

Actualización en diabetes

Moderador: José Manuel Comas Samper

Médico de Familia. Centro de Salud de La Puebla de Montalbán. Toledo.

Prevención, riesgo cardiovascular y avances en el tratamiento farmacológico

José Manuel Comas Samper

Médico de Familia. Centro de Salud de La Puebla de Montalbán. Toledo.

Existen unos conceptos básicos dentro de la diabetes mellitus, y en concreto de la tipo 2, que incrementan el interés de los diversos aspectos inherentes a esta enfermedad, con apartados que no se pueden obviar dentro de un Congreso de Atención Primaria, y tal como refleja el título de esta mesa trataremos desde la cuestión preventiva a la de mayor riesgo cardiovascular de estos pacientes y las novedades farmacológicas surgidas en el abordaje terapéutico de reciente aparición.

Es unánime el incremento de la prevalencia en todo el mundo, desde los países en vías de desarrollo a los desarrollados con mayores tasas de envejecimiento, unido al cambio de hábitos con obesidad y sedentarismo, de ahí la importancia en la prevención de la diabetes tipo 2 y de sus complicaciones, unido al elevado porcentaje de pacientes diabéticos no diagnosticados y la presencia de complicaciones al realizarlo, con posibilidades preventivas basadas en el seguimiento de ejercicio y dieta de forma habitual con mejores resultados, junto a las posibilidades preventivas de algunos fármacos con estudios que avalan los resultados (metformina, acarbosa, glitazonas). Asimismo, se ha demostrado la posibilidad de disminución de complicaciones a nivel micro- y macrovascular basada en un buen control glucémico tomando como parámetro esencial la hemoglobina glicosilada, asociada al control del resto de factores de riesgo cardiovascular, incluso con mayor efectividad, como demostró el estudio UKPDS.

Diabetes y riesgo cardiovascular son términos íntimamente relacionados; existen estudios de equivalencia entre ambos cuadros respecto a diabéticos y no diabéticos con antecedente de cardiopatía isquémica (Hafner), aunque otros estudios discrepan de equipararlos (Dra. Evans), predominando la idea de abordaje del diabético respecto a la prevención como un paciente de mayor

riesgo para sufrir un cuadro cardiovascular y por ello la necesidad e indicación de tratar todos los factores de riesgo presentes como medio de disminuir la presencia de complicaciones a nivel vascular.

En relación con el tratamiento farmacológico, sin obviar la importancia de las medidas higiénico-dietéticas, asistimos a importantes modificaciones en el algoritmo de tratamiento de acuerdo con lo dictado por la Asociación Americana de Diabetes en el 2007, con inicio desde el diagnóstico de terapia combinada basada en la dieta, el ejercicio y la metformina, y posteriormente con diversas opciones terapéuticas escalonadas basadas en sulfonilureas, glitazonas e insulinización precoz.

Junto a ello, están en marcha nuevos fármacos orales basados en mecanismos de acción diferentes como es el caso de los inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV), los análogos de *glucagon like-pepticum* (GLP-1) o por diferentes vías de administración y farmacocinética como en la insulina inhalada, todo ello orientado a un mejor abordaje con bases fisiopatológicas orientadas al control metabólico óptimo del paciente diabético necesario en la larga pervivencia que alcanzan muchos de ellos.

Como resumen y desde las posibilidades de tratamiento antidiabético actual con un abordaje global de todos los factores de riesgo cardiovascular, podemos aventurar el futuro del tratamiento de la diabetes sin olvidar la gran importancia de la terapia nutricional y el ejercicio con la posibilidad de ayuda farmacológica mediante la monoterapia oral, la terapia oral combinada, los análogos GLP-1 e inhibidores de DPP-IV y la insulina inhalada.

Prevención de la diabetes 2

Mateu Seguí Díaz

Médico de Familia. Centro de Salud Es Castel. Menorca.

