

Noticias de la Segunda Reunion del European Diabetes Technology and Transplantation Meeting - EuDTT

Vol.4 No.2 2008

Santiago Duran Garcia
Catedrático de Endocrinología. Universidad de Sevilla. Hospital Universitario de Valme, Espana

INFUSYSTEMS LATINA
 2492 Walnut Avenue, Suite 130
 Tustin, Ca. 92780, USA
 Email: infulatina@yahoo.com

COMITE DE REDACCION
Director de Edicion: J-L. Selam (USA)

Colaboradores:
 S. Duran Garcia (Sevilla)
 D. Selam (USA)
 A. Smith Palumbo (USA)

Miembros del Comite:
 D. Acosta (Sevilla)
 J. Ampudia (Valencia)
 J. Calle (Madrid)
 I. Conget (Barcelona)
 D. Figuerola (Barcelona)
 I. Levy (Barcelona)
 D. Mauricio (Barcelona)
 C. Ochoa (Los Angeles, USA)
 S. Ruiz de Adana (Malaga)
 M. Torres (Barcelona)
 P. Vaquero (Madrid)
 O. Vidal (A coruna)

EDITOR
Publicscripts
 2492 Walnut Avenue, Suite 130
 Tustin, Ca., 92780, USA
 Tel: (949) 910 0991
 Fax: (949) 429 2160
www.publicscripts.com

PATROCINADOR
 Medtronic Minimed

Los días 27 a 29 de Enero del 2008 ha tenido lugar la Segunda Reunión Europea sobre Tecnología aplicada al Tratamiento de la Diabetes y sobre Trasplante de Islotes y de Páncreas (EuDTT). Hace 2 años en la Reunión celebrada en PISA se cumplió el 25 aniversario de la creación del AIDPIT (Artificial Insulin Delivery, Páncreas and Islet Transplantation - <http://www.aidpit.org>), grupo de estudio de la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD), y en dicha Reunión se decidió que la siguiente mantuviese el orden cronológico de reuniones del citado grupo, pero además que fuese la Primera Reunión Europea sobre Tecnología aplicada al Tratamiento de la Diabetes y sobre Trasplante de Islotes y de Páncreas (European Diabetes Technology and Transplantation Meeting - EuDTT). De este modo, en 2007 se celebró en Montpellier la 26 Reunión del AIDPIT y la Primera EuDTT. Las Reuniones del AIDPIT desde su creación se han celebrado en INSBRUCK-IGLS, en el corazón de los Alpes Austríacos, con excepción de una celebrada en Ámsterdam hace ya bastantes años (1984), y las ya citadas de Pisa (2006) y Montpellier (2007). En esta última se decidió por votación de los asistentes volver de nuevo a IGLS y hemos estrenado en 2008 un nuevo Centro de Congresos, totalmente renovado en los últimos dos años.

En la página web puede consultarse el Programa del 2008, así como los resúmenes de los trabajos enviados a esta Reunión. Se han seleccionado 20 para su presentación oral y 85 en forma de poster. El día 27 de Enero tuvo lugar la conferencia en memoria del Prof. Ernst-Friederich Pfeiffer fundador de este grupo y precursor desde la Universidad de Ulm de diversos desarrollos tecnológicos aplicados al tratamiento de la Diabetes, entre los cuales por citar alguno los BIOSTATOR Controller y GCIIS. Este año la conferencia ha estado a cargo del Dr. M. Prentki, de Montreal sobre "Beta-cell failure and methods to reverse it".

La jornada del 28 de Enero ha desarrollado un "Diabetes technology fórum: The future of insulin pump therapy". La primera presentación desarrollada por la Dra. Hanaire, de Toulouse sobre "Which insulin pump improvements are needed?" ha profundizado sobre las limitaciones de las bombas actuales y de sus aplicaciones en pacientes diabéticos tipo 1.

En sus consideraciones destaca la necesidad de nuevas insulinas que permitan corregir mediante bolos los incrementos postprandiales de glucosa todavía excesivamente elevados con las insulinas que disponemos, a pesar de anticipar el bolo respecto a la toma de alimento, incluso en 15-30 minutos. La insulina glulisina de reciente introducción no parece comportarse de forma muy diferente a como lo hacen la insulina lispro o la insulina aspartica. Destaca el buen control interprandial y nocturno que se consigue con las actuales bombas y se atreve a plantear un tratamiento híbrido combinando el uso de la

AVISO

Quisiera usted contactarse con miles endocrinologos quienes tratan pacientes con diabetes en Europa, America Central y del Sur?

Contact David at:
 (1) 949 910 0991

bomba con inyecciones subcutáneas de insulina preprandiales. También podría plantearse el uso de insulina inhalada preprandial como alternativa a las inyecciones subcutáneas (esto lo añado yo, no ella). En relación con los sistemas de monitorización continua de glucosa (CGM) para funcionar de forma acoplada con las bombas, establece como criterio de selección de los pacientes, su disponibilidad para realizar múltiples controles diarios de glucosa (SBGM). En la discusión de esta presentación el Dr. Reach plantea como vencer la que el llama "resistencia psicológica" de algunos médicos en lo relativo al uso de BICI. Su intervención queda sin respuesta de momento.

Las siguientes intervenciones en este foro sobre Tecnología, han sido desarrolladas por el Dr. R.W. Campbell de Insulet Corporation (www.insulet.com) para presentar un nuevo prototipo de bomba de insulina compacta, que se adhiere a la piel y funciona sin tubos de plástico, conexiones, o demás artilugios a los que estamos acostumbrados. El sistema se denomina OMNIPOD, se rellena de insulina cada 3 días (admite hasta 200 UI de insulina) y ha sido premiado como diseño tecnológico en el 2007 en USA. La bomba se controla mediante radiofrecuencia a través de un Personal Diabetes Manager- PDM - diseñado al efecto. La inserción y la purga del catéter se realiza de forma automática, y no visible, quedando instalado en un ángulo de 45° respecto a la piel y a 6.5 mm de profundidad. Ha sido ya utilizado por 3200 pacientes, el 96 % lo recomendarían como forma de tratamiento a otro paciente y el 93 % considera que simplifica y mejora su calidad de vida como diabéticos. El conjunto cuesta 800 \$ y el tratamiento diario sale por 10 \$. No está nada mal para una compañía fundada en el 2000 y que en el 2007 ha puesto este modelo en el mercado. La presentación termina con una diapositiva de un diabético que lleva el Omnipod pegado en el brazo bajo el agua, buceando.

