

RESÚMENES DE LAS CONFERENCIAS
DIABETES, OBESIDAD Y LÍPIDOSConferencia Magistral

Mecanismos celulares de acción de los agonistas de los receptores de GLP-1

Antonio Niño. MD*

Senior Director Clinical Development

R&D Immuno-inflammation Unit

GlaxoSmithKline, Upper Providence, PA, USA

* Antonio Niño es empleado y posee acciones de GlaxoSmithKline plc.

Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) es una hormona incretina que estimula la secreción posprandial de insulina de una manera dependiente de la glucosa sanguínea, suprime la secreción posprandial de glucagón, disminuye el vaciamiento gástrico y reduce la ingesta de alimentos. GLP-1 es sintetizado por las células L en el íleon distal y en el colon como un producto terminal del gen de proglucagón en respuesta a la ingestión de nutrientes. GLP-1 alcanza y se une a receptores específicos de GLP-1 acoplados a proteína G en tejidos pancreáticos y otros tejidos. En las células β pancreáticas activa los receptores GLP-1, induciendo un aumento en la síntesis y secreción de insulina de una manera dependiente de la glucosa. En modelos preclínicos GLP-1 también estimula la proliferación de células β , induce neogénesis, e inhibe la apoptosis de células β ^(1,2). Los mecanismos celulares de acción en las células β están mediados por múltiples vías interconectadas. Entre estos mecanismos el factor de transcripción TCF7L2 regulado a través de la vía de señalización canónica Wnt juega un papel preponderante, β arrestina es una proteína citoplásmica clave para la señalización de GLP-1R activado y la supervivencia de células beta, e IGF regula la actividad y la producción de GLP-1R^(1,2). La activación del GLP-1R periférico reduce la motilidad gastrointestinal y contribuye a la homeostasis de la glucosa a través del estímulo del nervio vago al SNC, descrito como un eje GLP-1 del tubo digestivo, que se ha postulado como un mecanismo potencial de tolerancia gastrointestinal y control homeostático en humanos^(3,4). GLP-1 también es producido por neuronas especializadas en el SNC y se ha demostrado que las vías neuronales son reguladores de la saciedad y la ingesta de alimentos, con implicaciones para el control de peso y control glucémico homeostático global. En las células α pancreáticas, GLP-1 actúa disminuyendo la secreción posprandial de glucagón a través de mecanismos directos e indirectos como insulina, Zn, GABA y somatostatina^(1,2). La activación del GLP-1R en el páncreas exocrino en modelos murinos seleccionados indujo un incremento en el peso pancreático y

pancreatitis crónica, lo que también generó preocupación sobre el potencial de cáncer pancreático, pero estos efectos no se han confirmado en otras especies o en el páncreas humano. En modelos murinos, algunos GLP-1 indujeron la proliferación de células C y cáncer medular de tiroides, pero este efecto no se ha replicado en primates ni en estudios en humanos para todos los agentes de la clase terapéutica^(1,2).

Cinco agonistas de los receptores GLP-1 están aprobados en los Estados Unidos y en otros países como complementos de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes tipo 2: exenatida, lixisenatida, albiglutida, liraglutida y dulaglutida. En 2016 la FDA aprobó dos combinaciones diarias de insulina glargina más lixisenatida e insulina degludec más liraglutida. El uso de agonistas de GLP-1R en combinación con insulina rápida o análogos se está estudiando en ensayos clínicos^(5,6,7). Los agonistas de GLP-1R comparten un efecto de incretina, con diferencias en la eficacia del control glucémico y la tolerabilidad relacionados principalmente con el perfil farmacocinético de los agentes individuales. La “etiqueta para prescribir” (Estados Unidos) de estos cinco medicamentos contiene datos que demuestran que algunos agonistas del receptor GLP-1 han causado tumores de células C tiroideas en ratas y ratones, así como advertencias y precauciones que indican considerar otros agentes en presencia de antecedentes de pancreatitis y suspender el agente si se sospecha de pancreatitis. Albiglutida, dulaglutida, liraglutida y exenatida de liberación prolongada contienen contraindicación en la “etiqueta para prescribir” para uso en pacientes con antecedentes personales o familiares de cáncer medular de tiroides o en pacientes con síndrome de MEN tipo 2.

Las guías de la ADA recomiendan el uso de agonistas GLP-1R como terapia dual con metformina o terapia triple con metformina más SU o TZD o SGLT2i o insulina. Si no se logra control adecuado, recomiendan el uso de insulina basal usualmente con metformina, y cuando se necesita control adicional, los agonistas GLP-1R pueden usarse como parte de la combinación de terapia inyectable en combinación con insulina basal⁽⁸⁾.

Liraglutida y semaglutida han demostrado mejoría estadística de eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes

tipo 2 en alto riesgo cardiovascular. En los pacientes con diabetes tipo 2 con alto riesgo cardiovascular, la tasa de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal fue significativamente menor para no inferioridad y superioridad en el grupo de liraglutida que en el grupo placebo⁽⁹⁾ y en pacientes con diabetes tipo 2 con alto riesgo cardiovascular la tasa de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal fue significativamente menor entre los pacientes que recibieron semaglutida que entre los que recibieron placebo⁽¹⁰⁾. Se cree que los mecanismos que explican la protección cardiovascular son multifactoriales. El modesto efecto cronotrópico de los agonistas GLP-1R es considerado como un efecto directo en receptores localizados en las aurículas. Se están investi-

gando los mecanismos del efecto benéfico observado en los eventos cardiovasculares en ensayos clínicos, con interés en el potencial efecto antiapoptótico en cardiomiocitos, mediante la activación de genes cardioprotectores, efectos endoteliales implicados en la prevención de la fragmentación mitocondrial, supresión del estrés oxidativo inducido por glucosa y la estimulación de la producción de óxido nítrico⁽⁷⁾ entre algunas de las posibilidades más relevantes⁽¹¹⁾.

Una nueva generación de agonistas de GLP-1R está en desarrollo, con el potencial de uso oral (ejemplo, semaglutida, NN9926, NN9927, ARI-1732TS), inyección mensual (ejemplo, efpeglenatide, VRS 859), suministro continuo mediante una bomba subcutánea (ejemplo, ITCA 650), oral pequeñas moléculas (ejemplo, TTP273)⁽¹²⁾.

Referencias

- Holst JJ. The Physiology of Glucagon-like Peptide 1. *Physiological Reviews* 2007; 87 (4) 1409-1439
- Campbell and Drucker, *Pharmacology, Physiology, and Mechanisms of Incretin Hormone Action*, *Cell Metabolism* 2013, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2013.04.008>.
- A Study Comparing the Effect of Albiglutide With Exenatide on Regional Brain Activity Related to Nausea in Healthy Subjects. NCT02802514 (funded by GlaxoSmithKline).
- An Exploratory Study on the Effects of Repeat Doses of Albiglutide Compared to Exenatide on Gastric Myoelectrical Activity and Gastric Emptying in Type 2 Diabetes Mellitus Subjects. NCT02793154 (funded by GlaxoSmithKline).
- Lind M, Hirsch IB, Tuomilehto J et al. Liraglutide in people treated for type 2 diabetes with multiple daily insulin injections: randomised clinical trial (MDI Liraglutide trial). *BMJ* 2015;101h1;364.
- Safety and Efficacy of Albiglutide + Insulin Glargine Versus Insulin Lispro + Insulin Glargine Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT02229227.
- Blonde L, Jendle J, Gross J, et al. Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet* 2015; 385: 2057-66.
- Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment *Diabetes Care* 2017;40 (Suppl. 1):S64-S74.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311-22.
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44.
- Cantini J, Mannucci E, Luconi M. Perspectives In GLP-1 Research: New Targets, New Receptors. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2016; 6:427-438.
- Tomlinson B, Hu M, Zhang Y, et al. An overview of new GLP-1 receptor agonists for type 2 diabetes. 2016. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 25:2, 145-158.

Encuentros con el Experto

Experiencia con análogos de GLP-1 en los Estados Unidos de América

Carlos Hernández. MD

Desde el descubrimiento de Unger, McIntyre y Dupré a mediados de los años 1960 hasta el hallazgo de la similitud entre el veneno del pequeño lagarto llamado Monstruo de Gila con el GLP-1 del humano, patentado por John Eng, un médico empleado por el Hospital de Veteranos, en el Bronx de Nueva York, en Octubre de 1996, el mundo de la diabetes se orientó hacia el uso de la insulina y de la insulinoresistencia e ignoró el papel de las incretinas en el manejo de la diabetes.

El primer análogo de GLP-1, Exenatida (Byetta) salió al mercado en el 2005. Desde entonces muchos nuevos análogos inyectables, implantables y de administración oral se han estudiado y algunos ya están en el mercado de los Estados Unidos.

Estas drogas consideradas de segunda línea juegan un papel fundamental en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2. Es bien conocido que la producción de GLP-1 disminuye a medida que avanza la evolución de esta enfermedad. El uso de estas drogas no solo mejora los niveles basales sino también posprandiales de azúcar en la sangre, mejora la sensibilidad a la insulina y ayuda a perder peso al paciente, en contraposición a la insulina y a los inductores de secreción de insulina, y a las tiazolidinedionas que aumentan el peso de los pacientes.

Por todas estas razones, estas drogas son muy valiosas en el armamentarium del manejo de la diabetes mellitus tipo 2 y representan un paso gigante en la comprensión del fenómeno multifactorial conocido como diabetes tipo 2.

