema simpático-suprarrenal, denominados “neurovegetativos”, y otros derivados de la falta de aporte de glucosa en el cerebro, llamados “neuroglucopénicos” (tabla 1).

Entre los factores precipitantes más frecuentes se encuentran:

1. Exceso de insulina o hipoglucemiantes orales (sulfonilureas, glinidas).
2. Períodos de ayuno prolongado (madrugada).
3. Retraso en la ingesta de alimentos o consumo inadecuado.
4. Excesiva utilización de glucosa (ejercicio intenso o prolongado).
5. Supresión de la producción endógena de glucosa (consumo de alcohol, insuficiencia hepática).

Tabla 1. Síntomas de hipoglucemia

| Neurogénicos | Neuroglucopénicos |
|---------------------|--|
| <i>Adrenérgicos</i> | Astenia |
| – Temblor | Confusión y torpeza |
| – Palpitaciones | Comportamiento alterado |
| – Ansiedad | Visión borrosa |
| <i>Colinérgicos</i> | Mareo |
| – Sudoración | Convulsiones |
| – Hambre | Reducción del nivel de conciencia |
| – Palidez | Coma |
| – Hormigueos | Déficit neurológico transitorio (afasia, hemiplejia) |

6. Alteración en la absorción de glucosa (malabsorción).
7. Alteración de los mecanismos de contrarregulación (Addison, déficit hormona crecimiento, hipopituitarismo).
8. Mejora de la sensibilidad a la insulina (pérdida de peso).
9. Disminución del aclaramiento de los fármacos antihiper glucémicos (insuficiencia renal, insuficiencia hepática, hipotiroidismo).
10. Interacciones medicamentosas: a) disminución de la excreción renal de sulfonilureas (aspirina, alopurinol, probenecid); b) desplazamiento de la unión de las sulfonilureas a la albúmina (aspirina, warfarina, sulfonamidas, fibratos, trimetoprim); c) disminución del metabolismo de las sulfonilureas (warfarina, inhibidores de la monoaminoxidasa), y d) actividad secretagoga de insulina (AINE).

Una situación clínica singular es el síndrome de hipoglucemia inadvertida o de falta de reconocimiento de la hipoglucemia. Este problema se caracteriza por una pérdida de los síntomas autónomos de alarma antes de la aparición de neuroglucopenia y ocurre hasta

en el 20% de las personas tratadas con insulina. La hipoglucemia inadvertida se asocia a un incremento de 9 veces del riesgo de sufrir hipoglucemias graves. En estos pacientes, la hipoglucemia puede precipitar un episodio de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca aguda o arritmias cardíacas graves. Como factores de riesgo se han descrito la edad avanzada, diabetes de larga evolución, presencia de neuropatía diabética, tratamiento intensivo, hipoglucemias recurrentes y tratamiento insulínico prolongado.

La hipoglucemia se asocia a una morbilidad significativa. En el caso particular de los pacientes de edad avanzada, los síntomas de hipoglucemia son diferentes a los que se observan en los pacientes más jóvenes, y predominan síntomas neurológicos no específicos, como vértigo, desorientación o cambios en el comportamiento, así como trastornos visuales y problemas de coordinación, que incrementan el riesgo de caídas involuntarias e incluso fracturas¹². Por otro lado, las glucemias muy bajas mantenidas pueden producir síntomas neuroglucopénicos graves que pueden ocasionar deterioro cognitivo, déficit neurológico permanente, crisis comiciales, coma y muerte cerebral. Una de las principales complicaciones de la hipoglucemia es un mayor riesgo de presentar arritmias cardíacas relacionado con una prolongación anómala de la repolarización cardíaca con incremento del intervalo QT. Los estudios recientes (ADVANCE¹³, ACCORD¹⁴ y VADT¹⁵) que han evaluado el efecto de la mejoría estricta del control glucémico sobre las manifestaciones macrovasculares, responsables en gran parte de la supervivencia en los pacientes con DM2, han revelado datos desalentadores y ninguno ha conseguido mostrar un efecto consistente sobre estos resultados. Sin embargo, hemos aprendido algo importante de estos ensayos, especialmente del ACCORD, donde se ha observado que el riesgo de hipoglucemias graves se asocia a un aumento de la mortalidad cardiovascular, especialmen-

te en pacientes de mayor edad. Estos datos han sido confirmados en un seguimiento a largo plazo no recomendándose un tratamiento intensivo para la diabetes en pacientes de alto riesgo¹⁶.

Un metanálisis de resultados cardiovasculares basado en el ADVANCE, ACCORD y VADT sugirió que una reducción de la HbA_{1c} del 1% se asocia con una reducción del riesgo relativo de un 15% en los infartos de miocardio no fatales, pero sin beneficios para el ictus o la mortalidad por cualquier causa. Sin embargo, los pacientes con una duración corta de la DM2, niveles bajos de HbA_{1c} al randomizarse, y sin historia de enfermedad cardiovascular parecen beneficiarse de estrategias más intensivas para reducir la glucemia. Esta interpretación se basa en el estudio ORIGIN¹⁷, que no demostró beneficio o daño en los resultados cardiovasculares por el inicio temprano del tratamiento con insulina, aunque la insulina glargina se asoció con más hipoglucemias. Esto sugiere que el control glucémico debe aplicarse apropiadamente de manera individualizada, teniendo en cuenta la edad, duración de la DM2 y la historia de enfermedad cardiovascular¹⁸.