A continuación interviene el representante de Medtronic, Dr. A. Marcus que presenta los desarrollos del sensor (Guardian), bomba tipo Paradigm-RT y los Algoritmos desarrollados para desarrollar un sistema cerrado de infusión de insulina. La penetración de su bomba es variable, entre un 2 % de pacientes en

UK y en Italia, hasta un 25 % de pacientes en Israel y USA. 30.000 pacientes utilizan diariamente el sensor en el mundo, con datos del 2007.

El Dr. D. Brandt de la compañía Sensile Medical presenta su Mini-bomba, 50% más pequeña que las que conocemos en el mercado, también con un diseño compacto, (tal vez disponible en 2009) y la denominada Patch Pump un modelo muy parecido al Omnipod (tal vez disponible para 2010). El objetivo conseguir una mayor flexibilidad en el tratamiento de los pacientes con DM tipo 1. "La diabetes en la playa no es igual que la diabetes en la oficina" afirma Brandt, tal vez inspirado en el buceador con Omnipod que hemos visto antes. En uno de los resúmenes (S 06) esta compañía muestra el desarrollo inicial de un sensor que mide glucosa intersticial mediante viscosimetría. Lo denominan Glucopront y está en una fase inicial de desarrollo. Para consultas derek.brandt@sensile-medical.com

Por último la Dra. I. Amann-Zalam, de Roche, centra su exposición en el valor que supone para el médico y para el paciente el manejo de la información que se genera mediante el auto-análisis de glucemia, capaz de facilitar la toma de decisiones que mejoren el tratamiento del paciente en un doble sentido: mejores valores de HbA1c y menor frecuencia de hipoglucemias. Reducir la variabilidad de la glucemia es otro objetivo adicional. Todo ello a través del Accu-Check Pocket Compact 3.0, con resultados clínicos avalados por una reciente publicación del grupo de Montpellier en Diabète et Metabolisme (Renard, 2007).

En el citado foro no se presentan representantes de Lifescan/Animas, ni de Smiths Medical cuya participación estaba prevista en el Programa.

La segunda parte de la mañana del 28 de Enero está dedicada al tema "Reimbursement issues in diabetes technology and trasplantation". Interviene en primer lugar el Dr. A.J. Kowalski (akowalski@jdrf.org), director de la JDRF para comentar la situación en USA en relación con el reembolso de bombas y sensores. Presenta el ensayo (www.jdrf.org/artificialpancreas) diseñado para ser llevado a cabo en 10 cen-

tros (9 en USA y 1 en UK) que demuestre la eficacia del uso de sensores en diabéticos tipo 1, de 8 años de edad en adelante y con valores de HbA1c > 7 % y < 7%. Un estudio a 6 y 12 meses cuya principal misión sería conseguir el reembolso por parte de las autoridades sanitarias, siempre que "la eficacia apoye la evidencia" en palabras de Kowalski. De momento y hasta que se desarrollen estos estudios, nada de nada en lo relativo a reembolso a los pacientes diabéticos de este tipo de sistemas (sensores aislados o sensores + bomba). A continuación interviene el Dr. Heinemann "[Reimbursement issues in Europe](#)" que trabaja en el Instituto PROFIL en Neuss (Alemania) "centro independiente" cuya función es valorar la relación coste-eficacia de nuevos fármacos y nuevas tecnologías en distintas patologías de alta prevalencia. Asume que el mercado alemán marca la pauta para otros países europeos (centro-europeos sobretodo). Afirma que en este tema la situación es bastante caótica y que son necesarios ensayos clínicos prospectivos bien diseñados y realizados para establecer si verdaderamente hay diferencias clínicamente relevantes entre aquellos diabéticos que utilizan sensores y bombas sobre los que utilizan tratamiento con múltiples dosis de insulina. Critica duramente el "Guard Control Study" (Deiss, Diabetes Care, 29,2730, 2006) por su escasa duración - 3 meses - heterogeneidad de pacientes incluidos, hemoglobinas glicosiladas muy altas, y la no diferencia en la frecuencia de hipoglucemias entre los pacientes que utilizan sensor y los que no lo usan. Igualmente demolidores son sus cálculos con el Navigator: viene a decir lo siguiente: coste diario 13 euros x 365 días: 4745 euros. En Europa 23 millones de diabéticos (tipo 1 + 2): si el 0.1% utilizase diariamente el Navigator (23.000 pacientes x 5000 euros=115.000.000 euros/año) ¿compensaría este gasto la mejoría en el control glucémico? Habrá que diseñar estos estudios y propone que el EuDTT diseñe un protocolo de ensayo a desarrollar en todos los países europeos implicados de forma coordinada. Mientras tanto su opinión es que nada de nada, en lo relativo a reembolsos. A continuación interviene el Prof. P. Home para desarrollar su conferencia sobre "[NICE and reimbursement of diabetes technologies](#)". Nos explica en su condición de Vice-Director del área de Diabetes los distin-

tos informes elaborados sobre tiazolidinonas, insulina glargina, bombas en 2004 y de nuevo retomado el tema en 2008 e insulina inhalada (2006). Sobre nuevas tecnologías (sensores, bomba + sensor) no han elaborado todavía ningún informe. Pone un ejemplo que voy a intentar reproducir: en los sistemas sanitarios con un presupuesto limitado, cuando un médico introduce un nuevo tratamiento para un paciente con un coste 1, ello repercute en que otro médico no pueda aplicar en otros pacientes tratamientos con coste 2. Si el coste 1 es muy superior al coste 2, al cabo del tiempo ello dará lugar a un empeoramiento de la asistencia sanitaria en dicho sistema. Las conclusiones con este planteamiento son bastante evidentes. A buen entendedor... Por último el Dr. Pattou desarrolla el tema "[Reimbursement of islet transplantation](#)" para establecer la gran diferencia de costes en función del país donde se realice el trasplante. En Francia el coste está en torno a 60.000 euros/paciente y en USA en torno a 120.000 \$. En relación con la eficacia de este tratamiento valora la morbilidad y mortalidad del procedimiento basándose en los registros establecidos (www.CITRegistry.org). En cuanto a la relación coste-beneficio no puede pronunciarse todavía y nos emplaza a resultados que tal vez puedan conocerse en 2010. La última conferencia sobre "[Access to and reimbursement of organ transplantation in patients from developing countries](#)" no pudo desarrollarse. Pero tal vez fuese mejor porque la impresión que ya teníamos de los países desarrollados ya era suficientemente fuerte.