Bloque Simposio - Resistencia a la Insulina

El concepto de pico precoz y la insulinoresistencia

Carlos Hernández. MD

Bernardo Reyes Leal demostró que existía una secreción precoz de insulina después de ingerir alimentos mucho antes de que éstos fuesen absorbidos del tracto digestivo y llegasen a la circulación general, en 1968. Esta secreción de insulina ocurría al minuto 2 de la ingesta de glucosa y la glucemia en vena porta solo subía hacia el minuto 10. Este experimento lo realizó utilizando la cateterización de la vena umbilical en pacientes que tenían hernia umbilical.

Este experimento fue duplicado por nuestro grupo en la Universidad de Miami Miller School of Medicine en 1998. La diferencia en el nuestro es que utilizamos la medición en sangre periférica de Péptido-C e insulina y pudimos mostrar resultados muy similares con un método muy sencillo, acuñado por nosotros como *Frequent Sampling Oral Glucose Tolerance Test* (FSOGTT). Además de tres muestras basales a -15, -10 y 0 minutos, medíamos cada 2 minutos por los primeros 10 minutos y luego íbamos espaciando los tiempos hasta la toma de las 2 horas.

También pudimos demostrar que los pacientes con diabetes mellitus 2 (DM2) mostraban un deterioro progresivo de la secreción del pico precoz de insulina al cual le dimos el nombre de *Oroenteric Phase of Insulin Secretion*.

Siempre ha sido aceptada la secreción bimodal de insulina. Esta secreción, se aceptaba, era inherente a la función del páncreas. El mérito de Reyes Leal es haber demostrado que esta secreción ocurría antes de que el páncreas fuese estimulado directamente por la glucosa posprandial. Hoy sabemos que esa secreción inicial depende de las incretinas y, en particular, GLP-1 y GIP.

También hoy es reconocido que existe un deterioro progresivo de la primera fase de secreción de insulina conjuntamente con un déficit de GLP-1, pero esta fase puede ser restaurada después de ocho semanas de una dieta estricta de restricción calórica y después de una cirugía bariátrica.

A medida que disminuye la primera fase de secreción de insulina, aumenta la secreción de la segunda, dando por consecuencia lugar a la insulinoresistencia.

Encuentros con el Experto

Diabetes y corticoides

Gustavo Adolfo Parra Serrano

Medicina interna - Endocrinología
Universidad Javeriana - Universidad Autónoma de Bucaramanga
- Endoriente.

La frecuencia de hiperglucemia asociada al uso de corticoides es cercana al 70%, de éstos 2/3 no tienen antecedente de diabetes y 1/3 tiene DM2 previa.

Se debe establecer horario de colocación del corticoide a las 8 a.m., para poder predecir la curva de hiperglucemia que generalmente es entre 8 y 16 horas después de la aplicación, todo paciente debe tener glucometrías en horario de 6-11-17-22 durante 48 horas, si tiene glucosa sobre 180 mg/dl se hace diagnóstico de diabetes por corticoides y debe realizarse manejo, si el valor es entre 140-180 mg/dl debe continuar el monitoreo de glucosa, y si es menor de 140 mg/dl puede seguirse con glucosa una vez al día.

El momento de hiperglucemia generalmente corresponde a la glucometría de las 17 horas.

Si estamos frente a un paciente con diabetes tipo 2 previa, debe tenerse un control óptimo de la glucosa previo al inicio de glucocorticoides.

Se observará el mismo patrón que en el otro grupo, pero con hiperglucemia de mayor intensidad.

Un estudio en nuestra institución UNAB muestra que existe mayor probabilidad de estar fuera de metas cuando hay diabetes y uso de corticoides.

El manejo del grupo de pacientes que no tiene diabetes y presenta diabetes por corticoides y el manejo del paciente con DM que inicia corticoides difiere en el protocolo, pero tienen en común el uso de insulina NPH como eje de la titulación para el control de glucosa como se ha demostrado en estudios recientemente, debido a la similitud en la farmacocinética de esta insulina en comparación con la curva de hiperglucemia que se genera al administrar glucocorticoides.

Existen varios métodos para la titulación de NPH, unos son basados en el peso, otros en la dosis de corticoide administrada; sin embargo, nuestros estudios no muestran correlación dosis de insulina/dosis de corticoide, por lo que nuestra propuesta de titulación es basada en el valor de glucosa obtenido a las 17 horas.

El comportamiento de la glucosa muestra que el punto más alto de glucosa es a las 17 horas; sin embargo, el valor

mínimo de glucosa que es a las 6 a.m. debe tenerse presente porque es el valor limitante para la titulación de insulina NPH.

Si la glucosa de las 6 a.m. está por debajo de 90 mg/dl, no es conveniente titular hacia arriba la insulina NPH y se debe utilizar una insulina análoga rápida en el alimento previo a la glucometría que se encuentra elevada (ejemplo, si la glucosa de las 17 horas está elevada, debe administrarse insulina análoga rápida a la hora del almuerzo).

Los pacientes que tienen hiperglucemia por esteroides y no tienen diabetes previa se pueden registrar por el principio antes mencionado.

El grupo de pacientes con DM previa en manejo basal-bolo y que reciben corticoides generalmente son un reto terapéutico. Nuestra cohorte mostró que para el control de glucosa una vez se inicia el esteroide, en este grupo de pacientes, se necesita el doble de DDTI que cuando estaba sin esteroides con el basal-bolo. Lo importante es la distribución.

Una vez iniciado el corticoide, el paciente debe permanecer con el esquema basal-bolo y titular la insulina NPH de acuerdo con el valor de glucosa de las 17 horas, tener en cuenta que la insulina NPH va a actuar también como la insulina basal por lo que si el paciente venía bien controlado antes de iniciar el corticoide, es necesario iniciar el descenso de la insulina basal para disminuir el riesgo de hipoglucemia.

La titulación de la insulina prandial debe hacerse de acuerdo con las glucometrías y las metas deseadas según las guías de manejo de insulino terapia.

Nuestra cohorte logró tener óptimo control metabólico, alcanzando diferencia estadísticamente significativa al día 3 en ambos grupos de pacientes, con seguridad respecto a hipoglucemias menores de 70 mg/dl y muy baja probabilidad de presentar hipoglucemia severa.

Por motivos relacionados con publicación en póster en los siguientes eventos de diabetes no es posible realizar anotación de datos en el presente resumen.

Precongreso - Urgencias en Endocrinología Estados hiperosmolares, diagnóstico y manejo

Henry Tovar Cortés

*Médico Especialista en Medicina Interna y Endocrinología
Profesor Asociado de Medicina Interna (Urgencias) y Endocrinología
Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud- Hospital de San José de
Bogotá-Colombia.*

El estado hiperosmolar hiperglucémico es una de las tres alteraciones metabólicas más graves que se presentan en pacientes con diabetes mellitus y puede ser una emergencia que pone en riesgo la vida. Se caracteriza por hiperglucemia, hiperosmolaridad y deshidratación sin cetoacidosis significativa. Es menos común que la otra complicación aguda de la diabetes y difiere de ésta en la magnitud de la deshidratación, cetosis y acidosis

Los mecanismos básicos que llevan al estado hiperosmolar resultan de los efectos de la deficiencia de insulina y las elevaciones de las hormonas contrarreguladoras (glucagón, epinefrina, cortisol y hormona de crecimiento) en el hígado y en el tejido adiposo, así como también de la diuresis osmótica inducida por hiperglucemia en el riñón y la disminución de la captación periférica de glucosa. El incremento de la producción de glucosa hepática representa el mayor trastorno patológico responsable de la hiperglucemia. La insulina promueve las vías de almacenamiento y síntesis en el hígado que incluye glucogénesis y lipogénesis. En ausencia de ella hay predominio de las hormonas contrarreguladoras, lo que provoca au-

mento de la gluconeogénesis y de la glucogenólisis, además de la disminución de la captación tisular de glucosa, todo lo cual lleva a la hiperglucemia característica. Las prostaglandinas I₂ y E₂ generadas por el tejido adiposo y que se ven aumentadas en el estado hiperosmolar pueden llevar a caída de la resistencia vascular periférica y otros hallazgos comunes como taquicardia, hipotensión, náuseas, vómitos y dolor abdominal. El riñón juega un rol clave en el desarrollo de la hiperglucemia. El umbral normal para la reabsorción de glucosa es de 240 mg/dl, el cual cuando es excedido determina la precipitación de la glucosa hacia la orina generando glucosuria. Cuando la función renal es normal y la hidratación es mantenida, la glucosuria previene la elevación significativa de los niveles séricos de glucosa. No obstante, la diuresis osmótica lleva a hipovolemia que eventualmente conduce a una caída de la tasa de filtración glomerular, que a su vez exacerba la hiperglucemia. La diuresis osmótica inducida por glucosuria lleva a anormalidades electrolítico-metabólicas en el estado hiperosmolar. Se excretan agua libre, sodio, magnesio y fosfatos a la orina con la glucosa. La glucosa permanece un largo periodo de tiempo en el espacio extracelular produciendo por efecto osmótico con paso de agua desde el compartimento intracelular. La glucosa, el agua y las sales son filtradas por el glomérulo, pero la reabsorción tubular de glucosa tiene un dintel en aproximadamente 200 mg/min, por lo que el exceso de glucosa en el túbulo produce una diuresis osmótica que lleva a una pérdida excesiva de agua