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica cuya prevalencia va aumentando de manera exponencial en todo el mundo. Aumenta, no sólo a expensas de los países en vías de desarrollo (India, China...) si no dentro de nuestro propio país debido al incremento de la esperanza de vi-

da y a la actual epidemia de obesidad y sedentarismo. Con todo, el problema se encuentra no tanto en los enfermos diagnosticados, si no en aquel 50% de pacientes que desconocen que tienen esta enfermedad al ser ésta asintomática en sus primeras fases y otro porcentaje aún mayor que tienen alteraciones glucémicas que les hace susceptibles de convertirse en diabéticos en los próximos años.

Es conocido que cerca del 40% de los pacientes tiene alguna complicación micro o macrovascular en el momento del diagnóstico y a los 10 años del diagnóstico el 20% de los pacientes con DM ya ha sufrido algún efecto cardiovascular.

Y es que no sólo la prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y de sus complicaciones va aumentando, sino que existe una elevada prevalencia de diabetes “desconocida” en sentido estricto y sobre todo, lo que es más grave, diabetes “ignorada”, llegando a demorarse el diagnóstico de diabetes entre 5-12 años.

Conocer el diagnóstico en fases precoces (preclínicas) ayudaría a instaurar tratamientos con los que retrasar estas complicaciones. Fue por esto que surgió la necesidad de apurar los criterios diagnósticos con el fin de diagnosticar cuanto antes a los enfermos DM y así evitar las complicaciones. Así, los últimos criterios diagnósticos de la ADA (1997) asumidos por la OMS (1999) redujeron el umbral glucémico con el que se define la diabetes y permitieron identificar mejor aquellas alteraciones precursoras de DM2 (GBA, TAG), aumentando con ello la capacidad predictiva de las complicaciones en el momento del diagnóstico.

La detección precoz de la DM permitiría reducir la evolución de la retinopatía, al actuar sobre el control glucémico, y disminuir las complicaciones cardiovasculares al actuar sobre los factores de riesgo cardiovasculares (FRCV) más precozmente (tensión arterial [TA], colesterol, tabaco, sobrepeso, profilaxis con aspirina). Aun así, no se han encontrado evidencias suficientes para generalizar el cribado poblacional de la diabetes como método eficaz para prevenir las ulteriores complicaciones. La Asociación Americana de Diabetes (ADA) justifica el cribado sólo en personas mayores de 45 años con factores de riesgo, tales como: sobrepeso (IMC > 27), HTA, dislipemia, raza, antecedentes familiares, antecedentes gestacionales...

Sí parece recomendable, y diversos estudios lo avalan, la prevención primaria fomentando el ejercicio físico, la dieta equilibrada y el control del sobrepeso.

Y que aunque nos sorprenda, y así los distintos estudios –UKPDS– nos muestran que el control de la TA y de la hipercolesterolemia y la profilaxis con aspirina son más efectivas para disminuir las complicaciones macrovasculares que el control glucémico. De modo que, antes que el cribaje glucémico o el control estricto de este valor, es más interesante el cribado y control estricto de la TA y de la hiperlipemia en el enfermo DM o susceptible de serlo, en la prevención de la morbimortalidad por esta causa.

La importancia de la distribución de la grasa corporal, por su parte, como un importante factor pronóstico aso-

ciado a la resistencia a la insulina, está relacionado como un factor de riesgo en la cardiopatía isquémica por encima del valor de IMC que sería la llamada obesidad con normopeso. La circunferencia de la cintura es un elemento fundamental para definir el síndrome metabólico, (NCEP-ATP III), cuyos puntos de corte se establecieron a partir del trabajo de Lean, et al y que recientemente la Federación Internacional de Diabetes (FID) ha adaptado a las diferencias raciales.

A partir de aquí, las intervenciones con las que contamos para prevenir o retrasar las DM2 pueden dividirse en las que modifican los estilos de vida o aquéllas que utilizan algún medicamento para su intervención. Las no farmacológicas se basan en el ejercicio y el control de la dieta fundamentalmente.