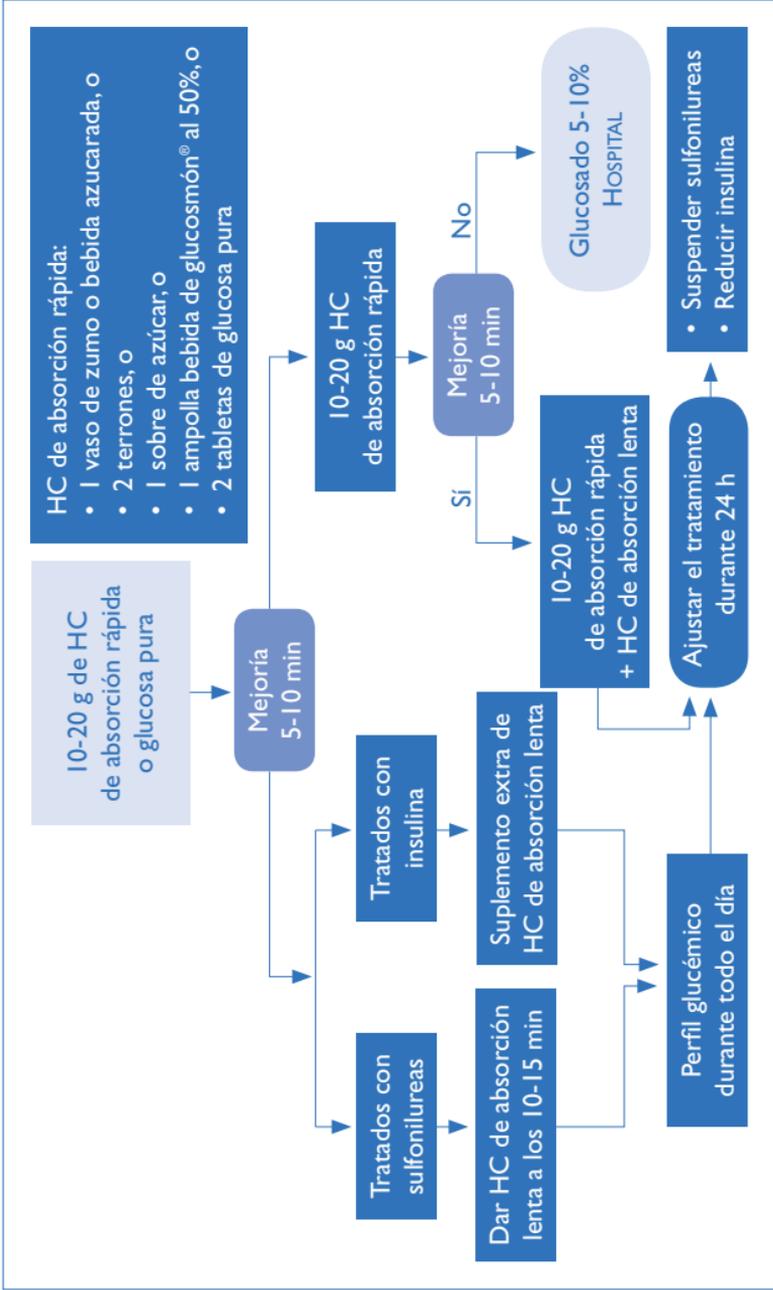
Tratamiento

El objetivo del tratamiento es la corrección rápida de la hipoglucemia. La pauta de actuación dependerá del nivel de conciencia del paciente, que estará ligado a la severidad de la hipoglucemia. Las figuras 1 y 2 recogen el esquema terapéutico que debe seguirse¹⁹.

Prevención

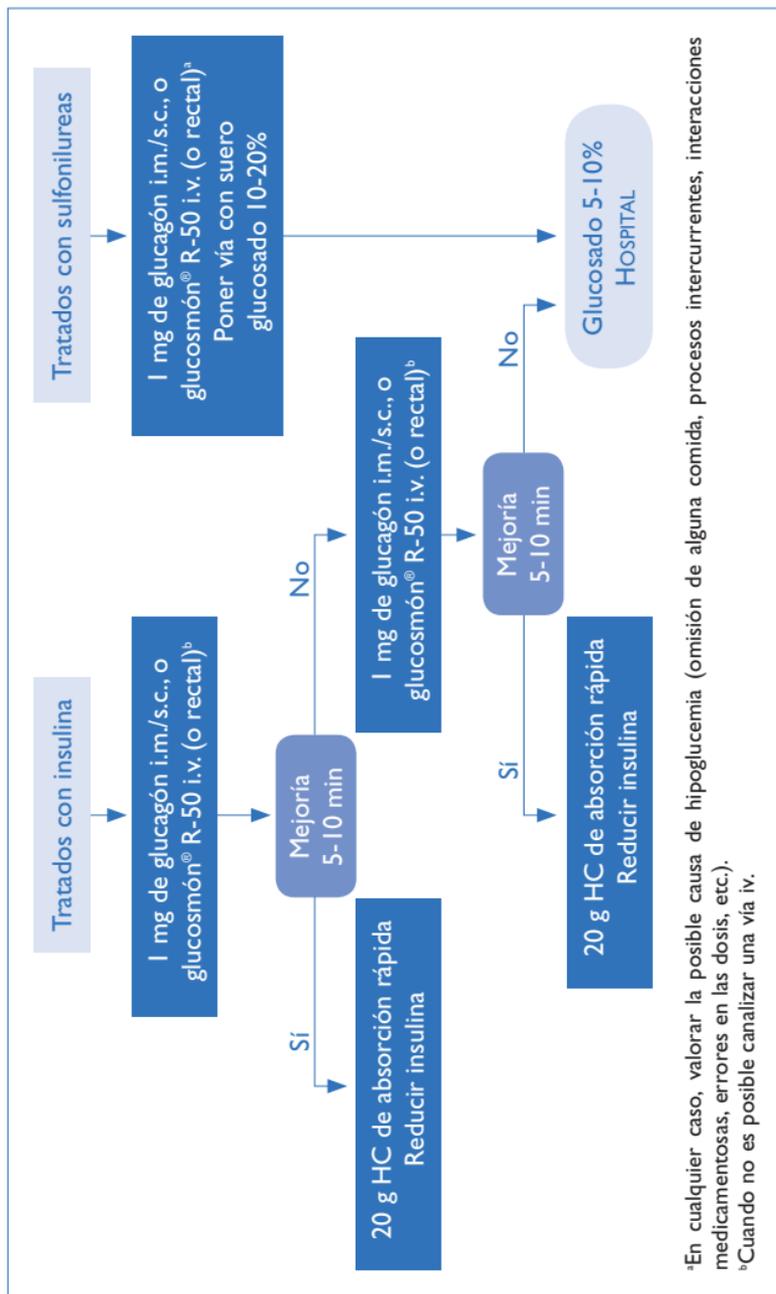
Un factor fundamental en la prevención de las hipoglucemias es la educación diabetológica, tanto del paciente como del cuida-

Figura 1. Tratamiento en el paciente consciente (leve/moderada).



HC: hidratos de carbono. Tomada de Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. OSTEBA¹⁹.

Figura 2. Tratamiento en el paciente inconsciente (como hipoglucémico).



^aEn cualquier caso, valorar la posible causa de hipoglucemia (omisión de alguna comida, procesos intercurrentes, interacciones medicamentosas, errores en las dosis, etc.).

^bCuando no es posible canalizar una vía iv.

dor, en el reconocimiento de los síntomas prodrómicos, en el conocimiento de los factores precipitantes (hiporexia, horario de comidas, ejercicio, etc.) y en la administración correcta de la medicación.

Respecto a la medicación, hay que tener presente tanto los fármacos antidiabéticos como aquellos otros indicados para las comorbilidades asociadas (hipertensión, hiperlipemia, cardiopatía, etc.) que pueden predisponer a la hipoglucemia por interacciones farmacológicas. Es importante simplificar en la medida de lo posible el tratamiento recomendando pautas sencillas, sobre todo en ancianos. También hay que poner especial cuidado tras el alta hospitalaria ante el alto riesgo de hipoglucemia¹.

La metformina es el fármaco de primera elección para el tratamiento de la DM2, uniendo a su eficacia una baja incidencia de hipoglucemia. Entre los antidiabéticos orales son las sulfonilureas junto con las glinidas las que, con diferencia, producen mayor tasa de hipoglucemias. Por tanto, deben emplearse con mucha precaución, especialmente en grupos de alto riesgo (insuficiencia renal, ancianos, enfermedad cardiovascular), y cuando se utilicen son preferibles la gliclazida, la glimepirida y la glipizida. Los nuevos grupos terapéuticos como los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 o DPP-4 (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina y alogliptina), los análogos del glucagon like-peptide-1 o GLP-1 (liraglutida, exenatida y lixisenatida), y los inhibidores del sodium-glucose cotransporter-2 o SGLT-2 (dapaglifozina, canaglifozina, empaglifozina) presentan una muy baja tasa de hipoglucemias, por lo que serían una buena opción terapéutica para prevenir esta situación. En el caso de la terapia insulínica es recomendable optar por análogos de insulina basal (glargina o detemir) o ultrarrápidos (aspart, lispro, glulisina), dado que presentan un menor riesgo de hipoglucemia que las insulinas humanas (NPH, regular).

En conclusión, evitar la hipoglucemia debe convertirse en un objetivo terapéutico principal tan importante como evitar la hiperglucemia y las complicaciones derivadas de ella.