La sesión de la tarde del 28 lleva como tópico "Current topics in diabetes technology". La primera conferencia desarrollada por el Dr. C. de Block lleva un título comprometido "[What is the current evidence for continuous \(glucose\) monitoring](#)" (CGM). Los posibles beneficios deberían repercutir esencialmente en cuatro áreas: mejoría del control glucémico (HbA1c), disminución de la frecuencia e intensidad de las hipoglucemias, disminución de la variabilidad diaria de la glucemia (especialmente si se utilizan los sensores en abierto) y mejoría en el nivel de motivación de los pacientes y del equipo médico tratante. Se revisan los estudios publicados, la mayoría de carácter retrospectivo,

prácticamente ninguno randomizado, y la conclusión de la mayoría (entre ellos el de nuestra compañera A. Chico, 2003) es que no observan beneficios cuantificables clínicamente significativos. En algunos estudios (los realizados con Glucowach G2 Biographer) la respuesta a los cuestionarios de calidad de vida es totalmente negativa por parte de los pacientes, debido a la cantidad de fallos del sistema. En otros, por el contrario, (Navigator) la percepción de los pacientes era favorable. Se analizan situaciones concretas como el embarazo en diabéticas tipo 1, tipo 2 y gestacionales, con resultados controvertidos, tampoco concluyentes. El ponente tiene especial experiencia en utilizar CGM en pacientes ingresados en Cuidados Intensivos (Diabetes Care, 2006) donde son también necesarios ensayos clínicos randomizados en función de la patología que presenten los pacientes críticos. Cabe preguntarse si los posibles beneficios reportados por algunos autores tendrían carácter permanente o serían transitorios. Tampoco para este tema hay respuesta pues todos los estudios publicados adolecen de brevedad extrema de diseño y seguimiento. En cuanto a la selección de los pacientes que deberían ser incluidos en estos estudios se hace referencia a que sean personas motivadas, especialmente aficionadas al manejo de dispositivos tecnológicamente avanzados, (lo cual ya limita muy los pacientes que puedan ser incluidos), y dispuestos a realizarse autoanálisis de glucemia tantas veces como sea necesario (es decir que no vean el sensor como un sistema para no tener que autoanalizarse en sangre capilar). Complicado el tema, ¿verdad?.

La siguiente conferencia fue impartida por C. Cobelli sobre "[Mathematical models of the artificial pancreas: from control design to generation of virtual patients and testing of closed-loop prototypes](#)". Se trata de un tema difícil de resumir para alguien que no es especialista en bio-ingeniería de alto nivel, pero de gran importancia para que la FDA pueda dar vía libre al proyecto de desarrollo del Páncreas Artificial auspiciado por la JDRE.

La última conferencia más orientada hacia problemas clínicos fue desarrollada por el Dr. M. Ellmerer sobre "[Tight glucose control in the Hospital](#)" Expone

los estudios randomizados realizados en pacientes críticos tanto quirúrgicos como médicos (Van der Berghe, New England 2 publicaciones) así como el protocolo establecido por este autor y publicado en el International Journal of Obesity volumen 26, suplemento 3, en 2002. Se comenta un reciente trabajo (NEJM, 358, 125, 2008) en pacientes sépticos, estudio randomizado que debió ser finalizado precozmente por la alta frecuencia de hipoglucemias severas aplicando el citado protocolo. Los pacientes sépticos (paradójicamente) tienen menores requerimientos diarios de insulina (32 vs 59 UI/día) y la frecuencia de hipoglucemias severas alcanza un 12 con tratamiento intensivo vs un 2.1 % con el tratamiento convencional (sin aplicar el protocolo VdB). Se concluye con la necesidad de realizar nuevos estudios randomizados en pacientes hospitalizados que demuestren, en función del tipo de patología que presentan, si es beneficioso o no apurar el control, con las dificultades de coordinación que son manifiestas en la mayoría de los grandes Hospitales.

En la sesión de la tarde se presentan 6 comunicaciones orales, 5 de ellas relacionadas con los sistemas de CGM y 1 relativa a la insulina VIAJECTTM analizando aspectos relativos a su farmacocinética y farmacodinámica comparándola con la insulina lispro. Os aconsejo su consulta a través de la web del grupo (www.aidpit.org).

En la mañana del 29 de Enero se desarrollan 2 sesiones simultáneas: la primera dedicada al [Trasplante de páncreas - aspectos clínicos](#), con 2 presentaciones ([Clinical trial: pancreas transplantation alone vs. Intensified insulin therapy and Donor criteria for pancreas transplantation](#)) seguidas por 4 comunicaciones relacionadas con ambos temas - en la última de las cuales el Dr. L. Fernández-Cruz aparece como coautor de la misma; después la sesión continúa con el [Trasplante de Islotes - aspectos clínicos](#), con 3 presentaciones ([Islet engraftment, Islet revascularization in the liver and in alternative transplant sites y Islet macrosorting](#)), la última desarrollada por L. Fernández, un doctor venezolano que trabaja en Madison desde hace 20 años, encantador y dispuesto a establecer colaboración con los grupos españoles interesados. A continuación 4 comunica-

ciones orales relacionadas con el trasplante de islotes.