El clásico estudio MRFIT sobre prevención cardiovascular, cuyos resultados principales se publicaron a principios de la década de los ochenta, nos ha ido demostrando en publicaciones posteriores que en sujetos no fumadores, una reducción de peso del 7% junto con la práctica de 150 minutos semanales de ejercicio consiguió reducciones de incidencia de diabetes de hasta el 18% en 6 años. Sin embargo, el primer estudio publicado en sentido estricto sobre este tema, es el de Malmo et al, aunque presenta la limitación de su intervención no aleatorizada, e incluye también a pacientes ya diabéticos. El estudio de Da Quing, por otra parte, quizá presente alguna dificultad para que sus resultados sean extrapolables a nuestro medio; por ejemplo, los autores comentan que su intervención educativa se vio favorecida por la escasez de alimentos disponibles –Régimen Chino–. Por ello, el estudio más sólido es, sin duda, el DPS, en el que se proponen como objetivos la reducción de peso, la reducción de las grasas saturadas y totales, el aumento de grasas insaturadas y fibra, y el incremento de ejercicio físico, con lo que se obtiene una reducción del 58% en el riesgo relativo de desarrollar diabetes respecto al grupo control.

Existen estudios de intervención farmacológica, solos –STOP-NIDDM –acarbose–, TRIPOD, y más actualmente el *Dream*, con rosiglitazona, o en comparación con medidas no farmacológicas como el *Diabetes Prevention Program*, que abren un futuro esperanzador en la prevención de la DM2.

Diabetes y riesgo cardiovascular

José Javier Mediavilla Bravo

Médico de Familia. Centro de Salud Pampliega.

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad que muestra un notable incremento en todo el mundo en relación

con el envejecimiento de la población, los cambios en los estilos de vida y el aumento de la incidencia de obesidad.

Diferentes estudios como el Framingham, han evidenciado un aumento de la incidencia de arteriosclerosis y enfermedad cardiovascular en las personas con diabetes. Los diabéticos presentan una incidencia de cardiopatía isquémica de 2 a 4 veces superior a la de los no diabéticos y aproximadamente entre el 75-80% de los fallecimientos relacionados con la diabetes mellitus tipo 2 son debidos a las complicaciones vasculares ateroscleróticas de la enfermedad.

La diabetes es un factor de riesgo cardiovascular independiente cuando se ajusta por otras variables como el tabaquismo, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y la hipertrofia ventricular izquierda. Si a esto sumamos la frecuente presencia añadida de otros factores de riesgo, se comprenderá muy bien el alto riesgo de presentar una enfermedad cardiovascular que presentan estos pacientes.

Con todos estos datos, y a raíz de estudios como el OASIS, y sobre todo del estudio de Hafner, que halló incidencias similares de enfermedad cardiovascular en pacientes diabéticos y en personas no diabéticas con antecedentes de infarto de miocardio, diversas sociedades como el *National Cholesterol Education Program*, la Asociación Americana de Diabetes, la *American Heart Association*, etc., consideran a las personas con diabetes como portadoras de un riesgo de cardiopatía isquémica equivalente a la de los no diabéticas que han tenido un episodio previo y recomiendan tratar a todos los diabéticos de la misma forma que a los pacientes con enfermedad cardiovascular.

Sin embargo, otros estudios, como el de la Dra. Evans, que se realizó en Escocia con pacientes procedentes de un registro poblacional validado, mostraron que el riesgo de mortalidad cardiovascular o de sufrir un infarto de miocardio fue el triple en los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio que en los diabéticos, que tuvieron una incidencia un 64% menor. Datos similares se desprenden del estudio PHS, en el que el riesgo de muerte coronaria fue el doble en los portadores de coronariopatía que en los diabéticos, y del estudio ARIC, en el que se sigue durante una media de 9 años a una cohorte de más de quince mil sujetos y en las que el riesgo de muerte cardiovascular y de muerte coronaria más infarto de miocardio fue casi el doble en los pacientes con infarto de miocardio previo que en el de los diabéticos sin infarto agudo de miocardio.