junto a sales minerales. De esta forma se establece un círculo vicioso de deshidratación celular junto a diuresis osmótica, la cual solo puede ser cortada con un aporte adecuado de fluidos. Con un aporte insuficiente de fluidos, se desarrolla un cuadro de hipovolemia e hiperosmolaridad, que lleva a un aumento en la resistencia periférica a la insulina y más hiperglucemia secundaria. El estado hiperosmolar hiperglucémico se debe a un déficit de insulina y a un exceso de glucagón, por lo que se impide la entrada de glucosa a las células, acumulándose en el plasma. Por ello, el organismo intenta aumentar la síntesis de glucosa. La liberación de glucagón se desencadena por la baja cantidad de insulina, y la glucosa que se produce en el hígado es vertida hacia la circulación. El glucagón estimula el metabolismo de grasas y proteínas en un intento de proporcionar energía a las células. La glucosa excesiva, junto con los productos de desecho del metabolismo incompleto de las grasas y las proteínas, se acumulan como detritos en el torrente sanguíneo y con ello se produce un aumento en la hiperosmolaridad. Para disminuirla, el líquido es arrastrado desde el compartimento intracelular hacia el lecho vascular, produciéndose una intensa depleción del volumen intracelular. La hemoconcentración persiste a pesar de eliminar grandes cantidades de glucosa en la orina. La filtración glomerular y la eliminación de glucosa por los túbulos renales son insuficientes para reducir el nivel de glucosa sérica. La hiperosmolaridad y el volumen sanguíneo reducido estimulan la liberación de ADH para aumentar la reabsorción tubular de agua, pero la ADH no tiene potencia para vencer la fuerza osmótica que ejerce la carga de glucosa y se pierde un volumen excesivo de líquido por los túbulos rena-

les. A diferencia de los pacientes con cetoacidosis existen niveles de insulina más elevados en la vena porta, lo que impide la formación de cuerpos cetónicos.

La incidencia en Estados Unidos es menor de 1 caso por 1000 personas/año. A medida que la prevalencia de la diabetes mellitus (DM) tipo 2 aumenta, la incidencia del estado hiperosmolar hiperglucémico es probable que aumente también. En Colombia no tenemos datos estadísticos claros, pero en estudios preliminares de ingresos a urgencias en el Hospital de San José de Bogotá, los hallazgos estadísticos son similares.

El estado hiperosmolar hiperglucémico ocurre más comúnmente en pacientes con DM2 que tienen alguna enfermedad concomitante que reduce la ingestión de líquidos. Las infecciones son la causa más común, entre ellas la neumonía y las infecciones del tracto urinario. Se debe hacer una evaluación clínica inicial, que debe incluir una adecuada historia clínica, examen físico, resaltando el estado volémico del paciente; paraclínicos generales (electrolitos, gases arteriales, función renal, cuadro hemático, entre otros). Identificar la causa precipitante e iniciar maniobras de reanimación básica, reposición hídrica agresiva, uso de insulina y reposición de electrolitos. Tanto para las guías americanas como para las del Reino Unido, no están claros aún algunos aspectos del manejo: ¿Cuánto y que tan rápido debe ser el ritmo de infusión de líquidos? ¿Es la solución salina la adecuada para el manejo? ¿El uso de bicarbonato altera los resultados en aquellos pacientes con pH bajo? ¿Cuál es realmente la fisiopatología de los estados mixtos?

Bloque Simposio - Obesidad

Nutrición en obesidad y diabetes

Hernan Yupanqui

Se realizó una revisión de base de datos entre las cuales se incluyeron *Md Consult*, *Science Direct*, *Up To Date*, *Ovidsp* y *la Sociedad Canadiense de Cardiología* con el fin de encontrar información relacionada con nutrición como terapia coadyuvante en el tratamiento integral de patologías prevalentes en la población adulta de nuestra demografía, como lo son la obesidad y la diabetes. Depurando las mismas se tomaron seis artículos base para la realización y el desarrollo del tema, los cuales fueron en su orden de importancia los siguientes:

1. Nutrition In Diabetes (Osama Hamdy MD, PHD, Mohd – Yusuf Barakatun-Nisak, PHD) Department of Endocrinology, Joslin Diabetes Center, Harvard Medical School, One Joslin Place, Boston, MA 02481, USA; Joslin Diabetes Cen-

ter, Harvard Medical School, Boston, MA 02215, USA; Department of Nutrition and Dietetics, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universiti Putra Malaysia, Serdang, Selangor 43400, Malaysia.

2. Diabetes, Nutrition And Exercise (Ahmed H Abdelhafiz, MSc, MD, FRCP, ALAN J SINCLAIR, MSc, MD, FRCP) Department of Elderly Medicine, Rotherham General Hospital, Moorgate Road, Rotherham S60 2UD, UK; b Foundation for Diabetes Research in Older People, Diabetes Frail Ltd, Droitwich Spa WR9 0QH, UK * Corresponding author. E-mail address: sinclair.5@btinternet.com Clin Geriatr Med 31 (2015) 439–451.
3. Standards Of Care And Treatment In Diabetes. Joy a. Dugan, MPH, MSPAS, PA-C. Joint MSPAS/MPH Program, Tou-

- ro University California, 1310 Johnson Lane, Mare Island, CA 94592, USA. E-mail address: joy.dugan@tu.edu.
4. Carbohydrates And Insulin Resistance In Clinical Nutrition: Recommendations From The ESPEN Expert Group (R. Barazzoni,* , N.E.P. Deutz, G. Biolo, S. Bischoff, Y. Boirie, T. Cederholm, C. Cuerda, N. Delzenne , M. Leon Sanz, O. Ljungqvist, M. Muscaritoli, C. Pichard, J.C. Preiser, P. Sbraccia, P. Singer, L. Tappy, B. Thorens, A. Van Gossum, R. Vettor, P.C. Calder. Please cite this article in press as: Barazzoni R, et al., Carbohydrates and insulin resistance in clinical nutrition: Recommendations from the ESPEN expert group, Clinical Nutrition (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2016.09.010>.
 5. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines For The Management Of Dyslipidemia For The Prevention Of Cardiovascular Disease In The Adult. (Todd J. Anderson, MD, Jean Grégoire, MD, Glen J. Pearson, PharmD, Arden R. Barry, PharmD, Patrick Couture, MD, Martin Dawes, MD, Gordon A. Francis, MD, Jacques Genest, Jr., MD, Steven Grover, MD, Milan Gupta, MD, Robert A. Hegele, MD, David C. Lau, MD, PhD, Lawrence A. Leiter, MD, Eva Lonn, MD, G.B John Mancini, MD, Ruth McPherson, MD, PhD, Daniel Ngui, MD, Paul Poirier, MD, PhD, John L. Sievenpiper, MD, PhD, James A. Stone, MD, PhD, George Thanassoulis, MD, Richard Ward, MD.)
 6. Clinical Practice Guidelines For Healthy Eating For The Prevention And Treatment Of Metabolic And Endocrine Diseases In Adults: Cosponsored By The American Association Of Clinical Endocrinologists/ The American College Of Endocrinology And The Obesity Society. J. Michael Gonzalez-Campony, MD, PhD, FACE; Sachiko T. St. Jeor, PhD, RD; Kristin Castorino, DO; Ayesha Ebrahim, MD FACE; Dan Hurley, MD, FACE; Lois Jovanovic, MD MACE; Jeffrey I. Mechanick, MD, FACP, FACN, FACE, ECNU; Steven M. Petak, MD, JD, MACE, FCLM; Yi-Hao Yu, MD, PhD, FACE; Kristina A. Harris; Penny Kris-Etherton, PhD, RD; Robert Kushner, MD; Maureen Molini-Blandford, MPH, RD, Quang T. Nguyen, DO; Raymond Plodkowski, MD; Dacid B. Sarwer, PhD; Karmella T. Thomas, RD.

Adicionalmente se realizó una encuesta acerca del conocimiento y entrenamiento en nutrición y la aplicación de la misma en el manejo de las enfermedades crónicas descritas previamente; instrumento que fue aplicado a estudiantes que cursan último año de medicina de la Universidad del Rosario, médicos residentes de medicina familiar de la Fundación Juan N. Corpas y a residentes de endocrinología; para estos últimos se añadió, en los cuales se realizó una variación, la nutrigenómica, metaboloma, lipidómica, la codificación de los genes de los nutrientes y el impacto de los mismos en el contexto del paciente crónico.

Encuentros con el Experto

Tratamiento farmacológico de la obesidad

Esdras Martín Vásquez Mejía

Médico Internista, Endocrinólogo. Miembro de Número de la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, Medellín.

En el control de la obesidad son esenciales las medidas preventivas y se requiere urgentemente de tratamientos efectivos para los individuos que hoy la padecen, dado el significativo número de pacientes con respuesta inadecuada a las intervenciones en el estilo de vida⁽¹⁾.

Serían candidatos a tratamiento farmacológico los pacientes que no han logrado perder peso o mantenerlo y tienen IMC >30 o si hay comorbilidades IMC >27. Los medicamentos pueden amplificar la adherencia a los cambios en el estilo de vida. Contamos con medicamentos que disminuyen el apetito, aumentan la saciedad o reducen la absorción calórica pero ninguno promueve la termogénesis⁽²⁾.

Si el paciente no pierde >5% del peso inicial en los primeros tres meses sin efectos adversos, se recomienda suspender el medicamento.

Los medicamentos para pérdida de peso no cambian la fisiología de la regulación del peso, por lo tanto, los beneficios se mantienen mientras se continúe su uso.

ORLISTAT

Orlistat es el único medicamento para pérdida de peso con licencia en Colombia. Es el único medicamento usado clínicamente cuyo mecanismo de acción no es sobre el control del apetito, se trata de un inhibidor de la lipasa intestinal que reduce la absorción del 30% de la grasa de la dieta. Se recomienda una dosis de 120 mg 3 veces al día (una con cada comida). En estudios se encuentra una pérdida de peso sostenida de 2,9% sobre el placebo. Los principales efectos adversos son deposiciones grasosas, urgencia fecal y escapes en quienes continúan con dieta grasosa⁽³⁾.

