

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS

PROGRAMA DE DOCTORADO: *Avances en Traumatología. Medicina del Deporte. Cuidados de Heridas (Interdepartamental). Bienio: 2007/2008*

Título de la Tesis

**“VALORACIÓN DE LA RESERVA FUNCIONAL PANCREÁTICA EN
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 SOMETIDOS A
CIRUGÍA PROGRAMADA NO DIGESTIVA ABDOMINAL”**

Tesis doctoral presentada por D^a. Gema María Hernanz Rodríguez

Dirigida por el Prof. Dr. D. Aurelio Rodríguez Pérez

Dirigida por el Prof. Dr. D. Pedro Luis de Pablos Velasco

Director

Director

Doctoranda

Las Palmas de Gran Canaria, 14 de Octubre de 2015

VALORACIÓN DE LA RESERVA FUNCIONAL
PANCREÁTICA EN PACIENTES CON DIABETES
MELLITUS TIPO 2 SOMETIDOS A CIRUGÍA
PROGRAMADA NO DIGESTIVA ABDOMINAL



Universidad de Las Palmas de Gran Canaria
Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas

*Tesis presentada para optar al grado de Doctor por la
Universidad de Las Palmas de Gran Canaria*

Gema María Hernanz Rodríguez

Directores de la tesis:

Prof. Dr. D. Aurelio Rodríguez Pérez

Prof. Dr. D. Pedro Luis de Pablos Velasco

Agradecimientos

Quiero expresar a las siguientes personas mi más sincero agradecimiento por su colaboración en la realización de esta tesis y dar las gracias de antemano a aquellos no mencionados que han sido partícipes en el desarrollo de la misma.

En primer lugar, al Prof. Dr. Aurelio Rguez Pérez, director de esta tesis, por todo el tiempo que me ha dedicado, su paciencia infinita, sus meticulosas correcciones de las que tanto he aprendido y los ánimos constantes.

Al Prof. Dr. Pedro de Pablos Velasco, director de esta tesis, por su cariño, amabilidad y entusiasmo, así como por todo el apoyo académico prestado sin el que no hubiera podido realizar este trabajo.

A Miguel Ángel García, estadístico de la Unidad de Investigación del H.U.G.C. Dr. Negrín, por su trabajo y su paciencia respondiendo a mis preguntas.

A Doña Berta Santana, enfermera de pruebas funcionales, por su cortesía en la realización de la analítica sanguínea, así como al Dr. Losada del Servicio de Análisis Clínicos, por su labor y entusiasmo.

A todos los pacientes diabéticos que amablemente quisieron participar en este estudio.

A la dirección del H.U.G.C. Dr. Negrín, que mostró su conformidad para la realización de esta investigación.

A mi madre y a mi tía Cristina por inculcarme desde pequeña el amor a los libros, enseñarme el valor del esfuerzo y la importancia de la profesionalidad independientemente del trabajo que realices.

A mi hermana Mónica, por su cariño y fe en mis posibilidades.

A mi amiga Mar, por todos los momentos compartidos y la alegría que me producen nuestros reencuentros.

A todos los amigos que he encontrado en Gran Canaria, que constituyen mi nueva familia.

Y a ti Pablo, por mantener siempre la esperanza cada vez que yo la pierdo, iluminar los días grises con tu presencia y tu amor.

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 DESCRIPCIÓN ANATÓMICA Y FUNCIONAL DEL PÁNCREAS	1
1.1.1 Secreción de insulina	2
1.1.2 Receptores de insulina	6
1.1.3 Metabolismo de la glucosa	8
1.1.4 Péptido C.....	12
1.2 DIABETES MELLITUS	18
1.2.1 Definición de diabetes mellitus	18
1.2.1.1 Diabetes mellitus tipo 1 (DM1)	22
1.2.1.2 Diabetes mellitus tipo 2 (DM2)	23
1.2.2 Historia natural de la diabetes mellitus	25
1.2.3 Complicaciones de la diabetes mellitus.....	28
1.2.3.1 Complicaciones Macrovasculares.....	28
1.2.3.2 Complicaciones Microvasculares	30
1.2.3.2.1 Retinopatía Diabética.....	32
1.2.3.2.2 Nefropatía Diabética	33
1.2.3.2.3 Neuropatía Diabética	35
1.2.4 Costes de la diabetes mellitus.....	35
1.2.5 Tratamiento de la diabetes mellitus.....	42
1.2.5.1 Antidiabéticos orales (ADOs)	43
1.2.5.2 Fármacos parenterales	45
1.3 HIPERGLUCEMIA POSTQUIRÚRGICA.....	47
1.3.1 Control de la hiperglucemia postquirúrgica en UCI	52
1.4 DETERMINACIONES ANALÍTICAS DE INTERÉS EN LA DIABETES MELLITUS .	61
1.4.1 Determinación de péptido C	61
1.4.2 Hemoglobina glicosilada (HbA1c)	62
1.4.3 Homeostasis model assessment (HOMA).....	67

2. OBJETIVOS.....	73
2.1 OBJETIVO PRIMARIO	75
2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	75
3. MATERIAL Y MÉTODO	77
3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	79
3.1.1 Criterios de exclusión	80
3.1.2 Consideraciones éticas.....	81
3.2 PROTOCOLO DEL ESTUDIO.....	81
3.2.1 Periodo preoperatorio	81
3.2.2 Test de Glucagón	83
3.2.2.1 Propiedades farmacodinámicas	84
3.2.2.2 Propiedades farmacocinéticas.....	85
3.2.3 Toma de la muestra.....	85
3.2.4 Técnica de medición del péptido C.....	86
3.2.5 Intraoperatorio	87
3.2.5.1 Monitorización del paciente	87
3.2.5.2 Inducción	88
3.2.5.3 Mantenimiento anestésico.....	89
3.2.5.4 Fin del procedimiento anestésico	89
3.2.6 Periodo Postoperatorio	90
3.2.7 Variables del Estudio	90
3.2.7.1 Datos preoperatorios.....	90
3.2.7.2 Datos del intraoperatorio	92
3.2.7.3 Datos del postoperatorio inmediato.....	92
3.2.7.4 Recogida de datos postoperatorios (tras ser dado de alta).....	93
3.3 ANÁLISIS DE LOS DATOS ESTADÍSTICOS	93
4. RESULTADOS.....	95
4.1 DESCRIPCIÓN DE LA SERIE.....	97
4.1.1 Análisis descriptivo	98

4.1.1.1 Características generales de los pacientes.....	98
4.1.1.1.1 Sexo.....	100
4.1.1.1.2 Edad	101
4.1.1.1.3 Años de diagnóstico de la DM2	101
4.1.1.1.4 Familiares diabéticos de primer grado	102
4.1.1.1.5 Familiares diabéticos con cualquier parentesco	102
4.1.1.1.6 Escala de la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA)	103
4.1.1.1.7 Índice de masa corporal (IMC).....	104
4.1.1.1.8 Otras comorbilidades	104
4.1.1.2 Diagnóstico prequirúrgico de los pacientes.....	106
4.1.1.3 Especialidad quirúrgica	107
4.1.1.4 Procedimiento quirúrgico	108
4.1.1.5 Tratamiento con fármacos hipoglucemiantes orales	110
4.1.1.6 Insulinización de los pacientes.....	111
4.1.1.7 Otros tratamientos.....	113
4.1.1.8 HOMA-B preoperatorio	115
4.1.1.9 HOMA-B postoperatorio	115
4.1.1.10 Diferencias entre HOMA-B pre y postoperatorio	115
4.1.1.11 HOMA-IR preoperatorio	116
4.1.1.12 HOMA-IR postoperatorio.....	116
4.1.1.13 Diferencias entre HOMA-IR pre y postoperatorio.....	116
4.1.1.14 Tiempo quirúrgico	117
4.1.1.15 Tiempo de anestesia.....	117
4.1.1.16 Datos anestésicos intraoperatorios	118
4.1.1.16.1 Tipo de anestesia.....	118
4.1.1.16.2 Premedicación	118
4.1.1.16.3 Inducción, mantenimiento anestésico y educación.....	118
4.1.1.17 Ingreso postoperatorio y días de estancia hospitalaria	122
4.1.1.18 Complicaciones.....	123
4.1.1.18.1 Complicaciones intraoperatorias.....	123
4.1.1.18.2 Complicaciones en el postoperatorio inmediato.....	123
4.1.1.18.3 Complicaciones en planta de hospitalización	124

4.2 VALORACIÓN DE LA RESERVA FUNCIONAL PANCREÁTICA.....	125
4.2.1 Valoración de la reserva funcional pancreática en el preoperatorio ..	125
4.2.2 Valoración de la reserva funcional pancreática tras la cirugía	126
4.2.3 Cambio en la reserva pancreática	128
4.3 RELACIÓN ENTRE LA RESERVA FUNCIONAL PANCREÁTICA Y OTRAS VARIABLES	130
4.3.1 Relación con el sexo.....	130
4.3.2 Relación con la edad	131
4.3.3 Relación con la escala de valoración de la ASA.....	132
4.3.4 Relación con la hemoglobina glicosilada	133
4.3.5 Relación con años de diagnóstico de diabetes.....	133
4.3.6 Relación con el tiempo quirúrgico y el tiempo anestésico	135
4.3.7 Relación con el tipo de anestesia	136
4.3.8 Relación con insulinización domiciliaria.....	137
4.3.9 Relación con glucemia prequirúrgica y glucemia postquirúrgica	139
4.3.10 Relación con los valores de HOMA-B.....	141
4.3.11 Relación con valores de HOMA-IR.....	142
4.4 ANÁLISIS DE DOS SUBGRUPOS DE PACIENTES: PACIENTES EN TRATAMIENTO CON IDPP4 VS PACIENTES EN TRATAMIENTO CON FÁRMACOS SECRETAGOGOS	143
5. DISCUSIÓN.....	145
5.1 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO: ¿POR QUÉ VALORAMOS LA RESERVA PANCREÁTICA EN PACIENTES DIABÉTICOS QUIRÚRGICOS?.....	147
5.2 ¿POR QUÉ SELECCIONAMOS PACIENTES DIABÉTICOS PROGRAMADOS Y ALGUNOS TIPOS DE CIRUGÍA CONCRETA?.....	150
5.3 ¿SE AFECTA LA RESERVA PANCREÁTICA DE LOS PACIENTES CON DM2 SOMETIDOS A CIRUGÍA PROGRAMADA NO DIGESTIVA?	154
5.4 ¿ES EL TEST DE GLUCAGÓN UN TEST DE ESTÍMULO EFICAZ PARA VALORAR LA RESERVA PANCREÁTICA?	158
5.4.1 Justificación para el empleo del test de glucagón.....	158

5.4.2 Otros métodos de valoración de la reserva pancreática.....	163
5.5 ¿CÓMO HAN SIDO NUESTROS RESULTADOS COMPARADOS CON OTROS TRABAJOS EN LOS QUE SE VALORA LA RESERVA PANCREÁTICA?	169
5.5.1 Análisis del tipo de muestra poblacional.....	169
5.5.2 Análisis de los resultados de las pruebas de función pancreática y otras variables de control metabólico	173
5.5.3 Análisis de los efectos adversos de los test de estimulación de función β pancreática.....	177
5.6 LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	179
5.7 FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	181
6. CONCLUSIONES.....	185
6.1 VALORACIÓN DE LA RESERVA FUNCIONAL PANCREÁTICA	187
6.2 RELACIÓN DE LA RESERVA FUNCIONAL PANCREÁTICA CON LAS VARIABLES DE LA MUESTRA	187
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	189
8. ANEXOS.....	207
ANEXO I: AUTORIZACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN	209
ANEXO II: CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL HOSPITAL DR. NEGRÍN	211
ANEXO III. CONSENTIMIENTO INFORMADO	212
ANEXO IV. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS.....	215

Índice de Figuras

FIGURA 1: MOLÉCULA DE PREPROINSULINA	4
FIGURA 2: RECEPTOR DE INSULINA	7
FIGURA 3: HISTORIA NATURAL DE LA DIABETES	27
FIGURA 4: COMPLICACIONES MICROVASCULARES DE LA DIABETES	32
FIGURA 5: MECANISMO DE ACTUACIÓN DE LOS DIFERENTES ADOS.....	43
FIGURA 6: FASES DEL ESTUDIO.....	82
FIGURA 7: DIAGRAMA DE FLUJO DE LA MUESTRA	97
FIGURA 8: DISTRIBUCIÓN POR SEXO	100
FIGURA 9: DIAGRAMA DE CAJAS DONDE SE EXPONE LOS AÑOS DE EVOLUCIÓN DE LA DM...	101
FIGURA 10: FAMILIARES DIABÉTICOS DE PRIMER GRADO	102
FIGURA 11: CLASIFICACIÓN ASA DE LA MUESTRA	103
FIGURA 12: DIAGRAMA DE CAJAS DONDE SE EXPONE EL IMC DE LA MUESTRA.....	104
FIGURA 13: REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE LOS DIAGNÓSTICOS PREQUIRÚRGICOS DE LA MUESTRA	107
FIGURA 14: REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE LAS DIFERENTES ESPECIALIDADES QUIRÚRGICAS	108
FIGURA 15: REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE LOS TIPOS DE INSULINA	112
FIGURA 16: DIFERENCIAS ENTRE EL HOMA-B PREOPERATORIO Y POSTOPERATORIO.....	115
FIGURA 17: DIFERENCIAS ENTRE EL HOMA-IR PREOPERATORIO Y POSTOPERATORIO	116
FIGURA 18: DIAGRAMA DE CAJAS DONDE SE EXPONE EL TIEMPO QUIRÚRGICO DE LA MUESTRA.....	117
FIGURA 19: DIAGRAMA DE CAJAS DONDE SE EXPONE EL TIEMPO DE ANESTESIA	117
FIGURA 20: TIPO DE ANESTESIA.....	118

FIGURA 21: EMPLEO DE BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES.....	119
FIGURA 22: REPRESENTACIÓN GRÁFICA DEL EMPLEO DE FÁRMACOS ANALGÉSICOS	120
FIGURA 23: REPRESENTACIÓN GRÁFICA DEL EMPLEO DE FÁRMACOS ANTIEMÉTICOS	121
FIGURA 24: REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE LOS PROTOCOLOS ANALGÉSICOS POSTOPERATORIOS	122
FIGURA 25: DIFERENCIA DE LOS VALORES DE PÉPTIDO C PREQUIRÚRGICO BASAL Y TRAS GLUCAGÓN.....	125
FIGURA 26: INCREMENTO DEL PÉPTIDO C TRAS GLUCAGÓN SEGÚN VALORES DE PÉPTIDO C BASALES	126
FIGURA 27: DIFERENCIA DE LOS VALORES DE PÉPTIDO C POSTQUIRÚRGICO BASAL Y TRAS GLUCAGÓN.....	127
FIGURA 28: DIFERENCIA DE LOS VALORES DE PÉPTIDO C POSTQUIRÚRGICO BASAL Y TRAS GLUCAGÓN.....	127
FIGURA 29: REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE LOS CAMBIOS CUALITATIVOS EN LA RESERVA PANCREÁTICA.....	128
FIGURA 30: CAMBIOS CUANTITATIVOS EN LA RESERVA PANCREÁTICA DE CADA PACIENTE ..	129
FIGURA 31: REPRESENTACIÓN DE LA RESERVA PANCREÁTICA ANTES Y DESPUÉS DE LA INTERVENCIÓN.....	130
FIGURA 32: DIAGRAMA DE CAJAS DONDE SE EXPONE LA MODIFICACIÓN DE LA RESERVA PANCREÁTICA SEGÚN SEXO.....	131
FIGURA 33: REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE MODIFICACIONES EN LA RESERVA PANCREÁTICA CON RESPECTO A LA EDAD	132
FIGURA 34: REPRESENTACIÓN GRÁFICA ENTRE CAMBIOS DE LA RESERVA PANCREÁTICA Y CIFRAS DE HBA1C	133
FIGURA 35: REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE LAS MODIFICACIONES EN LA RESERVA FUNCIONAL PANCREÁTICA Y TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA DIABETES	134

FIGURA 36: REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE LOS CAMBIOS EN LA RESERVA PANCREÁTICA EN RELACIÓN AL TIEMPO QUIRÚRGICO	135
FIGURA 37: REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE LOS CAMBIOS EN LA RESERVA PANCREÁTICA EN RELACIÓN AL TIEMPO DE ANESTESIA.....	136
FIGURA 38: REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE LAS MODIFICACIONES DE LA RESERVA PANCREÁTICA EN PACIENTES INSULINIZADOS	138
FIGURA 39: RELACIÓN ENTRE LA RESERVA PANCREÁTICA Y VALORES PREOPERATORIOS DE GLUCEMIA.....	140
FIGURA 40: RELACIÓN ENTRE LA RESERVA PANCREÁTICA Y VALORES POSTOPERATORIOS DE GLUCEMIA.....	140
FIGURA 41: MODIFICACIONES DE LA RESERVA PANCREÁTICA EN RELACIÓN AL VALOR DE HOMA-B PREOPERATORIO.....	141
FIGURA 42: MODIFICACIONES DE LA RESERVA PANCREÁTICA EN RELACIÓN AL VALOR DE HOMA-B POSTOPERATORIO.....	142

Índice de Tablas

TABLA 1. COSTES DIRECTOS DE LA DM	41
TABLA 2: FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS ORALES	45
TABLA 3: TIPOS DE INSULINA	46
TABLA 4: CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES	99
TABLA 5: DISTRIBUCIÓN POR SEXO	100
TABLA 6: FAMILIARES DIABÉTICOS DE PRIMER GRADO	102
TABLA 7: FAMILIARES DIABÉTICOS CON CUALQUIER PARENTESCO	103
TABLA 8: ESCALA ASA DE LA MUESTRA.....	103
TABLA 9: DIAGNÓSTICO PREQUIRÚRGICO DE LOS PACIENTES.....	106
TABLA 10: DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES POR ESPECIALIDAD QUIRÚRGICA.....	107
TABLA 11: PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS	109
TABLA 12: TRATAMIENTO DOMICILIARIO CON ADO	110
TABLA 13: INSULINIZACIÓN DE LA MUESTRA	111
TABLA 14: TIPOS DE INSULINA DE LOS PACIENTES	112
TABLA 15: OTROS FÁRMACOS DOMICILIARIOS.....	113
TABLA 16: FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS	114
TABLA 17: FÁRMACOS ANTIAGREGANTES.....	114
TABLA 18. CAMBIOS CUALITATIVOS EN LA RESERVA PANCREÁTICA	128
TABLA 19: MODIFICACIONES EN LA RESERVA PANCREÁTICA EN FUNCIÓN DEL SEXO.....	131
TABLA 20: MODIFICACIONES EN LA RESERVA PANCREÁTICA Y ESCALA ASA	132

TABLA 21: MODIFICACIONES EN LA RESERVA PANCREÁTICA CON RESPECTO AL TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA DM	134
TABLA 22: MODIFICACIONES EN LA RESERVA FUNCIONAL PANCREÁTICA DE PACIENTES INSULINIZADOS.....	137

Abreviaturas

- Acetil-CoA: Acetil coenzima A
- ADA: *American Diabetes Association*. Asociación Americana de Diabetes
- ADO: Fármaco antidiabético oral
- AGE: *Advanced glycosilation end product*. Productos finales de glicosilación avanzada
- ATP: Adenosin trifosfato
- AUC: Área bajo la curva
- Cr: Creatinina
- CTGF: *Connective tissue growth factor*. Factor de crecimiento de tejido conectivo
- Cys: Cisteína
- DM1: Diabetes mellitus tipo 1
- DM2: Diabetes mellitus tipo 2
- DNA: *Deoxyribonucleic acid*. Ácido deoxirribonucleico
- *et al.*: *et alii*. Y otros
- FABPs: *Fatty acid binding proteins*. Proteínas de membrana de unión a ácidos grasos
- FPG: *Fasting plasma glucose*. Glucemia plasmática en ayunas
- FRCV: Factor de riesgo cardiovascular
- g: Gramo
- GAD: *Glutamic acid decarboxilase*. Anticuerpos anti glutamato decarboxilasa
- GBA: Glucemia basal alterada
- GFR: *Glomerular filtration rate*. Índice de filtrado glomerular
- GH: *Growth hormone*. Hormona del crecimiento
- GIP: *Gastric inhibitory polypeptide*. Polipéptido inhibidor gástrico
- GLP-1: *Glucagon-like peptide 1*. Péptido similar al glucagón tipo 1
- Glut1: *Glucose transporter type 1*. Proteína transportadora de glucosa tipo 1
- Glut4: *Glucose transporter type 4*. Proteína transportadora de glucosa tipo 4
- Grb-2: *Growth factor receptor-bound protein 2*. Proteína de unión al receptor de factor de crecimiento tipo 2
- GTP: Guanosín trifosfato
- HbA1c: Hemoglobina glicosilada
- HLA: *Human leukocyte antigen*. Antígeno leucocitario humano
- HNF: *Hepatocyte nuclear factor*. Factor nuclear de hepatocito

- HOMA-B: *Homeostasis model assessment of β cell function*. Modelo homeostático de evaluación de la funcionalidad de la célula β pancreática
- HOMA-IR: *Homeostasis model assessment of insulin resistance*. Modelo homeostático de evaluación de la resistencia a la insulina
- HR: *Hazard ratio*
- HTA: Hipertensión arterial
- IA2: *Tyrosine phosphatase 2*. Anticuerpos anti-tirosin fosfatasa 2
- IC: Intervalo de confianza
- ICA: Anticuerpo anti célula de los islotes
- iDPP4: Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4
- IGF-1: *Insulin-like growth factor -1*. Factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1
- IGF-2: *Insulin-like growth factor-2*. Factor de crecimiento similar a la insulina tipo 2
- IL: Interleukina
- IMC: Índice de masa corporal
- IRS: *Insulin receptor substrate*. Sustrato del receptor de insulina
- ITG: Intolerancia a la glucosa
- IV: Intravenoso
- K⁺: Potasio
- MAP kinasas: *Mitogen-activated protein kinases*. Proteínas quinasas activadas por mitógenos
- MAU: Microalbuminuria
- mg: Miligramo
- min: Minuto
- mmHg: Milímetros de mercurio
- μ g: Microgramo
- MODY: *Maturity onset diabetes of the young*. Tipo de diabetes
- Na⁺: Sodio
- NF-kB: *Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*. Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas
- ng: Nanogramo
- nmol: Nanomol
- NO: Óxido nítrico
- NPH: *Neutral protamine Hagedorn*. Tipo de insulina
- PI-3 kinasa: Fosfatidilinositol 3 cinasa
- PKC: Proteína kinasa C

- PPAR- γ : *Peroxisome proliferator-activated receptor γ* . Receptor activado por el proliferador de peroxisomas tipo γ
- PTPN: *Protein tyrosin phosphatase non-receptor*. Proteína tirosina fosfatasa no receptora
- RD: Retinopatía diabética
- ROS: *Reactive oxygen species*. Especies reactivas de oxígeno
- RP: Reserva pancreática
- RR: Riesgo relativo
- SED: Sociedad Española de Endocrinología
- SHC: *Src-homology-collagen proteins*. Proteínas homólogas de colágeno
- SOG: Sobrecarga oral de glucosa
- SOS: *Son of sevenless*. Proteína hija de un conjunto de menos de siete genes.
- SUR1: Receptor de sulfonilurea
- TGF- β : *Transforming growth factor- β* . Factor de crecimiento transformante β
- TNF: *Tumor necrosis factor*. Factor de necrosis tumoral
- UCI: Unidad de Cuidados Intensivos
- UI: Unidades internacionales
- VEGF: *Vascular endothelial growth factor*. Factor de crecimiento vasculoendotelial
- vs: versus

1. Introducción

1.1 Descripción anatómica y funcional del páncreas

El páncreas es un órgano abdominal ubicado en el retroperitoneo que procede de la diferenciación del endodermo embrionario (1). Está en relación con la primera porción del intestino delgado y la curvatura mayor del estómago, el duodeno y con el bazo en sus diferentes regiones: cabeza, cuerpo y cola (2). Junto a las células estromales, histológicamente está compuesto por dos tipos principales de células parenquimatosas: las células acinares y las células de los islotes de Langerhans. Dichas células determinan las dos principales funciones de este órgano: una función exocrina llevada a cabo por las células acinares, destinada a la digestión y absorción de nutrientes; y una función endocrina, desempeñada por las células de Langerhans, encargadas de la secreción hormonal (3).