Otro de los aspectos a tener en cuenta respecto al riesgo cardiovascular de los diabéticos es la diferencia en cuanto al sexo. Estudios como el de Natarayan que compara el riesgo de muerte por cardiopatía isquémica entre población diabética y población con antecedentes de enfermedad coronaria, en una cohorte del *Framingham Heart Study* y *Framingham Offspring Study* con un seguimiento de 20 años encontró, haciendo referencia exclusivamente al grupo de diabéticos, que los varones tenían un riesgo relativo de muerte por cardiopatía is-

quémica de 2,1 (1,3-3,3) y las mujeres de 3,8 (2,2-6,6). En otro estudio reciente, se demuestra que el riesgo de presentar mortalidad por enfermedad coronaria es especialmente mayor en las mujeres con diabetes y sin evidencia de enfermedad coronaria, que en aquéllas no diabéticas y con enfermedad coronaria. Estos datos nos llevan a afirmar que, aunque el riesgo cardiovascular absoluto es, por supuesto, superior en los varones tanto diabéticos como normoglucémicos, el riesgo relativo es superior en las mujeres diabéticas respecto a las normoglucémicas, lo que deberíamos tener en cuenta en nuestro abordaje clínico.

La existencia de argumentos a favor y en contra de considerar la diabetes como un equivalente de riesgo de cardiopatía isquémica nos pone a todos los profesionales ante el dilema de clasificar a nuestros pacientes como tributarios de prevención primaria o secundaria. El autor de este trabajo considera que todos los diabéticos no son iguales, no es lo mismo un diabético recién diagnosticado y que no presenta ningún otro factor de riesgo, que una persona con diabetes de larga evolución y varios factores de riesgo acompañantes. Una correcta valoración de cada paciente y el uso de tablas de riesgo específicas para diabéticos como las obtenidas a raíz del estudio UKPDS, *UKPDS risk engine* (disponible en <http://www.dtu.ox.ac.uk/riskengine>), que tienen en cuenta diversos aspectos como sexo, presencia de tabaquismo, duración de la diabetes, nivel de HbA_{1c}, niveles de presión arterial y de lípidos, etc., y cuyo empleo para el cálculo de riesgo en diabéticos recomienda la Federación Internacional de Diabetes, nos deberían servir para guiar nuestra actuación en el tratamiento de estos pacientes, sin olvidar nunca dos premisas: los diabéticos presentan un mayor riesgo de padecer un evento cardiovascular que la población no diabética y el tratamiento conjunto e intensivo de todos y cada uno de los factores de riesgo presentes (hiperglucemia, hipertensión, dislipemia, obesidad, tabaquismo) han demostrado lograr disminución de las complicaciones tanto macro como microvasculares incluso superiores a un 50%.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Evans JM, Wang J, Morris Ad. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ*. 2002; 324:939-42.
- Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with Type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348:383-93.
- Haffner S, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339:229-34.
- Juutilainen A, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Type 2 diabetes as a "Coronary heart disease equivalent". *Diabetes Care*. 2005; 28:2901-7.
- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: The Framingham study. *JAMA*. 1979;241:2035-58.
- Lee CH, Folsom AR, Pankow JS, Brancati FL. Cardiovascular events in diabetic and nondiabetic adults with or without history of myocardial infarction. *Circulation*. 2004;109:855-60.

- Lotufo PA, Gaziano JM, Chae CU, Ajan UA, Moreno-John G, Buring JE, et al. Diabetes and all-cause and coronary heart disease mortality among US male physicians. *Arch Intern Med.* 2001;161:242-7.
- Malmberg K, Yusuf S, Phil D, Gerstein H, Brown J, Zhao F, et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-q-wave myocardial infarction: Results of the OASIS registry. *Circulation.* 2000;102:1014-9.
- Natarajan S, Liao Y, Cao G, Lipsitz S, McGee D. Sex differences in risk for coronary heart disease mortality associated with diabetes and established coronary heart disease. *Arch Intern Med.* 2003;163:1735-40.
- Stevens RJ, Kothari V, Adler AL, Stratton IM. United Kingdom Prospective diabetes study (UKPDS) group: The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in type 2 diabetes (UKPDS 56) *Clin Sci (Lond).* 2001;101:671-9.