La segunda sesión lleva por título "Projects and issues in artificial páncreas research in the US and the EU" co-organizada por el International Study Group for Innovative Insulin Delivery (ISGIID) y por la Juvenile Diabetes Research Foundation International (JDRFI). Es la primera vez que se organiza una sesión simultánea, sobre un tema que en parte había sido tratado el día anterior, pero ello demuestra el interés de los asistentes en este tema (que llenaron la sala donde se celebró este Symposium). La primera conferencia a cargo del Dr. E. Renard esta referida a "Insulin delivery route for the artificial páncreas: SC, IP, IV; pros and cons" analiza la experiencia de su grupo de trabajo en Montpellier sobre páncreas artificial con bomba implantable y ruta intravenosa, comparándolo con resultados del EVADIAC utilizando vía subcutánea y los trabajos realizados con portal DISETRONIC para infusión vía intraperitoneal. Revisa las indicaciones de cada ruta de administración de insulina, sus ventajas e inconvenientes; si bien los resultados están a favor de la vía intraperitoneal las dificultades técnicas que comporta su empleo limitan todavía su difusión. La segunda conferencia "Glucose sensing issues for the artificial páncreas" está a cargo de 2 ponentes: el Dr. DeVries y el Dr. Kovatchev. El primero expone los estudios prospectivos, randomizados, realizados con CGM: el ya comentado con Guardian y los realizados comparando CSII vs Paradigm-RT (STAR-1, ADA, 2007, 6 meses de comparación) sin diferencias significativas en el control glucémico alcanzado y con mayor incidencia de hipoglucemia severa en el grupo que utilizaba Paradigm-RT. Analiza los estudios que valoran la precisión de los CGM: en rango hipoglucémico (< 3.9 mmol/l) mayor exactitud del GlucoDay, seguido por Navigator y a continuación Guardian. Analiza los métodos de valoración mediante estudios de Clamp euglicémico o mediante comida de prueba (meal test evaluation). Se inclina a favor de la comida de prueba como método más real de valoración de la exactitud y precisión de los CGM. En la valoración de los sistemas cerrados y para disminuir el decalage temporal que se produce entre la medición de glucosa intersticial y el efecto de la infusión de

insulina subcutánea (de la medida de la glucemia al efecto insulínico pueden transcurrir hasta 105 minutos) propugna utilizar insulinas de acción más rápida que los actuales análogos. El trabajo presentado en esta Reunión por Steiner con Lispro y Viaject (OP 5), permite reducir el decalage de 105 a 50 minutos, lo que supone una mejora notable. El Dr. Kovatchev muestra los resultados de su grupo utilizando Navigator (20 días sin información al paciente y 20 días en abierto, con información al paciente). La mejoría del control glucémico es evidente durante el periodo de utilización en abierto. Los problemas de los CGM se derivan de dos limitaciones reales: el decalage temporal de la medida de glucemia (time lag) y los errores de calibración. Se presentan los resultados obtenidos en la Universidad de Virginia comparando Guardian, Navigator y DexCom y los realizados en el Instituto PROFIL con Guardian, Navigator y GlucoDay. En condiciones de euglicemia y de hipoglucemia los mejores resultados resultan ser GlucoDay y Navigator, en este orden. En situaciones de hiperglucemia todos ellos funcionan de forma correcta. Resalta la importancia de la pérdida temporal (transitoria) de sensibilidad de los sensores, aspecto este difícil de corregir. Así pues con los actuales sensores los problemas son tres: Calibración, decalage temporal entre glucemia en sangre y glucemia intersticial y la pérdida temporal o transitoria de sensibilidad en la medida de la glucemia intersticial.

Los siguientes ponentes desarrollan el tema "Model predictive control algorithms". Los doctores Patek y Magni explican los desarrollos de nuevos algoritmos de control para corregir los problemas planteados por los sensores, expuestos en la ponencia anterior. Por último los doctores Hovorka y Zisser desarrollan la última ponencia dedicada a "Legal issues related to closed loop systems for home use" exponiendo la normativa legal vigente en Europa y en Estados Unidos en relación con el desarrollo y la experimentación de sistemas artificiales de control de funciones fisiológicas en circuito cerrado, es decir que funcionen de forma automática. La tramitación de las correspondientes autorizaciones es bastante compleja y proponen para simplificar los trámites y unificar criterios de aprobación, el

establecimiento de un Consorcio en el que participen los grupos de investigación (JRDF, JAEB Center, AIDPIT), los fabricantes de equipos (ABBOTT, DEXCOM, INSULET, MEDTRONIC, SMITHS, ANIMAS-LIFESCAN, SENSILE-MEDICAL) y la F.D.A.

Los aspectos experimentales del Trasplante de Islotes ocuparon la tarde del día 29. Cuatro conferencias y seis comunicaciones que dieron paso a la Conferencia Presidencial desarrollada por el R. Margreiter con el título "Transplantation - a personal experience". La cena de clausura en el SPORHOTEL de Iglu puso el broche al 2nd European Diabetes Technology and Transplantation Meeting (EuDDT).

Terminar este resumen con una reflexión y un llamamiento. En esta Reunión se presentaron 105 comunicaciones. Ningún grupo español estaba representado en las Comunicaciones. A la Reunión asistimos 206 delegados procedentes de 25 países: 37 de Francia, 24 del Reino Unido, 23 de Alemania, 23 de Italia, 22 de Estados Unidos, 15 de Austria, 15 de Suiza, 12 de la República Checa, 7 de Suecia, 6 de Bélgica, 4 de Ucrania, 3 de Holanda, 3 de Israel, y 1 representante de los siguientes países (por orden alfabético): Bulgaria, Bielorusia, Canadá, Dinamarca, Eslovaquia, España, Grecia, Kazajastan, Líbano, Polonia, Rumania y Rusia. La llamada de atención que hago desde esta publicación va dirigida a todos los grupos que trabajan en España en terapias avanzadas en pacientes diabéticos. Todos aquellos que en sus Hospitales tienen programas de tratamiento con Bombas de Infusión de Insulina, que están trabajando con sensores, que tienen experiencia en trasplantes de islotes o en trasplante de páncreas. Todos los que están integrados en el grupo de Nuevas Tecnologías de la Sociedad Española de Diabetes. Estoy seguro que la representación española puede ser mucho mayor en este grupo de trabajo esencialmente europeo, que está deseando una mayor participación de representantes de nuestro país.

La Tercera Reunión del EuDDT tendrá lugar en IGLS los días 25 a 27 de Enero del 2009. La información para la inscripción y envío de comunicaciones de nuevo en la web oficial (www.aidpit.org).

"Diabetes" Obesidad y Diabetes Mellitus Tipo 2 (Part. 2)

Cesar Ochoa, M.D., Ph.D.

**Keck School of Medicine, University of Southern of
California, USA**

Fisiología de la Obesidad

Los puntos fundamentales de la fisiología de la Obesidad son los siguientes :

- En la mayoría de los casos la obesidad en el ser humano es de tipo poligenico
- Mas que un solo tipo de obesidad, existe toda una familia de "obesidades"
- El peso corporal no es un parametro determinado pasivamente
- La cantidad de grasa en el cuerpo esta regulada en forma precisa por el proceso de homesotasis energetica.