Las células exocrinas constituyen la mayor parte del tejido pancreático. Producen proenzimas que se activan en el tubo digestivo para iniciar la digestión. Las enzimas activas son amilasas, proteasas, lipasas y nucleasas. Estos productos viajan desde los acinos por canalículos que van confluyendo en el conducto pancreático principal o de Wirsung, que drena en la ampolla de Vater.

Las células endocrinas se agrupan en los islotes de Langerhans, descritos en 1869. Existen entre 30.000 y 1.500.000 de islotes en un páncreas humano adulto, lo que representa entre el 1-2% de la masa pancreática y supone alrededor de 1 g de tejido (4). Encontramos cuatro tipos principales de células endocrinas: células alfa (α), beta (β), delta (δ) y PP.

Las células β son las más abundantes, constituyendo el 70-80% de la población celular. Se caracterizan por ser poliédricas, en forma de pirámide truncada, y habitualmente están muy granuladas, con gránulos secretores de 250 a 300 nm de diámetro. La insulina es el producto principal de estas células, pero no el único: al menos existen otros cien tipos de péptidos más.

Las células α representan el 15-20% de las células de los islotes y desde un punto de vista embrionario, son las primeras en diferenciarse (5). Sus

gránulos son densos al microscopio electrónico. Se encargan de la producción de glucagón, que también es sintetizado como precursor, el proglucagón (2). Su secreción se estimula con la presencia de insulina y las concentraciones decrecientes de glucosa.

Las células δ son más pequeñas que las α o β , están muy granuladas y suelen tener forma dendrítica. Se encargan de la producción de somatostatina.

El grupo celular PP es el encargado de la producción del polipéptido pancreático y son las células con mayor variabilidad entre especies. En los seres humanos, los gránulos son alargados y muy electrodensos.

1.1.1 Secreción de insulina

Las células β producen insulina, que se almacena como hexámeros en gránulos secretores con centro denso y halo claro al microscopio electrónico (6). La insulina es una molécula compuesta por dos cadenas (A y B, de 21 y 30 aminoácidos, respectivamente), unidas por dos puentes disulfuro entre residuos de cisteína (CysA7-CysB7 y CysA20-CysB19). Los gránulos inmaduros que contienen el precursor inmediato de la insulina, la proinsulina, aparecen con menor densidad y carecen de halo (2). Cuando las células β son estimuladas, los gránulos se unen a la membrana celular y la insulina se secreta por exocitosis. En el espacio extracelular los hexámeros se disocian y la insulina alcanza los capilares de los islotes.

La glucosa es el principal factor regulador de la biosíntesis de insulina desde un punto de vista fisiológico. La glucosa entra en la célula β pancreática principalmente por un transportador, el GLUT1 (*glucose transporter type 1*) (7), donde es fosforilada por la hexokinasa IV o glucokinasa, la cual regula la entrada de la glucosa en el ciclo de la glucólisis y se considera el sensor de glucosa de las células β pancreáticas (8). El producto final de este ciclo es el piruvato, que puede convertirse en acetil-CoA por la piruvato deshidrogenasa o en oxalacetato por la piruvato carboxilasa (9). Ambas moléculas entran en el ciclo del ácido

tricarboxílico, cuyo resultado final es la generación de electrones que pasarán a la cadena respiratoria en la mitocondria y producirán ATP.

En la membrana de las células β existen canales de potasio sensibles al ATP (K_{ATP}), que son heterooctámeros constituidos por cuatro unidades denominadas Kir6.2 que forman un poro, rodeadas por cuatro receptores de sulfonilureas, los SUR1 (10). Estos canales responden a la entrada de glucosa en estas células, cerrándose y produciendo la despolarización de la membrana plasmática. Este proceso causa la entrada de calcio al citosol, imprescindible para la secreción de insulina (8). Tras ello, los gránulos de insulina son aproximados a la membrana celular por microtúbulos (11) para su posterior secreción mediante exocitosis. Se ha postulado que el principal mecanismo por el que ocurre la exocitosis es a través de la vía SNARE, donde la proteína VAMP2 (*vehicle associated membrane protein 2/sinaptobrevin*) de las vesículas secretoras se une a la syntaxina 1 y la SNAP 25 (*synaptosome-associated protein of 25 kDA*) de la membrana plasmática (12).

El primer precursor de la insulina es la preproinsulina (13), que contiene 24 aminoácidos que conforman un péptido señal. Éste dirige a la molécula de preproinsulina al retículo endoplásmico rugoso, donde dos endopeptidasas (tipo I y tipo II) y una exopeptidasa (carboxipeptidasa H) producen la proinsulina intacta (14, 15).

La glucosa es el factor más importante para la velocidad de síntesis de la proinsulina (16), pero otros factores destacados son la GH, el glucagón y el GLP1 (17-19). La glucosa interviene en procesos tanto pre como postranscripcionales de la producción de proinsulina en diferente medida según la exposición de las células β a la misma sea corta (2-3 horas) o prolongada (mayor de 4 horas) (20). La escisión de la proinsulina genera insulina y péptido C en cantidades equimolares. Sin embargo, el aclaramiento de péptido C de la circulación sistémica es más lento que el de la insulina, por lo que su medición se emplea como marcador de la función de las células β pancreáticas (21, 22).

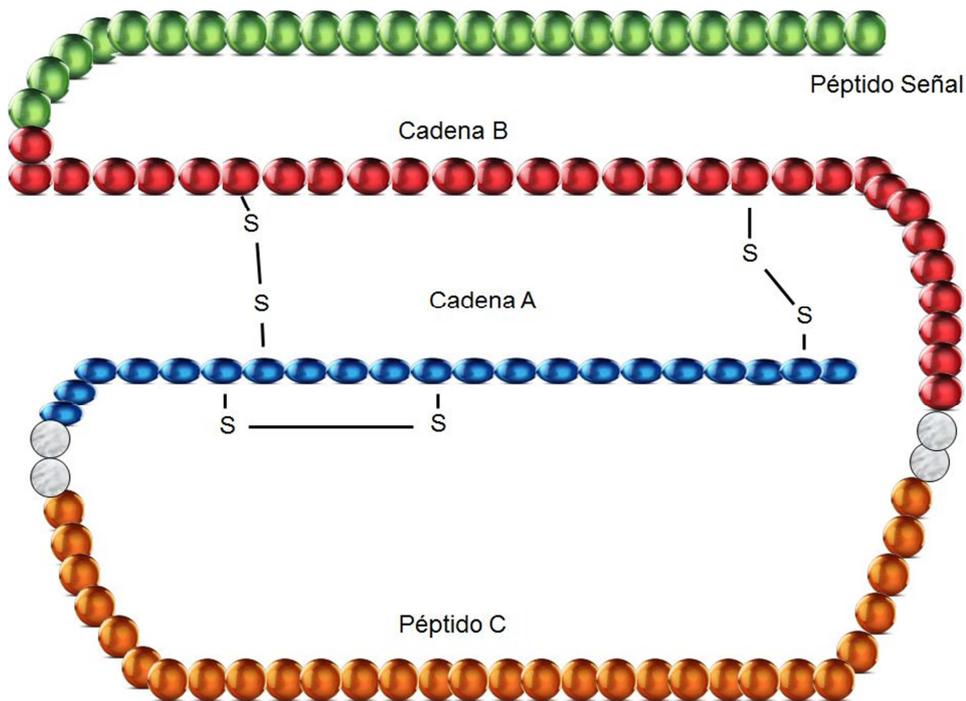


Figura 1: Molécula de Preproinsulina

La secreción de insulina es bifásica. La fase inicial es rápida, dura unos minutos y es seguida por un periodo nadir. Posteriormente, ocurre una segunda fase de secreción sostenida que persiste mientras se mantenga el estímulo glucémico y está en relación directa con el grado de elevación de la glucosa (23, 24).

La primera fase parece estar causada por el aumento intracelular de potasio y calcio (25), mientras que la fase tardía parece depender de factores metabólicos como el ATP, que interviene en el cierre de los canales K_{ATP} , el movimiento de los gránulos y la exocitosis (10, 26, 27). La glucosa promueve también la generación de GTP (28), el cual contribuye a la exocitosis (29). Otro factor metabólico implicado es el glutamato, procedente del ciclo del ácido tricarboxílico y que estimula directamente la exocitosis (30).

Tras su paso a la circulación sanguínea, el 60% de la insulina secretada es aclarada por el hígado (31) y el 40% de la restante es eliminada por el riñón (32), siendo la semivida plasmática de la insulina de 5-8 minutos.

De todos los nutrientes, la glucosa es el estimulante más importante para la secreción de insulina (33, 34), produciendo aumentos de las concentraciones tanto de insulina como de péptido C dosis dependientes, mayores si la administración de la glucosa es oral que intravenosa (35, 36). Sin embargo, la curva de secreción de insulina no es lineal sino sigmoidea, posiblemente en relación a los umbrales de estimulación de las células pancreáticas (37).

Otros glúcidos como la fructosa, la galactosa, la glucosamina y varios alcoholes también estimulan la secreción insulínica. Ciertos aminoácidos esenciales producen un efecto similar, fundamentalmente la leucina, la arginina y la lisina (38). Los ácidos grasos no estimulan esta secreción y, de hecho, un rápido aumento de los mismos provoca resistencia a la insulina (39).

También existen algunas hormonas que participan activamente en la secreción de la insulina, principalmente péptidos de origen intestinal. Entre ellos destacan el GIP (*glucose-dependent insulintrophic factor*, liberado por las células K ileales) y el GLP1 (*glucagon-like peptide 1*, sintetizado por las células L del íleon distal). Estas hormonas son liberadas en el periodo postprandial de forma glucosa-dependiente y tienen diversas acciones:

- A nivel pancreático producen secreción de insulina y disminución de la secreción de glucagón.
- En el hígado provocan una disminución de la neoglucogénesis hepática.
- En el estómago se han asociado con un enlentecimiento del vaciado.
- En el sistema nervioso central producen reducción del apetito.

Otras hormonas que pueden influir en esta secreción son el polipéptido intestinal vasoactivo, la secretina y la gastrina (23).

El glucagón es otro estimulador de la secreción de insulina, pero se desconoce si únicamente mediante acción paracrina o también a través de su llegada por los capilares sanguíneos (23).

Algunas hormonas no intestinales favorecedoras de la secreción de insulina son la GH, los glucocorticoides, la prolactina, el lactógeno placentario y los esteroides sexuales (40-46). Aunque las hormonas mencionadas pueden estimular la secreción insulínica indirectamente induciendo un estado de resistencia a la insulina, algunas pueden actuar directamente sobre las células β posiblemente para aumentar su sensibilidad a la glucosa (23). Por contraposición, la somatostatina es un potente inhibidor de la secreción insulínica (47).

Los islotes están inervados por las ramas colinérgicas y adrenérgicas del sistema nervioso autónomo. La activación del nervio vago produce secreción de insulina, mientras que la activación del simpático y parasimpático la inhiben, potenciando la secreción de glucagón (48-50).

1.1.2 Receptores de insulina

La insulina circulante actúa uniéndose a unos receptores específicos en la membrana celular, que son glucoproteínas transmembrana con forma de heterotetrámeros con dos subunidades α y dos subunidades β . La insulina se une a la subunidad α extracelular, que produce un cambio conformacional que posibilita la unión de ATP con el dominio β intracelular (51), que tiene actividad tirosina-kinasa (52).

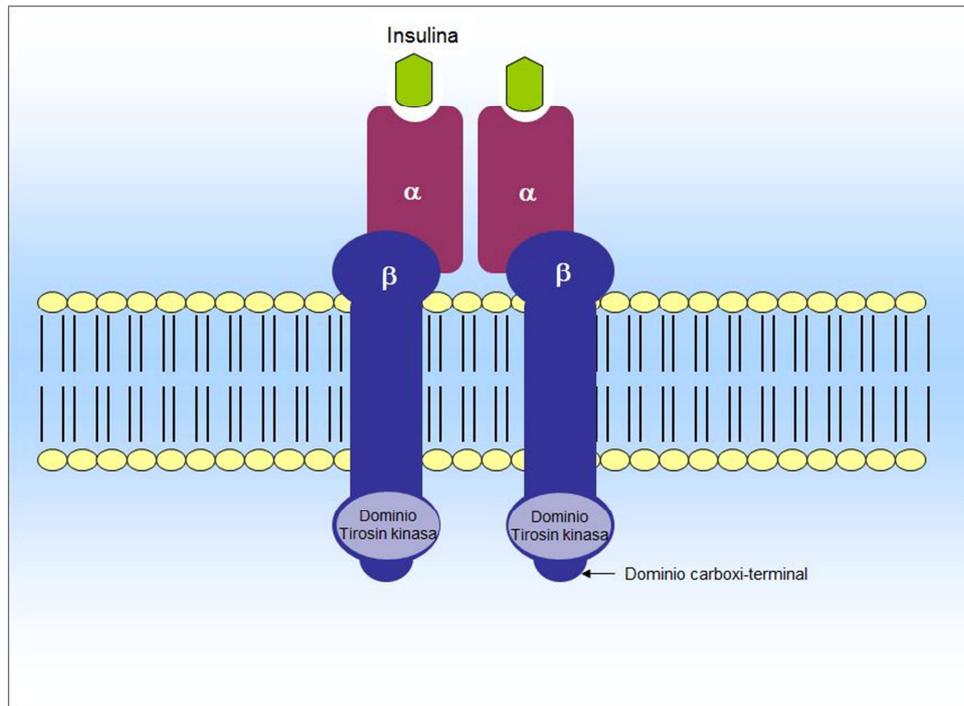


Figura 2: Receptor de Insulina

Existen otros receptores cuya estructura es similar a la del receptor de insulina: los receptores de IGF1 e IGF2 (*insulin-like growth factor tipo 1 y 2*). Ambas moléculas pueden unirse al receptor de insulina, aunque el IGF1 tiene una afinidad entre 100 y 1000 veces menor que la propia insulina (51).

Tras la autofosforilación inicial del receptor transmembrana, el siguiente paso es la fosforilación de proteínas intracelulares: la familia de las *insulin receptor substrate proteins* (IRS1, IRS2, IRS3 e IRS4) y las *Src-homology-collagen proteins* (SHC) (53-55).

La IRS1 es la isoforma predominante en el músculo, mientras que la IRS2 es esencial en el hígado y para el crecimiento y desarrollo de las células β (51). Sus efectos metabólicos son mediados por la vía de la PI-3 kinasa, la proteína-kinasa C (PKC) y el GLUT4.

La PI-3 kinasa fosforila el anillo inositol de los fosfolípidos de membrana en posición D3, que finalmente producen un aumento en la captación de glucosa en respuesta a insulina (56). La hiperexpresión en modelos experimentales de la

PKC produce un incremento del transporte de glucosa y la traslocación del GLUT4.

La familia de las proteínas GLUT incluye 12 isoformas con amplia representación por todo el organismo. Constituyen un grupo de proteínas transportadoras de glucosa a través de la membrana celular. Su importancia radica en que éste es el principal mecanismo de captación y metabolización de la glucosa mediado por la insulina en condiciones fisiológicas (51). La isoforma más destacable es la GLUT4, que se encuentra en tejido muscular esquelético y cardiaco y en el tejido adiposo.

Las SHC existen en tres isoformas (de 46 kD, 52 kD y 66 kD). Activan la vía de señalización Ras/MAP kinasa, formando un complejo con Grb-2/SOS y posteriormente son traslocadas al núcleo, donde fosforilan factores de transcripción que intervienen en los fenómenos mitogénicos y promotores del crecimiento mediados por la insulina (57).

1.1.3 Metabolismo de la glucosa

En condiciones de ayuno, la glucemia plasmática es el resultado de la síntesis tisular de glucosa y de la captación de la misma por los diferentes tejidos. El principal órgano productor de glucosa en el ayuno es el hígado, pero también contribuyen el riñón y el intestino (58, 59). Desde la sangre, la glucosa entra en la célula y es fosforilada por la hexokinasa y almacenada como glucógeno. El glucógeno abunda en el hígado y el músculo y su síntesis y degradación dependen en gran medida de procesos de fosforilación/desfosforilación, muchos de los cuales son irreversibles (60). En el tejido hepático y el tejido graso, la glucosa también puede almacenarse como grasa (61).

La insulina promueve la síntesis de glucógeno al aumentar el transporte de glucosa y estimular la glucógeno sintetasa; por otro lado, inhibe la producción y liberación de glucosa hepática y renal bloqueando la gluconeogénesis y la glucogenolisis.

La producción hepática de glucosa varía en condiciones de ayuno según numerosos factores como la edad (la producción desciende conforme pasa el tiempo), el sexo (es mayor en hombres que en mujeres) o la actividad física, pero sobre todo por la cantidad de masa magra y no de forma tan dependiente por el tejido graso (60). Cuando la ingesta se retrasa más de 10 horas, la principal vía de producción de glucosa pasa a ser la neoglucogénesis, aunque la contribución relativa de glucogenolisis y neoglucogénesis a la glucemia durante el ayuno prolongado ha sido muy discutida (62). Los sustratos para la neoglucogénesis son diversos: lactato, piruvato, glicerol, alanina y productos del ciclo de Cori. Esta síntesis hepática de glucosa es controlada por numerosas señales hormonales, metabólicas y neurohormonales (inhibidoras como la insulina, la hiperglucemia o la estimulación parasimpática; estimuladoras como la triyodotiroxina, adrenalina, cortisol, glucagón, GH y el sistema nervioso simpático).

La hiperglucemia y la hiperinsulinemia inhiben la liberación de glucosa hepática. Por el contrario, la hipoglucemia *per se* es capaz de incrementar esta liberación independientemente de otros factores (63).

De los múltiples sustratos metabólicos propuestos para la neoglucogénesis, apenas existe evidencia de que suministrar al tejido hepático sustancias como lactato o aminoácidos produzca de forma directa una mayor síntesis de glucosa de *novo* (60). De todos ellos, los que parecen tener una mayor capacidad estimulante para la producción de glucosa son los ácidos grasos libres, especialmente los que tienen un número impar de carbonos. Estos ceden el último carbono de su cadena al oxalacetato para entrar en el ciclo del ácido tricarboxílico. Concomitantemente, se observa un aumento del glicerol, que también interviene en la neoglucogénesis.

La insulina inhibe de forma potente la producción de glucosa mediante la glucogenolisis, aunque en menor medida, también a través de la supresión de la neoglucogénesis (64). Además, también inhibe la proteólisis y la lipólisis, reduciendo de forma indirecta los sustratos para la nueva síntesis de glucosa a nivel hepático. Dicho efecto es favorecido por la rápida comunicación sanguínea entre páncreas e hígado por medio de la circulación portal, de forma que existe

un gradiente de insulina de tres o cuatro veces superior entre la vena pancreática y la circulación sistémica (65). Además, otras enterohormonas potencian la liberación de la insulina, como son la colecistoquinina, el GLP1 ó el polipéptido gástrico inhibitorio. Estos fenómenos evidencian la estrecha relación funcional y anatómica de los órganos abdominales que intervienen en los complejos procesos de absorción y metabolismo de los nutrientes recibidos a través del aparato digestivo.

Las hormonas contrainsulares actúan en el hígado estimulando tanto la glucogenolisis como la neoglucogénesis, pero su rapidez de acción es variable. El glucagón y las catecolaminas ejercen un rápido efecto durante la hipoglucemia y el ejercicio (66, 67), inhibiendo también la utilización de glucosa mediada por insulina y favoreciendo la lipólisis (68). El control a más largo plazo es realizado por la GH, el cortisol y las hormonas tiroideas (60). Los corticoides parecen ser necesarios de forma permisiva para la movilización de los depósitos de energía por las catecolaminas y el glucagón, más que ejerciendo un efecto regulador directo (69).

La captación de glucosa en el estado de ayuno varía entre los tejidos, siendo el cerebro el órgano que mayor extracción sanguínea de glucosa realiza (un 9%). De hecho, en esta situación son tejidos insulino-independientes los que más captación de glucosa realizan (eritrocitos, enterocitos, células renales), alcanzando el 70% de la captación basal de glucosa (60). Por el contrario, en el músculo la captación de glucosa puede multiplicarse por 10 según el estado de inhibición que produzca la insulina. En reposo, el 80% de la energía muscular procede de la metabolización de las grasas (70).

El periodo postprandial es el que ocurre entre las ingestas. Su estudio en condiciones experimentales ha sido complejo hasta que se describió la “técnica de *clamp* euglucémico” (71). Consiste en inyectar por vía intravenosa una infusión de insulina regular y, a los pocos minutos, infundir simultáneamente glucosa para crear una situación de normoglucemia hiperinsulinémica que arrojaría la tasa de captación de glucosa tisular. De este modo puede estimarse la sensibilidad o resistencia insulínicas.

Una variante a esta técnica es el “*clamp* hiperglucémico”, donde se eleva la glucemia plasmática hasta el punto deseado mediante infusión intravenosa. Se desarrolla una respuesta insulínica típicamente bifásica: una secreción precoz a los 10-15 minutos (presumiblemente por insulina preformada) y otra mantenida y progresiva a expensas de la estimulación de las células β pancreáticas. El valor obtenido en hiperglucemia hiperinsulinémica orienta sobre la disponibilidad glucémica corporal.