Bibliografía

1. 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. *Med Clin (Barc)*. 2012;138:e1-e10.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2013. *Diabetes Care*. 2013;36 Suppl 1:S11-66.
3. Seaquist ER, Anderson J, Chile B, Creer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2013;36:1384-96.
4. Cryer PE. Preventing hypoglycaemia: what is the appropriate glucose alert value? *Diabetologia*. 2009;52:35-7.
5. Frier BM. Defining hypoglycaemia: what level has clinical relevance? *Diabetologia*. 2009;52:31-4.
6. Amiel SA, Dixon T, Mann R, Jameson K. Hypoglycemia in type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2008;25:245-54.
7. Leese GP, Wang J, Broomhall J, Kelly P, Marsden A, Morrison W, et al; DARTS/MEMO Collaboration. Frequency of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in type 1 and type 2 diabetes: a population based study of health service resource ageing in healthy men. *Diabetes Care*. 2003;26:1176-80.
8. Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, Ellis JD, Donnan PT, Durrant R, et al; DARTS/MEMO Collaboration. Frequency and predictors of hypoglycemia in type 1 diabetes and insulin-treated type 2 diabetes: a population-based study. *Diabet Med*. 2005;22:749-55.
9. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Incident and costs of severe hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2002;25:2109.
10. Piñol C, Roza S, Valentine W, Evers T. Coste-efectividad de la adición de acarbosa al tratamiento de pacientes con diabetes tipo 2 en España. *Gac Sanitar*. 2007;21:97-104.

11. Manzarbeitia Arambarri J, Rodríguez Mañas L. Hipoglucemia en ancianos con diabetes. *Med Clin (Barc)*. 2012;139:547-52.
12. Gómez Huelgas R, Díez-Espino J, Formiga F, Lafita Tejedor J, Rodríguez Mañas L, González-Sarmiento E, et al; en nombre del Grupo de Trabajo para el Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el anciano. Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en ancianos. *Med Clin (Barc)*. 2013;140:e1-e12.
13. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560-72.
14. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1575-85.
15. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360:129-39.
16. ACCORD Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, Ismail-Beigi F, Buse JB, Goff DC Jr, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*. 2011;364:818-28.
17. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367:319-28.
18. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013;34:3035-87.
19. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA N.º 2006/08.

CAPÍTULO XII

Cirugía de la diabetes mellitus tipo 2

A. SÁNCHEZ RODRÍGUEZ, L. MATEOS POLO Y M. SÁNCHEZ LEDESMA

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad multifactorial, progresiva, con grave repercusión vascular (micro y macrovascular), y heterogénea en función de las características de cada paciente y del estadio de evolución de la enfermedad. Dada su alta prevalencia, representa un gravísimo problema de salud pública con un importante impacto económico.

Aunque el mejor conocimiento de su etiopatogenia y de sus mecanismos fisiopatológicos ha permitido plantear distintas pautas terapéuticas que requieren combinaciones y dosis cambiantes en el tiempo y variables en cada paciente, en muchos casos no se consiguen los objetivos terapéuticos definidos y, en consecuencia, reducir la morbimortalidad cardiovascular.

Los resultados de la cirugía bariátrica valorados inicialmente en la obesidad y su aplicación posterior en el paciente diabético, especialmente obeso, modificando sus patrones metabólicos (cirugía metabólica) permiten hoy un nuevo objetivo: la potencial remisión completa de la diabetes mediante procedimientos quirúrgicos.

Bases de la cirugía metabólica

La obesidad es considerada el primer factor de riesgo para el desarrollo de la DM2¹. El término “diabesidad” refleja la estrecha rela-

ción entre estos 2 procesos asociados a complejas disfunciones metabólicas que, conjunta e independientemente, aumentan la morbilidad facilitada por una “resistencia terapéutica”. Alrededor de un 80% de los pacientes con DM2 tienen sobrepeso (IMC: 20-25 kg/m²) y de ellos el 50% son obesos (IMC: 30-40 kg/m²) y un 2-4% tienen obesidad mórbida (IMC: > 40 kg/m²). Solo una pequeña proporción de pacientes diabéticos tipo 2 (alrededor del 15% en Europa) no es obesa². La DM2 con obesidad puede ser entendida como un estado metabólico potencialmente reversible precipitado por una sola causa: el exceso crónico de adiposidad corporal³.

Las observaciones iniciales de los resultados de la cirugía bariátrica en el paciente diabético obeso⁴ y las revisiones sistemáticas y metanálisis posteriores⁵ constatan una mejoría o resolución de la diabetes hasta en el 84% de los casos. La tasa de remisión de la diabetes tras la cirugía, frente a un tratamiento médico convencional o intensivo, es al menos 4 veces mayor^{6,7}. En consecuencia, la cirugía metabólica es una herramienta útil para prevenir o mejorar las complicaciones macro y microvasculares de la DM2, reducir la comorbilidad (dislipemia, hipertensión arterial, síndrome de apnea del sueño), disminuir la mortalidad por cualquier causa y aumentar la calidad de vida.

Los resultados son variables en función de la técnica quirúrgica. Algunas técnicas conducen a una rápida mejoría en el control glucémico antes de conseguir una pérdida significativa de peso y no proporcional a su reducción, datos que evidentemente sugieren la intervención de otros factores más allá de la pérdida ponderal.

Indicaciones de la cirugía metabólica en la diabetes tipo 2

Hasta 2009 no se había propuesto ninguna guía práctica ni consenso para identificar las indicaciones y contraindicaciones para la

cirugía metabólica ni existía una planificación definida para ensayos clínicos que permitiesen evaluar los riesgos y los beneficios de la cirugía aplicada al control de la DM2.

Las primeras recomendaciones para la evaluación y uso de la cirugía gastrointestinal en el tratamiento de la DM2 surgen de la I.^a Conferencia Internacional celebrada en Italia en 2009 conocida como Diabetes Surgery Summit (DSS)⁹.

En 2011 se publica el consenso de la International Diabetes Federation (IDF) respecto a la cirugía bariátrica en la DM2¹⁰. Sus recomendaciones son:

- La cirugía bariátrica debe ser considerada en adultos con IMC > 35 kg/m² y DM2, en especial si la diabetes y/o las comorbilidades asociadas son difíciles de controlar, manteniendo el estilo de vida y una terapia farmacológica idónea.
- Los pacientes con DM2 intervenidos necesitan mantener el control de su estilo de vida y monitorización médica.
- No hay suficiente evidencia para recomendar la cirugía en pacientes con IMC < 35 kg/m², fuera de protocolos reglados de investigación.
- Son necesarios estudios bien diseñados con tratamiento médico óptimo frente a la opción quirúrgica que permitan valorar los beneficios a largo plazo, su coste-eficacia y sus riesgos.

En el consenso de la American Diabetes Association (ADA) y la European Association for the Study of Diabetes (EASD) sobre el manejo de la hiperglucemia en la DM2, centrado fundamentalmente en la atención individualizada del paciente, se echa de menos la referencia a las nuevas estrategias terapéuticas en las que, por medios quirúrgicos o mecánicos intestinales, se consigue la pérdida de peso y la remisión parcial de la DM2¹¹.

Los Standards of Medical Care de la ADA¹² en 2013 hacen prácticamente las mismas recomendaciones de la IDF ya reseñadas.

La American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)¹³ recomienda la cirugía bariátrica para todos los pacientes obesos con IMC > 35 kg/m² y comorbilidades asociadas, en especial si no se consiguen los objetivos con modificación de los estilos de vida y tratamiento médico óptimo.

Los puntos de corte establecidos para la indicación de cirugía bariátrica (IMC \geq 40 kg/m² y \geq 35 kg/m² con comorbilidad) se basan en el riesgo de morbimortalidad establecido en estudios poblacionales. Sin embargo, en pacientes con diabetes el IMC como único parámetro no es una medida adecuada para definir el riesgo global de morbimortalidad¹⁴, por lo que el nivel de IMC para indicar la cirugía aún no está bien establecido¹⁵. Diversas revisiones demuestran los mismos resultados en pacientes diabéticos con IMC < 35 kg/m² sometidos a *bypass* gástrico en Y de Roux (BPGY) o derivación biliopancreática (DBP); por otra parte, la valoración a los 2-5 años permite observar que los resultados son similares a los pacientes con obesidad severa¹⁶⁻²¹. Sin embargo, se ha descrito²² en algún grupo la recurrencia de la diabetes a los 7 años de intervención y el control glucémico es menos óptimo que en pacientes con IMC > 35 kg/m².