Fisiopatología de la Obesidad y la Diabetes

Estudios recientes cuestionan el papel de la grasa visceral como el actor principal en el desarrollo de la resistencia a la insulina, ahora se postula que es la grasa total del cuerpo y las capas profundas del tejido subcutaneo abdominal las que mejor correlacionan con la resistencia a la insulina. El tamaño de la celula grasa parece tambien tener importancia en el desarrollo de la resistencia a la insulina, especificamente las celulas grasas grandes se han asociado a resistencia a la insulina, mientras que las pequeñas a sensibilidad (esto explica porque las glitazonas a pesar de que producen incremento de peso, funcionan ya incrementan el numero de celulas grasas pequeñas, mejorando la sensibilidad a la insulina). Lo anterior sugiere que los pacientes con obesidad que desarrollan resistencia a la insulina y diabetes son aquellos que fueron incapaces de producir nuevas celulas grasas a partir de los fibroblastos primitivos indiferenciados y que almacenan cantidades cada vez mayores de grasa en sus adipocitos produciendo una poblacion de celulas grasas grandes. En estos pacientes la capacidad de almacenamiento es eventualmente sobrepasada propiciando el deposito de grasa en sitios ectopicos como el musculo y

el higado desarrollando como consecuencia **Resistencia a la Insulina y Diabetes.**

Es claro que el IMC es un indicador de el metabolismo de la insulina, y en los individuos sanos la resistencia a la insulina se incrementa con un IMC > 30 kg/m², que es el punto de corte clinico para la obesidad. En algunos individuos con IMC entre 25 to 30kg/m², sin embargo, la sensibilidad a la insulina es mas heterogenea, y en algunos individuos con normal ó moderada IMC, son tan resistentes a la insulina, como aquellos que estan obesos, ó en el rango de los muy obesos. Esta nos ayuda a entender la importancia de este problema de obesidad en la patogenesis de la diabetes tipo 2, si el paciente tiene normal tolerancia a la glucosa con obesidad visceral pueden desarrollar diabetes tipo 2, por la secrecion anormal de la insulina.

Se ha mencionado que la grasa visceral es un organo endocrino, que contribuye a la causa a la resistencia de la insulina, que ultimamente podria causar diabetes mellitus tipo 2.

Actualmente un grupo de expertos de la Sociedad de Obesidad, Asociación Americana de Diabetes, y la Sociedad Americana para la Nutricion, han hecho manifiesto la importancia de medir la cintura lo cual se ha publicado en las revistas de Obesity y Diabetes Care. Este grupo de expertos han determinado la importancia de medir el perímetro/circunferencia de la cintura como un indicador de factor de riesgo cardiometabolico. El grupo estuvo de acuerdo en que medir la circunferencia de la cintura proporciona y puede ayudar a los clinicos a evaluar la presencia de factores de riesgo cardiometabolicos en los pacientes. Medir la circunferencia de la cintura es un indicador unico de la distribución de la grasa, lo que puede identificar pacientes con un incremento en el riesgo para problemas o enfermedades cardiometabolicas relacionadas con la obesidad, como la diabetes

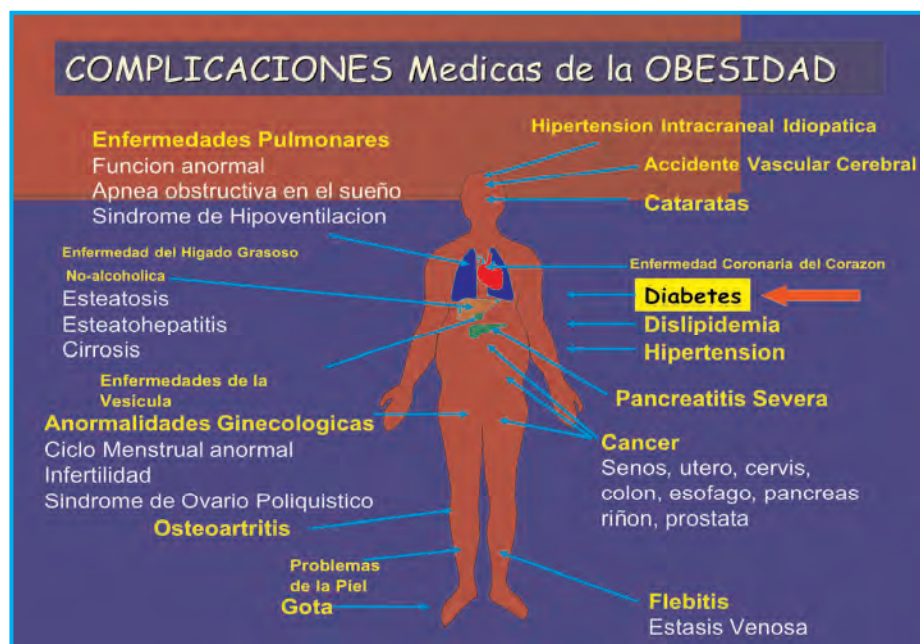
mellitus

Importancia del conocimiento de este problema

La obesidad es uno de los mas grandes obstaculos para el manejo de la DM tipo 2, y con frecuencia este problema es ignorado por los profesionales medicos, que con frecuencia piensan que ellos solo pueden hacer muy poco por los pacientes obesos. Este es particularmente perjudicial para muchos pacientes, porque sabemos que la obesidad es uno de los mas importantes e influyentes factores de riesgo para la diabetes tipo 2. Los estudios epidemiologicos nos han demostrado que la obesidad no necesariamente va a ocasionar diabetes tipo 2, pero el incremento en el IMC es sin duda uno de lo factores de riesgo que incrementa la posibilidad de desarrollar este problema. Existen evidencias causales de la relacion entre la obesidad y la diabetes tipo 2. La obesidad afecta y perjudica la resistencia a la insulina, que es uno de los mecanismos fundamentales en las causas de diabetes tipo 2, sin embargo los mecanismos fisiopatologicos hasta la fecha estan no determinados.