En el estado postprandial, la glucosa y los ácidos grasos libres compiten por ser los sustratos energéticos de los tejidos insulino-dependientes. Un aumento de la glucemia produce un incremento de la captación de glucosa tisular y una reducción de la liberación de ácidos grasos al torrente sanguíneo. A ello contribuye también la secreción de insulina acompañante, que limita aún más la lipólisis. Sin embargo, un aumento de los ácidos grasos libres potencia la oxidación lipídica, reduce la oxidación del piruvato y la glucólisis y disminuye la disponibilidad de glucosa insulino-dependiente (72).

Los aminoácidos tienen un papel menos importante en esta competición como sustratos energéticos, pero son capaces de limitar la utilización de la glucosa como combustible metabólico (73). El músculo estriado es el principal reservorio de aminoácidos corporales (74) y la degradación de éstos se inicia cuando se reducen las concentraciones de insulina (75). Los de mayor relevancia son la glutamina y la alanina. La última es captada directamente por el hígado, mientras que la primera es captada en el intestino y transformada en alanina o dirigida a la neoglucogénesis (59). También el riñón capta la glutamina con fines energéticos y para neutralizar el ácido urinario.

Si el ayuno se prolonga, el músculo y otros tejidos desplazan su metabolismo al empleo de los lípidos, mientras que el cerebro utiliza otra fuente de energía: los cuerpos cetónicos (acetoacetato e hidroxibutirato). Se producen a partir de acetyl-CoA por la beta-oxidación de los ácidos grasos en el hígado favorecida por el glucagón (76). Son hidrosolubles y atraviesan la barrera hematoencefálica. Gracias a esta adaptación el ser humano puede tolerar ayunos de más de 60 días.

Cuando el aporte glucémico se realiza mediante ingesta oral, la velocidad de transferencia de glucosa del estómago al hígado depende del vaciado gástrico, que está regulado por factores como el volumen, la temperatura y la osmolaridad en la que se presente la glucosa ingerida. La absorción intestinal de glucosa es rápida y se ve favorecida por la presencia de cloruro sódico (77). La captación hepática de glucosa aumenta con la hiperglucemia portal, lo cual no es obstáculo al paso de la glucosa a la circulación sistémica. De lo anterior se desprende que el único factor verdaderamente limitante del paso de la glucosa oral a la circulación general es la velocidad del vaciado gástrico.

Tras la ingesta oral de glucosa, se observa un pico en la glucemia plasmática a los 30-45 minutos con una elevación detectable hasta 210 minutos (78). El aporte oral de glucosa activa mecanismos hipoglucemiantes endógenos más potentes que cuando el aporte de glucosa es parenteral.

La glucosa que alcanza la circulación sistémica se dirige a distintos tejidos. El 50-66% de ésta es captada por tejidos periféricos, yendo el resto a los tejidos del territorio esplácnico (79). Si la ingesta de glucosa es rápida y se produce un incremento de la secreción de insulina, la proporción de glucosa captada en los tejidos periféricos es aún mayor.

1.1.4 Péptido C

Como se ha descrito anteriormente, el primer precursor de la insulina es la proinsulina. Ésta es metabolizada en el retículo endoplasmático rugoso a proinsulina, la cual es sometida a la acción enzimática de las endopeptidasas tipo I y II y de la carboxipeptidasa H para producir, en concentraciones equimolares, insulina y péptido C.

El péptido C ha sido empleado como marcador indirecto de la función β pancreática en numerosos estudios tanto en DM1 como en DM2. De hecho, una ventaja para su utilización es que su medición puede llevarse a cabo incluso en pacientes en tratamiento con insulina, ya que la secreción endógena por las células β puede estimarse sin riesgo de interferencia por la insulina exógena.

Esto no sería posible si únicamente pudiera cuantificarse la insulina circulante. Además, se ha postulado que el propio péptido C puede ejercer diferentes acciones metabólicas sobre la utilización de la glucosa y la secreción de la insulina, algunos de ellos mediados por su efecto sobre la Na⁺-K⁺-ATPasa de múltiples tejidos (80-82).

En pacientes con DM1 se ha observado que la producción de péptido C puede mantenerse durante décadas. En el *Joslin Medalist Study* (83) incluyen a 411 pacientes con DM1 definida por un fenotipo compatible (edad media al diagnóstico 11 años; IMC promedio 26 kg/m²), con HLA-DR3 ó DR4 positivos y con anticuerpos para IA2 (*tyrosine phosphatase 2*) o GAD (*glutamic acid decarboxilase*) positivos. A pesar de la duración de la DM1 más de 50 años, objetivan una secreción remanente de péptido C detectable en el 67,4% de los participantes. Unos niveles de péptido C más elevados determinados al azar se asocian a una HbA1c más baja al diagnóstico, menor edad al inicio de la DM1 y una mejor respuesta del péptido C a la comida mixta.

En una revisión realizada por Maraschin (84) *et al.* describen la medición de péptido C como método diagnóstico de DM1. Consideran que corresponden a este tipo de DM los valores menores de 1,8 ng/dl tras la administración de 1 mg de glucagón intravenoso ó menores de 1,5 ng/dl tras test de tolerancia oral a una comida mixta. Recomiendan realizar la determinación cuando la glucemia plasmática se encuentre entre 70-200 mg/dl.

La producción de péptido C puede ser indicadora de la evolución de la DM1 (85), de tal forma que el mantenimiento de la secreción de dicha sustancia se asocia con un subgrupo de pacientes en los que la masa de células β estaría mejor preservada y, por tanto, tendrían menor probabilidad de desarrollar complicaciones. Se observa un decremento más rápido de la secreción de péptido C con los genotipos HLA A24-DQA1-03 y el genotipo DR9 y con alteraciones en el PTPN-P22 (*protein tyrosin phosphatase nonreceptor type 2*).

Un análisis *post hoc* del estudio DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) realizado por Steffes *et al.* (86) indica que los pacientes con una secreción más alta de péptido C tras ingesta de comida mixta presentan menores tasas de incidencia de nefropatía y retinopatía diabéticas. Además, si la

respuesta de péptido C tras estímulo es mayor a 0,2 nmol/l, la prevalencia de hipoglucemia es un 30% menor.

Tomando como referencia los datos del trabajo anterior, Greenbaum *et al.* (87) son capaces de identificar a un subgrupo de pacientes con DM1 en los cuales la función pancreática de células β está conservada (péptido C tras estímulo mayor de 0,6 ng/ml ó basal mayor de 0,23 ng/ml). Proponen desarrollar medidas de preservación de las células β en estos pacientes para mejorar el control glucémico a largo plazo y tratar de reducir las complicaciones de la DM.

La “*American Diabetes Association*” (ADA) afirma en 2004, tras una reunión de su grupo de trabajo, que el péptido C es la medida más adecuada para determinar la preservación de las células β en los pacientes con DM1 (88). Los argumentos que apoyan esta afirmación son principalmente dos: la baja tasa de extracción hepática del péptido C en comparación con la insulina, ya que es excretado completamente por el riñón y su vida media (de unos 30 minutos), muy superior a la de la insulina. Los modernos métodos de medición de esta proteína presentan gran reproducibilidad y escasa variabilidad, por lo que se ha generalizado su estandarización. En el documento destacan que la secreción de péptido C durante el primer año tras el diagnóstico puede mantenerse cuando se insulinizan precozmente a los pacientes y debe ser un objetivo a conseguir. Sin embargo, puntualizan que los datos hasta los 15 años de evolución provienen casi exclusivamente de los resultados del DCCT (ya comentados). Consideran que la determinación basal del péptido C puede ser insuficiente para detectar cambios producidos por el tratamiento, por lo que proponen tests dinámicos. Principalmente, sugieren la medición del péptido C a los 6 minutos de una infusión intravenosa de glucagón o tras 2 horas de la ingestión de una comida mixta. Recomiendan que la muestra sea aislada de la sangre total en unas pocas horas para evitar la degradación proteolítica del péptido C por las enzimas sanguíneas y sugieren que su procesado se realice en menos de un mes.

Greenbaum *et al.* (89) estudian la respuesta del péptido C tras la ingesta de una comida mixta comparada con la infusión intravenosa de glucagón. Observan que ambos métodos producen aumentos de la concentración plasmática de péptido C y son altamente reproducibles, aunque la ingesta oral

produce mayores elevaciones del péptido C. Cuando el estímulo empleado es la comida mixta, el aumento observado es marcado durante la primera hora y más sostenido durante la segunda hora del estudio. Con la administración intravenosa de glucagón, el pico se alcanza a los 6 minutos. Un subgrupo de pacientes prefiere el test intravenoso por su corta duración y sencillez, fundamentalmente cuando la edad es superior a los 18 años.

Aparte de emplearse en sujetos con DM1, el péptido C también se utiliza como marcador de función residual de las células β pancreáticas en la DM2. En esta patología, la masa de células β tiende a disminuir con el tiempo, por lo que cuantificarlas podría definir la actitud terapéutica en muchos pacientes.

Uno de los enfoques estudiados es la posibilidad de predecir la necesidad de tratamiento con insulina en los pacientes con DM2. Saisho *et al.* (22) siguen a 579 pacientes durante una media de 4,5 años y miden el péptido C plasmático (en ayunas y postprandial) y urinario. Al final del estudio, un 62,9% de los pacientes recibe insulinoterapia. Observan que los niveles de péptido C basales, postprandiales y urinarios son significativamente más bajos en los pacientes que reciben insulina. El parámetro que mejor correlación presenta es el “índice de péptido C postprandial” (definido por los investigadores con la fórmula: [péptido C postprandial / glucemia postprandial] x 100).

En otro trabajo del mismo grupo tratan de relacionar el péptido C con el control glucémico a largo plazo en la DM2 (22). Realizan un análisis retrospectivo de 513 pacientes seguidos durante 2 años. Los índices urinarios y plasmáticos de péptido C son más altos en el grupo de mejor control glucémico. De hecho, observan una relación negativa entre el índice de péptido C postprandial y la HbA1c, tanto si los pacientes están en tratamiento con insulina como si no se incluye en su tratamiento.

La asociación de los niveles de péptido C con los antecedentes familiares de DM2 son estudiados por Chung *et al.* (90). En una muestra de 1.350 pacientes se halla una asociación estadísticamente significativa en aquéllos que presentan antecedentes familiares de DM2 (a mayor duración de la diabetes tienen mayores niveles de HbA1c y glucemia plasmática en ayunas y menores niveles de péptido C), que no se observa cuando no existen antecedentes. La

asociación entre péptido C y antecedentes familiares de DM2 permanece a pesar de ajustar por edad, sexo, HbA1c, niveles de ácidos grasos libres, duración de la diabetes e IMC.

Otro aspecto estudiado es el efecto de distintos fármacos hipoglucemiantes sobre la capacidad secretora del páncreas a lo largo del tiempo. En un estudio llevado a cabo en Suecia por Alvarsson (91) se compara el efecto sobre las células β pancreáticas de la insulina y la glibenclamida. Incluyen a 49 pacientes que son seguidos durante más de 6 años. En el grupo de la glibenclamida, la dosis media al inicio es de 3,5 mg/día y al final del estudio alcanza los 6 mg/día. En el grupo de la insulina, la dosis inicial es de 20,1 UI/día, llegando a 33,4 UI/día al finalizar el seguimiento. Este aumento de dosis es significativo en ambos grupos. No hay cambios significativos en la HbA1c. Para la determinación del péptido C, la prueba de estímulo se realiza con glucagón intravenoso. Encuentran una mayor reducción de la secreción de péptido C en el grupo que recibe glibenclamida ($p < 0,05$).

En un estudio publicado en 2011 (92) estudian la función β pancreática en pacientes que reciben vildagliptina o placebo. Reclutan a 59 pacientes que reciben vildagliptina 100 mg/día o placebo durante 52 semanas. El objetivo primario es medir la secreción de péptido C estimulada con arginina en situación hiperglucémica. La vildagliptina muestra una mayor secreción de péptido C respecto al placebo ($p = 0,03$) en el objetivo primario, así como tras estímulo con glucosa.

Fukui *et al.* (93) estudian la reserva de función β pancreática a lo largo del tiempo en una serie de 33 pacientes japoneses con DM2. En ellos determinan el péptido C en ayunas (FCPR), a los 6 minutos tras inyección de glucagón (6MCPR) y el incremento de péptido C (Δ CPR, definido como la diferencia entre 6MPCR y CPR). El 42% de los pacientes son varones, con edad media de 59 años, IMC de 24 kg/m², glucemia basal de 176 mg/dl, HbA1c 10,1%, duración media de la DM2 al inicio del estudio de 8,4 años y al concluir el mismo, de 18,9 años. Al finalizar el estudio se había incrementado el uso de metformina respecto al inicio (6% vs 35%, $p < 0,05$), así como el de DPP4i (0% vs 16%, $p < 0,05$) e insulina (10% vs 61%, $p < 0,0001$). Durante el seguimiento de los pacientes se

observa reducción del FCPR, 6MCPR y del Δ CPR ($p < 0,05$, $p < 0,005$ y $p < 0,0005$, respectivamente). Además, el cambio en el Δ CPR es significativamente mayor que el FCPR ($-0,062$ ng/ml/año vs $-0,025$ ng/ml/año, $p < 0,05$). Con estos datos los autores confirman que la función de las células β pancreáticas se deteriora paulatinamente en los sujetos con DM2.

Otro grupo japonés (94) estudia la futura necesidad de insulinización tras 6 meses de seguimiento en pacientes con DM2 según: IMC, glucemia plasmática en ayunas (FPG), péptido C sérico (sCPR), índice de péptido C [iCPR=(100 x CPR) / FPG] y péptido C urinario (uCPR). Se agrupa a los pacientes según terciles y se comparan los valores estudiados con el tercil inferior, considerando los valores como variables continuas. Reclutan 92 pacientes ingresados en un centro hospitalario por mal control de la DM2 en los que se ajusta o modifica su tratamiento previo. Sus características basales son las siguientes: el 76,9% de la muestra es de sexo masculino, edad media de 62 años, evolución media de la DM2 de 9,54 años, el 61,5% recibe sulfonilureas y el 19,2% toma biguanidas, IMC de $22,3 \text{ kg/m}^2$, HbA1c media de 10,9% y FPG (glucemia plasmática basal) de 235,8 mg/dl. Los pacientes insulinizados al final del seguimiento son varones, en tratamiento con pioglitazona, con insulinoterapia durante el ingreso y al alta hospitalaria. Para valorar los parámetros objetivo se lleva a cabo una regresión logística múltiple para estimar los odds ratios y los intervalos de confianza. En el modelo sin ajustar todos los parámetros se relacionan con la insulinización al final del estudio. Tras ajustar por género, edad e IMC, los odds ratio del tercil superior vs tercil inferior son de 0,12 para IMC (IC 95% 0,03-0,52, $p=0,002$), 17 para FPG (IC 95% 3,27-88,7, $p=0,001$), 0,12 para sCPR (IC 95% 0,02-0,71, $p=0,018$), 0,09 para el iCPR (IC 95% 0,02-0,56, $p=0,008$) y de 0,03 para el uCPR (IC 95% 0,0-0,24, $p < 0,001$). Adicionalmente, se calculan las áreas bajo la curva (AUC) para determinar la capacidad predictiva de estos parámetros. El iCPR presenta un AUC superior a la del sCPR, sugiriendo una mejor estimación cuando se tiene en cuenta la FPG. Estos datos nos permiten deducir que los sujetos con mayor reserva de células β pancreáticas tendrán menos probabilidades de ser tratados con insulina en este estudio.

Los posibles usos clínicos del péptido C han sido revisados recientemente por A. G. Jones y A.T. Hattersley (95). En este trabajo se resalta la amplia

experiencia en la determinación del péptido C en muy diferentes aspectos de la DM. Se describe como indicador de la secreción insulínica pancreática cuando se mide tanto en condiciones basales como tras infusión intravenosa de glucagón. Incluso se menciona su determinación en orina, como ha sido el caso en algunos de los trabajos previamente comentados. Los autores de esta revisión proponen que el péptido C podría emplearse para diferenciar entre DM1 y DM2, para identificar a pacientes con DM tipo MODY (*maturity onset diabetes of the young*), determinar la necesidad de mantener a pacientes con DM2 únicamente con hipoglucemiantes orales o iniciar tratamiento con insulina, detectar a sujetos con tendencia a la cetosis, cuantificar la mejoría del metabolismo glucémico tras cirugía bariátrica o para estimar la funcionalidad del injerto en el trasplante de páncreas.

Toda la evidencia comentada apoya el uso del péptido C como parámetro fiable para la estimación de la capacidad secretora remanente de las células β pancreáticas en sujetos con DM. Además, con este método se han explorado diferentes aspectos de la evolución y el tratamiento de la DM2, convirtiéndolo en una determinación válida para encontrar diferencias en los grupos de pacientes estudiados en este trabajo de investigación.

1.2 Diabetes Mellitus

1.2.1 Definición de diabetes mellitus

La diabetes mellitus (DM) se define como un estado de hiperglucemia crónica con alteración del metabolismo de los glúcidos, las proteínas y las grasas como consecuencia de un defecto en la secreción o la acción de la insulina, o ambos (96), que va a estar asociado con lesión, disfunción e insuficiencia de diferentes órganos, especialmente los riñones, el corazón, los vasos sanguíneos, el sistema nervioso y la retina.

Actualmente se aceptan los criterios de la *American Diabetes Association* (ADA) para diagnosticar y clasificar la DM (97):

- Glucemia plasmática en ayunas mayor de 125 mg/dl.
- HbA1c mayor de 6,5%.
- Glucemia plasmática al azar mayor de 200 mg/dl acompañada de síntomas.
- Glucemia a las 2 horas tras una sobrecarga oral de glucosa (SOG) de 75 g superior a 200 mg/dl.

Todas las determinaciones deben repetirse para confirmar el diagnóstico.

A continuación se expone la clasificación etiológica de la diabetes mellitus de la ADA, cuya última revisión se ha publicado en el año 2014:

- I. Diabetes tipo I (debido a destrucción de la célula β , normalmente lleva a una deficiencia absoluta de insulina):
 - A. Mediada inmunológicamente.
 - B. Idiopática.
- II. Diabetes tipo 2 (puede variar desde la resistencia a la insulina con relativa deficiencia de insulina a un defecto secretor predominantemente con resistencia a la insulina).
- III. Otros tipos específicos
 - A. Defectos genéticos de la función celular β
 1. MODY 3 (cromosoma 12, HNF-1 α)
 2. MODY 1 (cromosoma 20, HNF-4 α)
 3. MODY 2 (cromosoma 7, glucokinasa)
 4. Otras formas raras de MODY
 5. Diabetes neonatal transitoria
 6. Diabetes neonatal permanente
 7. Alteraciones del DNA mitocondrial
 8. Otras

B. Defectos genéticos en la acción de la insulina

1. Resistencia a la insulina tipo A
2. Leprechaunismo
3. Síndrome de Rabson-Mendenhall
4. Diabetes lipoatrófica
5. Otros

C. Enfermedades del páncreas exocrino

1. Pancreatitis
2. Trauma pancreático/ pancreatectomía
3. Neoplasia
4. Fibrosis quística
5. Hemocromatosis
6. Pancreatopatía fibrocalculosa
7. Otros

D. Endocrinopatías

1. Acromegalia
2. Síndrome de Cushing
3. Glucagonoma
4. Feocromocitoma
5. Hipertiroidismo
6. Somatostatinoma
7. Aldosteronoma
8. Otros

E. Inducida por fármacos o químicos

1. Vacor
2. Pentamidina

3. Ácido Nicotínico
4. Glucocorticoides
5. Hormona tiroidea
6. Diazóxido
7. Agonistas betaadrenérgicos
8. Tiazidas
9. Fenitoína
10. Interferón- γ
11. Otros

F. Origen infeccioso

1. Rubeola congénita
2. Citomegalovirus
3. Otros

G. Formas infrecuentes de diabetes mediadas por alteración inmune

1. Síndrome de la Persona Rígida
2. Anticuerpos antirreceptor de insulina
3. Otros

H. Otros síndromes genéticos asociados en ocasiones con diabetes

1. Síndrome de Down
2. Síndrome de Klinefelter
3. Síndrome de Turner
4. Síndrome de Wolfram
5. Ataxia de Friedreich
6. Corea de Huntington

7. Síndrome de Laurence-Moon-Biedl
8. Distrofia miotónica
9. Porfiria
10. Síndrome de Prader-Willi
11. Otros

IV. Diabetes mellitus gestacional

A continuación comentamos brevemente algunas consideraciones de la DM1, centrándonos con posterioridad en la DM2, eje central del presente estudio.

1.2.1.1 Diabetes mellitus tipo 1 (DM1)

Como se ha reseñado anteriormente, existen varios tipos de DM definidos por la ADA, siendo los más frecuentes la DM1 y la DM2.

En la DM1 se produce una destrucción de las células β pancreáticas que causa una insulinopenia total o casi total en el individuo. Precisa del tratamiento con insulina exógena desde el diagnóstico para asegurar la supervivencia.

El mecanismo causal es una reacción autoinmune contra esta población celular, por lo que suele hallarse positividad de uno o varios anticuerpos: anti-GAD, anti-insulina, anti-tirosinofosfatasa (anti-IA2) y anti-células de los islotes (anti-ICA). Este tipo de DM se asocia a ciertos alelos de los antígenos leucocitarios, fundamentalmente HLA DR3 y DR4 (98).

La DM1 representa el 5-10% del total de la diabetes y suele tener asociada alteraciones de los autoanticuerpos en el 85-90% de los individuos. Presenta una fuerte asociación con el sistema HLA y los genes DQA y DQB.

La destrucción de la célula β tiene múltiples asociaciones genéticas y también se han visto involucrados diferentes factores ambientales pobremente definidos en el momento actual. Estos pacientes son más propensos a presentar otros trastornos autoinmunes como enfermedad de Graves, tiroiditis de

Hashimoto, enfermedad de Addison, vitíligo, celiaquía, hepatitis autoinmune, miastenia gravis y anemia perniciosa.

1.2.1.2 Diabetes mellitus tipo 2 (DM2)

La DM2 es el tipo de DM más frecuente y se considera que es la forma presente en el 90% de los pacientes (99). Se calcula que en 2030 habrá 439 millones de personas de entre 20 y 79 años afectados por la DM, con un incremento del 69% en países en vías de desarrollo (99). De estos casos, la mayoría será de DM2.

La etiología de la DM2 es compleja dado que intervienen múltiples factores, tanto genéticos como ambientales. Los mecanismos básicos por los que se produce la DM2 son: defectos en la secreción de la insulina, resistencia en los tejidos periféricos a la acción de la insulina y alteraciones en el metabolismo hepático de la glucosa.