LIRAGLUTIDA

Aunque liraglutida cuenta con licencia para el manejo de diabetes en Colombia no lo tiene para el manejo de obesidad,

a diferencia de otros países como EE.UU. La dosis típica en obesidad es 3 mg subcutáneos al día, superior a la usada en diabetes que es 1,8 mg. Liraglutida actúa disminuyendo la ingesta de alimentos por efecto sobre neuronas especializadas en el hipotálamo; la ingesta de energía se reduce un 16%⁽⁴⁾. Se ha encontrado una pérdida de peso promedio de 6% del peso inicial (substracción de placebo) en distintos escenarios.

Los eventos adversos más comunes son náuseas, vómito, epigastralgia, reflujo gastroesofágico, diarrea y constipación. Se observa incremento de la frecuencia cardiaca sin explicación clara y no se ha asociado a arritmias o hipertensión. La FDA y la EMA han declarado que su asociación con pancreatitis es inconsistente. En los estudios SCALE se ha encontrado un imbalance no significativo para pancreatitis pero no para cáncer pancreático. Se presentan más eventos de colestiasis en los pacientes que reciben liraglutida 3 mg que en los que reciben placebo. Aunque en roedores se ha encontrado carcinoma medular de tiroides esta complicación no se ha encontrado en humanos.

FENTERMINA

Es el medicamento más usado en el tratamiento de la obesidad en EE.UU., donde está aprobado para el tratamiento de la obesidad pero no para uso crónico por un posible potencial adictivo acuñado décadas atrás; sin embargo, la evidencia reciente no apoya dicho temor. En Colombia no se cuenta con este medicamento.

En dosis de 15 mg día induce 7% de pérdida de peso a los seis meses. Los eventos adversos más frecuentes son cefalea, aumento de la presión arterial y frecuencia cardiaca, insomnio, boca seca, estreñimiento, psicosis, ansiedad y cambios en la libido. Si se tolera a corto plazo no hay evidencia de ningún efecto adverso serio con su uso a largo plazo y podría usarse de esta forma si el paciente no tiene enfermedad cardiovascular o psiquiátrica seria, historia de abuso de sustancias, no presenta incremento de pulso o presión arterial al tomarla y presenta pérdida de peso importante con su uso⁽²⁾.

LOCARSERINA

En 2012 locarserina (Belviq) recibió licencia de la FDA. Estimula el receptor 5-HT (serotonina) en las neuronas del POMC, generando disminución de la ingesta. Es selectivo para el r 5-HT2C evitando el 5-HT2B que genera valvulopatías. Produce una pérdida de peso un 3%-3,6% más que el placebo; adicionalmente en pacientes con DM2 hay una reducción promedio en HbA1c de 0,5%. Es bien tolerado con pocos eventos adversos (cefalea, boca seca, mareo, fatiga, constipación), en un seguimiento de 5.249 pacientes se encontró un RR no significativo de 1,16 para valvulopatía⁽⁵⁾.

FENTERMINA/TOPIRAMATO

Fentermina/Topiramato (Qsymia) combina un supresor del apetito (fentermina) con topiramato que se piensa inhibe las señales orexígenas del glutamato y pudiera incrementar la utilización de energía. Logra una disminución de 6,6% del peso (substracción de placebo), con 7,5 mg/46 mg que es la dosis recomendada y 9,3% con dosis de 15 mg/92 mg pero con más efectos adversos, como parestesias, mareos, alteración del gusto, insomnio, constipación y xerostomía. Se recomienda titular desde 3,75 mg/ 23 mg para limitar la aparición de dichos eventos. La EMA no ha dado licencia por preocupaciones de teratogenicidad, morbilidad neuropsiquiátrica y cardiovascular⁽⁶⁾.

BUPROPIÓN/NALTREXONA

Contrave (EE.UU.) o Mysimba (Europa) combina Bupropion que inhibe la recaptación de dopamina/norepinefrina y naltrexona un antagonista del receptor de opioides que inhibe la acción de las β -endorfinas en las vías de recompensa dopaminérgicas, llevando a reducción del apetito. Se observan pérdidas de 3,2%-5,2% de peso sobre el placebo con disminución de 0,5% de HbA1c. Hay mayor reducción de presión arterial con placebo por lo que se recomienda controlar y monitorizarla. Se pueden presentar náuseas, constipación, cefalea, vómito y mareos⁽⁷⁾.

Referencias

1. Kelly T, Yang W, Chen C-S, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(9):1431-7.
2. Apovian CM. Pharmacological Management of Obesity: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015 doi: 10.1210/jc.2014-3415.
3. Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DCW. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ* 2007;335(7631):1194-9.
4. Scott LJ. Liraglutide: A Review of Its Use in the Management of Obesity. *Drugs* (2015) 75:899-910.
5. Smith SR. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med*. 2010;363(3): 245-56.
6. Gadde KM. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377(9774):1341-52.
7. Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, Hill JO, Klein S, O'Neil PM, et al. Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR Combination therapy as an adjunct to behavior modification: the CORBMOD trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(1):110-20.

Conferencia Magistral

Beneficios de la terapia temprana de la hipertensión y dislipidemia del paciente diabético. Resultados del estudio HOPE 3

Patricio López-Jaramillo MD PhD¹ y José López-López²

¹Director de Investigaciones FOSCAL, Bucaramanga, Colombia y Profesor Visitante, Facultad de Ciencias de la Salud Eugenio Espejo, Universidad Tecnológica Equinoccial, Quito, Ecuador.

²Residente de la Especialidad de Medicina Interna, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Colombia.

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de morbilidad en todo el mundo⁽¹⁾, con un crecimiento acelerado de su incidencia en los países de ingresos bajos y medios, como Colombia y Ecuador⁽²⁾.

La prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) continúa aumentando a nivel global y se calcula que actualmente existen alrededor de 415 millones de individuos con la enfermedad, encontrándose dentro de las primeras causas de morbilidad, dada su asociación con ECV^(3,4). Los factores de riesgo modificables para las ECV^(5,6) y para la DM2⁽⁷⁾ han sido identificados y son similares a nivel global; sin embargo, existen diferencias en el peso de estos factores de acuerdo con regiones, etnias y nivel socioeconómico⁽⁸⁾. Es bien conocido que los pacientes con DM2 tienen una alta prevalencia de hipertensión y dislipidemia, sin embargo, no ha sido totalmente determinado el efecto de la utilización de medicamentos antihipertensivos y estatinas en adultos sin antecedentes de ECV con o sin DM2.

Estudio HOPE 3

El *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE-3) es un estudio clínico realizado en personas de diferentes etnias de seis continentes, que no tenían antecedentes de ECV y que fueron consideradas de riesgo intermedio, en los que se evaluaron los efectos en eventos cardiovasculares de bajar la PA con una combinación a dosis fijas diarias de candesartán 16 mg e hidroclorotiazida (HCTZ) 12,5 mg⁽⁹⁾, de disminuir el LDL-C con rosuvastatina 10 mg diarios⁽¹⁰⁾ y de la combinación de los dos tratamientos anteriores⁽¹¹⁾. La media de seguimiento del estudio fue de 5,6 años con el 99,1% de los pacientes seguidos y con una adherencia alta a los tratamientos, siendo al final del estudio en todos los brazos de más del 75%. Los desenlaces

que se evaluaron fueron los siguientes: CoPrimario 1: compuesto de muerte CV, MI, ACV; CoPrimario 2: compuesto 1 + paro cardíaco resucitado, falla cardíaca, revascularizaciones.

Se incluyeron 12.705 pacientes con edad en mujeres igual o mayor a 60 años y en hombres a 55 años, que tenían un factor de riesgo adicional, siendo que 12,7% presentaron glucosa alterada en ayunas y/o prueba de tolerancia a la glucosa alterada y 5,8% presentaron DM2. De estos pacientes, 1.463 fueron colombianos y 397 ecuatorianos, lo que representa el 14,6% de la muestra. La administración de los dos medicamentos hipotensores al final del estudio produjo una disminución promedio de 6 mmHg de la PAS y de 3 mmHg de la PAD, sin que se obtuviera ningún efecto significativo en ninguno de los desenlaces del estudio. Sin embargo, el análisis por grupos demostró que aquellos individuos en el tercil más alto de PAS (mayor de 143,4 mmHg) y con promedio de PAS de 154 mmHg presentaron una disminución de 27% del riesgo relativo (RR) para el compuesto de muerte CV, IM y ACV (tasa de riesgo 0,73 con un intervalo de confianza (IC) de 95% de 0,56-0,94) y de 24% para el compuesto de muerte CV, IM, ACV, paro cardíaco, revascularización, falla cardíaca (tasa de riesgo 0,76; IC 95% 0,60-0,96). La administración de 10 mg/día de rosuvastatina produjo una disminución media significativa ($p < 0,001$) de 34,6 mg/dl de LDL-C y de 0,23 g/l de Apo B, y de 0,19 en la media logarítmica de PCRu. El efecto de la administración de la estatina en los desenlaces estudiados produjo una disminución significativa ($p < 0,002$) en todos los desenlaces con excepción de muerte de origen CV. La administración conjunta de rosuvastatina, candesartán e HCTZ (COMBO) produjo al final del estudio una disminución de 6,2 mmHg en la PAS y de 33,7 mg/dl de LDL-C y disminuyó significativamente todos los desenlaces del estudio con excepción de muerte de origen CV. No hubo efectos secundarios importantes en ninguno de los brazos.