Manejo de la Diabetes Tipo 2 y la Obesidad, Implicaciones Clinicas y Estrategias para el Futuro

Manejar a un paciente con DM2 y Obesidad puede verse como un conflicto de interes, porque el tratamiento mas efectivo para la diabetes tipo 2, es la insulina, y las sulfonilureas, que frecuentemente ocasionan incremento de peso. Este es uno de los peligros de utilizar tratamiento convencional para el manejo de la DM2, en el cual la enfermedad pudiera estar asociada con complicaciones que se consideran separadas. Los efectos secundarios y metabolicos de las drogas usadas para manejar la diabetes tipo 2, la hipertension, dislipidemias, y la obesidad, frecuentemente exarcean las otras compli-



caciones. Por ejemplo, si el médico se enfoca en controlar los niveles de glucosa en la sangre, con tratamiento a base de insulina o sulfonilureas, esto puede conducir a un incremento de peso, que va a ocasionar se empeore la resistencia a la insulina, y otros aspectos del síndrome metabólico.

La obesidad es una condición crónica recurrente que requiere una intervención a largo plazo, si se desea alcanzar y mantener un peso saludable. Sin embargo, un manejo efectivo es difícil de realizar sobre todo en pacientes diabéticos tipo 2, en quienes el perder peso y mantener lo perdido significa un reto mayor que en el no-diabético.

Un programa de manejo de peso bien estructurado y apoyo constante son puntos críticos y proveen considerables beneficios. La mayoría de los diabéticos tipo 2 tienen sobrepeso o son obesos, y si desafortunadamente no existe un programa de control ponderal continuarán ganando kilos. Un control efectivo de su peso puede mejorar su condición metabólica y debe ser parte integral del manejo total. Sin embargo muchos pacientes han tratado de perder peso y han fallado en varias ocasiones por lo que pueden haber perdido su motivación.

Estudios experimentales y de observación han demostrado que una pérdida moderada y sostenida de peso es capaz de disminuir la progresión de pacientes con intolerancia a la glucosa a diabetes. Uno de los estudios más representativos es el Finlandés, estudio de intervención en las modificaciones del estilo de vida para la Prevención de Diabetes (Finnish Diabetes Prevention Study). Para ser candidato o poder participar en este programa, los sujetos deberían tener sobrepeso, un índice de masa corporal mayor o igual de 25 kg/m² (BMI > 25 kg/m²), 40 a 65 años de edad, tener intolerancia a la glucosa (IGT) - niveles de glucosa de 140-200 mg/dL. (Dos horas después de una carga de

glucosa de 75 g.). Un total de 522 individuos en cinco centros de estudio Finlandeses fueron randomizados/seleccionados en un grupo de intervención con modificaciones en el estilo de vida, y otro grupo de control. El grupo de intervención recibió consejos detallados relacionados con las cinco metas de intervención: pérdida de peso del 5% o más, menos del 30% del total de grasa o energía consumida, menos del 10% del consumo de grasa saturada, consumo de fibra de cuando menos 15 g./1000 kcal., y ejercicio moderado por lo menos 30 minutos al día. Cada persona en el grupo de intervención tuvo 7 sesiones con una nutricionista durante el primer año, después una sesión cada tres meses diseñada individualmente en datos recolectados durante su dieta de 3 días consecutivos. Los participantes en el grupo de intervención también recibieron orientación individual acerca de incrementar su nivel de actividad física (ejercicio), y se les ofrecieron sesiones supervisadas de entrenamiento de resistencia.

El Estudio Finlandés fue diseñado para aproximadamente 6 años, sin embargo después del análisis de los primeros resultados, fue terminado temprano, resultando solamente con una duración promedio de 3.2 años. Diabetes fue diagnosticada en 27 miembros en el grupo de intervención, y en 59 miembros en el grupo control. El índice acumulativo de diabetes fue estadísticamente diferente después de 2 años de seguimiento 6% el grupo de intervención contra 14% en el grupo control. El índice acumulativo de diabetes fue de 58% menor en el grupo de intervención que en el grupo control. Los investigadores descubrieron que 22 personas con intolerancia a la glucosa (IGT) necesitaban ser tratadas con intervención en las modificaciones de el estilo de vida por un año para prevenir un caso de diabetes. Solamente 43% de los sujetos en el grupo de

intervención pudieron lograr la meta de perder peso en un año, pero 86% lograron su meta de realizar ejercicio moderado durante 4 horas a la semana. Menos de la mitad lograron alcanzar sus metas que incluían consumo de grasa y fibra. Fue una importante y poderosa asociación inversa con la incidencia de diabetes y el número de metas logradas por los sujetos que participaron en este programa.

Otro estudio/programa, más grande, y con diferentes grupos de control randomizados/seleccionados, para comparar el efecto de una rigurosa intervención en las modificaciones del estilo de vida, contra consejo estándar en las modificaciones del estilo de vida relacionado con la incidencia de la diabetes, fue realizado en los Estados Unidos. El Programa de Prevención de Diabetes (DPP) incluyó 27 centros clínicos que enrolaron personas de todas las razas y grupos étnicos, para poder observar resultados de la población generalizada de los Estados Unidos. Los Participantes tenían que tener cuando menos 25 años de edad, tener un Índice de Masa Corporal (BMI) de 24kg/m² o mayor (22kg/m² para personas de raza asiática), tener Intolerancia a la Glucosa (IGT), y tener un nivel de glucosa plasmática en ayuno de 95 a 125 mg/dL. Los participantes en el estudio del DPP tuvieron un grupo de edad y BMI - Índice de masa corporal más variado que los que participaron en el estudio de Prevención Finlandés anteriormente descrito. El DPP utilizó el criterio de la Asociación Americana de Diabetes de 1997 para excluir a los candidatos con diabetes basados en su niveles de glucosa en ayunas mayores o iguales de 126mg/dL (6.9 mmol/L), a diferencia del estudio Finlandés que utilizó el criterio de la Organización Mundial de la Salud (WHO) de 1985, niveles de glucosa en ayunas mayores o iguales de 140 mg/dL (7.8 mmol/L) para excluir participantes del programa.