Algunos casos de DM2 se deben a trastornos monogénicos, como las mutaciones del receptor de insulina, la DM lipoatrófica, las mutaciones del PPAR- γ (*receptor del proliferador activado por peroxisomas tipo γ*), ciertos tipos de DM neonatal, síndromes de insulina mutante, DM mitocondrial o las DM tipo MODY. Sin embargo, la mayoría de los pacientes presentan alteraciones poligénicas. La resistencia a la insulina juega un papel central en estos casos y suele estar presente años antes de que la DM sea evidente (100). Se manifiesta por una disminución del transporte de glucosa en respuesta a insulina en el tejido graso y muscular y una deficiente supresión de la síntesis hepática de glucosa. Esta resistencia es condicionada por factores como la edad, la actividad física y, especialmente, la presencia de obesidad. Se ha observado que el riesgo de DM aumenta linealmente según aumenta la masa grasa corporal (101). La distribución de la grasa también es importante, ya que es la de predominio visceral (intraabdominal) la que más se asocia a los estados de resistencia insulínica y otras alteraciones metabólicas (102, 103).

Los adipocitos no son únicamente reservorios inactivos de una fuente energética en forma de grasas, sino que son capaces de producir varias sustancias que intervienen en el apetito y la inflamación, como son la leptina, el TNF- α , la IL-6, la IL-8 y el factor estimulante de colonias de granulocitos (104). Además, el tejido graso intraabdominal parece ser más vulnerable a alteraciones metabólicas relacionadas con la resistencia a la insulina y la secreción a la circulación portal de ácidos grasos libres, lo que podría explicar la predominancia de este tejido respecto a la grasa periférica en la DM (105).

Otro tejido en el que se observa resistencia insulínica es en el músculo. Aunque en el tejido muscular existe la capacidad de almacenar energía en forma de grasas, ésta es mucho menor que la del tejido adiposo, por lo que la resistencia insulínica suele manifestarse más precozmente en forma de alteraciones de la síntesis de glucógeno (106).

Los ácidos grasos parecen jugar un papel importante en la resistencia insulínica que ocurre a nivel muscular. El mecanismo exacto por el que esto ocurre aún no ha sido dilucidado por completo. Según el grupo de Randle (107), el aumento de ácidos grasos libres produciría un aumento intracelular de acetil-CoA que conllevaría la inhibición de la piruvato deshidrogenasa, conduciendo a una elevación del citrato y, consecuentemente, a una inhibición de la fosfofructokinasa, enzima limitante de la glucólisis. Por el contrario, estudios *in vivo* han sugerido que la infusión de ácidos grasos reduce la concentración intracelular de glucosa y glucosa-6-fostato, sustratos que deberían acumularse teóricamente siguiendo la hipótesis de Randle (108).

Los ácidos grasos son captados de la circulación por el músculo a través de tres familias de proteínas: las traslocasas de ácidos grasos, las proteínas de membrana de unión a los ácidos grasos (FABPs) y las proteínas transportadoras de ácidos grasos (109). Es destacable que todas ellas se ven reguladas por el ejercicio físico, el peso corporal y la infusión de insulina, lo cual resalta la estrecha relación entre metabolismo muscular y resistencia insulínica.

La acumulación de triglicéridos intramusculares también se relaciona con la resistencia insulínica. Se ha descrito una relación inversa entre la cantidad de

triglicéridos en los miocitos y la sensibilidad a la insulina mediante el uso de biopsias musculares y técnicas de imagen (110, 111) (112).

Un mecanismo por el que puede alterarse el metabolismo muscular de la grasas es por trastornos de la oxidación mitocondrial: se ha evidenciado un descenso de la capacidad oxidativa en estados de obesidad, resistencia insulínica y DM2 (113). Esto se sugirió tras un trabajo que encontró una reducida captación de glucosa muscular mediada por insulina asociada a un aumento de los lípidos intramusculares en los hijos de personas con DM2, lo que se atribuyó a una menor capacidad oxidativa mitocondrial (114).

La hiperinsulinemia también es capaz de producir resistencia insulínica por sí misma mediante *down regulation* del receptor de insulina y la atenuación de los fenómenos postreceptor (115).

1.2.2 Historia natural de la diabetes mellitus

Los sujetos que acaban padeciendo DM2 presentan varios años antes diversos grados de hiperglucemia y resistencia a la insulina hasta que finalmente se realiza el diagnóstico.

En un paciente típico, la primera alteración metabólica sería la aparición de sobrepeso u obesidad. Además, es frecuente que esta situación se acompañe de trastornos del hábito de vida como ingesta hipercalórica y escaso ejercicio físico. Todo ello, tal y como se ha explicado, inicia el estado proinflamatorio propio de la DM, con el consiguiente desarrollo de resistencia a la insulina. En esta fase, la glucemia permanece dentro de los límites normales a expensas de un estado de hiperinsulinismo. Si las circunstancias se perpetúan, la glucemia empezará a elevarse progresivamente. Una alteración precoz detectable puede ser la hiperglucemia postprandial, ya que el esfuerzo que debe realizar la célula β pancreática para el metabolismo de la glucosa es mayor tras la ingesta. Esta fase puede valorarse mediante la determinación del HOMA-IR (pondría de manifiesto la hiperinsulinemia) o con la realización de una SOG, donde se observaría una hiperglucemia mayor de 140 mg/dl a las 2 horas (según

criterios de la ADA; si fuera mayor de 200 mg/dl sería diagnóstica de DM). En este caso se definiría una intolerancia a la glucosa (ITG).

Ferrannini *et al.* (116) publican en 2005 un trabajo basado en datos de *clamp* euglucémico. En éste se demuestra que la sensibilidad a la glucosa de las células β pancreáticas disminuye marcadamente mucho antes de alterarse la glucemia plasmática. Los autores lo asocian con el aumento de peso de los sujetos (cuando el IMC es mayor de 25 kg/m²). También se observa que la secreción insulínica aumenta marcadamente cuando los sujetos pasan de la normotolerancia a la intolerancia a la glucosa, cayendo en picado posteriormente con el diagnóstico de DM.

En otros casos, la primera manifestación es una elevación de los niveles de glucemia en ayunas, condición conocida como glucemia basal alterada (GBA), la cual representa otra manifestación clínica del deterioro del metabolismo glucémico. En un estudio llevado a cabo por Kanat *et al* (117), se valoran las posibles diferencias en la función β pancreática de sujetos con GBA e intolerancia a la glucemia (ITG) mediante SOG y *clamp* hiperglucémico. Incluyen 172 pacientes de entre 37 y 46 años, con predominio de mujeres e IMC entre 30,4-31,2 kg/m². Observan que los defectos en la secreción de insulina son diferentes en ambos casos. Los sujetos con GBA tienen un grave compromiso de la primera fase de secreción de insulina tras la administración de glucosa oral o intravenosa. Por el contrario, la segunda fase de secreción de insulina tras SOG o en el *clamp* hiperglucémico es comparable a los sujetos con tolerancia normal a la glucosa. El grupo de pacientes con ITG presenta alteración tanto de la primera como de la segunda fase de secreción de insulina con glucosa oral o intravenosa. Respecto a los sujetos normotolerantes, los pacientes con GBA o con ITG tienen una sensibilidad de la célula β a la glucosa muy reducida. Cuando esta situación evoluciona hacia una hiperglucemia diagnóstica de DM2, la reserva pancreática es aproximadamente del 50% del total de células β originales (118).

Concomitantemente a estos fenómenos, el sujeto con DM suele presentar hipertensión arterial, dislipemia u otras comorbilidades propias del síndrome metabólico en el momento del diagnóstico de la enfermedad (por cualquiera de

los métodos aceptados y descritos anteriormente). He aquí la importancia del buen control metabólico de los pacientes con DM, quienes se beneficiarán no sólo de una menor incidencia de complicaciones micro y macrovasculares a largo plazo, como se expondrá a continuación, sino también por la posibilidad de ralentizar la evolución de la enfermedad, con la consiguiente disminución de la necesidad de empleo de fármacos.

Por este tipo de presentación larvada de la DM2 se recomienda que el cribado de complicaciones se lleve a cabo desde el diagnóstico, ya que tanto la hiperglucemia como otros factores de riesgo cardiovascular pueden haber estado presentes el tiempo suficiente como para ocasionar lesión en múltiples órganos diana. De ser así, el tratamiento de estos pacientes se orientaría lo más precozmente posible tanto a la normalización de la glucemia como a la remisión de las complicaciones con fármacos específicos, en los casos en los que la evidencia científica haya demostrado su eficacia.

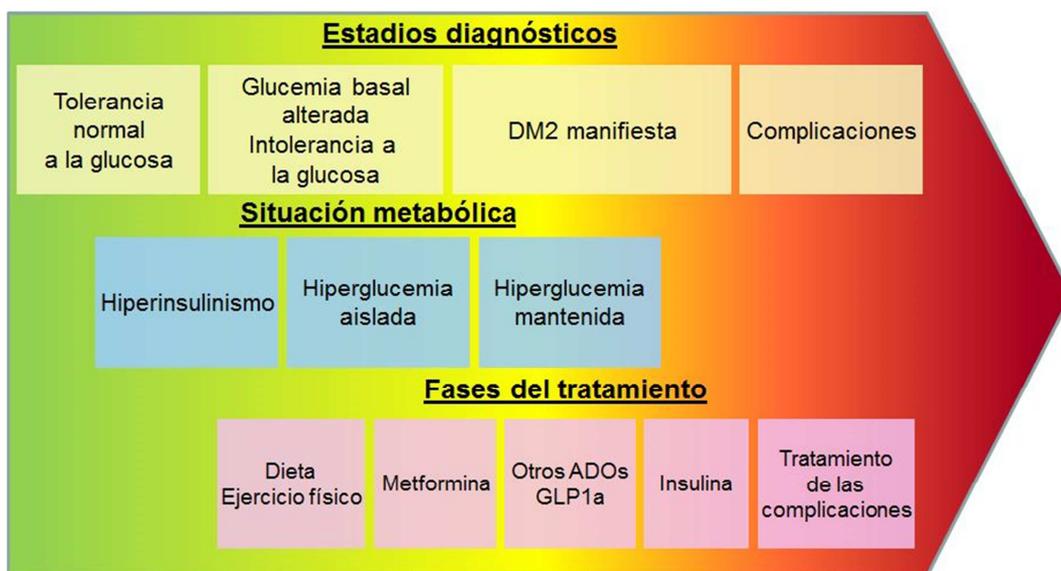


Figura 3: Historia natural de la diabetes

1.2.3 Complicaciones de la diabetes mellitus

La importancia clínica de la DM radica en la aparición de una serie de complicaciones de gran trascendencia, más precoces y graves cuanto peor sea el control glucémico. Éstas limitan enormemente la calidad de vida de los pacientes que la padecen, además de incrementar notablemente la mortalidad, fundamentalmente a expensas de eventos cardiovasculares.

Las complicaciones de la DM suelen dividirse en dos grandes tipos: microvasculares y macrovasculares.

1.2.3.1 Complicaciones Macrovasculares

Se producen por afectación de las arterias de gran tamaño y constituyen la causa más frecuente de muerte en el paciente con DM1 y DM2, siendo responsables del 65-80% de los fallecimientos de estos pacientes. Están constituidas por la cardiopatía isquémica, la enfermedad vascular cerebral y la enfermedad vascular periférica (119).

Es de sobra conocido que la DM se asocia con un incremento de la mortalidad, principalmente por enfermedad isquémica coronaria. Los pacientes con DM presentan un riesgo de eventos cardiovasculares superior al de la población general y, con mucha frecuencia, asocian no sólo uno, sino varios factores de riesgo cardiovascular (FRCV) clásicos como hipertensión arterial, dislipemia u obesidad. De hecho, esta asociación se conoce como una entidad propia: el síndrome metabólico. Su definición ha variado con el tiempo y diferentes instituciones han tratado de actualizar este concepto, pero estos detalles no serán revisados en profundidad en este trabajo. Lo que queda claro es que los pacientes con DM y otros FRCV tienen altas probabilidades de presentar algún evento cardiovascular durante su vida.

La hiperglucemia se asocia de forma directa a la ocurrencia de estos eventos. En el estudio publicado por Andersson *et al.* (120) observan que, en los pacientes con DM2, un peor control glucémico está asociado de forma

independiente con la mortalidad por cualquier causa ($p=0,0002$) y mortalidad por isquemia coronaria ($p=0,03$). En un trabajo realizado por Wei *et al.* (121) evidencian que en una cohorte de 4.875 sujetos con DM2, la mortalidad aumenta según empeora el control glucémico. Así, los sujetos con la glucemia en el cuartil superior tienen un riesgo 4,9 veces superior de mortalidad por cualquier causa y de causa cardiovascular que los sujetos en los dos cuartiles más bajos.

Algunos estudios concluyen que la presencia de DM2 confiere a los pacientes que la padecen un riesgo de eventos cardiovasculares similar o incluso superior al de sujetos con antecedentes personales de eventos previos. Un trabajo clásico en esta línea es el de Haffner *et al.* (122), donde se observa que los sujetos con DM2 sin eventos coronarios previos tienen un riesgo de un nuevo evento que no es diferente del de los sujetos sin DM2 con un evento coronario previo (hazard ratio 1,2, IC95% 0,6-2,4), a pesar de ajustar por cifras de colesterol, hipertensión y tabaquismo. Otro trabajo publicado en 2001 (123) demuestra conclusiones similares en cuanto a la supervivencia de una cohorte de 1.935 pacientes hospitalizados por infarto de miocardio. La existencia de DM se asocia con una mortalidad total mucho más alta (hazard ratio 2,4, IC95% 1,9-3) durante el seguimiento medio de 3,7 años. Para los autores, la intensidad de esta asociación es similar a la de un infarto previo.

Sin embargo, estos datos han sido cuestionados por otros estudios con conclusiones diferentes. En un estudio cruzado realizado en Escocia en 2002 sobre una base de datos se comparan 1.155 personas con DM2 con 1.347 sujetos con infarto de miocardio previo (124). El riesgo relativo de mortalidad total es superior cuando existe un antecedente de infarto (RR 1,33, IC95% 1,14-1,55) respecto a la presencia de DM2. En el estudio de una cohorte de 13.790 sujetos (125), los pacientes con infarto también tienen tasas más altas de mortalidad total (RR 1,35, IC95% 1,25-1,44), mortalidad cardiovascular (RR 2,93, IC95% 2,54-3,41) e ingreso por infarto (RR 3,1, IC95% 2,57-3,73) que los que padecen únicamente DM2. Con estos datos, los autores concluyen que el riesgo cardiovascular es mayor cuando existen eventos cardiovasculares previos.

En cualquier caso, independientemente de la magnitud exacta en la que la DM2 incrementa el riesgo de eventos cardiovasculares, es evidente que su

control reducirá la tasa de nuevos eventos. Por ello, la prevención de eventos y la reducción de FRCV es esencial en los cuidados de los pacientes con DM2.

1.2.3.2 Complicaciones Microvasculares

Las complicaciones microvasculares engloban la retinopatía, la nefropatía y la neuropatía diabéticas (126). Inicialmente aparecen cambios en la microcirculación que preceden a la aparición clínica de este tipo de complicaciones, como por ejemplo:

- Engrosamiento de la membrana basal por aumento de la síntesis de sus constituyentes e incremento del colágeno tipo IV, que aumenta su permeabilidad a macromoléculas y altera la comunicación pericitos-endotelios.
- Formación de microaneurismas capilares, déficit de pericitos y capilares acelulares, lo que conlleva alteración de la función endotelial y neovascularización.

Los mecanismos fisiopatológicos por los que ocurren estas alteraciones son múltiples: alteraciones metabólicas, alteraciones hemodinámicas, susceptibilidad genética, proteínas inflamatorias y especies reactivas de oxígeno:

- Alteraciones metabólicas: varias vías se han relacionado con el daño microvascular en la DM (127):
 - Flujo aumentado por la vía de los polioles, con mayor síntesis de fructosa y sorbitol. Como resultado final se incrementa el estrés oxidativo y la formación de productos de glicosilación avanzada (AGE).
 - Incremento de la actividad de la PKC. Contribuye a la disfunción endotelial por aumento de endotelina-1 (ET-1), reducción de la síntesis de óxido nítrico (NO) e incremento del factor de crecimiento vasculoendotelial (VEGF). También aumenta la inflamación local por NF-κB

y la generación de factores de crecimiento como el *transforming growth factor-β* (TGF-β) y el *connective tissue growth factor* (CTGF).

- Mayor actividad de la vía de la hexosamina, con conversión de la fructosa-6-fosfato a glucosamina-6-fosfato mediante la glucosamina-fructosa-6-fosfato amidotransferasa. El resultado final es un incremento de N-acetil-glucosamina, la cual interfiere con la señalización y vasodilatación que produce la insulina.
 - Formación acelerada de AGE (*advanced glycosilation end product*). Son la consecuencia de la glicosilación no enzimática de proteínas y lípidos. Se unen a su receptor (RAGE) en numerosos tejidos y producen mayor expresión de moléculas de adhesión en el endotelio, alteran la perfusión de los *vasa nervorum*, incrementan la permeabilidad vascular, así como la proteinuria glomerular y favorecen la migración de macrófagos, monocitos y la síntesis de citoquinas.
- Cambios hemodinámicos: la disfunción endotelial suele estar presente en fases precoces de la DM. Inicialmente también se observa hiperemia tisular e hipertensión capilar. Estos procesos favorecen la producción de numerosos factores de crecimiento y moléculas inflamatorias y de adhesión.
 - Susceptibilidad genética: no se han caracterizado por completo todos los genes implicados en las complicaciones microvasculares, pero se ha descrito la acumulación familiar de los mismos en distintos estudios.
 - Activación de mediadores de la inflamación: en la DM se produce un estado inflamatorio crónico que conlleva cambios tisulares. El aumento de células inflamatorias en un tejido mediante expresión de RAGEs suele producir alteraciones en los tejidos adyacentes con el tiempo.

- Especies reactivas del oxígeno (ROS): suelen generarse en el metabolismo normal, pero son rápidamente degradadas. Su producción se estimula por los mecanismos previamente descritos y provoca trastornos del crecimiento celular, apoptosis, remodelación de la matriz extracelular y alteración de la función y permeabilidad vasculares.

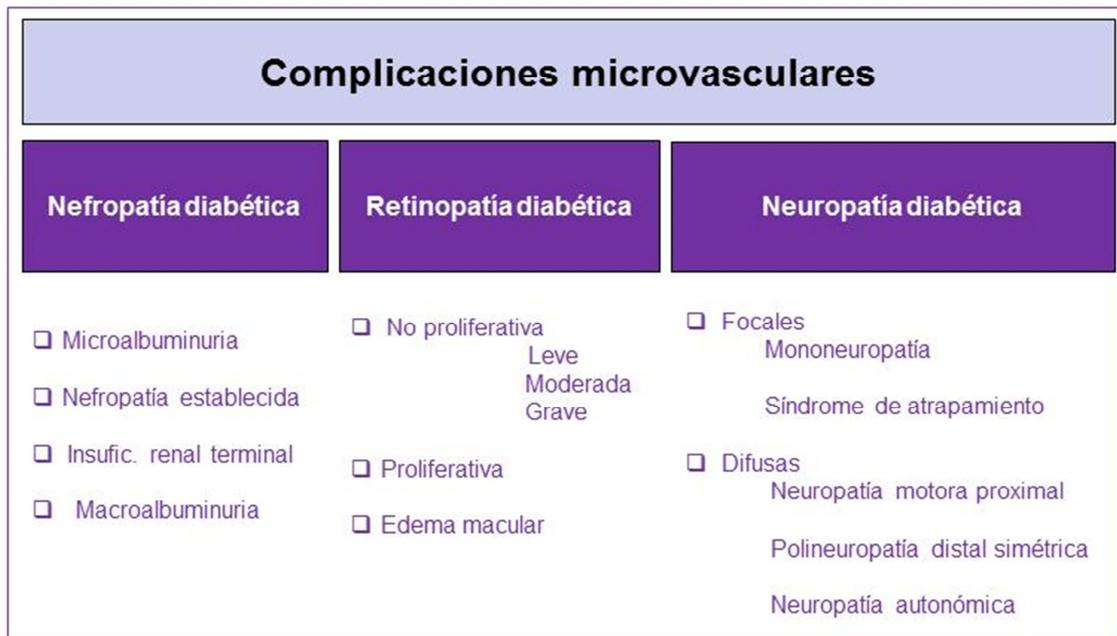


Figura 4: Complicaciones microvasculares de la diabetes

1.2.3.2.1 Retinopatía Diabética

La retinopatía diabética (RD) es la principal causa de ceguera tratable en el mundo occidental (128). Se estima que el 40% de los adultos mayores de 40 años tiene algún grado de RD y un 8% presenta riesgo de pérdida de visión (129). En pacientes con DM diagnosticada antes de los 30 años, la prevalencia de RD es del 86%, con casi el 50% de riesgo de pérdida visual (130).

Actualmente el grado de RD se determina por la *International Clinical Classification System for Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema*, que la clasifica en:

- RD no proliferativa leve.
- RD no proliferativa moderada.
- RD no proliferativa grave.
- RD proliferativa, más edema macular presente o ausente (131).

Esta clasificación se basa en el tipo y cantidad de lesiones encontradas en estudios de imagen de fondo de ojo, como la exploración con lámpara-hendidura o la retinografía no midriática, que se emplea como test de cribado.

Los hallazgos patológicos incluyen microaneurismas (por alteración de la pared capilar por daño de los pericitos), exudados duros (lipídicos) o blandos (isquemia retiniana), hemorragias superficiales y profundas, arrosamiento venoso, anormalidades microvasculares intrarretinianas (IRMA) y neovasos.

En fases avanzadas pueden darse desprendimientos traccionales de retina, rubeosis de iris y glaucoma. El característico edema macular se produce por acúmulo de líquido en diferentes áreas de la retina, con subsiguientes cambios en el volumen intracelular (edema citotóxico) o extracelular (por alteraciones vasogénicas).

1.2.3.2.2 Nefropatía Diabética

La nefropatía diabética (ND) se define como un aumento de la excreción urinaria de albúmina, habitualmente acompañada de un aumento de la presión arterial y sin evidencia de patología renal primaria (132). Conlleva un deterioro progresivo del aclaramiento renal que en muchos casos evoluciona hasta la insuficiencia renal terminal. Además, estos pacientes tienen una mortalidad aumentada por eventos cardiovasculares respecto a los sujetos con función renal conservada (133).