Existen diferentes factores que predicen la remisión de la diabetes tras la cirugía: edad; duración de la enfermedad; comorbilidades asociadas; los niveles de insulina en ayunas y la gravedad del síndrome metabólico²³; el péptido C en ayunas y postingesta para detectar los casos sin reserva pancreática; los anticuerpos anti-GAD o antislotos para excluir pacientes diabetes autoinmune²³; la resistencia insulínica basada en IMC, circunferencia de la cintura, HOMA-IR (*homeostasis model assessment of insulin resistance*), historia familiar y triglicéridos²⁴; la grasa visceral y subcutánea (mediante TC o RMN)²⁵, y los niveles de adiponectina.

En cualquier caso, se requieren más estudios aleatorizados para definir el abordaje del paciente con IMC < 35 kg/m² y el procedimiento quirúrgico idóneo.

Cirugía bariátrica como alternativa al tratamiento farmacológico en la diabetes tipo 2

Desde la década de los años noventa, varias publicaciones abogan por un cambio de modelo terapéutico en el tratamiento de la DM2 en el paciente obeso²⁶ tras demostrar que la cirugía bariátrica, con la exclusión del duodeno y el yeyuno proximal, modificaba la señal diabetógena. Posteriormente se observó una tasa de remisión del 83% de la DM2, con una reducción de la mortalidad del 4,5 al 1% ($p < 0,0001$) en relación con la cohorte de pacientes diabéticos que rehusaron la cirugía²⁷.

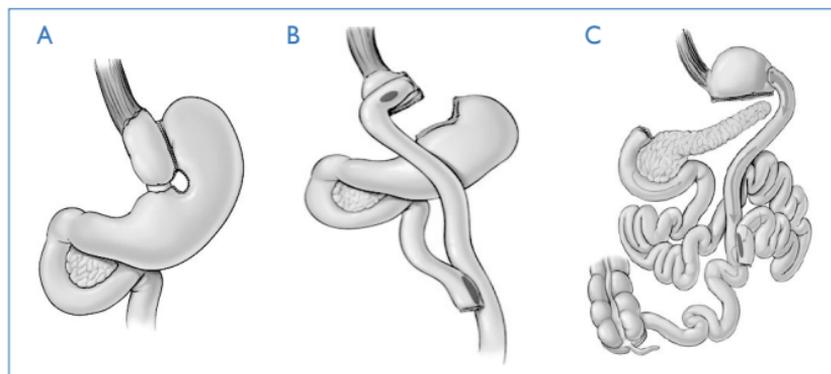
Técnicas de cirugía metabólica

El concepto de cirugía metabólica implica cualquier modificación del tracto gastrointestinal en el que, desviando el paso de los alimentos, se consigue una mejoría o remisión de la DM2 a través de mecanismos que son independientes de la pérdida ponderal. Existen dos tipos de técnicas: restrictivas y malabsortivas-mixtas (fig. 1), sin que todavía haya estudios que permitan avalar el modelo ideal de cirugía metabólica.

Técnicas restrictivas

Se basan en reducir-restringir la capacidad del estómago para que el paciente tenga la sensación de saciedad más temprana y, en consecuencia, disminuya la ingesta dietética. Existen tres modalidades de restricción:

Figura 1. A) Banda gástrica ajustable. B) Bypass gástrico. C) Derivación biliopancreática en “Y” de Roux (según Scopinaro).



- La banda gástrica ajustable por laparoscopia: consiste en colocar un anillo por laparoscopia que constriñe completamente el estómago alrededor del fundus, creando un efecto de “reloj de arena”. Consigue una pérdida ponderal del 20-25% del peso prequirúrgico, de forma progresiva a los 24-36 meses. Puede requerir el ajuste preciso de la banda hasta conseguir la restricción de calorías adecuada.
- La gastroplastia vertical en banda ha sido abandonada.
- La gastrectomía tubular o tubulización gástrica (*sleeve gastrectomy*) consiste en seccionar, vía laparoscópica, la curvatura mayor del estómago a nivel del fundus gástrico. A pesar de que las pérdidas ponderables son menores que con las técnicas malabsortivas, en la mayoría de los pacientes no resulta necesario proceder a una segunda intervención, y se ha mostrado muy eficaz en la resolución de la DM2.

Técnicas mixtas

Los procedimientos bariátricos con derivación, donde se puentea el intestino proximal, inducen una rápida mejoría del control glu-

cémico no asociada a la pérdida de peso, siempre que se realicen antes de que se produzca un daño irreparable en las células beta-pancreáticas. El efecto antidiabético de las intervenciones de este tipo se debe probablemente a la disregulación hormonal asociada a la diabetes. Existen varias modalidades quirúrgicas:

- El BPGY es una técnica fundamentalmente restrictiva con un componente de malabsorción. Se considera el *gold standard* siendo el tratamiento de elección en EE.UU. para la obesidad. Consiste en reducir la capacidad del estómago, seccionándolo verticalmente a través de la curvatura menor y crear una pequeña bolsa de aproximadamente 30 ml. Esta “bolsita” estomacal se une (anastomosis gastroyeyunal) al yeyuno a 30-75 cm después del ligamento de Treitz. El duodeno, con más o menos longitud de parte del yeyuno (asa biliopancreática que transporta estos jugos) se anastomosa con el resto del estómago (asa alimentaria). Ambas asas se unen a 50 cm de la válvula ileocecal.
- La DBP es una técnica mixta, fundamentalmente malabsortiva. La técnica de Scopinaro realiza la restricción mediante una gastrectomía, dejando aproximadamente el 60% del estómago, y un reservorio estomacal de unos 200 ml. El intestino delgado lo divide a la mitad, siendo el asa alimentaria y la biliopancreática de la misma longitud (cada una de 250 cm). El canal común siempre está a 50 cm de la válvula ileocecal. Existe una variante, la de Larrad, o cruce duodenal que sustituye la gastrectomía distal por una longitudinal, manteniendo de esta forma la innervación gástrica y el *dumping*, y además el asa alimentaria engloba casi todo el intestino delgado (menos de 300 cm), excepto el duodeno y 60 cm del yeyuno proximal, que forman el canal biliopancreático²⁸.

La pérdida de peso con estas técnicas mixtas ocurre precozmente en el 80% de los casos y se estabiliza a los 24-36 meses, teniendo el inconveniente de la malabsorción y la mortalidad perioperatoria.

Existen en la actualidad 2 procedimientos novedosos para el tratamiento de los diabéticos tipo 2 con IMC < 35 kg/m²: el *bypass* duodeno-yeyunal con preservación gástrica y la interposición ileal^{29,30}, que han sido evaluados como procedimientos para inducir la remisión de la diabetes con una moderada pérdida de peso o sin ella.

Factores moduladores de la respuesta quirúrgica

Los mecanismos fisiopatológicos por los cuales la cirugía mejora o hace remitir la diabetes no están esclarecidos completamente, pero se asume una combinación de factores que permiten conseguir unos resultados muy favorecedores sobre la DM2 (fig. 2).