Conclusiones

Este es el primer estudio clínico realizado en pacientes sin antecedentes de ECV y con un riesgo CV intermedio que incluyó pacientes con prediabetes y diabetes que demuestra que la utilización de dos medicamentos antihipertensivos junto con una estatina, administrados diariamente a mitad de las dosis máximas es efectiva para la prevención primaria de las ECV.

Referencias

- Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, et al. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med* 2015; 372: 1333-1341.
- Lozano R, Naghavi M, Foreman KT, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Diseases Study 2010. *Lancet*. 2012; 380: 2095-2128.
- World Health Organisation. Diabetes Fact Sheet No 312. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>. WHO; 2016.
- Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration. Cardiovascular disease, chronic kidney disease, and diabetes mortality burden of cardiometabolic risk factors from 1980 to 2010: a comparative risk assessment. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2: 634-647.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-952.
- O'Donnell MJ, Xavier D, Lisheng L, et al. Risk factors for ischemic and hemorrhagic stroke in 22 countries: results of the first phase of INTERSTROKE in 6,000 individuals. *Lancet* 2010; 376:112-123.
- Dagenais GR, Gerstein HC, Zhang X, McQueen M, Lear S, Lopez-Jaramillo P, et al. Variations in diabetes prevalence in low-, middle-, and high-income countries: Results from the prospective urban and rural epidemiology study. *Diabetes Care* 2016; 39: 780-87.
- Lopez-Jaramillo P, Lahera V, Lopez-Lopez J. Epidemic of cardiometabolic diseases: A Latin American point of view. *Therap Advan Cardiovas Dis* 2011; 5: 119-131.
- Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P. HOPE-3 Investigators. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016; 374: 2009-2020.
- Yusuf S, Bosch J, Dagenais G. HOPE-3 Investigators. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016; 374: 2021-2031.
- Yusuf S, Lonn E, Pais P. HOPE-3 Investigators. Blood-Pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016; 374: 2032-2043.

Bloque Simposio - Riesgo Cardiovascular

Riesgo cardiovascular y eventos en países de bajos, medios y altos ingresos. Resultados del estudio PURE

Patricio López-Jaramillo MD PhD¹ y José López-López²

¹Director de Investigaciones FOSCAL, Bucaramanga, Colombia y Profesor Visitante, Facultad de Ciencias de la Salud Eugenio Espejo, Universidad Tecnológica Equinoccial, Quito, Ecuador.

²Residente de la Especialidad de Medicina Interna, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Colombia.

Introducción

El estudio *Prospective Urban and Rural Epidemiology* (PURE) incluyó a 160.000 sujetos de 18 países de ingresos altos (PIA), medianos (PIM) y bajos (PIB), siendo 27.000 latinoamericanos y 7.500 colombianos, demostró que los factores de riesgo que se asocian con una mayor prevalencia de DM2 son: edad avanzada, sexo masculino, residencia urbana, bajo nivel de educación, historia familiar de DM2, mayor índice de masa corporal (IMC), mayor relación cintura/cadera (RCC) y baja actividad física⁽¹⁾. La prevalencia de DM2 varió en los países de acuerdo con sus ingresos, así, ajustada por sexo y edad, fue significativamente más alta en los PIB (12,3%; 95% IC 10,9-13,9%) que en los PIM (9,9%; 95% IC 8,8-11,1%) y los PIA (6,6%; 95% IC 5,7-7,7%). En el análisis multivariado, la RCC fue el factor de riesgo con mayor asociación [relación de riesgo 3,63 (95% IC: 3,33-3,96) mayor en el cuartil más alto que en el más bajo, seguido por historia familiar de DM2 (3,15; 95% IC: 3,00-3,31) e IMC (2,76; 95% IC: 2,52-3,03) en aquellos con IMC mayor a 35 que en aquellos con IMC menor a 25. Individuos con un IMC menor a 21,5 tuvieron una prevalencia de DM2 de 8,2% en los PIB, de 4,3 en los PIM y de apenas 1,6% en los PIA, aquellos con un IMC entre 21,5 y 24,9 tuvieron una prevalencia de

15,4% en los PIB, 6,55% en los PIM y 2,5% en los PIA, aquellos con un IMC entre 25-29,9 tuvieron una prevalencia de 17,9% en los PIB, de 9,5% en los PIM y de 5,5% en los PIA, y aquellos con IMC entre 30 y 34,9 tuvieron una prevalencia de 19,5% en los PIB, 14% en los PIM y 9,6% en los PIA, para igualarse solamente en los individuos con más de 35 de IMC que fue de 20,4% en los PIB, 19,9% en los PIM y 18,6% en los PIA. La RCC mantuvo esta tendencia pero menos pronunciada, observándose que las diferencias en la prevalencia de DM2 disminuyen a medida que aumentan los cuartiles de RCC. La prevalencia de DM2 en los PIB en relación con la de los PIA fue 5,12 veces más alta en los individuos con menos de 21,5 de IMC y 2,68 veces mayor en los PIM con relación a los PIA, y de 3,31 y 2,23 veces, respectivamente, en los individuos en el menor cuartil de relación C/C, lo que demuestra claramente la mayor sensibilidad para presentar DM2 a menores niveles de adiposidad, no explicada por la presencia de factores de riesgo convencionales como edad, historia familiar de DM2, baja actividad física, consumo de tabaco o dieta no saludable. Cuando analizamos IMC y RCC de acuerdo con el nivel socioeconómico de los países, el efecto en la prevalencia de DM2 es notoria. La razón para esta interacción no ha sido totalmente determinada; sin embargo, podría deberse a diferencias en la composición corporal, especialmente de la masa y fuerza muscular debida a diferencias en la programación fetal^(2,3).

Fuerza muscular, inflamación y riesgo cardiometabólico

En soporte de la relación adiposidad/fuerza muscular como un riesgo de ECV y DM2, demostramos en escolares de

Bucaramanga que el IMC y la RCC se relacionan inversamente tanto con la aptitud muscular como con la cardiorrespiratoria⁽⁴⁾, reforzando el concepto de que en los adultos la obesidad y los desenlaces cardiovasculares pueden estar influenciados por la adquisición diferencial de músculo y tejido adiposo en la vida intrauterina y en la infancia⁽⁵⁾. Así, en 142.861 adultos del estudio PURE demostramos que la fuerza de empuñadura (FE) es un fuerte predictor de mortalidad CV y de ECV⁽⁶⁾. Los bajos niveles de FE se asociaron con mayores tasas de mortalidad en personas que desarrollaron ECV, resultados que sugieren que la fuerza muscular es un factor de riesgo para nuevos eventos CV y que puede predecir el riesgo de muerte en individuos que desarrollan tanto ECV como enfermedad no CV. La asociación entre FE y la incidencia de ECV persistió aun

después de ajustar por factores de confusión, demostrando que la pérdida de la fuerza muscular es parte de la cascada causal de ECV. Reportamos la relación entre FE, eventos CVs y mortalidad de todas las causas en 12.537 individuos mayores de 50 años, diagnosticados de prediabetes (12%) o DM2 (88%) que participaron del estudio ORIGIN⁽⁷⁾. Los quintiles más altos de FE se asociaron con una prevalencia progresivamente menor de antecedentes de ECV y con una incidencia significativamente menor de muerte por cualquier causa y de eventos CV fatales y no fatales. Esta relación fue independiente de la cantidad de grasa corporal y estuvo presente en todos los países de diferentes niveles socioeconómicos, siendo el primer estudio en demostrar la relación de FE con ECV en pacientes prediabéticos⁽⁷⁾.

Referencias

1. Dagenais GR, Gerstein HC, Zhang X, McQueen M, Lear S, Lopez-Jaramillo P, et al. Variations in diabetes prevalence in low-, middle-, and high-income countries: Results from the prospective urban and rural epidemiology study. *Diabet Care* 2016; 39: 780-787.
2. Lopez-Lopez J, Lopez-Jaramillo P, Camacho PA, Gomez-Arbelaes D, Cohen DD. The Link between Fetal Programming, Inflammation, Muscular Strength, and Blood Pressure. *Mediat Inflamm* 2015; Article ID 710613.
3. Lopez-Jaramillo P, Gonzalez-Gomez S, Vanstrahlen-Gonzales L, Zarate-Bernal D, DiStefano K, Camacho-Lopez P, Cohen D. The interaction between epigenetic, muscle, and cardiovascular diseases. *Clinic Epigenet* 2015; 1: 7.
4. Gomez-Arbelaes D, Cohen DD, Camacho PA, Rincón-Romero K, Hormiga C, Rey JJ, et al. Asociación entre obesidad y baja capacidad muscular y función cardio-respiratoria y factores de riesgo cardio-metabólico en niños colombianos. *Trauma* 2013; 24: 17-23.
5. Lopez-Jaramillo P, Gomez-Arbelaes D, Sotomayor-Rubio A, Mantilla-Garcia D, Lopez-Lopez J. Maternal undernutrition and cardiometabolic disease: A Latin America Perspective. *BMC Med* 2015; 13: 41.
6. Leong DP, Teo KK, Rangarajan S, Lopez-Jaramillo P, Avezum A Jr, Orlandini A, et al. Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Lancet* 2015; 18; 386: 266-273.
7. Lopez-Jaramillo P, Cohen DD, Gómez-Arbelaes D, Bosch J, Dyal L, Yusuf S, Gerstein HC. Association of handgrip strength to cardiovascular mortality in pre-diabetic and diabetic patients: A subanalysis of the ORIGIN trial. *Internat J Cardiol* 2014; 172: 458-461.