Las fases de la ND según la excreción urinaria de albúmina o cociente microalbuminuria/creatinina (–MAU/Cr-) son:

- Normoalbuminuria: excreción urinaria de albúmina menor de 20 $\mu\text{g}/\text{min}$ o MAU/Cr menor de 2,5 en varones ó menor de 3,5 en mujeres.
- Microalbuminuria (MAU): excreción urinaria de albúmina entre 20-200 $\mu\text{g}/\text{min}$ ó MAU/Cr de 2,5-30 en varones ó 3,5-30 en mujeres.
- Macroalbuminuria: excreción urinaria de albúmina mayor de 200 $\mu\text{g}/\text{min}$ ó MAU/Cr mayor de 30.
- Insuficiencia renal: presencia de macroalbuminuria más deterioro del aclaramiento renal.

La evolución de la ND no es exactamente igual en DM1 y en DM2.

En la DM1 se observa una fase precoz de hiperfiltración (filtrado glomerular –GFR- superior a 135 $\text{ml}/\text{min}/\text{m}^2$) seguida por la aparición de microalbuminuria, la cual se asocia a un riesgo 20 veces superior de progresión a insuficiencia renal franca respecto a la normoalbuminuria (134). Existen medidas para evitar la progresión de la microalbuminuria, como el control de la glucemia, de la presión arterial y el uso de fármacos bloqueadores del eje renina-angiotensina-aldosterona. Si no se logra controlar adecuadamente la microalbuminuria, se produce albuminuria en unos 10-15 años, que suele acompañarse de la aparición de hipertensión arterial (HTA). Cuando la albuminuria está presente, la GFR disminuye paulatinamente a un ritmo aproximado de 4,5 $\text{ml}/\text{min}/\text{año}$ y la presión arterial aumenta en 7 mmHg anuales (135).

En la DM2 puede hallarse MAU o albuminuria franca desde el momento del diagnóstico, con tasa de progresión a albuminuria del 2-3% anual. Una fracción destacable de pacientes con DM no presenta glomeruloesclerosis como dato histopatológico, a diferencia de lo que ocurre en la DM1. Además, la relación entre DM e HTA es más difícil de estudiar en la DM2, ya que frecuentemente coexisten precozmente en individuos con DM2.

1.2.3.2.3 Neuropatía Diabética

La neuropatía diabética incluye diferentes cuadros (126): neuropatías focales y multifocales (mononeuropatías, radiculopatías, atrapamientos de nervios, mononeuritis múltiples) y neuropatías simétricas (sensitiva aguda, autónoma y polineuropatía distal simétrica –o neuropatía diabética periférica-, la más frecuente).

La neuropatía diabética periférica implica hiposensibilidad y disestesias de inicio en los dedos de los pies que se extienden progresiva y retrógradamente a los pies y tobillos. Más raramente afecta a los miembros superiores. El dolor neuropático es típicamente más intenso durante la noche y puede afectar al sueño (136). El pie insensible es fuente de lesiones mecánicas y térmicas (137), por lo que el cuidado de los mismos es fundamental en la DM.

Otros cuadros, como las neuropatías agudas dolorosas, son más infrecuentes. Se ha descrito la neuropatía aguda dolorosa por mal control glucémico, que no suele acompañarse de hipoestesia sensitiva y normalmente se produce cuando ha habido una pérdida marcada de peso. Los síntomas desaparecen en un máximo de 12 meses. La “neuritis insulínica” es una neuropatía aguda dolorosa por rápido control glucémico (138). Se presenta con dolor urente, parestesias, alodinia, empeoramiento nocturno y frecuentemente se acompaña de depresión. También suele resolverse en 12 meses.

Las alteraciones autonómicas son frecuentes en los pacientes con DM, pero producen síntomas con menos frecuencia y habitualmente progresa de forma lenta. Incluye la hipotensión postural, alteraciones gastrointestinales (gastroparesia y diarrea disautonómica), patología de la vejiga urinaria y taquiarritmias cardíacas.

1.2.4 Costes de la diabetes mellitus

En la actualidad, el análisis económico de los sistemas sanitarios es parte fundamental de la sostenibilidad de la atención sanitaria, por lo que la valoración

de los costes de las patologías se realiza de forma cada vez más sistemática. Varios trabajos originales y revisiones han tratado el tema de los costes de la DM en los últimos años. Empezaremos por analizar los costes directos de la DM en Europa y otros países. Posteriormente, revisaremos el estado actual en España.

Por los datos derivados del reciente estudio económico de la *London School of Economics*, realizado en cinco países europeos incluida España, los gastos sanitarios totales se han incrementado una media del 55% en un periodo de 8 años (139). El gasto destinado a la DM es notablemente variable, alcanzando los 43.200 millones de euros en Alemania y el 10% del gasto sanitario total en el Reino Unido. En Italia y Francia, el coste es mayor entre la población con DM1 ó 2 que precisa tratamiento insulínico.

En otro estudio económico que abarca los costes de la DM2 en ocho países europeos, concluyen que los costes directos son de 29.000 millones de euros, con una media de 2.834 euros por paciente/año (140). La hospitalización constituye el 55% del gasto total, con un coste proporcionalmente menor de los antidiabéticos orales (ADOs.) Waldeyer *et al.* han publicado la predicción de gasto en Alemania causado por la DM desde 2010 hasta 2040 en base a un modelo epidemiológico (141). Según sus datos, los costes directos anuales por la DM aumentarán desde 11.800 millones de euros en 2010 hasta los 21.100 millones de euros en 2040, un incremento del 79%.

El control metabólico de los pacientes con DM también determina potencialmente el gasto sanitario. El mal control glucémico crónico implica mayor empleo de fármacos y una elevada incidencia de complicaciones, cuyo tratamiento aumenta aún más el gasto.

En el trabajo de Oglesby (142) se estudian 10.780 pacientes con DM2 y se estratifican en tres grupos en función del grado de control, bueno (HbA1c menor de 7%), regular (HbA1c entre 7-9%) o malo (HbA1c superior a 9%). Los principales resultados del estudio son: el 66,1% de los participantes están en tratamiento con una combinación de ADOs e insulina; un 44% de los pacientes con DM2 no alcanza el buen control glucémico (HbA1c mayor de 7%); el grupo de pacientes mal controlados genera un gasto un 20% mayor al de los pacientes

bien controlados. Este incremento del coste se atribuye a un aumento de los costes directos.

En un reciente estudio realizado en Corea se ha calculado que el coste directo anual por paciente con DM2 es de 1.939 dólares americanos, correspondiendo el 79,4% a gastos ambulatorios y el 25% a hospitalizaciones (143). Estas cifras se multiplican por diferentes factores según la presencia de complicaciones: por 2,7 si existen complicaciones macrovasculares, por 1,5 si existen complicaciones microvasculares y por 2 si concurren ambos tipos.

En el estudio de Lee llevado a cabo en Australia (144), el gasto anual por paciente es de 4.390 dólares australianos, con un exceso de coste asociado a la DM de 4.500 millones de dólares australianos (siendo 2.200 millones de costes directos).

En relación a las complicaciones, en el trabajo del *London School of Economics* se calcula que el coste del tratamiento de la retinopatía es de 3.224 libras/paciente/año y el del tratamiento del pie diabético o la amputación es de 863 y 13.490 libras, respectivamente. El tratamiento de la nefropatía produce un coste medio de 70.364 euros/paciente/año, variando desde los 81.449 euros de la hemodiálisis a los 49.953 euros de la diálisis peritoneal.

Otro estudio en Francia también ha valorado el incremento de gasto que suponen las complicaciones. Así, se estima que la macroangiopatía incrementa el gasto del manejo de la diabetes 1,7 veces; la microangiopatía, 1,1 veces y la nefropatía unas 6,7 veces (139).

Barquera ha publicado en México los costes anuales de tratar allí las complicaciones de la DM (145): en el caso de la retinopatía diabética es de 10.323.421 dólares americanos; en el de la enfermedad cardiovascular de 12.843.134 dólares; en el de la nefropatía de 81.814.501 dólares; en el de la neuropatía de 2.760.271 dólares y si se trata del caso de enfermedad arterial periférica, de 2.042.601 dólares.

En una revisión llevada a cabo en Suecia constatan el gran gasto que constituyen las úlceras del pie diabético (146), que deriva de la necesidad de tratamiento antibiótico, curas y hospitalización que pueden llegar a precisar estos

pacientes. Calculan que el coste de tratar una úlcera sin amputación es de unos 17.500 dólares y en caso de amputación, la cifra supera los 30.000 dólares.

Muchos otros estudios económicos revisan los costes de la DM en España. En nuestro país el diagnóstico de la DM no es caro, ya que el coste marginal de las determinaciones de glucemia en laboratorio es muy bajo (1,14 euros/determinación), aunque sea preciso realizar al menos dos mediciones. El seguimiento específico sí que aumenta el coste, ya que la determinación de hemoglobina glicosilada (HbA1c) cuesta 44,77 euros y de la microalbuminuria (MAU) 14,78 euros. El precio de la determinación de lípidos, rutinaria en el seguimiento, es de unos 3,06 euros (147).

Tras el diagnóstico se implementan una serie de medidas que tienen como objetivo mejorar el control glucémico y de los otros factores de riesgo asociados, así como detectar precozmente las complicaciones. Inicialmente se propone un estilo de vida saludable, lo que implica unos hábitos alimentarios y la realización de actividad física regular adecuados a la situación de cada paciente. El objetivo intermedio de estas medidas es la pérdida de entre un 5 y un 10% del peso inicial.

En el estudio CODE-2 calculan que el gasto anual derivado de estas medidas es de unos 1.088 euros/paciente (148) y en el reciente estudio SECCAID, que el coste anual total por paciente es de 1.770 euros (149).

En esta fase inicial si la hiperglucemia no es muy importante no se emplean fármacos, pero sí que se inicia la instrucción diabetológica por parte del equipo de atención primaria. El coste inicial derivado de las consultas en los centros de salud se estima en 349 euros/paciente/año por consultas médicas y en 154 euros/paciente/año por cuidados de enfermería (150), con unos gastos totales según el mencionado estudio SECCAID que asciende a 618 millones de euros, sin tener en cuenta las visitas a los especialistas (149). Además, en algunos casos el diagnóstico de DM implica que el paciente reciba un glucómetro y se realice autoanálisis domiciliarios como parte del proceso de educación diabetológica. El gasto en estos fungibles, básicamente en tiras reactivas, alcanzaría los 327-367 euros/paciente/año y representaría el 0,6% del coste total (151). Es importante señalar que esta valoración se realiza utilizando como

referencia el precio de venta al público de las tiras reactivas, siendo el coste real calculado de 0,30 euros por determinación para el sistema sanitario (152).

La Sociedad Española de Diabetes publica en 2012 sus recomendaciones sobre el empleo de tiras reactivas en pacientes con DM1 y DM2:

- Para los pacientes en tratamiento con ADO sin riesgo de hipoglucemias (esto es, sin sulfonilureas ni glinidas) no se recomienda la monitorización sistemática de la glucemia capilar, únicamente si existe inestabilidad glucémica.
- En caso de estar en tratamiento con fármacos secretagogos se recomienda un control semanal.
- Si el tratamiento se realiza con insulina basal, se deben realizar 3 determinaciones semanales.
- En caso de emplear insulinas bifásicas o NPH, 1-3 mediciones diarias.
- Si el paciente presenta infusor continuo de insulina subcutánea se recomiendan 4 controles diarios.
- En pacientes gestantes con DM la recomendación es de 6-7 mediciones al día.

Además, los pacientes con DM1 deben disponer de tiras para control de cetonemia (153). Sin embargo, un estudio reciente publicado por Olry (154) estima que las tiras reactivas se infrutilizan respecto a estas recomendaciones (el 69,67% de lo recomendado por la SED), de modo que el gasto ocasionado por estos fungibles podría incluso aumentar en los próximos años.

Cuando se inicia el tratamiento farmacológico, éste debe individualizarse, ya que no todos los pacientes se benefician de la misma manera de cada antidiabético oral (ADO) debido a diferencias en el grado de resistencia insulínica y en la reserva pancreática funcional de células β de cada individuo.

El campo de los fármacos hipoglucemiantes ha crecido notablemente en los últimos años y, así como hay diferencias en cuanto a eficacia, tolerabilidad y efectos secundarios, también las hay respecto a los precios.

El precio mensual aproximado de un tratamiento con metformina a dosis de 1700 mg diarios es de 2,75 euros, con sulfonilureas varía entre los 3,85 euros de la glibenclamida hasta los 11,79 euros de la gliclazida, con acarbosa 100 mg/día el precio está en torno a 6,90 euros, con pioglitazona a dosis de 30 mg/día es de 59,7 euros, con repaglinida 3 mg/día de unos 19 euros, con los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP4) de unos 59,9 euros y con los análogos de GLP-1, el coste varía entre 133 y 138 euros (155).

Desde un punto de vista sólo económico, las sulfonilureas se consideran los fármacos más costo-efectivos en comparación con las glitazonas y los iDPP4, de acuerdo al modelo UKPDS (156).

En total, se estima que el gasto anual en España en ADOs está entre 50 y 181,5 euros/paciente (157, 158) y los gastos derivados del tratamiento con insulina se contabilizan en unos 2.834 euros/paciente/año (148). En Canarias el coste anual se sitúa alrededor de 9.273.929 euros.

Globalmente, en el estudio de Hart (157) calculan que el coste total anual en España en 1997 para los pacientes con DM, incluyendo atención primaria, especializada, material de autoanálisis, fármacos y analíticas, era de 229 millones de euros. Posteriormente, los gastos se han incrementado y en 2004 la cifra se sitúa entre 2.400-2.670 millones de euros (de forma fundamental, a expensas de ingresos hospitalarios y medicación no hipoglucemiante), llegando a los 5.450 millones de euros en 2010 (139) (159).

Tabla 1. Costes directos de la DM

Costes directos de la DM y sus complicaciones según el estudio SECCAID (Spain estimated cost Ciberdem-Cabimer in Diabetes)		
	Coste (millones de euros)	Porcentaje del gasto total por DM
Costes hospitalarios	1.934	33 %
Complicaciones agudas	71	1 %
Complicaciones crónicas	924	16 %
Altas no relacionadas con DM	568	10 %
Atención ambulatoria	187	3 %
Otras complicaciones	184	3 %
Costes farmacológicos	2.232	38 %
Fármacos antidiabéticos	861	15 %
No antidiabéticos	1.371	24 %
Costes en Atención Primaria	1.643	28 %
Visitas al médico de cabecera	618	11 %
Visitas a enfermería	267	5 %
Visitas a especialistas	418	7 %
Pruebas complementarias	222	4 %
Tiras reactivas	118	2 %
<i>DM: Diabetes mellitus</i>		

En el estudio llevado a cabo por la *London School of Economics* en Enero de 2012, recabando datos económicos entre los años 2000 y 2008, observan un aumento del gasto sanitario del 111% en España, el mayor incremento del gasto *per cápita* respecto a otros países europeos (un 85%) (139).

Como se desprende de esta información, a igual eficacia clínica, el precio puede ser un factor a tener en cuenta a la hora de prescribir fármacos hipoglucemiantes o definir un protocolo de insulinización.

Todos los datos reseñados hacen referencia a los costes directos de la DM en diferentes ámbitos geográficos, aunque también se han investigado los costes indirectos por bajas laborales, jubilaciones anticipadas y discapacidades.

Los costes indirectos derivan de la no productividad de los pacientes que padecen esta enfermedad y constituyen también una carga económica considerable. Aparentemente, las jubilaciones prematuras son el principal coste indirecto de la DM, representando el 82% de dichos costes. Las bajas laborales son el 8,5% del gasto, con unos 117 euros por paciente/año y un total de

8.337.003,38 euros en España. Asimismo, el gasto aumenta considerablemente si el paciente presenta mal control metabólico o complicaciones metadiabéticas, con 9.272 euros por paciente/año si la HbA1c es mayor de 7,5% y hasta 6.668 euros por paciente/año si presenta complicaciones.

En Europa se han estimado los costes indirectos a partir de datos previos y se calcula que superan los costes directos de la DM. En Alemania la cifra se sitúa en 37.900 millones de euros, en Francia en 12.900 millones de euros y en Italia en 12.600 millones de euros. Globalmente multiplican los costes directos por un factor entre 2 y 3,5.

En suma, la DM constituye un gasto sanitario importantísimo que abarca un porcentaje significativo de los presupuestos estatales anuales: cualquier medida que contribuya a reducir dicho gasto, aportará un beneficio extra al conjunto de la sociedad moderna. Esto añadido al evidente beneficio clínico obtenido al diagnosticar y tratar precozmente la DM, sus comorbilidades y complicaciones.

1.2.5 Tratamiento de la diabetes mellitus

Según el tipo de DM, la orientación terapéutica varía en el momento del diagnóstico. En la DM1, por definición, se requiere insulinoterapia desde el inicio, ya que los pacientes carecen de secreción insulínica endógena o ésta es prácticamente nula. En la DM2 el tratamiento incluye medidas generales como dieta y ejercicio físico regular y una pérdida moderada de peso (5-10% del peso corporal). Dado el carácter progresivo de la DM2, suele ser necesario añadir fármacos, bien sea por vía oral o, en ocasiones, también asociando la parenteral: no es infrecuente que tras años o décadas de evolución, la reserva pancreática se agote en la DM2 y sea preciso iniciar tratamiento con insulina.

1.2.5.1 Antidiabéticos orales (ADOs)

Existen numerosos fármacos antidiabéticos orales que se pueden emplear en el tratamiento de la DM2.

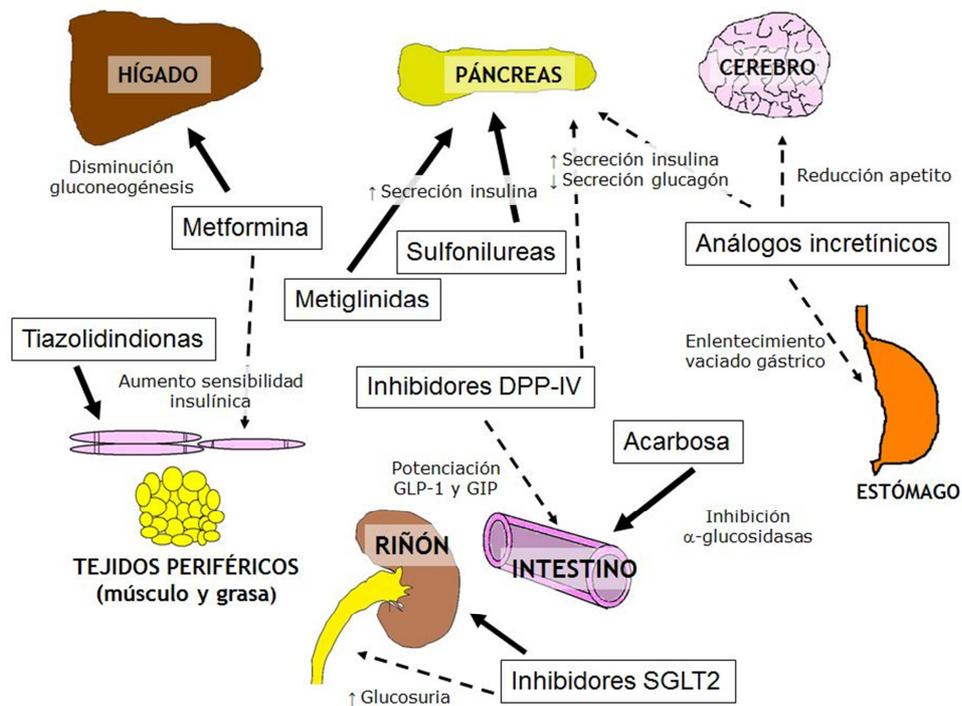


Figura 5: Mecanismo de actuación de los diferentes ADOs

Algunos de ellos cuentan con gran experiencia clínica, mientras que otros han sido introducidos en el arsenal terapéutico recientemente:

- **Biguanidas:** en la actualidad sólo se utiliza la metformina. Su mecanismo de acción fundamental es reducir la neoglucogénesis hepática, aunque también mejora discretamente la sensibilidad periférica a la insulina.

- Sulfonilureas: disponemos de glimepirida, glibenclamida, glipizida y gliclazida. Son secretagogos que estimulan la secreción endógena de insulina estimulando el canal de K^+ en las células β .
- Glinidas: repaglinida y nateglinida (la última no disponible en Europa). También son secretagogos. Actúan sobre una región del canal de K^+ de las células β diferente a la de las sulfonilureas.
- Tiazolidindionas: se dispone de la pioglitazona. Ejerce su efecto hipoglucemiante a través de los receptores PPAR- γ (*peroxisome proliferator-activater receptor γ*) y principalmente reduce la resistencia insulínica en los tejidos periféricos.
- Inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (iDDP4): vildagliptina, sitagliptina, saxagliptina y linagliptina. Potencian la acción de los péptidos incretínicos endógenos inhibiendo la enzima que los degrada, la DPP4.
- Inhibidores de la alfa-glucosidasa: acarbosa y miglitol. Inhiben las disacaridasas intestinales, retrasando la absorción de glúcidos de la dieta.
- Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2): empagliflozina, dapagliflozina y canagliflozina. Bloquean la reabsorción renal de glucosa que se produce de manera fisiológica a nivel tubular.

Tabla 2: Fármacos Antidiabéticos Orales

Antidiabéticos Orales				
Nombre	Mecanismo de acción	Efecto sobre el peso	Hipoglucemias	Efectos adversos más frecuentes
Metformina	↓ neoglucogénesis	Neutro	Infrecuentes	Diarreas, dolor abdominal
Sulfonilureas	Secretagogos	Ganancia 4-5 kg	Frecuentes	Hipoglucemias
Repaglinida	Secretagogo	Ganancia 1-2 kg	Frecuentes	Hipoglucemias
¡DDP4	Potenciación incretinas endógenas	Neutro	Nulas	Dolor abdominal, rinitis
GLP1a	Efecto incretínico directo	Pérdida 3-4 kg	Nulas	Náuseas y vómitos
Acarbosa	↓ absorción intestinal disacáridos	Neutro	Nulas	Dolor abdominal, meteorismo
Gliflozinas	Glucosuria	Pérdida 2-3 kg	Nulas	Infecciones genitourinarias
Pioglitazona	↓ resistencia periférica a la insulina	Ganancia 4-5 kg	Nulas	Retención hídrica, fracturas óseas

1.2.5.2 Fármacos parenterales

Aquí se incluyen dos tipos de fármacos que se administran en el tejido subcutáneo: las insulinas y los agonistas de los GLP-1.

La molécula de insulina se ha modificado químicamente para conferirle diferentes propiedades farmacocinéticas, de modo que disponemos de análogos de insulina ultrarrápidos, intermedios y lentos, así como de insulina humana o regular.

Las insulinas ultrarrápidas (Glulisina, Lyspro y Aspart) tienen un comienzo de acción casi inmediato y se emplean para controlar la hiperglucemia postprandial, con un pico de acción de 1 hora y una duración de su efecto de 2-3 horas.