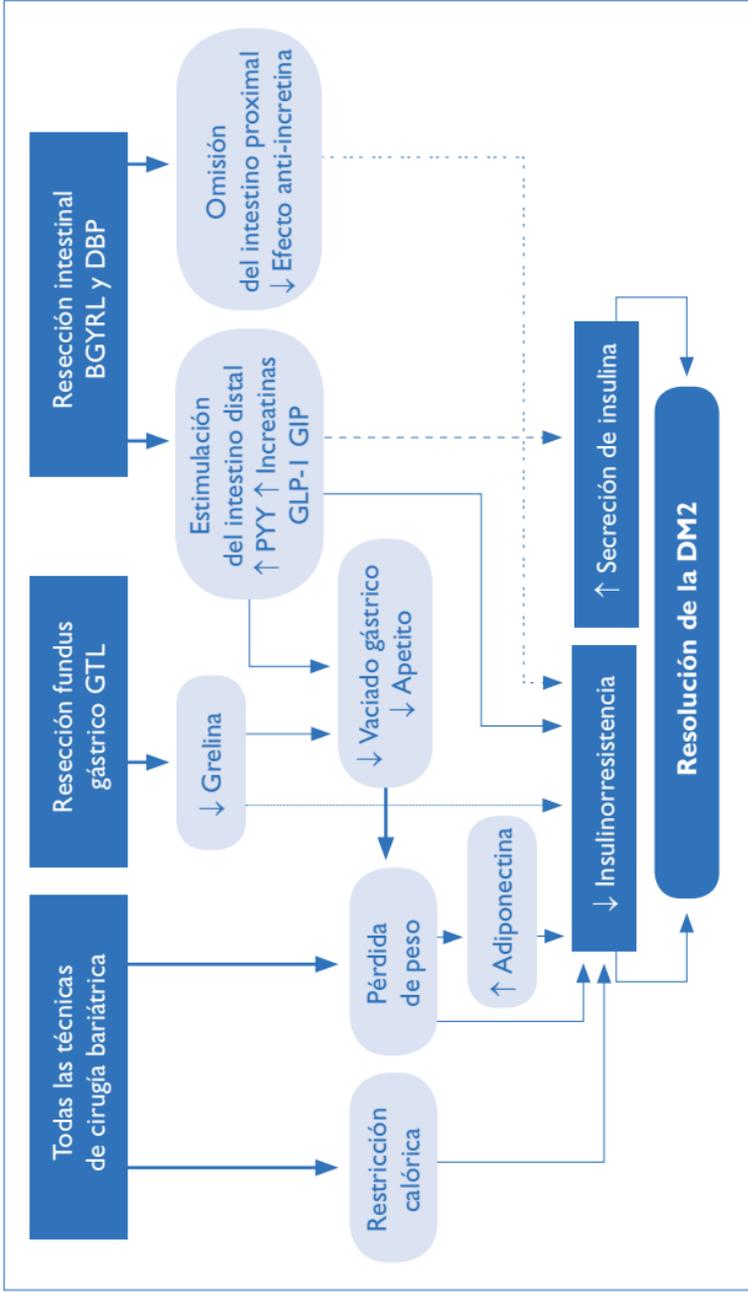
Pérdida de peso

Existe una relación directa entre la pérdida de peso con las técnicas restrictivas (banda gástrica, gastrectomía tubular) y la remisión de la DM2. Sin embargo, el control de los factores metabólicos puede aparecer precozmente antes de una reducción significativa del peso²⁹.

Existen varios mecanismos para explicar la pérdida de peso:

- *Malabsorción*: solo entre el 21 y el 31% de la pérdida de peso se puede atribuir a la malabsorción de las grasas, pues la eliminación fecal de estas no varía tras la anastomosis duodeno-yeyunal o el BPGY³⁰.
- *Reducción de la ingesta calórica*: facilitada por la resección de una gran parte del estómago, limita la ingesta alimentaria y provoca la pérdida de peso. Al disminuir los niveles de glucosa en sangre, disminuye la secreción de insulina. La disminución de los niveles de insulina conduce a la reducción de la lipogénesis en el tejido adiposo blanco y de la producción de TNF-alfa, aumen-

Figura 2. Mecanismos de resolución de la diabetes mediante cirugía bariátrica.



BGYRL: bypass gástrico en Y de Roux laparoscópico; DBP: derivación biliopancreática; GTL: gastrectomía tubular laparoscópica.

ta la adiponectina, facilitando la sensibilidad a la insulina en los tejidos metabólicamente activos como el hígado y el músculo³¹. La restricción calórica no es el factor de mantenimiento de esta pérdida a largo plazo. El cambio en la frecuencia de las comidas y la reducción en la ingesta de productos azucarados, por modificaciones en el gusto, vía conexiones enteroneuronales, pueden jugar también un papel importante³².

- *Aumento de la sensibilidad a la insulina*: desde el punto de vista experimental, en ratones obesos, se ha demostrado que la gluconeogénesis intestinal ejerce un mayor papel en restaurar la sensibilidad a la insulina que la producción de glucosa endógena³³. Las técnicas derivativas mejoran la sensibilidad hepática y de los tejidos periféricos por mecanismos no bien definidos entre los cuales está, además de la restricción calórica, la oxidación lipídica³⁴.

Efectos hormonales: la teoría del intestino distal y proximal

Con las técnicas malabsortivas la resolución de la diabetes se produce mucho antes de que se alcance una pérdida de peso significativa. Por otro lado, diversos estudios han demostrado que la tasa de remisión de la DM2 es mayor con la técnicas mixtas que con las restrictivas, y por tanto existiría algún factor en el intestino excluido (duodeno y parte del yeyuno) que actuaría como inductor de cambios desfavorables en la homeostasis de la glucosa, o el intestino distal, que se deja intacto, sería el efector de la restauración de la sensibilidad de los tejidos periféricos a la acción de la insulina^{30,35}.

Existen, por tanto, dos teorías: la *foregut hypothesis*, que sugiere la importancia de la exclusión duodenal, y la *hindgut hypothesis*, que atribuye los beneficios al rápido paso de nutrientes no digeridos al íleon distal. La hipótesis *hindgut* atribuye el beneficio de la ciru-

gía metabólica al paso acelerado de nutrientes por el intestino³⁶. Sin embargo, varios estudios experimentales han demostrado que la exclusión del intestino delgado proximal del contacto con los nutrientes ingeridos (*foregut hypothesis*) es el factor crítico de la mejoría a la tolerancia a la glucosa²⁹.

Actualmente se conoce que de forma similar al tejido adiposo, el intestino delgado es un órgano neuroendocrino que regula el metabolismo de la glucosa, el apetito y la homeostasis energética. Las células enteroendocrinas están principalmente concentradas en el duodeno y el yeyuno distal, liberando más de 100 hormonas diferentes.

Los péptidos GIP (polipéptido inhibidor gástrico) y GLP-1 (péptido-1 similar al glucagón) son las 2 incretinas responsables del 80% de la secreción de insulina tras la ingesta. De esta forma la secreción de insulina por el páncreas es regulada por hormonas intestinales: es el eje enteroinsular no dependiente de la glucosa.

El aumento de los niveles de GLP-1, efecto incretina observado tras la cirugía bariátrica, así como de otras hormonas (péptido tirosina-tirosina [YY] y oxintomodulina) está facilitado por un tránsito intestinal acelerado con presencia de nutrientes no absorbidos en el intestino distal, que induce la secreción de GLP-1 por las células L³⁷. En la mayoría de los estudios tras las técnicas de BPGY y DBP, se constata un aumento posprandial del GLP-1 a los 15-30 min después de la comida. Este aumento posprandial se eleva gradualmente durante los 2 años posteriores a la intervención, y los niveles son independientes de la pérdida de peso y de la reducción de la ingesta calórica que ocurren durante el postoperatorio precoz. Se sugiere que la liberación inicial rápida de los niveles de GLP-1 estaría mediada indirectamente, vía neuroendocrina, más que por interacción directa intraluminal sobre

las células L. Sin embargo, después de la banda gástrica o de la gastrectomía tubular, no existen modificaciones en los niveles del GLP-I ni antes de la intervención ni a los 3 y 12 meses posteriores a esta.

Aunque no hay estudios concluyentes, los niveles del GIP no cambian o aumentan en fase posprandial tras el BPGY y la banda gástrica ajustable. Pero tras el *bypass* con cruce duodenal, los niveles disminuyen en la primera semana y se mantienen descendidos en el tiempo, también independientes de la reducción ponderal.