Un total de 3819 sujetos fueron randomizados y asignados a uno de los cuatro en el DPP: intervención intensiva en el estilo de vida, terapia utilizando metformina con consejo estándar/usual en el estilo de vida, terapia utilizando troglitazona con consejo estándar/usual en el estilo de vida, y un grupo control que recibió consejos estándar/usuales para modificaciones en el estilo de vida con un placebo. El grupo de estudio con troglitazona fue suspendido en 1998 por problemas relacionados con la seguridad del medicamento (problemas de elevación de las enzimas del hígado, y posible hepatotoxicidad). El grupo de intervención intensiva en el estilo de vida consistió de 16 sesiones individualizadas con un manejador del caso que cubrió los tópicos relacionados con dieta, ejercicio, y modificaciones de la personalidad durante los

primeros 6 meses, seguido de una sesión regular mensual. A los participantes les ofrecieron clases en ejercicio, y pérdida de peso cada tres meses, y dos sesiones de ejercicio supervisadas semanalmente. Las metas en el grupo de intervención intensiva del estilo de vida fue: 1) Un 7% de pérdida del peso inicio (baseline) del programa utilizando una dieta saludable baja en calorías y 2) Moderada actividad física (ejercicio), por lo menos 150 minutos a la semana. Participantes en el grupo control y en el grupo de la metformina recibieron estándar/básicas recomendaciones en el estilo de vida, incluyendo escribir información en una sesión anual que enfatizara ó de importancia a un estilo saludable de vida. Los sujetos randomizados/seleccionados y asignados al grupo de metformina recibieron una dosis de 850 mg. de metformina dos veces al día., contra el otro grupo de control randomizado que recibió placebo dos veces al día.

Aproximadamente 68% de los participantes del DPP fueron mujeres, un 55% de raza blanca/caucásica, 20% de raza negra/Afroamericana, 16% hispanos, 5% nativos americanos, y un 4% de asiáticos. El promedio de edad fue de 51 años, el promedio de índice de masa corporal (BMI) fue de 34 kg/m². y la media de glucosa plasmática en ayunas fue de 106 mg/dL. No hubo diferencias ó características significativas entre los tres grupos al inicio (baseline) del programa. El Estudio/Programa fue terminado/concluido un año antes debido a los importantes resultados positivos del mismo.

La incidencia de diabetes fue de un 4.8% en las personas del grupo de intervención en el estilo de vida, 7.8% en el grupo de la metformina, y 11.0 en el grupo que utilizó placebo. La incidencia de diabetes fue 58% (48%-66%) menor en el grupo de intervención en el estilo de vida, y 31% (17%-43%) menor que en el grupo de la metformina comparado con el grupo que usó placebo. La intervención intensiva en el estilo de

vida fue más efectiva que la intervención con metformina (39% menor incidencia de diabetes con intervención en el estilo de vida). Aproximadamente 7 personas con intolerancia a la glucosa (IGT) necesitan ser tratadas durante 3 años con intervención intensiva en el estilo de vida, ó durante 14 años con terapia utilizando metformina, para prevenir ó retrasar el proceso de un caso de diabetes. Los efectos del tratamiento no fueron diferentes para los participantes relacionados con sexo, raza, ó grupo étnico.

Similar a los resultados del Estudio Finlandes de Prevención de Diabetes, en el DPP solamente la mitad de los participantes en el grupo de intervención intensiva del estilo de vida pudieron lograr su meta de pérdida de peso, y aproximadamente 1 de los participantes lograron su meta de ejercicio a los 6 meses. El promedio de pérdida de peso en el DPP fue de 12 libras en el grupo de intervención en el estilo de vida, 5 libras en el grupo de la metformina, y menos de una libra y media en el grupo que utilizó placebo. El promedio de pérdida de peso en el estudio Finlandes fue de 9 libras en el grupo de intervención, y 2 libras en el grupo control. Ambos estudios en general tuvieron solo una baja pérdida de participantes (dropout), y no hubo eventos adversos asociados con la intervención en el estilo de vida.

Las recomendaciones de la dieta deben estar de acuerdo con las guías emitidas por la asociación americana de diabetes (ADA), nos más del 30% del total de las calorías deben ser grasas haciendo especial énfasis en la disminución de las que son saturadas (<10% de las calorías), reducción de los carbohidratos simples e incremento en el consumo de los complejos, 20 a 30 g de fibra saludable al día, nos más del 20% de las calorías deberán ser proporcionadas por las proteínas, además de tener una comida variada especialmente con alimentos de origen vegetal. El Ejercicio mejora

Estadística Vital – Circunferencia de Cintura



Vital Statistic: Waist Circumference

ES UN INDICADOR QUE NOS PERMITE MEDIR EL VOLUMEN DE GRASA VISCERAL Ó CENTRAL Y EL RIESGO DE OBESIDAD ANDROIDE.

rapidamente la sensibilidad a la insulina, y la tolerancia a la glucosa, y es independiente de la pérdida de peso. Se recomienda por lo menos una actividad física moderada de hasta 30 minutos al día, además este comprobado que el ejercicio mejora el perfil lipídico, con lo que se reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Dentro de los tratamientos farmacológicos se ha observado disminución de peso y mejoría en la sensibilidad a la insulina en pacientes que reciben tanto tratamiento con fármacos dirigidos a la pérdida de peso (Sibutramina y Orlistat), como la resistencia a la insulina (Metformina y Acarbosa).

La Sibutramina aumenta la saciedad e incrementa el gasto metabólico, mejora los diversos parámetros metabólicos como la disminución de la resistencia a la insulina, mejora la glucosa en ayuno y post-prandial, ácido úrico, perfil de los lípidos, y disminuye la presión arterial. Esta contraindicada en pacientes con hipertensión descontrolada, arritmia, ó enfermedad coronaria. Se recomienda no utilizarla por más de 2 años. El Orlistat es un inhibidor de la lipasa pancreática que bloquea la absorción de hasta una tercera parte de la grasa ingerida en la dieta, sin importar la cantidad de grasa ingerida. Orlistat mejora la resistencia a la Insulina, ya que produce pérdida de peso al evitar la absorción de las grasas. Dentro de los efectos secundarios de este medicamento se mencionan problemas relacionados con la malabsorción de grasas, y los efectos gastrointestinales. Por lo que se recomienda darle a los pacientes vitaminas liposolubles como suplemento.

