

Esteve, Lilly, Novo Nordisk, MSD, Almirall, Ferrer y Sanofi-Aventis.

Bibliografía

1. Gorgojo Martínez JJ. Glucocentrismo o adipocentrismo: una visión crítica de los consensos y guías clínicas para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *Endocrinol Nutr.* 2011;58: 541-9.
2. U.K Prospective Diabetes Study (U.K.P.D.S) 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.
3. Radtke MA, Midthjell K, Lund Nielsen TI, Grill V. Heterogeneity of patients with latent autoimmune diabetes in adults: linkage to autoimmunity is apparent only in those with perceived need for insulin treatment. *Diabetes Care.* 2009;32:245-50.
4. Doehner W, Erdmann E, Cairns R, Clark AL, Dormandy JA, Ferrannini E, Anker SD. Inverse relation of body weight and weight change with mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes and cardiovascular co-morbidity: An analysis of the

PROactive study population. *Int J Cardiol.* 2011 Oct 29. Epub ahead of print.

5. Waring ME, Saczynski JS, McManus D, Zacharias M, Lessard D, Gore JM, et al. Weight and mortality following heart failure hospitalization among diabetic patients. *Am J Med.* 2011;124:834-40.
6. 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 Feb 7;358:580-91.
7. U.K Prospective Diabetes Study (U.K.P.D.S) 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.
8. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359:1577-89.

Gabriel Giménez-Pérez

Unitat d'Endocrinologia i Nutrició, Hospital General de Granollers, Granollers, España

Correo electrónico: 26082gpp@comb.cat

*doi:*10.1016/j.endonu.2012.01.013

Respuesta a Carta al Editor.

«Glucocentrismo o adipocentrismo: la incesante búsqueda de El Dorado»

Reply to the letter to the editor entitled: “Glucocentricity or adipocentricity: the unceasing search for El Dorado”

Sr Editor:

Agradezco sinceramente al Dr. Giménez-Pérez sus comentarios, que sin duda contribuyen a un enriquecimiento del debate planteado sobre el abordaje terapéutico de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

El Dr. Giménez-Pérez critica la selección del índice de masa corporal (IMC) y de la circunferencia de la cintura (CC) como parámetros de decisión terapéutica, argumentando que «un número considerable de pacientes afectos de DM2 están en situación de normopeso», y sustenta esta afirmación en los datos del estudio UKPDS¹. Sin embargo, el UKPDS no es un estudio epidemiológico sino de intervención, y por tanto poco adecuado para extraer datos válidos de prevalencia de obesidad en diabéticos. Como expongo en el artículo, los datos del estudio NHANES² muestran que el 80,3% de los pacientes con DM2 tienen un IMC mayor de 25 kg/m² y el 49,1% un IMC mayor de 30. Estas cifras son similares a las observadas en el estudio Di@betes en nuestro país³, donde un 50,2% de pacientes con DM2 conocida y un 60,2% con DM2 no conocida presentaban IMC superior a 30. Aunque el IMC y la CC infraestiman el incremento patológico de la grasa abdominal, constituyen hoy en día la herramienta más sencilla para el diagnóstico de obesidad central, y los datos presentados corroboran que la mayoría de los pacientes con DM2 muestran IMC y/o CC aumentados. De acuerdo con mi visión adipocéntrica de la enfermedad, no puedo compartir la afirmación del Dr. Giménez-Pérez que

considera el IMC como una variable subordinada en la DM2, pero resulta evidente que esta discrepancia forma parte del núcleo fundamental del debate planteado.

Por otro lado, el Dr. Giménez-Pérez considera errónea la afirmación de que los pacientes con DM2 y normopeso tienen probablemente otras formas de diabetes mellitus (DM), porque esto podría suponer no incluir dentro del algoritmo terapéutico de la DM2 a un número considerable de pacientes realmente afectos de la misma. Los datos publicados muestran, sin embargo, que la DM2, especialmente en los pacientes con IMC más bajos, es una enfermedad heterogénea en su patogénesis, factores genéticos causales y características clínicas, por lo que en realidad estamos hablando de un grupo de trastornos distintos que tienen la hiperglucemia como denominador común⁴. Por ejemplo, un 5% de pacientes diagnosticados de DM2 tienen una forma de diabetes monogénica⁴, y en el estudio UKPDS un 12% de los DM2 tenían autoanticuerpos GAD65 y/o IA-2⁵. Este subgrupo de pacientes con DM autoinmune, comparado con el resto de la cohorte UKPDS, tenía menor IMC, modesta resistencia a la insulina, bajos niveles de péptido C, ausencia de historia familiar de DM y respondían mejor al tratamiento con insulina que a sulfonilureas o metformina. En realidad, lo que resulta sorprendente es que se mantengan unas recomendaciones terapéuticas uniformes para todos los pacientes con diagnóstico de DM2 (política del «café para todos») a pesar de que es sobradamente conocida la heterogeneidad de la enfermedad y de la respuesta a los distintos tratamientos. El algoritmo propuesto en mi artículo, lejos de ignorar este hecho, hace especial mención a la necesidad de explorar la etiología de los pacientes con DM2 sin sobrepeso, pues ello puede redundar en una mejor estrategia terapéutica (sulfonilureas en MODY 1 y 3, insulina en LADA, etc.).