Las insulinas intermedias (NPH, NPL) tardan unos 60-90 minutos en iniciar su efecto, con un pico a las 6-8 horas y una duración máxima de 14-18 horas.

Las insulinas lentas (glargina, detemir) tardan 2-3 horas en tener efecto, sin claro pico de acción y duración de 20-24 horas.

La insulina humana o regular comienza a actuar tras 30-45 minutos, con un pico a las 2-3 horas y una duración de unas 6 horas.

Tabla 3: Tipos de insulina

Tipos de insulina			
Tipo	Retardo de acción	Pico de acción	Vida media
Regular (humana)	15-30 min	45-60 min	4-6 horas
Análogos ultrarrápidos (glulisina, lispro, aspart)	0-15 min	60 min	2-3 horas
NPH	2-4 horas	6-8 horas	14-18 horas
Análogos lentos (glargina, detemir)	3-6 horas	Sin pico	20-24 horas

En los regímenes de tratamiento con insulina se trata de adaptar la dosificación de ésta con los hábitos de vida y alimenticios del pacientes para minimizar tanto la hiperglucemia preprandial como postprandial y reducir el riesgo de hipoglucemias.

Los agonistas de GLP-1 son lixisenatide, liraglutide y exenatide. Son moléculas modificadas basadas en el GLP-1 endógeno diseñadas para tener una mayor semivida plasmática. Existen fármacos de esta familia de administración cada 12 horas, cada 24 horas y de dosificación semanal. Pueden combinarse con ADOs (excepto iDPP4) y con insulina.

1.3 Hiperglucemia postquirúrgica

Múltiples estudios evidencian la alta incidencia de hiperglucemia postquirúrgica tanto en pacientes adultos como en edad pediátrica. Además, la hiperglucemia se asocia a mayor tasa de complicaciones en estas poblaciones.

Endara *et al.* (160) investigan la influencia que el control glucémico ejerce sobre las posibles complicaciones del cierre quirúrgico de las heridas. Realizan una revisión retrospectiva de los pacientes intervenidos en un centro hospitalario y obtienen datos sobre HbA1c y controles capilares de glucemia o determinaciones de glucosa plasmática durante 5 días previos y posteriores a la cirugía. Los pacientes se agrupan según glucemias mayores a 200 mg/dl en el preoperatorio, postoperatorio o perioperatorio completo. Reclutan a 79 pacientes, en los cuales el 93% de las intervenciones quirúrgicas se realiza en las extremidades inferiores. El 72% de los sujetos presentan DM. En cuanto a los datos del periodo postoperatorio, el riesgo de dehiscencia de sutura en los pacientes con hiperglucemia alcanza un odds ratio de 3,46 ($p < 0,028$) respecto a los normoglucémicos. Las tasas de reintervención (23,9% vs 15,1%) y de infección (10,9% vs 6,1%) son también superiores, aunque sin significación estadística. La variabilidad glucémica (definida por determinaciones de glucosa máxima y mínima con al menos 200 mg/dl de diferencia) también se asocia a mayor riesgo de reintervenciones (odds ratio 4,14).

Richards *et al.* (161) realizan otro trabajo en pacientes sometidos a cirugía ortopédica que no presentan DM conocida. Fijan como objetivo el investigar la relación entre la hiperglucemia y la tasa de infecciones de herida quirúrgica. Se obtienen retrospectivamente los datos de los pacientes operados recogidos en la

historia clínica. Definen la hiperglucemia como una glucemia superior a 200 mg/dl en al menos 2 ocasiones y el índice glucémico como la glucemia media por encima de 108 mg/dl. Analizan los datos de 790 pacientes, siendo del 79,5% de ellos de raza blanca y el 30,3% hipertensos. Las fracturas corresponden a lesiones de miembros superiores e inferiores, pelvis y pies. El 37,2% de los pacientes presenta hiperglucemia de acuerdo a los criterios descritos. La infección de herida quirúrgica es más frecuente en los pacientes con hiperglucemia (4,4% vs 1,6%, $p=0,02$) y el riesgo no ajustado para infección a los 30 días es de 2,8 (IC 95% entre 1,2-6,9). Según el índice glucémico, el 17% de los participantes se considera hiperglucémico. Diagnostican más infecciones de herida en los pacientes con índice glucémico superior a 1,76 (7,5% vs 1,7%, $p<0,001$) y el riesgo no ajustado para la infección de herida es de 4,7 (IC 95% entre 2-11,4). Tras elaborar métodos de regresión logística para minimizar los factores confundidores, la glucemia superior a 200 mg/dl es un factor independiente para infección de herida a los 30 días (OR 2,7, IC 95% entre 1,1-6,7) y el índice glucémico mayor de 1,76 alcanza un OR de 4,9 (IC 95% entre 2-11,8) como factor de riesgo independiente.

Cohn y colaboradores (162) también revisan un grupo de sujetos con DM que se someten a cirugía ortopédica (prótesis de cadera o rodilla) en el seno de los estudios RECORD (*REgulation of Coagulation in major Orthopaedic surgery reducing the Risk of Deep venous thrombosis and pulmonary embolism*). En esta serie se destaca la incidencia de hiperglucemia postquirúrgica en estos pacientes y su asociación con la aparición de tromboembolismo venoso (TEV). Los niveles de glucemia se miden prequirúrgicamente y a las 6 horas tras la cirugía, dividiéndose en cuartiles. El objetivo es determinar la tasa total de TEV sintomáticos y los TEV totales (sintomáticos más los determinados por venografía) y mortalidad. Incluyen un total de 12.383 pacientes para valoración de TEV sintomático y 8.512 pacientes para determinar TEV total. Los niveles elevados de glucemia se asocian en la cirugía de prótesis de cadera con un incremento de TEV total (cuartil superior vs cuartil inferior con un odds ratio de 1,9, IC 95% entre 1,3-3). No sucede lo mismo cuando se implantan las prótesis de rodilla, lo que los autores achacan a las diferentes técnicas quirúrgicas.

Asimismo, también se ha estudiado de manera retrospectiva una serie de pacientes sometidos a colectomía para determinar la relación entre hiperglucemia y morbimortalidad postquirúrgica. Jackson *et al.* (163) revisan retrospectivamente pacientes operados entre los años 2000 y 2005 dentro del *Veterans Affairs Surgical Quality Improvement Program Database*. Los pacientes se clasifican según la glucemia media el día de la cirugía o el primer día de postoperatorio (POD1) en: “hipoglucémicos” si es menor de 80 mg/dl, “normoglucémicos” si esta entre 80-120 mg/dl y “leve, moderada o intensamente hiperglucémicos” según esté entre 121-160 mg/dl, 161-200 mg/dl ó sea superior a 200 mg/dl, respectivamente. Obtienen datos del día de la cirugía en 7.576 pacientes y del POD1 en 5.773 pacientes. Tras análisis multivariante, los pacientes “intensamente hiperglucémicos” en el POD1 presentan más insuficiencia cardiaca (odds ratio 2,31, IC 95% entre 1,08-4,98) y mortalidad (odds ratio de 1,97, IC 95% entre 1,23-3,15). También aumenta la tasa de infartos de miocardio en el grupo POD1, en todas las subdivisiones: “levemente hiperglucémicos” (odds ratio 2,20, IC 95% entre 1,05-4,60), “moderadamente hiperglucémicos” (odds ratio 3,44, IC 95% entre 1,51-7,84) e “intensamente hiperglucémicos” (odds ratio 3,94, IC 95% entre 1,64-9,58).

En población pediátrica, Wu *et al.* (164) estudian la incidencia de hiperglucemia tras cirugía abdominal en una unidad de cuidados intensivos (UCI) pediátrica. Recogen datos de manera retrospectiva en 193 pacientes pediátricos ingresados en la UCI de un hospital en China durante un año. Un 18,8% de los pacientes presenta glucemias superiores a 200 mg/dl. La estancia media en la UCI y la estancia media hospitalaria aumentan cuando la glucemia plasmática se incrementa y las tasas de infección son superiores en los niños con glucemia en el rango superior (superior a 200 mg/dl) comparado con los de niveles de glucemia más bajos (inferior a 110 mg/dl), con una prevalencia de infección de 14,3% vs 11,4%.

En un estudio publicado en 2011 se describe la mortalidad de los pacientes ingresados en una UCI quirúrgica en un hospital de Maryland, Estados Unidos (165). Se recogen retrospectivamente los datos de control glucémico de los pacientes ingresados en la UCI tras una intervención quirúrgica durante cuatro años. Comparan la mortalidad observada con la estimada según varias

categorías: “grupo hiper” (al menos 1 glucemia superior a 180 mg/dl, con o sin glucemia inferior a 60 mg/dl), “grupo hipo” (al menos 1 episodio con glucemia inferior a 60 mg/dl, con o sin glucemia superior a 180 mg/dl), “grupo ambos” (al menos 1 episodio de glucemia inferior a 60 mg/dl y al menos 1 episodio con glucemia superior a 180 mg/dl), “grupo normo” (todas las glucemias entre 60-180 mg/dl), “grupo sólo-hiper” (al menos 1 glucemia superior a 180 mg/dl, ninguna inferior a 60 mg/dl) y “grupo sólo-hipo” (al menos 1 episodio con glucemia inferior a 60 mg/dl, ninguna superior a 180 mg/dl). Observan que la mortalidad más elevada ocurre en el grupo de “ambos” (los ratio de evento observado/evento esperado de 1,43) seguida por el grupo “hipo” (ratio de 1,30). Cuando se investiga la hiperglucemia, encuentran que se precisan al menos 10 episodios de glucemia superior a 180 mg/dl para asociarse significativamente a una mortalidad mayor (ratio 1,53).

La cirugía cardiaca comprende otro grupo de pacientes en los que la hiperglucemia se ha asociado con distintos desenlaces postquirúrgicos. Szekely y colaboradores (166) estudian la relación entre hiperglucemia perioperatoria y mortalidad postquirúrgica. Obtienen datos de 5.050 pacientes sometidos a bypass cardiopulmonar en 70 centros hospitalarios de todo el mundo, de los cuales se conocen las cifras de glucemia el día de la cirugía y al tercer día postoperatorio en 4.799 de ellos. La mortalidad es superior en pacientes con DM respecto a los no diabéticos (4,2% vs 2,9%, $p=0,02$). En los sujetos sin DM, una glucemia entre 250-300 mg/dl (odds ratio de 2,56, IC 95% entre 1,18-5,57) ó superior a 300 mg/dl (odds ratio de 2,74, IC 95% entre 1,22-6,16) se muestra como factor de riesgo independiente de mortalidad. Sin embargo, en los pacientes diagnosticados previamente de DM, la presencia de hiperglucemia no modifica el riesgo de muerte postquirúrgica en este trabajo.

En pacientes con cirugía de bypass coronario también se ha tratado de averiguar si la hiperglucemia influye en las complicaciones infecciosas postquirúrgicas. Golden *et al.* (167) estudian el efecto de la hiperglucemia sobre 411 pacientes sometidos a este tipo de intervención en una cohorte prospectiva de pacientes con cualquier tipo de DM. Realizan cuatro controles de glucemia capilar diarios a los participantes y los dividen en cuartiles según sus valores: cuartil 1 (glucemias entre 121-206 mg/dl), cuartil 2 (glucemias entre 207-229

mg/dl), cuartil 3 (glucemias entre 230-252 mg/dl) y cuartil 4 (glucemias entre 253-352 mg/dl). Las características basales son las siguientes (cuartiles 1,2,3 y 4): número de sujetos: 104, 102, 104 y 101; edad (años): 64, 63, 62 y 62; varones (%): 59, 51, 54 y 51; índice APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation 2*): 21, 22, 21 y 21. Las complicaciones más frecuentes son la infección de la herida de la pierna (10,9%), infección urinaria (6,6%), infección de la herida de esternotomía (5,6%) y neumonía (4,4%). En el modelo de análisis ajustado por variables (edad, sexo, raza, índice de comorbilidad de Charlson, índice APACHE II y estancia en UCI) el riesgo relativo de infección respecto al cuartil 1 para el cuartil 2 es de 1,17, para el cuartil 3 de 1,86 y para el cuartil 4 de 1,72. La glucemia media operatoria elevada sólo roza la significación estadística ($p=0,05$). Concluyen que la hiperglucemia es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de infecciones postoperatorias en cirugía de bypass coronario a corto plazo, especialmente en pacientes con glucemia superior a 200 mg/dl.

La relación entre DM e infecciones postoperatorias también se revisa en el contexto del VACT (*Veterans Affairs Connecticut Healthcare System*), que recoge datos de pacientes ingresados en 230 camas de hospitales de tercer nivel (168). Se incluyen pacientes con DM sometidos a cirugía mayor no cardíaca bajo anestesia general, espinal o epidural, así como endarterectomías carotídeas y herniorrafias inguinales. Los sujetos deben tener una analítica que incluya una determinación de HbA1c, al menos en los 180 días previos a la intervención. Consideran como valor de corte de buen control metabólico la cifra de HbA1c inferior a 7%. El objetivo primario es la aparición de neumonía, infección de la herida quirúrgica, infección urinaria o sepsis. Finalmente, recogen datos de 687 pacientes, cuyas características basales son: edad media de 71,3 años, raza no afroamericana en el 87,8%, en tratamiento con insulina el 41%, tiempo quirúrgico (mediana) de 115 minutos y HbA1c (mediana) de 7,3%. Los tipos de cirugía más frecuentes son: urológica (21%), gastrointestinal/ hepatobiliar (17%), vascular (16%), ortopédica (13%) y amputaciones (11%). En el análisis de regresión, el odds ratio es de 2,13 ($p=0,007$) para una HbA1c superior a 7%, respecto a los diabéticos bien controlados. Con estos datos los autores afirman que un buen control perioperatorio de la DM se asocia con un riesgo de infección postquirúrgica significativamente menor tras ajustar por otras variables.

1.3.1 Control de la hiperglucemia postquirúrgica en UCI

Los estudios mencionados anteriormente y otros trabajos sugieren que la presencia de hiperglucemia en el postoperatorio empeora el pronóstico de los pacientes, tanto si presentan DM previamente como si no. Por ello se desarrollan diferentes estudios que abordan la utilidad de realizar un control de la glucemia más estricto durante la estancia de los pacientes en las UCIs.

Uno de los estudios que recibe más atención es el que Van den Berghe *et al.* (169) realizan en una UCI quirúrgica. Los autores parten de la hipótesis de que la hiperglucemia predispone a complicaciones como infecciones graves, polineuropatía, fallo multiorgánico y muerte.

Llevaron a cabo un ensayo clínico prospectivo, randomizado, unicéntrico para averiguar si la normalización de la glucemia reduce la morbilidad y mortalidad en pacientes críticos. Reclutan todos los pacientes ingresados en la UCI del centro hospitalario durante un año que requieren ventilación mecánica. Tras la inclusión, los pacientes son divididos en control convencional de la glucemia vs control intensivo. En el control convencional se emplea una infusión intravenosa (IV) continua de insulina cuando la glucemia plasmática de los pacientes sobrepasa los 215 mg/dl, con objetivo de mantenerla en el rango de 180-200 mg/dl. En el grupo de control intensivo la perfusión se inicia si la glucemia es superior a 110 mg/dl, con un objetivo de 80-110 mg/dl. La pauta de insulina IV se ajusta cada 4 horas según los valores de glucemia plasmática determinados en sangre arterial. En el momento de admisión en la UCI todos los pacientes reciben glucosa en infusión intravenosa, siendo el aporte de macronutrientes posteriormente en forma de sueroterapia, nutrición enteral o parenteral, a criterio de los médicos responsables del paciente y según la patología de base.

Reclutan 1.548 pacientes cuyas características basales son (convencional vs intensivo): varones 71% vs 71%, edad 62,2 vs 63,4 años, IMC 25,8 vs 26,2 kg/m², cirugía cardíaca 63% vs 62%, patología neurológica 4% vs 4%, cirugía torácica o insuficiencia respiratoria 7% vs 9%, cirugía abdominal 7% vs 6%, cirugía vascular 4% vs 4%, politraumatismo o grandes quemados 4% vs 4%,

pacientes transplantados 6% vs 6%, APACHE II mediana de 9 vs 9, historia de DM 13% vs 13%. El objetivo primario es muerte por cualquier causa en la UCI. La dosis media de insulina es de 33 UI (grupo convencional) vs 71 UI (grupo intensivo) y las medias de glucemia plasmática son 153 vs 103 mg/dl, respectivamente. La mortalidad en UCI es del 4,6% en el tratamiento intensivo frente al 8% del convencional ($p=0,04$), representando una reducción del 42%, que disminuye al 32% tras ajustar por análisis interno repetido. La mortalidad intrahospitalaria también se reduce (10,9% vs 7,2%, $p=0,01$), fundamentalmente a expensas de fallo multiorgánico de origen séptico (33 muertes en grupo convencional vs 8 en grupo intensivo) .

Más adelante se realizan trabajos similares en UCIs médicas por el mismo grupo (170). Incluyen 1.200 pacientes con una estancia en UCI superior a 3 días, excluyendo a los sujetos intervenidos quirúrgicamente y a los que toleran dieta oral. Tras su admisión en la unidad, se les aleatoriza a tratamiento convencional o intensivo, de forma idéntica a la explicada en el trabajo anterior en UCI quirúrgica y con controles cada 1-4 horas según glucemia plasmática o capilar. El objetivo primario es valorar la mortalidad hospitalaria por cualquier causa.

Las características basales de los pacientes son (grupo convencional vs intensivo): varones 63,1% vs 60%, edad 64 vs 63 años, IMC 24,8 vs 25,1 kg/m², patología respiratoria 51% vs 49%, patología gastrointestinal 49,7% vs 50,3%, enfermedad hematológica 52,6% vs 47,4%, patología neurológica 50,8% vs 49,2%, antecedentes de DM 16% vs 17,8%, APACHE II 23 vs 23. La diferencia en la mortalidad en la UCI al tercer día (2,8 vs 3,9%, $p=0,31$) y la mortalidad hospitalaria al tercer día (3,6 vs 4%, $p=0,72$) no es estadísticamente significativa. Sí se encuentran diferencias en objetivos secundarios de morbilidad, con reducciones en el grupo intensivo con daño renal (8,9% vs 5,9%, $p=0,04$), extubación más precoz (Hazard Ratio de 1,12, IC 95% entre 1,02-1,44), alta de la UCI más precoz (Hazard Ratio de 1,15, IC 95% entre 1,01-1,32, $p=0,04$) y alta hospitalaria más precoz (Hazard Ratio de 1,16, IC 95% entre 1-1,35, $p=0,05$). Por lo tanto, los llamativos resultados del control glucémico estricto en UCIs quirúrgicas no se reproducen en las unidades médicas.

El equipo de Finney *et al.* (171) publica en 2003 un trabajo sobre el control glucémico en pacientes ingresados en una UCI medico-quirúrgica para discernir si el beneficio en los estudios de Van den Berghe se debía a los niveles de glucemia alcanzados, la administración de insulina exógena o una perfusión combinada de glucosa más insulina. En este estudio observacional prospectivo se considera la mortalidad en la UCI como objetivo primario. Incluyen pacientes ingresados en un único centro hospitalario del Reino Unido durante los 6 primeros meses de 2002. El control de la glucemia se determina en sangre arterial y las cifras de glucemia se estratifican en: hipoglucemia (glucemia inferiores a 80 mg/dl), control estricto (glucemias entre 80-110 mg/dl), normal (glucemias entre 111-144 mg/dl), intermedio (glucemias entre 145-180 mg/dl), liberal (glucemias entre 181-200 mg/dl) e hiperglucemia (superior a 201 mg/dl). Las mediciones se realizan cada 2,96 paciente-hora (extrapolado del total de 20.353 mediciones de glucosa a todos los pacientes del estudio). La gravedad de los pacientes se estratifica según el score APACHE II y la disfunción orgánica según el índice SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*). Las características basales de los 523 pacientes son: varones 72,8%, edad (mediana) de 64 años, IMC (mediana) de 26,6 kg/m², presentan DM el 16,4%, ingreso por cirugía cardíaca el 85,1%, ingreso por patología médica el 11,7%, APACHE II (mediana) de 16, SOFA (mediana) de 5. La dosis mediana de insulina diaria es de 39,9 UI en los pacientes que fallecen y de 4,02 en los pacientes supervivientes ($p < 0,001$). El porcentaje de perfusiones de insulina necesarias para controlar la glucemia es de 85,2% en los fallecidos y 55,2% en los supervivientes ($p < 0,001$). Observan que la perfusión de insulina se asocia con mayor mortalidad en todas las franjas de glucemia, por lo que los autores deducen que la mortalidad se debe a la hiperglucemia y no a una posible hipoinsulinemia del paciente crítico. Según sus datos, el mayor riesgo se presenta en los pacientes en las dos franjas de glucemia más alta, es decir, cuando la glucemia es superior a 180 mg/dl.

Dada la discrepancia en los resultados de estos estudios y la desconfianza de las interpretaciones de datos *post hoc*, se desarrollan nuevas investigaciones.

El grupo de Rady et al. (172) lleva a cabo un estudio descriptivo de casos y controles publicado en 2006 donde tratan de aclarar la relación, según los antecedentes de enfermedades relevantes (incluyendo la DM), entre el control glucémico, el uso de insulina y la mortalidad. La variable principal es la mortalidad intrahospitalaria. Los pacientes incluidos son adultos (mayores de 18 años) ingresados en una UCI mixta de un único centro hospitalario de tercer nivel (Clínica Mayo) entre el 1 de enero de 1999 y el 31 de diciembre de 2003. El tratamiento con insulina se inicia cuando la glucemia del paciente (capilar o plasmática) es superior a 150 mg/dl en forma de inyecciones subcutáneas o en perfusión continua si es superior a 250 mg/dl en más de 2 ocasiones consecutivas o lo prescribe el médico responsable. Se emplea insulina regular humana en todos los casos.

Reclutan 7.285 pacientes, de los cuales el 15% son diabéticos conocidos al inicio del estudio y el 39% precisa de insulina para el control glucémico. Los pacientes que no precisan insulino terapia son considerados controles. Las características basales son (controles, sujetos no diabéticos que requieren insulina y pacientes con DM): edad media 70 años, 71 años y 70 años e IMC 26, 26 y 28 kg/m², respectivamente. Los pacientes ingresan por patología coronaria en el 20% de los casos, por patología médica en el 38% y por patología quirúrgica en el 42%. El 87% de los pacientes con DM padecen de DM2.