Bloque Simposio - Resistencia a la Insulina

Resistencia a la insulina tipo A y tipo B

Richard Giovanni Buendía Godoy MSc.

Médico Internista, Endocrinólogo, Epidemiólogo Clínico y Máster en Estadística Aplicada

Resistencia a la insulina tipo A

Este síndrome se describió por primera vez en 1976 en tres mujeres adolescentes delgadas con resistencia severa a la insulina y *acantosis nigricans*. El fenotipo del síndrome de resistencia a la insulina tipo A incluye resistencia a la insulina extrema, *acantosis nigricans*, ovarios poliquísticos e hiperandrogenismo en ausencia de obesidad. En general, este síndrome es el resultado de mutaciones en el receptor de insulina.

El tratamiento indicado para este tipo de síndrome pueden ser agentes insulinosensibilizadores como Metformina, Tiazolidionas, insulina U500R, o bomba de insulina.

Resistencia a la insulina tipo B

El síndrome de resistencia a la insulina tipo B se utiliza para describir a los pacientes con un fenotipo clínico que (en algunos casos) es similar al síndrome tipo A, pero donde la causa subyacente es un trastorno autoinmune adquirido. El

defecto molecular que resulta en la resistencia a la insulina tipo B es generalmente el desarrollo de autoanticuerpos dirigidos contra el receptor de insulina. Al igual que en muchos otros trastornos autoinmunes, los pacientes son predominantemente mujeres de mediana edad (edad promedio de 44 años, con un rango informado de 15-69 años). El 30%-50% de los pacientes cumplen con los criterios establecidos para el diagnóstico del lupus eritematoso sistémico.

Los pacientes con el síndrome de tipo B típicamente tienen una marcada resistencia a la insulina que a menudo es directamente proporcional al título de anticuerpos anti-receptor de insulina. En algunos casos se ha observado hiperglucemia manifiesta, casi imposible de controlar con insulina. Estos pacientes pueden requerir tratamiento con agentes inmunosupresores, tales como Rituximab, Prednisona, Ciclofosfamida y mantenimiento con Azatioprina. Alternativamente, los autoanticuerpos contra el receptor de insulina también pueden ejercer una actividad agonista parcial; esto explica el hecho de que ciertos pacientes presentan hipoglucemia en ayunas y explica la paradoja clínica de la hiperglucemia alternada y la hipoglucemia observada en otros con este síndrome.

Bloque Simposio - Obesidad y Nutrición

¿Qué hay de nuevo en terapias farmacológicas para la obesidad?

Roberto Franco Vega

Profesor Titular Universidad Nacional de Colombia
Director Posgrado Programa Endocrinología Universidad Nacional

La obesidad es el trastorno nutricional más frecuente en los países occidentales; en Colombia más del 50% de la población adulta padece sobrepeso u obesidad y se considera actualmente que este trastorno está sobrepasando la capacidad de respuesta de los Estados, constituyéndose en una real epidemia. Por ejemplo, en los últimos 20 años, en Estados Unidos, la prevalencia de obesidad ha aumentado más del 75%.

No obstante que un porcentaje importante de las personas obesas o con sobrepeso realizan cambios en los hábitos de vida (ejercicio y nutrición balanceada), con frecuencia muchos de ellos manifiestan su decepción por no lograr los objetivos de peso. Se calcula que para disminuir de peso se requiere bajar la ingesta más de 500 kilocalorías diarias, y con este régimen podría una persona disminuir 0,5 kg por semana; el ejercicio parece que ayuda a mantener este descenso de peso, adicionalmente se han intentado terapias conductuales, hipnosis etc., con todo lo cual se han logrado pérdidas de hasta

15% del peso inicial en seis meses. Sin embargo, los resultados a largo plazo son decepcionantes y para la gran mayoría de los pacientes es inevitable la reganancia de peso hasta llegar a un peso igual al del inicio del tratamiento.

En la actualidad, la terapia farmacológica para la obesidad está aprobada para pacientes con un índice de masa corporal mayor de 27, que tengan una comorbilidad asociada o pacientes con índice de masa corporal mayor de 30.

Para nuestra región podíamos enfocar el tema de nuevas terapias para obesidad desde dos puntos de vista, el primero serían las terapias que están aprobadas y en uso en otras regiones, que no se encuentran disponibles en nuestros países y que probablemente vendrán algún día. El otro enfoque son las terapias bajo investigación que son promisorias.

Las terapias para las obesidad no las podemos abordar sin entender qué mecanismos regulan la ingesta de combustibles, los cuales son fundamentales para el mantenimiento de la especie. En la **tabla 1** se resumen los principales mediadores conocidos de la ingesta alimentaria y del balance energético.

En Colombia solo disponemos de un fármaco para el tratamiento de la obesidad: Orlistat, cuyo mecanismo de acción es

Tabla 1. Principales mediadores de la ingesta alimentaria y del balance energético

Mediador	Ingesta	Origen anatómico	Peso corporal
Amilina	Disminuye	Páncreas	Disminuye
Bombesina	Disminuye	Estómago, cerebro, intestino	¿?
CCK	Disminuye	Intestino Delgado	¿?
GIP	¿?	Intestino	Aumenta
GLP-1	Disminuye	Estómago, intestino, cerebro	Disminuye
Glucagón	Disminuye	Páncreas	Disminuye
Ghrelin	Aumenta	Estómago, intestino, cerebro	Aumenta
Insulina	Disminuye	Páncreas	Disminuye
Leptina	Disminuye	Tejido adiposo, estómago	Disminuye
Neuropéptido Y	Aumenta	Cerebro	Aumenta
Péptido YY	Disminuye	Estómago	¿?
POMC	Disminuye	Cerebro	Disminuye
Oxintomodulina	Disminuye	Intestino, cerebro	Disminuye
Opioides	Aumenta	Cerebro	Aumenta

Tabla 2. Medicamentos aprobados por la FDA

Medicamento	Fentermina/topiramato	Lorcaserina	Naltrexona/Bupropión SR	Liraglutida 3 mg
Mecanismo	Agonista adrenérgico/neuroestabilizador	Antagonista del receptor 5HTac	Agonista opiode/inhibidor de la recaptación de Dopamina y NE	Análogo GLP-1
Pérdida de peso/año	6,6%	3,6%	4,8%	5,4%
Dosis	3,75 a 11,2 mg fentermina	10 mg/BID	8/90 a 16/180 mg/día	3 mg/día
Efectos secundarios	Insomnio, estreñimiento, parestias, disnea, mareo	Mareo, cefalea, náusea, vómito, piel seca	Náusea, cefalea, mareo, diarrea, boca seca	Náusea, estreñimiento, diarrea, mareo, dolor abdominal

la inhibición de la lipasa intestinal, con lo cual se inhibe la absorción de ácidos grasos. Sin embargo, la terapia a largo plazo con orlistat muestra resultados pobres: <3% de reducción de peso con respecto al placebo.

En la **tabla 2** se resumen otros medicamentos aprobados por la FDA, de los cuales no disponemos en la región

Terapias promisorias

(Para mejor comprensión, ver tabla 1)

Análogos de la leptina y sensibilizadores de leptina: ensayos recientes han demostrado que la administración de 0,3 mg/kg semana de leptina recombinante humana logra una reducción de 7,1 kg en el grupo de pacientes tratados; recientemente se utilizó un análogo de la leptina (metreletina) en combinación con pralintida (análogo de la amilina), con lo cual se logró una reducción del 12,7% de peso; a pesar de ser un medicamento muy promisorio se desconoce porque se suspendió la investigación de esta combinación.

Inhibidores del neuropéptido Y: existen varios péptidos en estudio, el más promisorio es el antagonista del receptor para neuropéptido Y: velneperit, que ha logrado una reducción del 3% en estudios animales.

Péptido YY: se produce en el intestino, en respuesta a la ingesta y su respuesta es proporcional a la cantidad calórica, retarda el vaciamiento gástrico y produce saciedad: estudios muestran que pueden disminuir hasta un 32% la ingesta.

Oxintomodulina: al igual que el anterior, se secreta a nivel intestinal; reduce la ingesta, además aumenta el consumo energético: en estudios fase 1 en humanos ha demostrado

una reducción de la ingesta de cerca del 35%, adicionalmente cuando se administra concomitantemente con péptido YY, se amplifica este efecto.

Vacuna de la Ghrelina e inhibidores de la Ghrelina: la Ghrelina es un potente orexigénico; teóricamente su bloqueo disminuiría la ingesta, sin embargo, los resultados preclínicos son pobres, recientemente se aisló el receptor para la Ghrelina y al parecer hay resultados esperanzadores con sus agonistas.

Amilina: la amilina es cosecretada con la insulina posprandial, actúa a nivel del SNC como anorexiantes, adicionalmente inhibe el vaciamiento gástrico: los estudios han mostrado una reducción significativa de peso >5%, en el 31% de los pacientes a quienes se les administró el fármaco, su potencia se incrementa cuando se administra con otras moléculas.

Conclusión

En la medida que se está conociendo mejor la compleja fisiología de la regulación del apetito y del balance energético, van surgiendo respuestas prometedoras, que probablemente sustituirán la agresiva e invasiva cirugía bariátrica.

Referencias

1. Georgios Valsamakis, Panagiota Konstantakou, and George Mastorakos. New Targets for Drug Treatment of Obesity . Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2017. 57:585-605.
2. Katherine H. Saunders, MD* , Alpana P. Shukla et al. Pharmacotherapy for the obesity. Endocrinol Metab Clin N Am 45 (2016) 521-538.
3. E. González-Jiménez1 y J. Schmidt Río-Valle2. Regulación de la ingesta alimentaria y del balance energético. Nutr Hosp. 2012;27:1850-1859.