Nuevos fármacos en el tratamiento de la diabetes

Adela Rovira Loscos

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Jefe Asociado. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

El abordaje terapéutico de la diabetes tipo 2 está cambiando en los últimos años. Los estudios epidemiológicos nos hablan de un aumento creciente de la prevalencia de esta enfermedad en todas las sociedades. Las complicaciones microvasculares y macrovasculares de la diabetes, íntimamente relacionadas con el control glucémico y con el de otros factores de riesgo vascular, constituyen un problema de gran magnitud. Recientemente se ha llegado a un consenso en el tratamiento del tipo más frecuente de los estados hiperglucémicos como es la diabetes tipo 2. En dicho consenso, el tratamiento dirigido a corregir la hiperglucemia sigue un esquema basado en que la hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) sea mayor o sea menor de 7%. El gran cambio se basa en el inicio de tratamiento con medidas dietéticas y de ejercicio físico junto con metformina y el paso a terapia farmacológica combinada si no se alcanzan los objetivos de HbA_{1c} en plazos breves de unos tres meses.

La elección del fármaco a combinar con metformina depende del grado de hiperglucemia, recomendándose el uso de una sulfonilurea o una glitazona si la hiperglucemia no es excesiva y el uso de insulina basal cuando la hiperglucemia es mayor. De esta forma, la insulina entra en el tratamiento de la diabetes tipo 2 de una manera más precoz que hasta la fecha, mientras que las sulfonilureas pasan a un segundo plano, relegando el papel como fármaco de elección en sujetos no obesos diabéticos que hasta ahora tenían. Las glitazonas se consideran como tratamiento asociado a otro fármaco oral y por el momento no están indicadas para su asociación con insulina.

Este enfoque terapéutico de la diabetes que introduce rápidamente las combinaciones de fármacos y la insulina constituye en sí mismo una gran novedad. Dejamos atrás la escala lenta y sucesiva de tratamientos y pasamos a un manejo enérgico de la hiperglucemia desde su inicio. Pero las novedades en el tratamiento de la diabetes tipo 2 continúan. En breve dispondremos de nuevos fármacos con características específicas, si bien su indicación precisa tendremos que ir definiéndola. Entre los fármacos orales están los inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV), entre los inyectables están los análogos de GLP-1 y entre las insulinas se encuentran las inhaladas.

El GLP-1 es una hormona que procede del gen del proglucagón, es sintetizada por las células L del intestino delgado y es segregada en respuesta a la ingesta de alimentos y potencia la secreción de insulina tras la ingesta de glucosa. Además de ser una hormona insulinosecretogoga que restaura las dos fases de secreción de insulina en respuesta a la glucosa, el GLP-1 inhibe la secreción de glucagón, enlentece el vaciamiento gástrico y reduce la ingesta de alimentos. En modelos animales, el GLP-1 estimula la proliferación y la diferenciación de las células beta y previene la diabetes. Los sujetos con diabetes tipo 2 tienen niveles de GLP-1 disminuidos.

La vida media del GLP-1 es muy corta, 1 o 2 minutos, debido a su degradación por la enzima DPP-IV. Se han desarrollado moléculas análogas al GLP-1 que son resistentes a su degradación por DPP-IV, alargando los efectos biológicos. Los análogos de GLP-1 son fármacos que deben administrarse por inyección subcutánea. Entre ellos tenemos la Exanetida, péptido sintético homólogo a la exendina-4, que es un péptido natural derivado de la saliva del lagarto Gila monster, que presenta un 53% de idéntica secuencia de aminoácidos que el GLP-1. Está aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de los pacientes con diabetes tipo 2 en combinación con terapia oral. La administración de exanetida estimula de forma potente la secreción de insulina de manera dependiente de la glucosa, cesando este efecto cuando la glucemia disminuye a valores próximos a 70 mg/dl. Inhibe la secreción de glucagón, retrasa el vaciamiento gástrico y disminuye el apetito, produciendo pérdida de peso. Los ensayos clínicos de fase III han demostrado que la asociación de exanetide y metformina o exanetide y sulfonilureas produce un descenso de la HbA_{1c} de 1%, comparado con el uso de placebo, a la dosis de 10 μ g dos veces al día, con un menor efecto a la dosis de 5 μ g dos veces al día. Este efecto dosis dependiente de descenso de la HbA_{1c} también se observa en los ensayos que comparan la adición de exanetide a terapia combinada de sulfonilureas y metformina o glitazonas frente a la adición de placebo. Los efectos secundarios del exanetide son las náuseas, que suelen disminuir con el tiempo y titulando las dosis. Las hipoglucemias se pueden producir al combinar el exanetide con sulfonilureas. Las dosis son 5 o 10 μ g por vía subcutánea cada 12 horas inmediatamente antes o durante una hora después