Además de estas incretinas ya conocidas, las células L segregan oxintomodulina, el péptido similar al glucagón 2 y el PYY, en respuesta a la ingestión de comida.

La oxintomodulina, hormona anorexígena, como el PYY, inhibe la secreción y la motilidad gástrica, y aumenta la saciedad. Ambas hormonas junto al GLP-I, forman un triunvirato excepcional para lograr la restauración de la homeostasis de la glucosa y contribuir a la pérdida ponderal tardía tras la cirugía metabólica. De hecho, los niveles de PYY y de oxintomodulina aumentan de forma similar al GLP-I, después de la realización de las técnicas mixtas de BPGY, *bypass* con exclusión duodenal y DBP, manteniéndose sin cambios después de la gastrectomía tubular y de la banda gástrica ajustable^{30,38,39}.

Otras hormonas intestinales

La grelina es uno de los agentes adipogénicos y orexígenos más potentes que se conocen y actúan a través de varios mecanismos: incrementa el apetito y la ingesta⁴⁰, inhibiendo la secreción de insulina y la señalización hepática de esta, y suprime la secreción de adiponectina. La pérdida de peso incrementa sus nive-

les, siendo estos inversamente proporcionales al peso corporal. Los niveles de grelina tras la cirugía restrictiva caen bruscamente durante el primer día y se mantienen bajas durante al menos 6 meses tras la cirugía. Las técnicas derivativas asociadas a gastrectomías han mostrado resultados contradictorios sobre los niveles de grelina⁴¹, posiblemente por las diferencias existentes entre las distintas técnicas en el grado de exclusión del antro gástrico y en las alteraciones en la inervación de las fibras gástricas del vago.

La obestatina es un péptido precursor de la grelina, con acciones similares a esta. Sus niveles se encuentran disminuidos en los pacientes obesos y tras la cirugía con banda ajustable gástrica. Sin embargo, tras cirugía derivativa no parecen cambiar los niveles a largo plazo.

En cuanto a la colecistoquinina, no se han encontrado cambios en sus niveles tras ningún tipo de cirugía metabólica.

El péptido intestinal vasoactivo (VIP) está presente en los plexos mientéricos y en los ganglios submucosos del colón y del íleon. El VIP puede afectar a la motilidad y a las secreciones intestinales, influyendo en la absorción de nutrientes, sin embargo no existen cambios plasmáticos tras la banda gástrica o el BPGY.

La adiponectina, liberada preferentemente en los adipocitos del tejido adiposo blanco y pardo, posee efectos insulinosensibilizadores, antiinflamatorios, antiaterogénicos y cardioprotectores. Una concentración elevada de adiponectina parece ejercer un efecto protector para el desarrollo de DM2. Los niveles de esta hormona están reducidos en la obesidad⁴². Se ha documentado un aumento de sus concentraciones después de los procedimientos tanto restrictivos como malabsortivos: banda gástrica ajustable, BPGY o DBP⁴³.

La leptina fue la primera adipocitocina identificada como hormona que mediaba la conexión entre el tejido adiposo y el cerebro. Además de inhibir el apetito y estimular el gasto calórico, tiene efectos proinflamatorios, protrombóticos y favorecedores del estrés oxidativo. Los niveles de leptina disminuyen con las diferentes técnicas quirúrgicas, pero parece ser más proporcional a la pérdida de peso que a otros cambios⁴⁴.

En resumen, de acuerdo con la hipótesis del intestino distal (*foregut*), todas aquellas técnicas metabólicas que excluyen de una forma o de otra los tramos primeros del intestino delgado conducen a un rápido contacto de la comida con el yeyuno distal y el íleon, con aumento posprandial de la incretinas GLP-1, PYY y oxintomodulina, y por tanto facilitan un precoz control de la glucemia.

Eje neurogastrointestinal: el nervio vago

Las fibras aferentes del nervio vago liberan grelina, colecistiquinina y GLP-1 (en los ganglios existen receptores para estos péptidos). Por tanto, estas hormonas actuarían ante diversos estímulos nerviosos por vía neural.

Las gastrectomías, evidentemente, impactan al vago en diversos lugares y, si además se acompañan de la sección completa de este, provocan el bloqueo de la acción de la grelina. De cualquier forma no se han evidenciado diferencias en los niveles de las hormonas gastrointestinales con o sin preservación del vago.

Alteración de la microflora bacteriana y del metabolismo de los ácidos biliares y lípidos

El carácter epidémico de la DM2 sugiere un posible papel de agentes ambientales o infecciosos en el desarrollo de la enfermedad.

Así, bacterias como *Firmicutes* disminuyen tras la cirugía bariátrica, mientras que los bacteroides, *Prevotella* y *Escherichia coli* están en mayor número. Se desconoce la trascendencia de estas observaciones⁴⁵.

Por otro lado, los ácidos biliares regulan el metabolismo lipídico hepático y están implicados en la regulación intestinal del GLP-1⁴⁶. Se ha constatado el aumento de estos tras el BPGY y la gastrectomía tubular⁴⁷.

Las modificaciones en el perfil lipídico están claramente documentadas con una reducción de los triglicéridos. Estos cambios pueden contribuir a disminuir la lipotoxicidad de las células beta-pancreáticas y en otros tejidos periféricos⁴⁸.

Remisión de la diabetes

La cirugía metabólica, sugerida por Pories et al en 1995, mediante la exclusión duodenoyeyunal, modifica la señal diabetógena consiguiendo un porcentaje de remisión del 83%²⁶. Diversos estudios muestran que la remisión de la DM2 se consigue entre el 56,7% y el 95,1% de los casos a los 2-10 años de seguimiento, más con las técnicas malabsortivas que con las restrictivas^{4,5}.

El estudio SOSS (Swedish Obese Subjects Study) demostró en 2004 la prevención y remisión de la DM2 a los 2 y 10 años de seguimiento⁴⁹ en sujetos con obesidad mórbida.

Los primeros criterios de remisión poscirugía de la DM2 fueron publicados por la ADA en 2009⁵⁰:

- Remisión parcial: glucemia en ayunas 100-125 mg/dl y HbA_{1c} < 6,5% durante al menos un año en ausencia de terapia farmacológica activa.

- Remisión completa: glucemia en ayunas < 100 mg/dl y $HbA_{1c} < 6\%$ durante al menos un año en ausencia de terapia farmacológica activa.
- Remisión prolongada: remisión completa de al menos 5 años de duración.

No se estableció un consenso sobre el papel del test de tolerancia oral a la glucosa para su valoración en fase de remisión.

El control glucémico del paciente intervenido mejora inmediatamente después de la cirugía, por lo que todos los pacientes requieren una revisión exhaustiva de la medicación antidiabética en el postoperatorio para prevenir el alto riesgo de hipoglucemia.

En 2012, el NIH (*National Institute of Health*) publica una comparación de los procedimientos quirúrgicos para la DM2⁵¹ y concluye que el BPGY y la DBP son las técnicas de cirugía metabólica que obtienen un mejor control de la glucemia. Se confirma que la edad, el sexo, el IMC, la duración de la diabetes o los cambios de peso no son predictores significativos de la remisión de la DM a los 2 años.

La recurrencia de la diabetes tras la cirugía es un problema de incidencia variable^{52,53}. Las causas más comunes de recurrencia son la ganancia de peso, un IMC preoperatorio bajo y la diabetes autoinmune latente del adulto (LADA)⁵⁴.

Son necesarios más estudios a largo plazo para asegurar la durabilidad de la remisión y cuantificar con más seguridad los índices de remisión.

Remisión de las complicaciones y comorbilidad

La cirugía metabólica en el paciente diabético con sobrepeso mejora también las complicaciones metadiabéticas.