Los pacientes sin antecedentes de DM que requieren insulina son más propensos a presentar insuficiencia cardíaca congestiva (14% vs 10%, $p < 0,01$), hepatopatía crónica (11% vs 5%, $p < 0,001$) o reintervención (65% vs 42%, $p < 0,001$) que los controles. La mediana de controles de glucemia es de 12 veces por paciente. Asimismo, los pacientes con DM tienen más tendencia a padecer insuficiencia cardíaca congestiva (19% vs 10%, $p < 0,001$), hipertensión (62% vs 43%, $p < 0,001$), hepatopatía crónica (9% vs 5%, $p < 0,001$), enfermedad renal crónica (13% vs 7%, $p < 0,001$) y cirugía cardíaca (24% vs 5%, $p < 0,001$) comparados con los controles.

Los sujetos no diabéticos que precisan insulina presentan mayor necesidad de catecolaminas (78% vs 31%, $p < 0,001$), uso de propofol (45% vs 30%, $p < 0,001$), corticoides (43% vs 26%, $p < 0,001$), ventilación mecánica (67%

vs 15%, $p < 0,001$) y traqueostomía (6% vs 2%, $p < 0,001$). Las complicaciones postquirúrgicas son más frecuentes en los pacientes sin DM que requieren insulina (19% vs 11%, $p < 0,001$) que en los controles. Los pacientes que necesitan control de la glucemia con insulina (sin o con DM vs controles) tienen más infecciones (29% y 30% vs 23%, $p < 0,001$), anemia (28% y 26% vs 20%, $p < 0,001$) y fallo renal agudo (11% y 7% vs 4%, $p < 0,001$). Estos pacientes también tienen una mediana de estancia en UCI superior (1,6 y 1,5 vs 1,3 días, $p < 0,001$) y una mediana de estancia hospitalaria superior (8 y 6,7 vs 4,4 días). La mortalidad hospitalaria es más alta para los pacientes sin DM que requieren insulina (10%, IC 95% entre 9-12%) que para los pacientes con DM (6%, IC 95% entre 4-7%) y los controles (5%, IC 95% entre 4-6%), con $p < 0,001$.

Las conclusiones extraídas del estudio por los investigadores son: las características de los pacientes y de las enfermedades previas influyen en el control glucémico y la evolución en la UCI; la relación entre los rangos de glucemia, la dosis de insulina y la mortalidad se modifica según la presencia o no de DM; y la administración de grandes cantidades de insulina es un factor de riesgo independiente para la mortalidad hospitalaria. La hiperglucemia es más frecuente en pacientes quirúrgicos, especialmente cuando hay complicaciones. La mayor mortalidad global de los pacientes sin DM que precisan insulina se atribuye a enfermedad más grave y, por lo tanto, se deduce que los rangos de glucemia para mejorar la supervivencia son distintos según exista o no DM: los pacientes no diabéticos supervivientes tienen glucemias menores de 144 mg/dl más tiempo que los fallecidos, mientras que para pacientes con DM el valor de glucemia diferencial es de 200 mg/dl. Esta diferencia en el posible objetivo de control glucémico es, seguramente, la conclusión más interesante del estudio.

En 2008, Arabi y colaboradores (173) llevan a cabo un estudio para esclarecer el papel de la insulinoterapia intensiva en pacientes tanto quirúrgicos como no quirúrgicos. Diseñan un ensayo clínico aleatorizado randomizado de pacientes ingresados en la UCI de un centro hospitalario de tercer nivel en Arabia Saudí, mayores de 18 años y con glucemia plasmática mayor de 110 mg/dl. En el grupo intensivo emplean una perfusión de insulina IV con objetivo de conseguir una glucemia plasmática de 80-110 mg/dl. En el grupo de tratamiento convencional, el objetivo es de 180-200 mg/dl.

Recogen datos de 523 pacientes cuyas características basales son (intensivo vs convencional): edad 50,6 vs 54,3 años ($p=0,05$), mujeres 24,8 vs 25,7%, IMC 26,8 vs 27,9 kg/m^2 , no quirúrgicos 83,8 vs 82,5%, APACHE II 22,5 vs 23,1, antecedentes de DM 32 vs 47,9% ($p=0,0002$), sepsis 20,7 vs 26,1%. Respecto al tratamiento con insulina, la dosis media diaria es de 71,2 vs 31,4 UI (tratamiento intensivo vs convencional), la glucemia media de 115 vs 171 mg/dl y el porcentaje de pacientes tratados de 98,5 vs 75,1%, respectivamente. En este estudio no se encuentra ninguna diferencia significativa entre los dos grupos de tratamiento respecto al objetivo primario que es la mortalidad (13,5 vs 17,1%, $p=0,3$). Sin embargo, la incidencia de hipoglucemia aumenta (28,6 vs 3,1%, $p < 0,0001$) y ésta se asocia con mayor mortalidad en la UCI (23,8 vs 13,7%, $p=0,02$). Como conclusión, los autores afirman que el tratamiento intensivo de la hiperglucemia no mejora la mortalidad de los pacientes ingresados en UCIs médico-quirúrgicas.

En el mismo año, otro grupo también investiga mediante un ensayo clínico la eficacia y seguridad del tratamiento insulínico intensivo vs control estándar en pacientes hospitalizados por patología médica, cirugía no cardíaca o traumatismos en una unidad de UCI médico-quirúrgica (174). Incluyen pacientes mayores de 15 años que ingresan en la UCI de un hospital en Colombia durante al menos 2 días. Los pacientes se aleatorizan 1:1 a tratamiento insulínico estándar o intensivo. En el grupo estándar se inicia una perfusión IV de insulina cuando la glucemia plasmática es superior a 215 mg/dl con una glucemia objetivo de 180-200 mg/dl. En el grupo de tratamiento intensivo, la perfusión se inicia con glucemia mayor de 110 mg/dl, con objetivo de 80-110 mg/dl. Las glucemias plasmáticas se determinan en sangre arterial no diluida diariamente a primera hora de la mañana y posteriormente según el protocolo para enfermería del estudio. La variable principal del estudio es la mortalidad por cualquier causa a los 28 días.

Reclutan 504 pacientes, con las siguientes características basales (estándar vs intensivo): varones 62 vs 58%, edad 47,4 vs 45,9 años, IMC 26 vs 24,6 kg/m^2 , antecedentes personales de DM 11,6 vs 12,6%, APACHE II 15,6 vs 15,7, patología médica 49,2 vs 48,4%, patología quirúrgica 14,8 vs 17,7%, traumatismos 36 vs 33,9%, tratamiento con insulina en el 47% vs 97%, dosis

media de insulina de 12,5 vs 52,4 UI/24 h, glucemia plasmática en ayunas (mediana) de 148 vs 117 mg/dl, número de mediciones de glucemia diarias de 5,9 vs 13. La mortalidad por cualquier causa a los 28 días es del 32,4% en el grupo de tratamiento estándar vs el 36,6% en el grupo intensivo (IC 95% entre 0,85-1,42). También es similar la mortalidad en la UCI (31,2 vs 33,1%, IC 95% entre 0,82-1,37) y la mortalidad intrahospitalaria (38,4% vs 40,2%, IC 95% entre 0,84-1,3). Tras la revisión de los resultados, los investigadores concluyen que el control intensivo de la glucemia no reduce la mortalidad en las UCIs médico-quirúrgicas, aunque destacan que en aproximadamente el 50% de los pacientes no se llega al rango objetivo de glucemia, lo cual puede condicionar los resultados.

El grupo NICE-SUGAR (*Normoglycemia in Intensive Care Evaluation–Survival Using Glucose Algorithm Regulation*) (175) publica en 2009 un trabajo para evaluar la posible reducción en la mortalidad a los 90 días en UCI con un control glucémico intensivo. Se trata de un estudio prospectivo, paralelo, aleatorizado y controlado de pacientes ingresados en la UCI de 42 hospitales (38 de los mismos de nivel terciario). Incluyen pacientes que ingresan en la UCI durante 3 ó más días. Los participantes reciben terapia insulínica intensiva con objetivo de glucemia entre 81-108 mg/dl o terapia convencional si la glucemia es superior a 180 mg/dl con glucemia objetivo menor de 180 mg/dl. En todos los casos se emplea una infusión de insulina IV. Las determinaciones de glucemia se llevan a cabo con muestra de sangre arterial en analizador de gases siempre que es posible.

Reclutan 6.104 pacientes, 3.054 para control intensivo y 3.050 para control convencional. Las características basales son (grupo intensivo vs convencional): edad 60,4 vs 59,9 años, varones 62,6 vs 64,2%, APACHE II 21,1 vs 21,1, pacientes quirúrgicos 36,9 vs 37,2%, duración media del estudio 4,2 vs 4,3 días, IMC 27,9 vs 28 kg/m². Los pacientes en el grupo de control intensivo tienen más posibilidades de recibir insulina (97,2 vs 69%, $p < 0,001$) y a dosis más altas (50,2 vs 16,9 UI/24 h, $p < 0,001$). La glucemia media es inferior en el grupo intensivo 115 vs 144 mg/dl ($p < 0,001$). A los 90 días de la aleatorización, el 27,5% de los pacientes del grupo intensivo han fallecido vs el 24,9% del grupo convencional. Esta diferencia del 2,6% arroja un odds ratio para la mortalidad del

grupo intensivo del 1,14 (1,02-1,28, $p=0,02$), que se mantiene tras ajustar por factores de riesgo pre-establecidos. La supervivencia mediana también es inferior en el grupo de tratamiento intensivo (hazard ratio 1,11, IC 95% entre 1,01-1,23, $p=0,03$). Sin embargo, las muertes de causa cardiovascular son más frecuentes en el grupo intensivo (35,8 vs 41,6%, $p=0,02$). La mayoría de las muertes se produce en la UCI o tras el alta de la misma, con sólo un 7,5 vs 7,6% de los fallecimientos tras el alta hospitalaria. La hipoglucemia grave (definida como glucemia menor de 40 mg/dl) es más frecuente en el grupo intensivo (6,8 vs 0,5%, odds ratio 14,7, IC95 entre 9-25,9, $p<0,001$). Los autores concluyen que el tratamiento intensivo de la hiperglucemia en la UCI podría aumentar la mortalidad, fundamentalmente a expensas de patología cardiovascular.

Un metaanálisis de ensayos clínicos publicado en 2008 (176) trata de reunir la evidencia desde 1950 hasta 2008 en cuanto a los riesgos y beneficios del control glucémico estricto en la UCI. Se presta atención especial a los objetivos de glucemia (menor de 150 mg/dl vs menor de 110 mg/dl) y al tipo de UCI (médica, quirúrgica o de pacientes mixtos). Se incluyen trabajos con las siguientes características: realizados en población adulta; con objetivo glucémico menor de 150 mg/dl alcanzado en algún momento del ensayo; el grupo control recibe los cuidados convencionales para cada centro hospitalario; los objetivos primarios o secundarios de los estudios incluyen mortalidad hospitalaria o a corto plazo (menos de 30 días), pacientes con sepsis, diálisis o que desarrollen hipoglucemia. En el metaanálisis se define el objetivo primario como la mortalidad a los 30 días tras el ingreso hospitalario. Se divide el control glucémico en “muy estricto” (glucemia menor de 110 mg/dl) o “moderadamente estricto” (glucemia entre 110-150 mg/dl). Además, el tipo de UCI se define como quirúrgica (cualquier cirugía más politraumatismos), médica (incluyendo patología cardíaca y neurológica) o mixta.

Finalmente, se analizan 29 ensayos clínicos con una población de 8.432 pacientes. Respecto a la mortalidad hospitalaria, no hay diferencias entre el control estricto y la terapia convencional (21,6 vs 23,3%, riesgo relativo –RR- de 0,93, IC 95% entre 0,85-1,03). Tampoco se halla diferencia en mortalidad cuando se divide según el tipo de UCI: quirúrgica (8,8 vs 10,8%, RR 0,88, IC 95% entre 0,63-1,22), médica (26,9 vs 29,7%, RR 0,92, IC 95% entre 0,82-1,04)

o mixta (26,1 vs 28%, RR 0,95, IC 95% entre 0,8-1,13). La diferencia no se hace significativa según el objetivo de glucemia respecto a la terapia convencional: muy estricto 23,2 vs 25,2% (RR 0,9, IC 95% entre 0,77-1,04), moderadamente estricto 17,3 vs 18% (RR 0,99, IC 95% entre 0,83-1,18). Los autores concluyen que el control glucémico estricto no mejora la mortalidad de los pacientes ingresados en la UCI, únicamente se observa una reducción en la tasa de sepsis en pacientes quirúrgicos como objetivo secundario.

Por otro lado, en un trabajo publicado en *The Lancet* se trata de averiguar los efectos del control glucémico estricto en población pediátrica (177). Los autores quieren comprobar el efecto del control de la glucemia hasta valores de normalidad ajustados por la edad de los pacientes sobre la morbilidad en UCI pediátrica (no se incluye mortalidad en el objetivo primario por ser considerada baja en esta población). Se incluyen todos los pacientes de entre 0-16 años ingresados en la UCI de un centro hospitalario belga. En el grupo de tratamiento convencional, la perfusión IV de insulina se inicia cuando la glucemia plasmática es superior a 214 mg/dl con glucemia objetivo de 180-214 mg/dl. En el grupo de control intensivo la perfusión de insulina se ajusta hasta los valores de referencia normales por grupos de edad: neonatos (menores de 4 semanas) entre 30-59 mg/dl; lactantes (desde 4 semanas hasta 1 año) entre 40-90 mg/dl; niños menores de 2 años, entre 60-100 mg/dl; niños mayores de 2 años entre 70-106 mg/dl. La glucemia plasmática se mide cada hora desde el ingreso y posteriormente cada 4 horas cuando se alcanza el objetivo de glucemia.

Reclutan 700 pacientes con las siguientes características basales (convencional vs intensivo): edad menor de un año 45,6 vs 45%; edad media 1,3 vs 1,4 años; varones 56,7 vs 57,9%; antecedentes personales de DM 0,9 vs 0,9%; cirugía cardíaca 75,5 vs 74,8%; complicaciones de cirugía o traumatismos 10,8 vs 10,3%; ventilación mecánica 96 vs 96,3%. La glucemia media matinal es superior en el grupo de tratamiento convencional en lactantes (edad menor de 1 año, 115 vs 86 mg/dl) y niños (edad mayor de 1 año, 147 vs 95 mg/dl). El tratamiento insulínico intensivo reduce la media de la glucemia de 128 a 93 mg/dl en lactantes y de 158 a 113 mg/dl en niños. En el grupo de tratamiento intensivo, el 99% de los pacientes requieren insulina, comparado con el 46% del grupo convencional. Respecto a las comorbilidades estudiadas, se halla una estancia

media de más de 3 días en UCI más probable en el grupo de tratamiento convencional (47 vs 37,8%, $p=0,013$), necesidad de drogas vasoactivas durante más de 2 días más frecuente en el grupo convencional (39,9 vs 29,5%, $p=0,003$), necesidad de marcapasos durante más de 2 días más probable en el grupo convencional (13,4 vs 8%, $p=0,021$), mejoría de los niveles de lactato (mediana 1,3 vs 1mmol/l, $p <0,0001$) y de troponina (mediana 11,1 vs 8,9 ng/l, $p=0,011$) en el grupo de tratamiento intensivo, y menor número de pacientes con infecciones secundarias en el grupo de tratamiento intensivo (36,8 vs 29,2%, $p=0,034$). Los autores concluyen que la morbilidad de los pacientes en UCI pediátrica mejora con el control glucémico intensivo a pesar de producirse una tasa superior de hipoglucemias. Consideran que el beneficio del control estricto de la glucemia supera los riesgos de las hipoglucemias, siempre que éstas se diagnostiquen y se traten precozmente.

1.4 Determinaciones analíticas de interés en la diabetes mellitus

1.4.1 Determinación de péptido C

Recientemente, Jones *et al.* han publicado un artículo de revisión en el que estudian en profundidad la metodología de la determinación de péptido C y su utilidad en el seguimiento de los pacientes con DM (95).

El radioinmunoensayo fue la técnica empleada inicialmente, pero requería mucho tiempo y era un método caro e impreciso. Posteriormente, los ensayos con anticuerpos monoclonales, como la quimioluminiscencia o la fluorescencia, permitieron que estas determinaciones se hicieran más sensibles y específicas. Además, se redujo el coste y mejoró la reproducibilidad, de tal forma que en el momento actual la interferencia con la proinsulina es menor del 10%. A pesar de todo, hay que tener precaución al interpretar resultados de diferentes estudios, porque la estandarización analítica no se ha conseguido por completo. Otro factor que añade complejidad es que los resultados pueden darse en diferentes

unidades (nmol/l, pmol/l ó ng/ml). Las muestras obtenidas a partir de sangre completa y conservadas en EDTA son estables a temperatura ambiente hasta 24 horas, lo que hace innecesaria la conservación en hielo o un rápido procesado.

El péptido C puede medirse en periodo de ayuno, pero en pacientes tratados con insulina la secreción pancreática puede verse suprimida, por lo que la determinación tras estímulo se considera más útil. Se han descrito múltiples tipos de estímulo para la medición del péptido C, pero la mejor evidencia apoya el uso de 1 mg de glucagón intravenoso con extracción de la muestra a los 6 minutos. También es fiable la ingesta de una comida mixta y la medición del péptido C a los 90-120 minutos. De hecho, se considera más reproducible y mejor tolerada. Sin embargo, fuera de Estados Unidos la obtención de estos preparados de comida mixta líquida es difícil, de forma que en Europa se considera el test de glucagón como la prueba de elección. Es por este motivo que en el presente trabajo se haya elegido la estimulación con glucagón para determinar el péptido C.

1.4.2 Hemoglobina glicosilada (HbA1c)

La HbA1c se ha empleado durante décadas como marcador del control glucémico de los pacientes con DM. Fue descrita inicialmente en 1976 por Bunn (178) como un producto derivado de la glicosilación postranscripcional de la hemoglobina (Hb). Los autores dedujeron que esta proteína se formaba durante los 120 días de vida media del hematíe por un proceso no enzimático. Se expresa como el porcentaje de la Hb que ha sufrido este proceso de glicosilación respecto al total de Hb. En revisiones posteriores (179) se explicó en mayor profundidad la formación de la HbA1c. La reacción de glicosilación ocurre en dos fases: una primera, en la que existe combinación de glucosa con el grupo α amina del residuo de valina de la región N-terminal de la cadena β ; y una segunda, en la que una reacción de Amadori produce un derivado cetoamino estable. Los cambios por la glicosilación otorgan a las moléculas de Hb unas propiedades físicas que se utilizan en la cromatografía. Se ha estimado que la formación diaria de HbA1c es de 0,006% por mmol de glucosa (180).

Asimismo, se ha comparado la utilidad de la HbA1c frente a otras determinaciones para reflejar el nivel de control glucémico. En un estudio liderado por S. Lenzi (181) se seleccionan 234 pacientes con DM (139 con DM1 y 95 con DM2) y se obtienen datos de glucemia plasmática en ayunas, glucosuria durante 24 horas y cetonuria (denominado *regulation index* –RI-) para ver la correlación con la HbA1c. El seguimiento medio es de 16,5 meses. En general, las cifras de RI y HbA1c son más altas en los pacientes con DM1 que con DM2 (RI 3,9 vs 2,7, HbA1c 10,7% vs 9,1%). Los datos se correlacionan bien en ambos subgrupos. Sin embargo, se observa que el 30-40% de los pacientes con RI dentro de los límites de control glucémico tienen valores elevados de HbA1c (mayor del 9%), por lo que los autores consideran que la HbA1c es un parámetro más fiable para estimar el control glucémico en los pacientes con DM.

Posteriormente, numerosos estudios valoran los cambios en las cifras de HbA1c en diferentes circunstancias clínicas. Scobie *et al.* (182) estudian los cambios en la HbA1c a los 120 días de someter a una serie de 20 sujetos a una sobrecarga oral de glucosa (SOG) de 50 g. Durante el estudio no hay cambios en la concentración media de glucemia plasmática y las cifras de HbA1c no varían a los 0, 30, 60, 90 y 120 minutos de la SOG (rango 7,55-7,75%), pero sí aumentan a los 10, 20 y 30 días ($p < 0,05$). Sus valores medios son de 8,5%, 8,28% y 8,28%, respectivamente. Aproximadamente a los 60 días de la SOG, los valores retornan a los niveles iniciales. Los autores calculan que elevaciones de la glucemia media de 45 mg/dl producen un aumento de la HbA1c de un 1%.

En otro trabajo (183) se estudia a 38 pacientes con DM de entre 16 y 82 años en los que se determina la HbA1c y se les realiza una SOG de 75 g. Tratan de encontrar correlación entre la glucemia máxima tras la SOG y los valores de HbA1c. En estos sujetos la HbA1c varía entre 4,49% y 11,2%. El pico de glucemia tras SOG es de entre 184 y 880 mg/dl. El coeficiente de correlación entre las dos variables es muy significativo ($r 0,82$, $p < 0,001$) y algo menor con la glucemia en ayunas ($r 0,76$, $p < 0,001$). Los coeficientes de correlación parcial, que tienen en cuenta la interdependencia de la respuesta a una SOG y la glucemia en ayunas, evidencian que la HbA1c se correlaciona con la respuesta a la SOG, pero no con la glucemia en ayunas. Los investigadores consideran que la HbA1c refleja mejor la glucemia plasmática media que la glucemia plasmática

en ayunas o tras SOG y que sería un parámetro mejor y más simple para el control de la DM.

Por otro lado, también se trata de relacionar la HbA1c con la posibilidad de complicaciones de la DM. Fujita y colaboradores (184) estudian la relación de la HbA1c con la progresión de la retinopatía diabética (RD). Siguen a 299 pacientes durante un periodo de 3 años clasificando el grado de RD según los criterios de Scott, que se dividen en los siguientes estadios: estadio 1, no retinopatía; estadio 2, Scott Ia y IIa; estadio 3, IIIa y IIIb; estadio 4, Scott IV y V. Estiman el grado de RD a los 15 años según la matriz de probabilidad transicional y la técnica del proceso de Markov y dividen a los pacientes según los valores de HbA1c en: grupo A (HbA1c menor de 8%), grupo B (HbA1c 8-10%), grupo C (HbA1c 10-12%) y grupo D (HbA1c mayor de 12%). Calculan que la distribución a los 15 años sería la siguiente (estadios 1,2,3,4): grupo A 64%, 30%, 4% y 2%; grupo B 44%, 48%, 6% y 2%, grupo C 45%, 31%, 15% y 9%; grupo D 16%, 30%, 23% y 31%. Los autores concluyen que valores de HbA1c menor de 8% evitan la progresión de la RD, mientras que cifras superiores a 10% la favorecen.