Precongreso - Diabetes nuevas moléculas en el consultorio y en las guías

Lo bueno, lo malo y lo feo de los ISGLT-2

Katherine Restrepo Erazo

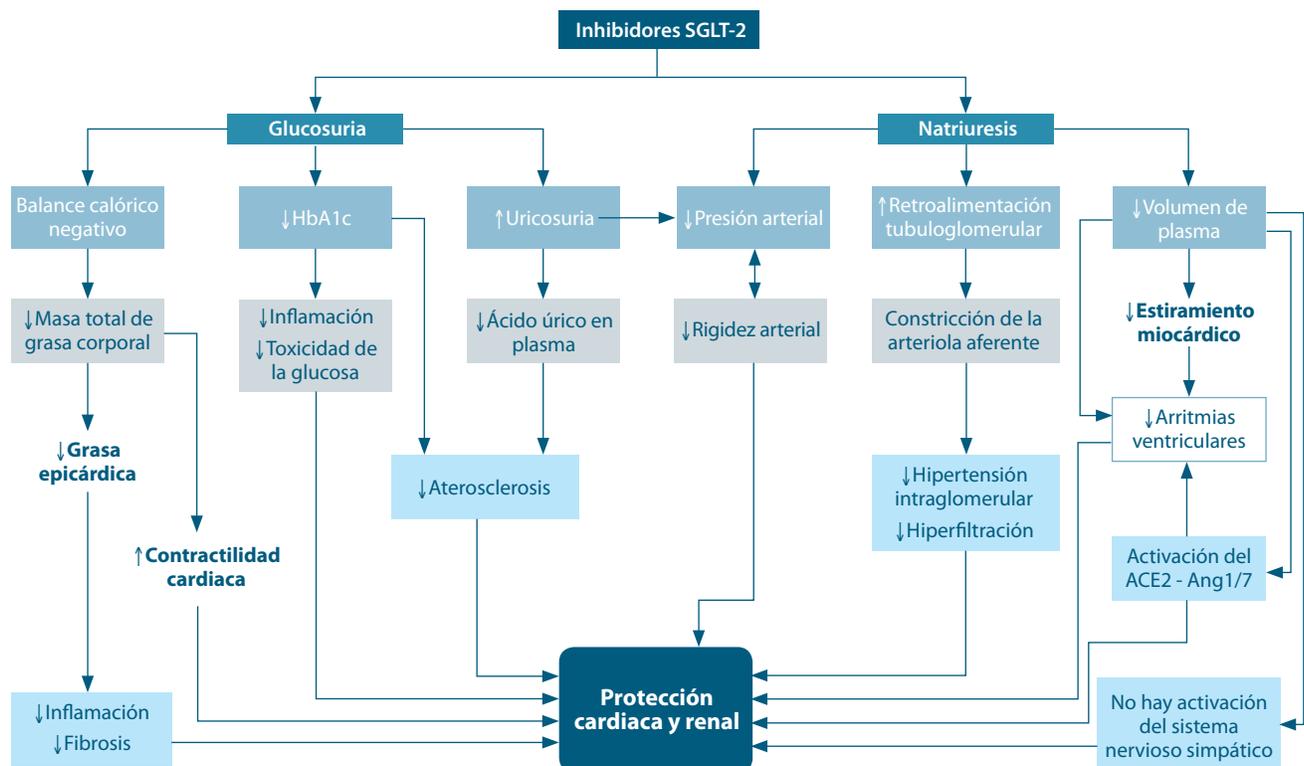
Especialista en Medicina Interna, Universidad del Valle
 Especialista en Endocrinología, Universidad Nacional
 Miembro de número y Presidente del capítulo Suroccidente de la ACE
 Docente PUJ Cali
 Clínica Sebastián de Belalcázar, Cali

Los inhibidores del cotransporte sodio-glucosa 2 (ISGLT-2) son la nueva clase terapéutica de agentes antihiperglucémicos disponibles en el mercado, incluyen empagliflozina, dapagliflozina y ccanagliflozina; a diferencia de las terapias tradicionales, tienen un novedoso mecanismo de acción glucosúrico, independiente de insulina. La diuresis osmótica y el efecto natriurético contribuyen a la contracción de volumen plasmático, reducción de cifras de presión arterial sistólica y diastólica y esto conlleva a beneficios cardiovasculares y renales. Debido a sus efectos adversos, se debe tener en cuenta el perfil del paciente adecuado para su prescripción, así como las contraindicaciones y precauciones.

LO BUENO

- Mecanismo de acción único.** Los SGLT-2 son expresados en el túbulo proximal renal y median la reabsorción de aproximadamente el 90% de la carga de glucosa filtrada. Los inhibidores de SGLT-2 promueven la excreción renal de glucosa, produciendo reducción en el nivel de glucemia y de A1C de una manera independiente de la insulina, ya que los medicamentos tradicionales se han centrado en aumentar la disponibilidad de insulina (a través de administración directa o promoviendo su secreción) y la sensibilidad a ésta. Este mecanismo único permite su uso en combinación con las otras terapias existentes.
- Efectos cardiovasculares.** Los inhibidores de SGLT-2 producen efectos no glucémicos importantes (**figura 1**):
 - Reducción en cifras de PAS de aproximadamente 5 mmHg y en PAD de 2 mmHg, mediado por la natriuresis y reducción en rigidez arterial.
 - Modulación hemodinámica renal y reducción de albu-

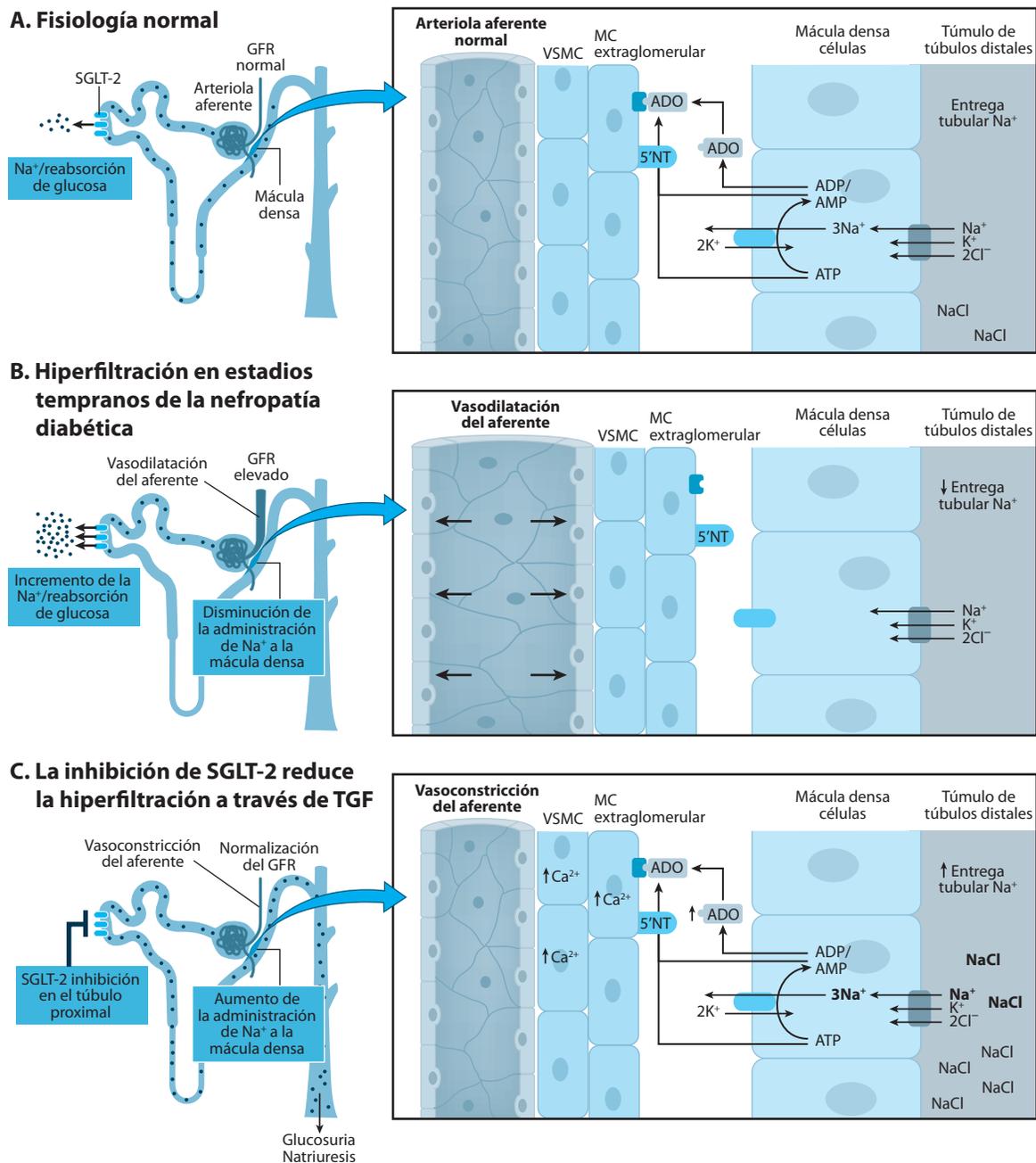
Figura 1. Mecanismos fisiológicos implicados en la protección cardiovascular y renal con la inhibición de SGLT-2



minuria. El efecto inicial de los inhibidores de SGLT-2 en pacientes con DM2, con o sin enfermedad renal es la caída inicial en la TFG de 5 ml/min x 1,73 m² de SC, para retornar a su nivel basal normal a la 3 a 4 semana. Este efecto está probablemente relacionado con la vasoconstricción de la arteriola aferente a través de un mecanismo de *feedback* tubuloglomerular. En condiciones no diabéticas los SGLT-2 son responsables de la reabsorción renal total del 5% de NaCl, pero en el contexto de la hiperglucemia, esta actividad aumenta a más

del 14%, lo cual produce una reducción en la entrega distal de NaCl a la mácula densa, lo cual es sentido incorrectamente como reducción en el volumen plasmático efectivo circulante por el aparato yuxtaglomerular, produciendo una respuesta mal adaptativa de vasodilatación de la arteriola aferente, proceso denominado *feedback* tubuloglomerular. Los inhibidores de SGLT-2 aumentan la entrega distal de NaCl, causando aumento del tono de la arteriola aferente y, por tanto, suprimiendo la hiperfiltración y la proteinuria (figura 2).