Existen medicamentos nuevos como Rimonabant que es un bloqueador selectivo de los receptores CB1 del sistema endocannabinoides, este medicamento actúa bloqueando receptores específicos en el cerebro y las células grasas, está indicado en el tratamiento de la obesidad, y manejo del peso corporal, apoyado por dieta y ejercicio. Se ha observado que este medicamento mejora múltiples factores de riesgo car-

Por que debemos de Medir la Circunferencia de Cintura?

Investigaciones en Mexico han determinado que la presencia de Grasa en el Abdomen (OA) tiene que ver con la presencia de Infarto al Miocardio, Hipertension Arterial, Colesterol, y la aparicion de Diabetes.

La cintura es un mecanismo de alerta para el personal y poblacion de salud.

Si la cintura mide mas de 90 cm. es necesario ir al medico, ya que esta puede ser la unica oportunidad de prevenir la diabetes



diometabolicos en pacientes con obesidad abdominal, reduce los triglicéridos (9.9%) después de 2 años de tratamiento, reduce la circunferencia abdominal (8.0 cm.), ayuda a perder peso (7.9 Kg.) ambos después de 2 años de administración, y aumenta los niveles de C-HDL después de 2 años de tratamiento, lo que ayuda directamente a controlar los factores de riesgo cardiometabólico.

La biguanida metformina ha demostrado su utilidad en la prevención de la diabetes en comparación con el placebo, cuando se realizó el análisis de los datos del Programa de Prevención de Diabetes (DPP), se encontró una disminución en el peso lo que ayudó a mejorar la resistencia a la insulina, resultados similares a los que proporcionaron los pacientes tratados con Sibutramina y Orlistat. La utilidad del inhibidor de la alfa glucosidasa Acarbosa en la prevención de la diabetes quedó demostrada en el estudio STOP-NIDDM, dentro de los efectos del fármaco se describe una pérdida de peso significativa que tuvo un efecto estadísticamente importante en la progresión de la intolerancia a la glucosa y diabetes. En conclusión el tratamiento farmacológico de la obesidad en el paciente diabético o con riesgo a la diabetes, es considerado como una nueva estrategia útil a considerar asociada a un plan de ejercicio y dieta realistas adecuadas a cada caso particular.

El tratamiento quirúrgico de la obesidad, por el número de complicaciones, está reservado para aquellos pacientes con un IMC mayor de 40 kg/m², o de 35 kg/m² si padece alguna comorbilidad que afecte su salud o que pueda remediarse con la cirugía. Pero sin lugar a dudas después de fracasar otras medidas es la única y actualmente la mejor alternativa para muchos pacientes. Por supuesto con indicaciones precisas, y pacientes bien seleccionados.

Conclusiones

Es importante recordar que este problema es común en nuestra sociedad, La combinación de la obesidad y la diabetes es sin duda alguna la epidemia más grande que el mundo está enfrentando actualmente. Lo que el VIH y el SIDA fue en los últimos 20 años del siglo XX, la diabetes y obesidad con sus complicaciones y consecuencias será sin ninguna duda alguna la epidemia de las primeras décadas del siglo XXI.

En México datos recientes de la Secretaría de Salud y Nutrición mencionan que el 70% de los mexicanos presentan alguna índice de obesidad o sobrepeso, estas cifras también mencionan que 7 de cada 10 habitantes en México están expuestos a las enfermedades asociadas con este trastorno como; diabetes, riesgos cardiovasculares, e infartos. La Secretaría de Salud gasta más dinero con las pacientes que tienen obesidad, que con los que tienen desnutrición.

Los Estados Unidos están actualmente sufriendo una epidemia de sobrepeso y obesidad a todos los niveles, al igual que otros países del mundo. Solo en los Estados Unidos se menciona que cerca del 65% de la población adulta tiene obesidad o sobrepeso, grupos de población más jóvenes están siendo también afectados; más del 10% de los niños de 2 a 5 años de edad, y un 15% en el grupo de 6 a 19 años de edad tienen sobrepeso.

Se menciona que la obesidad está relacionada con una variedad de enfermedades crónicas como diabetes, hipertensión, cáncer, etc., cerca de 300,000 muertes cada año en los Estados Unidos, y \$117 billones de costos directos e indirectos con esta enfermedad. El importante crecimiento en la incidencia de la obesidad está relacionada con el incremento de la DM2, actualmente la DM Tipo 2 es extremadamente común mundialmente, sin duda se habla que para el

Año 2025 el incremento de este problema será del 5-7.6%

Sabemos que la obesidad es uno de los mayores factores de riesgo para el desarrollo de la Diabetes Mellitus Tipo 2, y esta es un importante obstáculo para el manejo y tratamiento de la misma. El incremento de la incidencia de ambas obesidad y diabetes hace el manejo de estas condiciones particularmente importante.

Medidas simples como calcular el IMC y medir la circunferencia de la cintura de los pacientes nos puede indicar el riesgo cardiometabólico, e incluso el riesgo de enfermedad cardiovascular tan común en este grupo de población.

En los Estados Unidos se menciona que el 30 al 40% de la población adulta tiene evidencia de Síndrome Metabólico, y se menciona que este problema va a incrementarse debido a que el 20% de los adolescentes en los Estados Unidos son Obesos. Panorama que también refleja la presente actualidad de México, donde basados en información proporcionada por el Censo del Año 2000, donde se menciona una prevalencia de 26.6% basados en la Clasificación de la NCEP (Programa Nacional de Educación en Colesterol - USA). El tratamiento de la obesidad en pacientes con resistencia a la insulina es ahora diverso y efectivo en la mayoría de los casos, tanto con modificaciones en el estilo de vida, como con intervenciones farmacológicas y quirúrgicas, se debe promover siempre en el paciente el concepto de mejoría en los factores de riesgo con cualquiera de las modalidades terapéuticas más que solo la mejoría estética. La selección en el tratamiento depende tanto de las condiciones de salud y grado de obesidad del paciente como de la experiencia del médico. Sin duda la prevención de este problema deberá empezar en edad temprana (niños y adolescentes) para evitar el progreso de esta epidemia.

La primera bomba de insulina con monitorización continua de glucosa

¿Están sus pacientes preparados para el futuro?

THE MiniMed
Paradigm REAL-Time
INSULIN PUMP AND CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING SYSTEM

Mis pacientes, sí

Para más información llame al Tel. 91 625 05 42 o visite nuestra página www.medtronic-diabetes.es

 **Medtronic**