del desayuno y de la cena. Se debe tener precaución en los pacientes con gastroparesia.

Se están investigando otros análogos del GLP-1 con farmacocinética más conveniente para su dosificación. El exanetide-LAR, con formulación de liberación retardada, se administra una vez a la semana por vía subcutánea y se encuentra en fases avanzadas de ensayos clínicos. El liraglutide es un análogo de GLP-1 modificado para unirse de forma no covalente con la albúmina a través de una cadena lipídica incorporada al GLP-1, lo cual disminuye su degradación y permite ser administrada una vez al día. La administración de liraglutide en monoterapia a pacientes con diabetes tipo 2 consigue la misma reducción de la HbA_{1c} que dosis máximas de glimepiride en monoterapia y que 2 g de metformina en monoterapia. Comparado con glimepiride produce una disminución significativa de peso.

Los inhibidores de la DPP-IV se denominan genéricamente gliptinas, son la sitagliptina y la vildagliptina. La sitagliptina está aprobada por la FDA y comercializada en varios países. La DPP-IV es una enzima ubicua que desactiva varios péptidos que incluyen el GIP y el GLP-1. A diferencia de los análogos de GLP-1, las gliptinas pueden administrarse por vía oral y no producen efectos secundarios a nivel gastrointestinal y el efecto sobre el peso es neutro.

La administración de gliptinas produce un aumento discreto de los niveles plasmáticos de GLP-1 endógeno, un aumento también discreto de los niveles circulantes de insulina, dependiente de la glucemia, y una disminución de los niveles plasmáticos de glucagón. Estos fármacos se administran en una o dos tomas orales al día,

no producen hipoglucemia y tienen un buen perfil de tolerancia. En los distintos ensayos clínicos publicados se observa un descenso de la HbA_{1c} entre 0,4 y 1,5%, según se utilicen en monoterapia o según la combinación terapéutica.

En relación con las insulinas inhaladas, está siendo un área de gran interés y ya se ha aprobado una de ellas, exúbera, por las agencias del medicamento Americana y Europea para uso en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 adultos y fuera del embarazo. Estas insulinas se inhalan a través de la boca, se distribuyen por los pulmones y pasan a la circulación a través de los alveolos. Del total inhalado, el 10% alcanza la circulación. Su comienzo de acción es rápido, unos 10 minutos, similar a los análogos de insulina de administración subcutánea lispro y aspart y su duración se encuentra entre éstos y la de la insulina humana regular. Esta farmacocinética es favorable para su uso antes de las ingestas. La insulina inhalada no debe ser usada en fumadores, ya que la absorción puede ser variable, ni se recomienda a pacientes con enfermedad pulmonar crónica. En los ensayos publicados se describe un efecto similar sobre el control glucémico y en la frecuencia de hipoglucemias que con las insulinas subcutáneas. La insulina inhalada produce un aumento en la tasa de anticuerpos anti-insulina circulantes, con significación clínica en estudio. En algunos pacientes tratados con insulina inhalada se ha visto una disminución de la función pulmonar que se normaliza al suspender este tratamiento. Es fundamental hacer un estudio de pruebas respiratorias antes y durante el seguimiento de los pacientes que se tratan con insulina inhalada.