- Respecto a las complicaciones macrovasculares, el estudio SOSS con un seguimiento de 13 años⁵⁵ y una revisión sistemática⁵⁶ constatan la reducción de eventos cardiovasculares y de la mortalidad a largo plazo.
- En relación con las complicaciones microvasculares, después de un seguimiento de 10 años, comparando la DBP con la terapia médica convencional, se observó una reducción progresiva de la microalbuminuria y estabilización del filtrado glomerular, con pocas evidencias respecto a la retinopatía y la neuropatía⁵⁷.
- La hipertensión arterial se resuelve en porcentajes que oscilan del 34 al 78,5%, pero su control a largo plazo es menos claro^{6,55}.
- En el control lipídico (colesterol total unido a lipoproteínas de baja densidad y a las de muy baja densidad y triglicéridos) hay una asociación significativa entre pérdida de peso y cambios en el perfil lipídico⁵⁸. En el estudio sueco no hay diferencias entre el grupo intervenido y el tratamiento convencional a los 2 y 10 años de seguimiento.
- Se asume una reducción de mortalidad por todas las causas entre el 34 y el 40%⁵⁹.
- Las series publicadas (y sobre todo de pacientes con IMC < 35) tienen un valor limitado para sopesar la utilidad clínica diaria en el paciente diabético obeso. No son estudios aleatorizados, el número de pacientes es pequeño y el período de seguimiento es corto.
- No existe ninguna evaluación económica para el tratamiento con cirugía metabólica de la DM2. Resultados de análisis de sensibilidad sugieren que, sobre todo en el horizonte temporal de 20 años, el tratamiento es coste-efectivo.
- Son necesarios estudios prospectivos aleatorizados con amplio número de casos y un largo tiempo de observación (no inferior a los 5 años) para establecer la verdadera utilidad clínica de la cirugía metabólica, identificar los criterios de inclusión y evaluar las diferentes técnicas⁶⁰.

Complicaciones de la cirugía bariátrica

El tratamiento preoperatorio incluye una valoración multidisciplinar protocolizada, clínica y analítica, control dietético y abandono del tabaco al menos 6 semanas antes de la cirugía, optimizar en la medida de lo posible el tratamiento antidiabético con insulina, control de las comorbilidades asociadas e información y motivación del paciente.

El tratamiento perioperatorio supone la estabilización del protocolo antes reseñado y algunas recomendaciones específicas para evitar el riesgo tromboembólico, control de la función pulmonar y revisión de posible cardiopatía isquémica.

En el control postoperatorio todos los pacientes deben reducir y/o suprimir el tratamiento farmacológico antidiabético dentro de los 15 días después de la intervención sobre la base de perfiles de glucemia, al igual que se debe llevar a cabo el control periódico de la presión arterial con reducción progresiva de la medicación selectiva. El paciente debe mantener una dieta baja en calorías regulada de forma progresiva, que tiende a mejorar el control glucémico, pero puede llevar al riesgo de hipoglucemia, facilitada por el ejercicio, aunque sea discreto, si no se reduce puntualmente la dosis de insulina.

Las complicaciones postoperatorias tempranas (más de 30 días) incluyen infección de la herida quirúrgica, fuga de la anastomosis e infección secundaria, perforación intestinal, absceso intrabdominal, lesión o ruptura del bazo, trombosis venosa profunda-embolia pulmonar, otras complicaciones pulmonares (atelectasia, neumonía), síndrome de distrés respiratorio-edema agudo de pulmón y posibles complicaciones gastrointestinales (hemorragia, úlcera, estenosis, obstrucción de la anastomosis, obstrucción del intestino delgado, disfagia, deshidratación). En centros experimentados, la mortalidad perioperatoria es del 0,1%.

Las complicaciones postoperatorias tardías (superior a 30 días) incluyen: estenosis u obstrucción de la anastomosis, úlcera gastrotintestinal (boca anastomótica), eventración, hernia interna, dilatación de la bolsa, disfgia, reflujo gastroesofágico, vómitos, diarrea y deficiencias nutricionales.

En ocasiones aparecen complicaciones psicológicas.

Las complicaciones nutricionales son secundarias a problemas técnicos, dietas excesivamente restrictivas, vómitos repetidos y malabsorción. Los déficits más frecuentes son: déficit de hierro, vitamina B₁₂, ácido fólico, vitamina D y otras vitaminas liposolubles e hipoalbuminemia, que es necesario reponer.

Bibliografía

1. Nathan DM, Bruse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al; American Diabetes Association, European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2009;52:17-30.
2. Gregg EW, Cheng YJ, Narayan KM, Thompson TJ, Williamson DF, et al. The relative contributions of different levels of overweight and obesity to the increased prevalence of diabetes in the United States: 1976-2004. *Rev Med*. 2007;45:348-52.
3. Taylor R. Type 2 etiology and reversibility of diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36:1047-55.
4. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, Chapman L, Schachter LM, Skinner S, et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: A randomized control trial. *JAMA*. 2008;299:316-23.
5. Buchwald H, Estok R, Fahrback K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. 2009;122:256.
6. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Leccesi L, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2012;366:1577-85.

7. Schauer PR, Saengaeata R, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012;366:1567-76.
8. Blackstone R, Bunt JC, Cortes MC, Sugerman HJ. Type 2 diabetes after gastric bypass: remission in five models using HbA_{1c}, fasting blood glucose and medication status. *Surg Obes Rel Dis*. 2012;8:548-55.
9. Rubino F, Kaplan LM, Schauer PR, Cummings DE; Diabetes Surgery Summit Delegates. The Diabetes Surgery Summit Consensus Conference: recommendations for the evaluation and use of gastrointestinal surgery to treat type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg*. 2010;251:399-405.
10. Dixon JB, Zimmet P, Alberti KG, Rubino F; International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. Bariatric surgery: an IDF statement for obese type diabetes. *Diabetes Med*. 2011;28:628-42.
11. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012;35:1364-79.
12. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in diabetes 2013. *Diabetes Care*. 2013;36:S11-66.
13. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. AACE comprehensive diabetes management algorithm 2013. *Endocr Pract*. 2013;19 Suppl 2:S39-48.
14. Schulman AP, del Genio F, Sinha N, Rubino F. Metabolic surgery for treatment of type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrine Pract*. 2009;15:624-31.
15. Ryan DH. BMI Guidelines for bariatric surgery in diabetes: how low can we go? *Diabetes Care*. 2012;35:1399-400.
16. Rubino F, Schauer PR, Kaplan LM, Cummings DE. Metabolic surgery to treat type 2 diabetes: clinical outcome and mechanism action. *Annu Rev Med*. 2010;61:393-411.
17. Fried M, Ribari G, Buchwald JN, Svacina S, Dolezalova K, Scopinaro N. Metabolic surgery to treatment of type 2 diabetes in patients with BMI < 35 kg/m²: an integrated review of early studies. *Obes Surg*. 2010;20:776-90.
18. Li Q, Chen L, Yang Z, Ye Z, Huang Y, He M, et al. Metabolic effect of bariatric surgery in type 2 diabetic patients with body mass index < 35 kg/m². *Diabetes Obes Metab*. 2012;14:262-70.