Figura 2. Mecanismo del *feedback* tubuloglomerular



C. Reducción en el nivel de ácido úrico. Los inhibidores de SGLT-2 han sido asociados con reducción del 10%-15% en niveles plasmáticos de ácido úrico, como resultado de la glucosuria, llevando a la secreción de ácido úrico en intercambio por la reabsorción de glucosa vía el transporte GLUT9.

El impacto de estos efectos no glucémicos fue evidenciado en los resultados del estudio EMPA-REG OUTCOME, que demostró reducción significativa del riesgo cardiovascular. En este estudio se investigaron los efectos del inhibidor de SGLT-2 empagliflozina (10 o 25 mg) vs. placebo una vez al día en adición al cuidado convencional (hipolipemiente, antihipertensivo, antiagregante plaquetario, etc.), en 7.020 pacientes diabéticos con alto riesgo cardiovascular. El diseño del estudio fue aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con una duración media de 2,6 años y un periodo de observación a 3,1 años. El objetivo primario compuesto ocurrió en 10,5% de los pacientes en el grupo de empagliflozina vs. 12,1% en el grupo placebo (*hazard ratio*, 0,86; 95% *confidence interval*, 0,74-0,99; P=,04 para superioridad) (*The EMPA-REG OUTCOME Investigators*, 2015).

Los pacientes que recibieron empagliflozina tuvieron tasas significativamente más bajas vs. placebo en: muerte de todas las causas cardiovasculares (3,7% vs. 5,9%; 38% reducción del riesgo relativo), muerte de cualquier causa (5,7% vs. 8,3%; 32% reducción del riesgo relativo) y hospitalización por falla cardíaca (2,7% vs. 4,1%; 35% reducción del riesgo relativo).

A la luz de estos resultados, algunas guías de práctica clínica para el manejo de los pacientes diabéticos, recomiendan el uso de inhibidores de SGLT-2 con evidencia cardiovascular probada (es decir empagliflozina), en pacientes diabéticos tipo 2 que no han alcanzado sus metas de control glucémico y con alto riesgo cardiovascular.

3. **Reducción de peso.** Se ha reportado reducción de peso de 2 a 3 kg, con predominio de pérdida de masa grasa con el uso de las tres moléculas.
4. **Bajo riesgo de hipoglucemia.** Por su mecanismo de acción, el cual se atenúa cuando los niveles plasmáticos de glucosa bajan, el riesgo de hipoglucemia es bajo, comparativo al placebo.

LO MALO

Los efectos adversos, las precauciones y contraindicaciones para su uso

1. **Infecciones del tracto genitourinario.** Es el efecto adverso más común, documentado en los diferentes estudios, con aumento de 2 a 4 veces en la incidencia de can-

didiasis vulvovaginal y balanitis. Se presentan con mayor frecuencia en las mujeres (10%-15%), siendo el factor de riesgo predisponente más importante el antecedente de infección previa y se documenta balanitis principalmente en los hombres no circuncidados. Este tipo de infecciones se previene con buen aseo genital, se manejan de manera tradicional y rara vez requiere suspensión del tratamiento. Se han documentado casos de infección urinaria baja, pero no se han observado episodios de pielonefritis o urosepsis.

2. **Depleción de volumen e hipotensión.** Debido a su mecanismo de acción, diuresis osmótica y contracción del volumen intravascular, se puede presentar hipotensión sintomática en pacientes ancianos, o que están medicados con diuréticos (principalmente de asa), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores del receptor de angiotensina. Se recomienda adecuada hidratación y monitorizar al inicio de terapia signos y síntomas de hipotensión y, en caso de cifras de PA normales, considerar suspender el diurético.
3. **Falla renal aguda.** Se han reportado casos de falla renal aguda, posmarketing, algunos con necesidad de hospitalización y diálisis en pacientes bajo tratamiento con canagliflozina y dapagliflozina. Se recomienda valorar la función renal previa al inicio del inhibidor de SGLT-2 y monitorizar durante el tratamiento. Deben ser usados con precaución en pacientes con comorbilidades que predispongan a falla renal (falla cardíaca, hipovolemia, falla hepática) y evitar su uso conjunto con otras medicaciones que aumenten ese riesgo (AINES, inhibidores ECA, bloqueadores de receptor de angiotensina, diuréticos).

Contraindicaciones y precauciones para la prescripción de inhibidores de SGLT-2

Los inhibidores de SGLT-2 no deben ser usados en:

1. Diabetes tipo 1.
2. Diabetes tipo 2 y TFG menor de 60 ml/min para dapagliflozina y menor de 45 ml/min para canagliflozina y empagliflozina.
3. Pacientes con diabetes tipo 2 propensos a la cetosis.

Los inhibidores de SGLT-2 deben ser usados con precaución:

1. En conjunto con otros medicamentos que predispongan a falla renal aguda o con comorbilidades que aumenten el riesgo de falla renal aguda.
2. En pacientes con predisposición a infecciones del tracto urinario o infecciones genitourinarias.

LO FEO

1. **Cetoacidosis diabética.** Descrita inicialmente como euglucémica, pero realmente se presenta con elevaciones moderadas de la glucemia (glucosa plasmática <250 mg/dL). Ha sido reportada en pacientes con DM2 y en pacien-

tes con DM tipo 1, cuyo uso es no aprobado. En estos individuos, la ausencia de hiperglucemia sintomática demora el diagnóstico. Se recomienda valorar cetonas en pacientes que estén bajo tratamiento con un inhibidor de SGLT-2 y presenten náusea, vómito o malestar y deben suspenderse en caso de confirmar la acidosis.

La sucesión de eventos que conlleva a la cetoacidosis es similar a la cetoacidosis clásica. Los inhibidores de SGLT-2 disminuyen la glucosa plasmática por efecto glucosúrico, lo cual disminuye la secreción de insulina desde las células B pancreáticas. Al producir glucosuria, disminuye la reabsorción de sodio a nivel renal y esto indirectamente expande el reservorio de cetonas por aumento de la reabsorción renal. Reciente evidencia demuestra la presencia de SGLT-2 a nivel de la célula alfa pancreática, explicando el estímulo en la secreción de glucagón, exacerbando la cetogénesis, gluconeogénesis y glicogenólisis, por medio de la reducción de la relación insulina/glucagón.

2. **Fractura.** Este efecto adverso ha sido descrito más frecuentemente en pacientes bajo manejo con canagliflozina (1,4 y 1,5 fracturas por 100 pacientes-año expuesto a canagliflo-

zina 100 mg y 300 mg respectivamente, comparado con 1,1 por 100 pacientes-año en el comparador grupo (placebo o activo). Fracturas de bajo trauma han sido reportadas tan temprano como a las 12 semanas de iniciado el manejo.

Un posible mecanismo, descrito en pacientes que llevan solo 12 semanas de manejo, particularmente en pacientes ancianos, es la hipotensión ortostática, que lleva a mareo y caída, con la consecuente fractura. Pero los inhibidores de SGLT-2 también pueden afectar adversamente la densidad ósea (DMO). Los estudios de DMO han sido desarrollados como parte del estudio a dos años placebo-controlado de canagliflozina en 716 pacientes ancianos. Los pacientes en canagliflozina vs. placebo presentan mayor pérdida progresiva de DMO sobre el tiempo en cadera total y en columna.

3. **Amputaciones.** El estudio actual con canagliflozina, que lleva 4,5 años de seguimiento, ha reportado un aumento de amputaciones de miembros inferiores (7 versus 3 de 1000 pacientes tratados con 100 mg de canagliflozina y placebo, respectivamente). Es incierto si hay una relación causal. La FDA emitió una alerta de seguridad y se encuentra investigando.

Referencias

1. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: sodium glucose co-transport (SGLT) inhibitors: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Med* 2012; 44:375.
2. Stenlöf K, Cefalu WT, Kim KA, 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.
3. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, et al. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37:1815.
4. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care* 2011; 34:2015.
5. Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials. *Diab Vasc Dis Res* 2015; 12:90.
6. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:2117.
7. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:323.
8. Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18:783.
9. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, et al. Effects of Canagliflozin on Fracture Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:157.
10. Bilezikian JP, Watts NB, Usiskin K, et al. Evaluation of Bone Mineral Density and Bone Biomarkers in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Canagliflozin. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:44.
11. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, et al. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care* 2015; 38:1687.
12. Palmer BF, Clegg DJ, Taylor SI, Weir MR. Diabetic ketoacidosis, sodium glucose transporter-2 inhibitors and the kidney. *J Diabetes Complications* 2016; 30:1162.
13. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 Inhibitors May Predispose to Ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:2849.
14. Hiddo JL, Bruce AP, David HF, et al. sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus. *Circulation*. 2016;134:752-772.