Se hace mención en la carta a la ausencia de datos sobre variables de morbilidad de ensayos clínicos aleatorizados y a las dudosas relaciones entre el peso y las complicaciones de los pacientes con DM2. A la espera de

la finalización del estudio Look-AHEAD⁶, que posiblemente pueda responder a estas 2 preguntas, los datos publicados nos permiten afirmar que la pérdida de peso en pacientes diabéticos mediante cambios en el estilo de vida, fármacos y/o cirugía mejora simultáneamente todos los factores de riesgo cardiovascular, incluida la hiperglucemia. La cirugía bariátrica ha mostrado una rápida resolución de la DM2 en un gran porcentaje de pacientes y reduce la mortalidad específica para diabetes. Los trabajos referenciados por el Dr. Giménez-Pérez sobre la llamada «paradoja de la obesidad» (menor morbimortalidad en pacientes diabéticos con enfermedad cardiovascular y obesidad respecto a pacientes con normopeso y un potencial efecto deletéreo de la pérdida ponderal), no escapan al importante sesgo que supone la pérdida ponderal involuntaria inducida por la cardiopatía grave. Se requieren ensayos clínicos aleatorizados en este grupo de pacientes que determinen el efecto de la pérdida voluntaria de peso sobre la morbimortalidad total y cardiovascular.

El Dr. Giménez-Pérez muestra su preocupación por «la disminución de la prioridad del tratamiento de la hipertensión y la dislipemia en pos del tratamiento del exceso de peso». Nada más lejos de mi intención: en el artículo insistí en que los antihipertensivos e hipolipemiantes son un tratamiento sinérgico con la pérdida ponderal a la hora de reducir el riesgo cardiovascular. Ahora bien, si conseguimos reducir el peso del paciente, probablemente el número y dosis de estos fármacos disminuya, como se está observando en los 4 primeros años del estudio Look-AHEAD⁶.

El comentario sobre la metformina y su efecto sobre las complicaciones microvasculares en la DM2 es absolutamente pertinente. En el UKPDS la metformina mostró en pacientes con sobrepeso una reducción significativa en la mortalidad total y específica para DM, la reducción de eventos clínicos relacionados con la DM (un objetivo compuesto que incluía también las complicaciones microvasculares) y de infarto de miocardio, aunque efectivamente, el análisis secundario de las complicaciones microvasculares de forma aislada no alcanzó la significación estadística, como tampoco la alcanzaron la insulina o las sulfonilureas⁷. El grupo de metformina tuvo una menor progresión de la retinopatía de significación marginal a los 9 años. La reducción de riesgo observada con metformina para complicaciones microvasculares (RR 0.71) fue de magnitud similar a la obtenida con insulina y sulfonilureas en el estudio UKPDS no restringido a pacientes con sobrepeso, pero en este último caso sí fue estadísticamente significativa¹.

Finalmente, en la carta se critica la recomendación en segunda línea de fármacos con poca experiencia en su uso. Debemos tener en cuenta que los algoritmos glucocéntricos publicados, a partir del segundo escalón terapéutico, no se sustentan en ningún ensayo clínico, sino que son opiniones de expertos. En el UKPDS la asociación metformina-sulfonilurea mostró un inesperado incremento de la mortalidad relacionada con la DM, y este hallazgo aún no ha sido suficientementeclarificado. Por tanto, nos manejamos en un terreno de gran incertidumbre científica y

susceptible de crítica y discusión. Los 3 grupos farmacológicos que recomiendo (metformina, agonistas del receptor de GLP-1 y orlistat) inducen una mejoría simultánea de varios factores de riesgo cardiovascular, efecto pleiotrópico que no comparten otras alternativas terapéuticas clásicas. Existen ensayos clínicos en marcha que intentarán determinar si estos cambios beneficiosos sobre múltiples factores se traducirán en una reducción del riesgo cardiovascular a largo plazo, como el estudio LEADER con liraglutida o el EXSCEL con exenatida LAR.

Comparto con el Dr. Giménez-Pérez su preocupación por la seguridad y los resultados a largo plazo de la cirugía metabólica y creo que queda claramente explicado en el artículo.

El Dorado fue un mito alimentado por la codicia de unos desaprensivos que causó muchas muertes a lo largo de años de infructuosa búsqueda. En este debate prefiero obviamente otro paralelismo, semánticamente más cercano, con la polémica suscitada hace siglos entre el geocentrismo y el heliocentrismo. Aunque bien pensado, recordando lo que ocurrió con Galileo, haría bien en evitar las analogías históricas...

Bibliografía

1. 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.
2. Nguyen NT, Nguyen XM, Lane J, Wang P. Relationship between obesity and diabetes in a US adult population: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. *Obes Surg*. 2011;21:351-5.
3. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Diabet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55:88-93.
4. Smith RJ, Nathan DM, Arslanian SA, Groop L, Rizza RA, Rotter JL. Individualizing therapies in type 2 diabetes mellitus based on patient characteristics: what we know and what we need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;195:1566-74.
5. Desai M, Clark A. Autoimmune diabetes in adults: lessons from the UKPDS. *Diabet Med*. 2008;25 Suppl 2:30-4.
6. Look AHEAD Research Group, Wing RR. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus. Four-year results of the Look AHEAD Trial. *Arch Intern Med*. 2010;170:1566-75.
7. 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.

Juan José Gorgojo Martínez

Unidad de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, España
Correo electrónico: jjgorgojo@fhalcorcon.es

doi:10.1016/j.endonu.2012.01.008