19. Reis CE, Alvarez-Leite J, Bressan J, Alfenas RC. Role of bariatric-metabolic surgery in the treatment of obese type 2 diabetes with body mass index < 35: a literature review. *Diabetes Technol Ther.* 2012;14:365-72.
20. Shimizu H, Timratana P, Schauer PR, Rogula T. Review of metabolic surgery for type 2 DM in patients with BMI < 35 kg/m². *J Obes.* 2012;1-9.
21. Cohen RV, Pingeiro JC, Schiavon CA, Salles JE, Wajchenberg BL, Cummings DE, et al. Effects of gastric bypass surgery in patients with type 2 diabetes and only mild obesity. *Diabetes Care.* 2012;38:1420-8.
22. Scopinaro N, Adami G, Papadia F, Camerini G, Carlini F, Briatore L, et al. Diversion on type 2 diabetes mellitus in patients with mild obesity (BMI 30-35 kg/m²) and simple overweight (BMI 25-30 kg/m²): a prospective controlled study. *Obes Surg.* 2011;21:880-8.
23. Stern SE, Williams K, Ferranini E, DeFronzo RA, Bogardus C, Stern MP. Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements. *Diabetes.* 2005;54:333-9.
24. Cohen R, Caravatto PP, Correa JL, Noujaim P, Petry TZ, Salles JE, et al. Glycemia control after stomach-sparing duodenal-jejunal bypass surgery in diabetic patient with low body mass index. *Surg Obes Relat Dis.* 2012;8:375-80.
25. Cutinho T, Goel K, Correa de Sa D, Kragelund C, Kanaya AM, Zeller M, et al. Central obesity and survival in subjects with coronary artery disease: a systematic review of the literature and collaborative analysis with individual subject data. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1877-86.
26. Pories WJ, Swanson MS, McDonlad KG, Long SB, Morris PG, Brown BM, et al. Who would have thought it)? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg.* 1995;222:339-50.
27. MacDonald Jr KG, Long SD, Swanson MS, Brown BM, Morris P, Dohm GL, et al. The gastric bypass operation reduces the progression and mortality of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Gastrointest Surg.* 1997;1:213-20.
28. Marceau P, Biron S, Bourque RA, Potvin M, Hould FS, Simard S. Biliopancreatic diversion with a new type of gastrectomy. *Obes Surg.* 1993;3:29-35.
29. Dixon JB, le Roux CW, Rubino F, Zimmet P. Bariatric surgery for type 2 diabetes. *Lancet.* 2012;379:2300-1.
30. Ionut V, Bergman R. Mechanisms Responsible for excess Weight Loss after Bariatric Surgery. *J Diabetes Sci Technol.* 2011;5:1263-82.

31. Bordones L, Guarante L. Calorie restriction, SIRT1 and metabolism: understanding longevity. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2005;6:298-305.
32. Pournaras DJ, Roux CW. The effect of bariatric surgery on gut hormones that alter appetite. *Diabetes Metab.* 2009;35:(6 Pt2)508-12.
33. Hayes MT, Foo J, Basic V, Tychinskaya Y, Stubbs RS. Is intestinal gluconeogenesis a key factor in the early changes in glucosa homeostasis following gastric bypass? *Obes Surg.* 2011;21:759-62.
34. Camastra S, Manco M, Mari A, Greco AV, Frascerra S, Mingrone G, et al. Beta-cell function in severy obese type 2 diabetic patients:long term effects of bariatric surgery. *Diabetes Care.* 2007;30:1002-4.
35. Shukla A, Rubino F. Secretion and Function of Gatrointestinal Hormones after Bariatric Surgery: Their Role in Type 2 Diabetes. *Can J Diabetes.* 2011;35:115-22.
36. Woelnerhanssen B, Peterli R, Steinert RE, Peters T, Borbély Y, Beglinger C. Effects of postbariatric surgery weight loss on adipokines and metabolic parameters comparison of laparoscopic Roux-en-y- gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy:a prospective randomized trial. *Surg Obes Relat Dis.* 2011;7:561-8.
37. Kreymann B, Williams G, Ghatei MA, Bloom SR. Glucagon-like peptide 1: a physiological incretin in man. *Lancet.* 1987;2:1300-4.
38. Chan JL, Mun EC, Stoyneva V, Mantzoros CS, Goldfine AB. Peptide YY levels are elevated alter gastric bypass surgery. *Obesity (Silver Spring).* 2006;14:194-8.
39. Laferre B, Swerdlow N, Bawa B, Arias S, Bose M, Oliván B, et al. Rise of oxyntomodulin in response to oral glucosa alter gastric surgery in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:4072-6.
40. Gimenez O, Caixas A. Ghrelina: de la secreción de hormona de crecimiento a la regulación el equilibrio energético. *Endocrinol Nutr.* 2004;51:464-72.
41. Cummings DE, Weighle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, et al. Plasma ghrelin levels alter diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med.* 2002;346:1623-30.
42. Ballantyne GH, Gumbs A, Modlin IM. Changes in insulin resistance following bariatric surgery and the adipoinular axis: role of the adipocytokines, leptin, adiponectin and resistin. *Obes Surg.* 2005;15:392-9.
43. Halperin F, Godfine AB. Metabolic surgery for type 2 diabetes: efficacy and risks. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2013;20:98-105.

44. Thaler JP, Cummings DE. Minireview: Hormonal and metabolic mechanism of diabetes remission alter gastrointestinal surgery. *Endocrinology*. 2009;150:2518-25.
45. Koshy AA, Bobe AM, Brady MJ. Potential mechanism by which bariatric surgery improves systemic metabolism. *Translational Res*. 2013;161:63-72.
46. Parks DJ, Blanchard SG, Bledsoe RK, Chandra G, Consler TG, Kliewer SA, et al. Bile acids:natural ligands for an orphan nuclear receptor. *Science*. 1999;284:1365-9.
47. Patti ME, Houten SM, Bianco AC, Bernier R, Larsen PR, Holst JJ, et al. Serum bile acids are higher in humans with prior gastric bypass potential contribution to improved glucosa and lipid metabolism. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17:1671-7.
48. Woodard GA, Peraza J, Bravo S, Toplosky L, Hernández-Boussard T, Morton JM. One year improvements in cardiovascular risk factors: a comparative trial of laparoscopic Roux-en-Y- gastric bypass vs adjustable gastric Bandung. *Obess Surg*. 2010;20:578-82.
49. Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al; Swedish Obese Subjects Study. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med*. 2007;357:741-52.
50. Buse JB, Caprio S, Cefalu VT, Ceriello A, Del Prato S, Inzucchi SE, et al. How do we define cure of diabetes? *Diabetes Care*. 2009;32:2133-5.
51. Dhatriya K. Management of adults with diabetes undergoing surgery and elective procedures improving standars. *Diabet Med*. 2011;420:33.
52. DiGiorgio M, Rosen KJ, Choi JJ, Milone L, Schroppe B, Olivero-Rivera L, et al. Re-emergence of diabetes after gastric bypass in patients with mid-to long-term follow-up. *Surg Obes Relat Dis*. 2010;6:249-53.
53. Chijunguwo SM, Wolfe LG, Dodson P, Meador JG, Baugh N, Clore JN, et al. Analysis of factor associated with durable remission of diabetes after Roux-en-y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis*. 2010;6:254-9.
54. Deitel M. Update: Why diabetes does not resolve in some patients with bariatric surgery. *Obesity Surg*. 2011;6:794-6.
55. Sjostrom L, Peltonen M, Jacobson P, Sjöström CD, Karason K, Wedel H, et al. Bariatric surgery and longterm cardiovascular events. *JAMA*. 2012;307:56-65.
56. Vest AR, Heneghan HM, Agarwal S, Schauer PR, Young JB. Bariatric surgery and cardiovascular outcomes: a systematic review. *Heart*. 2012;98:1763-77.

57. Iaconeli A. Effects of bilio-pancreatic diversion on diabetic complications: a 10-year follow-up. *Diabetes Care*. 2011;34:561-7.
58. García-Marirrodiga I. Evolution of lipid profiles after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2012;22:609-16.
59. Adams TD, Gress RR, Smith SC, Halverson RC, Simper SC, Rosamond WD, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med*. 2007;357:569-77.
60. Picot J, Jones J, Colquitt JL, Gospodarevskaya E, Loveman E, Baxter L, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bariatric surgery for obesity: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2009;13:1-190.