Algunos estudios han cobrado gran importancia a la hora de relacionar HbA1c con complicaciones de la DM. En DM2, destaca el UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*), donde se compara una intervención intensiva sobre la glucemia, la HbA1c y la tasa de complicaciones (185). Reclutan 3.867 pacientes con diagnóstico reciente de DM y se les asigna a terapia convencional (objetivo de glucemia en ayunas no superior a 270 mg/dl) vs intensificación con sulfonilureas (SFU) (clorpropamida, glibenclamida o glipizida), metformina (en caso de sobrepeso u obesidad) o insulina (insulina ultralenta o isofánica más insulina regular), con objetivo de glucemia en ayunas no superior a 108 mg/dl. Las características iniciales de los pacientes son: edad media 53,3 años, 61% varones, IMC 27,5, glucemia plasmática en ayunas 144 mg/dl y HbA1c media 7,08%. El seguimiento medio es de 10 años. Los valores medios de HbA1c son significativamente más bajos en el grupo intensivo (7% vs 7,9%, $p < 0,0001$), en el que los pacientes ganan de media 3,1 kg respecto al tratamiento convencional ($p < 0,0001$). Los pacientes asignados al tratamiento intensivo presentan una reducción en eventos microvasculares del 25% ($p = 0,0099$), principalmente

debido a menor necesidad de fotocoagulación retiniana. La reducción de los infartos de miocardio sólo es marginal para el grupo intensivo ($p=0,052$). Como era de esperar, mayor número de pacientes en el grupo de tratamiento intensivo presenta alguna hipoglucemia.

Esta cohorte de pacientes fue seguida durante 10 años, siendo publicados los datos en 2008 (186). Obtienen datos de 3.277 pacientes en el seguimiento post-estudio. La mortalidad total es del 44%, principalmente por causas cardiovasculares (51,5%) y cáncer (24,2%). Las diferencias en la HbA1c entre ambos grupos desaparecen tras un año de finalización del estudio y no hay diferencias significativas en el peso corporal. Tampoco hay diferencias en los niveles de lípidos, tensión arterial, niveles de creatinina ni en el ratio MAU/Cr. A los 10 años, la reducción de eventos en el grupo de SFU/insulina es del 9% para el *end-point* global ($p=0,04$) y del 24% para complicaciones microvasculares ($p=0,001$). En este grupo de control intensivo se reduce la mortalidad relacionada con la DM en un 17% ($p=0,01$), el infarto de miocardio en un 15% ($p=0,01$) y la mortalidad total en un 13% ($p=0,007$). No hay diferencias en la incidencia de ictus ni vasculopatía periférica. En los pacientes tratados con metformina, a los 10 años las reducciones son: para *end-points* relacionados con la DM del 21% ($p=0,01$), muerte relacionada con la DM del 30% ($p=0,01$), infarto de miocardio del 33% ($p=0,005$) y muerte por cualquier causa del 27% ($p=0,002$). Tampoco se observan diferencias en la incidencia de ictus o vasculopatía periférica. Las dos principales conclusiones de este estudio son: 1) que los pacientes que han sido incluidos en el grupo de tratamiento intensivo tienen menor incidencia de complicaciones a largo plazo a pesar de que los valores de HbA1c se igualan rápidamente tras la finalización del ensayo clínico, lo que se llamó “efecto legado”; 2) que el tiempo necesario para apreciar una reducción en la incidencia de eventos macrovasculares en pacientes con DM es mayor que para reducciones de complicaciones microvasculares.

En DM1 el ensayo clínico más destacado es el DCCT (187). En él se compara la eficacia de un tratamiento con insulina convencional (1 ó 2 inyecciones diarias, con ausencia de síntomas atribuibles a hiperglucemia) con una terapia intensiva (3 ó 4 inyecciones o empleo de bomba de insulina, con glucemias preprandiales objetivo entre 70-123 mg/dl y postprandiales menores

de 180 mg/dl, sin hipoglucemias nocturnas y con HbA1c menor de 6,05%) durante un seguimiento medio de 6,5 años. Los 1.441 pacientes se dividieron en un grupo de prevención primaria si presentan DM1 de 1-5 años de evolución, sin RD (según criterios ETDRS –*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*–) y con MAU menor de 40 mg/24 horas; y en otro grupo de prevención secundaria se incluyen sujetos con DM1 de evolución 1-15 años, RD no proliferativa leve o moderada y MAU menor de 200 mg/24 h. Las características basales en el grupo de prevención primaria son (tratamiento convencional vs intensivo): edad 26,8 vs 27,7 años, varones 54% vs 49%, duración de DM1 2,6 vs 2,6 años, dosis de insulina 0,62 UI/kg vs 0,62 UI/kg/día, HbA1c 8,8% vs 8,8%, LDL 106 vs 109 mg/dl, RD 0% vs 0% y MAU 12 vs 12 mg/24 h. En el grupo de prevención secundaria (tratamiento convencional vs intensivo): edad 27 vs 27 años, varones 64% vs 53%, duración de DM1 8,6 vs 8,9 años, dosis de insulina 0,71 vs 0,72 UI/kg/día, HbA1c 8,9% vs 9%, LDL 112 vs 112 mg/dl, RD 42% vs 33% y MAU 19 vs 21 mg/24 h.

En el grupo de prevención primaria, la incidencia acumulada de RD no varía en los primeros 36 meses, pero a partir de los 5 años se reduce aproximadamente el 50% en el grupo intensivo y al final del estudio, la incidencia de RD disminuye en un 76% (IC 95% entre 62-85%). En el grupo de prevención secundaria, el tratamiento intensivo reduce la incidencia acumulada de progresión de la RD en un 54% (IC 95% entre 39-66%), de RD grave o proliferativa en un 47% ($p=0,011$) y de fotocoagulación en un 56% ($p=0,002$). La MAU se reduce en ambas cohortes de tratamiento intensivo: en prevención primaria un 34% ($p=0,04$) y en prevención secundaria un 43% ($p=0,001$). El riesgo de albuminuria disminuye en un 56% en el grupo de prevención secundaria ($p=0,01$). Respecto a la neuropatía diabética, en el grupo de prevención primaria el tratamiento intensivo reduce la incidencia a los 5 años en un 69% ($p=0,006$). En el grupo de prevención secundaria, la neuropatía clínica desciende a los 5 años en un 57% ($p<0,001$). La terapia intensiva disminuye la tasa de eventos macrovasculares en un 41%, pero no es significativa (IC 95% -10 a 68%).

En este ensayo también se prolonga el seguimiento desde 1994 hasta 2005, contando con 1.394 pacientes (el 96% de la población inicial) (188). El

objetivo primario es el tiempo hasta que ocurre un evento cardiovascular (infarto de miocardio o ictus no mortal, muerte cardiovascular, angina y necesidad de angioplastia o bypass coronario). Tras 11 años de seguimiento, la incidencia de eventos cardiovasculares es de 0,38 eventos/paciente/año en el grupo intensivo y de 0,80 eventos/paciente/año en el grupo de tratamiento convencional ($p=0,007$). La incidencia acumulativa hasta el primer evento cardiovascular desciende en un 42% en el grupo intensivo (IC95 9-63%, $p=0,02$). El riesgo de ocurrencia del primer infarto no mortal, ictus o muerte cardiovascular disminuye en un 57% (IC95% 12-79%, $p=0,02$). Las conclusiones de este trabajo son similares al estudio UKPDS, pero extrapolables a pacientes con DM1.

1.4.3 Homeostasis model assessment (HOMA)

En muchas ocasiones en los estudios llevados a cabo en pacientes con DM2 es interesante conocer la captación periférica de glucosa para estimar el grado de resistencia insulínica. Como ya se explicó, la técnica de clamp euglucémico hiperinsulinémico es el método ideal para ello. Su complejidad hace que se hayan buscado alternativas más sencillas para emplearse en la práctica clínica habitual y en el estudio de grandes series de pacientes.

De entre los índices empleados, el HOMA-IR es uno de los más útiles. Fue descrito en 1985 por Matthews *et al.* (189) basándose en un modelo computerizado que calculaba la función β pancreática y la resistencia insulínica a partir de los valores de la glucemia plasmática en ayunas de los sujetos determinadas por análisis en laboratorio. Los resultados del modelo HOMA-IR se comparaban con las mediciones realizadas en condiciones de clamp hiperglucémico y euglucémico en los pacientes. Se observó que los valores calculados por HOMA-IR tenían una buena correlación con las determinaciones plasmáticas obtenidas en clamp euglucémico (r_s –coeficiente de correlación de Spearman- de 0,88, $p<0,0001$), con la concentración de la insulina plasmática basal (r_s 0,81, $p<0,0001$) y en situación de clamp hiperglucémico (r_s 0,69, $p<0,01$). A partir de entonces, múltiples estudios han empleado el HOMA-IR como un parámetro descriptivo de la resistencia insulínica.

El HOMA-IR se calcula según la fórmula:

$$\text{Insulina en ayunas } (\mu\text{UI/ml}) \times [\text{glucosa plasmática en ayunas (mmol/l)} / 22,5]$$

Un trabajo investiga la validez del HOMA-IR como índice de resistencia insulínica en pacientes con DM2 que toman sulfonilurea vs pacientes tratados con dieta (190). En todos ellos se calcula el HOMA-IR y se compara con un clamp euglucémico que se les realiza durante una breve estancia hospitalaria.

Reclutan 80 pacientes con las siguientes características (grupo SFU vs grupo dieta): edad media 54,7 vs 49,6 años, duración de la DM 8,5 vs 9,1 años, IMC 22,7 vs 24,6 kg/m² (p=0,016) y HbA1c 9% vs 7,8% (p=0,021). En el análisis de regresión simple, el HOMA-IR se correlaciona fuertemente con los valores del clamp en ambos grupos (todos los sujetos, r -0,594, p<0,0001; grupo SFU, r -0,640, p<0,0001; grupo dieta, r -0,632, p<0,0004). Cuando se hace la transformación logarítmica de los valores, la correlación es aún más fuerte (todos los sujetos r -0,725, p<0,0001; grupo SFU -0,727, p<0,0001; grupo dieta r -0,747, p<0,0001).

Otra publicación realizada por un grupo italiano liderado por Bonora (191) tiene como objetivo comparar el clamp hiperinsulinémico realizado con glucosa intravenosa marcada con el índice HOMA-IR. Incluyen 53 pacientes con DM2 en tratamiento (43 con hipoglucemiantes orales, 10 con dietoterapia) y 10 sujetos controles. Se les realiza un clamp hiperglucémico de 4 horas con infusión de 3H-D-glucosa para cuantificar la disponibilidad total de glucosa. Los datos sin ajustar muestran un coeficiente de correlación de Pearson de -0,627 (p<0,00001). Cuando los datos se ajustan logarítmicamente, el coeficiente de correlación entre el HOMA-IR y la disponibilidad total de glucosa es de -0,820 (p=0,0001). Los coeficientes son similares entre varones y mujeres, sujetos jóvenes y ancianos, obesos y no obesos, diabéticos y controles y normotensos e hipertensos. Los autores concluyen que el HOMA-IR es un buen parámetro subrogado para estimar la sensibilidad a la insulina en humanos.

El mismo grupo (192) revisa los factores de riesgo para desarrollar DM2 en una muestra de una población de bajo riesgo (en Bruneck, Italia) a través de una serie de pacientes de entre 40 y 70 años. Recogen datos de 919 sujetos

incluyendo información epidemiológica y clínica y se les realiza una SOG. En el momento de inclusión, el 8,9% de los pacientes presenta DM2, el 8% intolerancia a la glucosa y el 7,8%, glucemia basal alterada. La prevalencia de DM2 en la zona es de 7,2% según los criterios de la WHO y del 5,5% según los criterios de la ADA. A los 10 años de seguimiento, la incidencia de DM2 es de 8,2 casos por 1000 personas/año. Esta cifra no se modifica según el sexo, pero aumenta según se incrementa la edad, el IMC y con la presencia de hipertensión arterial y de dislipemia. No hay cambios en la incidencia por consumo de alcohol o tabaco, actividad física o antecedentes familiares de DM. Las personas con valores de HOMA-IR en el cuartil más alto presentan un riesgo más elevado de desarrollar DM2 (8 veces más) comparado con el cuartil inferior. De hecho, es uno de los pocos factores independientes predictivos de DM2 a los 10 años, junto con la glucemia basal alterada y el índice de Sluiter (basado en la secreción de insulina tras SOG).

En el estudio WHI-OS (*Women Health Initiative Observational Study*) se investiga prospectivamente la asociación del HOMA-IR con la aparición de DM en mujeres postmenopáusicas de diferentes grupos étnicos (193). Se comparan 1.584 mujeres con DM con 2.198 mujeres sin DM con un seguimiento de 5,9 años. Globalmente, las mujeres con DM presentan más factores de riesgo cardiovascular clásicos. Los niveles de insulina en ayunas se correlacionan con el HOMA-IR ($r=0,99$), pero los valores de glucemia en ayunas presentan una correlación incluso mayor ($r=0,51$). Los valores aumentados de HOMA-IR se asocian con la presencia de DM. Esta asociación se atenúa parcialmente cuando se ajusta por IMC, ingesta de alcohol, actividad física y consumo de tabaco. En el análisis multivariante, el HOMA-IR se asocia con el desarrollo de DM en todos los grupos étnicos. Los investigadores concluyen que el HOMA-IR se asocia de forma consistente e independiente al riesgo de desarrollar DM.

En un estudio publicado por Esteghamati *et al.* (194) se investiga el punto de corte óptimo del HOMA-IR para el diagnóstico de síndrome metabólico. Se recopila información de una base de datos sanitaria que incluye 1.162 pacientes con y sin DM. Se emplean para el diagnóstico de síndrome metabólico tanto los criterios del APTIII (*Adult Treatment Panel III*) como de la IDF (*International Diabetes Federation*). Una mayor proporción de mujeres cumple con los criterios

de síndrome metabólico según los criterios de la APTIII (39% vs 28,3% en varones, $p < 0,001$), pero la diferencia es mínima según la IDF (35,5% vs 34% en varones). Tanto en pacientes diabéticos como en los que no presentan DM, los valores de HOMAR-IR más altos se asocian con mayor prevalencia de síndrome metabólico. En los individuos sin DM, el valor de 1,775 es el mejor punto de corte para diagnosticar el síndrome metabólico por ambas definiciones (para APTIII: sensibilidad (S) 57,3%, especificidad (E) 65,3%, índice Youden 1,23; para IDF: S 55,9%, E 64,7%, índice Youden 1,202). En sujetos con DM el valor óptimo es de 3,875 para criterios APTIII (S 49,7%, E 69,9%, índice Youden 1,118) y de 4,325 según los criterios IDF (S 45,4%, E 69%, índice Youden 1,105). En general, los valores de HOMA-IR y los niveles de insulina plasmática son estadísticamente significativos ($r = 0,46$, $p < 0,0001$) y el HOMA-IR aumenta según se añaden factores del síndrome metabólico ($p < 0,001$). El análisis de las curvas ROC demuestra que el diagnóstico del síndrome metabólico se hace de forma más exacta con el HOMA-IR que con la insulinemia basal. La resistencia insulínica define mejor el síndrome metabólico por los criterios de la APTIII que por los criterios de la IDF.

Otra determinación de interés en la investigación es estimar la secreción insulínica de las células β pancreáticas. Por ello se ha desarrollado otro parámetro analítico basado en la fórmula:

$$HOMA-B = [20 \times \text{insulina basal (mUI/ml)}] / [\text{glucemia basal (mmol/L)} - 3,5]$$

En el citado estudio de Song (193) también se estudia la relación entre DM y HOMA-B. Las mujeres con DM tienen un HOMA-B más bajo que los controles ($p < 0,0001$) y éste se relaciona fuertemente con los niveles de insulina plasmática ($r = -0,84$) y moderadamente con la glucemia en ayunas ($r = -0,17$). La asociación entre HOMA-B y DM se fortalece tras ajustar por IMC, consumo de alcohol, actividad física, tabaco, empleo de terapia hormonal sustitutiva y antecedentes familiares de DM. De hecho, un HOMA-B bajo se asocia a DM independientemente de los valores de HOMA-IR.

En el *San Antonio Heart Study* (195) se estudia una población de sujetos de ascendencia mexicana respecto a DM y factores de riesgo cardiovascular. Se comparan 1.862 pacientes de esta etnia con 873 sujetos blancos no hispanos.

Las características basales son (hispanos vs no hispanos): DM2 11,3% vs 3,4% ($p < 0,001$), tolerancia a la glucosa alterada 13,2% vs 19,8% ($p < 0,001$), edad 43 vs 43,8 años, IMC 28,7 vs 26,3 ($p < 0,001$), HOMA-IR 3,83 vs 2,56 ($p < 0,001$) y HOMA-B 254,1 vs 227,2 ($p < 0,001$). Además, los sujetos de ascendencia mexicana presentan valores de insulina y glucemia plasmáticas más elevados que los controles. Las concentraciones de insulina en ayunas y el HOMA-IR se incrementan cuando empeora la tolerancia a la glucosa, mientras que el HOMA-B se reduce. Los autores concluyen que este trabajo es uno de los primeros estudios poblacionales en los que se demuestra que la DM se asocia a un HOMA-IR aumentado y un HOMA-B disminuido tanto en hispanos como en blancos no hispanos. Sin embargo, resaltan que en fases precoces de intolerancia a la glucosa debe tenerse en cuenta el HOMA-IR a la hora de interpretar el HOMA-B, ya que de otro modo el resultado sería similar al de sujetos con tolerancia a la glucosa normal. Por otra parte, el descenso en la secreción de insulina es más marcado cuando se mide el incremento del ratio insulina/glucosa a los 30 minutos de la SOG, pero sugieren que determinar el HOMA-B sería más aplicable en la práctica habitual.

En el estudio Whitehall 2 (196) se ve la evolución de una cohorte de sujetos durante 13 años en cuanto a glucemia basal, glucemia a las 2 horas de una SOG, sensibilidad insulínica y secreción de insulina. Reclutan 6.538 pacientes de entre 35 y 55 años de edad en el Reino Unido. Las características basales son (DM vs no DM): edad 53,1 vs 52,6 años, varones 66% vs 71% ($p = 0,029$), raza blanca 80% vs 92% ($p < 0,0001$), IMC 28,18 vs 25,6 kg/m^2 ($p < 0,0001$), insulinemia basal 73 vs 47 pmol/l ($p < 0,0001$) y HOMA-B 88,5 vs 78,4 ($p < 0,0001$). En los pacientes que desarrollan DM se observa que la glucemia basal aumenta especialmente desde los 3 años previos al diagnóstico, así como la glucemia tras SOG, que aumenta desde los 6 años antes. El HOMA-B no difiere entre los 13 y 4 años antes del diagnóstico de DM, pero se reduce drásticamente en los últimos 3 años de seguimiento. Los autores consideran que el aumento lineal progresivo en la glucemia basal y tras la SOG con escasa afectación de la secreción insulínica pancreática se corresponde con un periodo de adaptación y compensación de un metabolismo de la glucosa mínimamente

alterado. Sin embargo, en los 3-4 años previos al diagnóstico, la secreción insulínica pancreática desciende rápidamente.

2. Objetivos

2.1 Objetivo Primario

- Valorar la reserva funcional β pancreática de los pacientes con DM2 sometidos a una intervención quirúrgica programada, excluyendo cirugía digestiva abdominal (salvo colecistectomía laparoscópica).

2.2 Objetivos Secundarios

- Estudiar la relación de la reserva funcional pancreática con las variables sexo, edad, escala de valoración de riesgo anestésico de la “Sociedad Americana de Anestesiología”, tiempo quirúrgico o anestésico y tipo de anestesia.
- Comparar los valores de péptido C antes y después de la cirugía con las siguientes variables: años de evolución de la DM, cifras de HbA1c, niveles de glucosa, índice de masa corporal, presencia de complicaciones metadiabéticas y valores de HOMA-B y HOMA-IR.
- Valorar la reserva funcional pancreática y el comportamiento de la misma en el entorno perioperatorio de dos subgrupos de pacientes:
 - Pacientes insulinizados vs pacientes no insulinizados.
 - Pacientes en tratamiento con iDPP4 vs pacientes en tratamiento con fármacos secretagogos.

3. Material y método

3.1 Diseño del estudio

Realizamos un estudio prospectivo observacional del total de una población quirúrgica con diagnóstico previo de DM2 entre septiembre de 2012 y enero de 2014 en el Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín en Las Palmas de Gran Canaria.

El diagnóstico de DM2 se realiza mediante los criterios de la *American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes* (197) que se citan a continuación o el tratamiento con hipoglucemiantes orales o insulina al menos un año previo al estudio:

- HbA1c mayor o igual a 6,5%. La prueba debe realizarse en un laboratorio que utilice un método estandarizado según el “*National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP)*”, certificado y estandarizado para el *Diabetes Control and Complications Trial*.
- Glucemia en ayunas mayor o igual a 126 mg/dl. El ayuno se define como la no ingesta calórica durante al menos ocho horas.
- Glucemia postprandial a las dos horas mayor o igual a 200 mg/dl durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa.
- Glucemia al azar mayor o igual a 200 mg/dl en un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis de hiperglucemia.

Seleccionamos cirugías en las que no hay manipulación del aparato digestivo por dos razones:

a) evitar una alteración marcada de la ingesta ocasionada por cualquier motivo (íleo mantenido, dolor abdominal postcirugía, procedimientos quirúrgicos con riesgo de fuga anastomótica, etc.), con la consiguiente pérdida de peso y previsible mejoría de la resistencia insulínica.

b) evitar modificaciones del tránsito intestinal que puedan favorecer un cambio en la secreción incretínica, como se ha observado en la cirugía bariátrica.

Las intervenciones quirúrgicas incluidas en el estudio son las siguientes:

- Cirugía General y Digestiva: mastectomías, colecistectomías laparoscópicas, paratiroidectomías y tiroidectomías.
- Neurocirugía: hernias discales cervicales y lumbares, laminectomías y foraminotomías.
- Cirugía Plástica: colgajos libres, colgajos pediculados y cirugía reconstructiva postmastectomía.
- Cirugía Vascular: tromboendarterectomías carotídeas y cirugía de revascularización periférica.
- Urología: prostatectomías radicales laparoscópicas, nefrectomías, plastias ureterales y uretrales.

3.1.1 Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión son los expuestos a continuación:

- Pacientes con DM2 con evolución inferior a un año.
- Edad inferior a 18 años o mayores de 75 años.
- Diabetes secundaria a tratamiento corticoideo.
- Diabetes gestacional.
- Pacientes embarazadas y con lactancia.
- Pacientes en tratamiento con metformina sin DM2 (glucemia basal alterada, intolerancia glicídica, síndrome de ovario poliquístico).
- Pacientes en tratamiento con análogos de GLP-1 sin DM2 (como tratamiento de la obesidad *off-label*).
- Negativa del paciente a participar en el estudio.

3.1.2 Consideraciones éticas

Este trabajo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín en Octubre del 2012, con el código 120269 (ver Anexo 1 y 2). Los pacientes participantes fueron informados verbalmente y por escrito de la naturaleza del mismo e incluidos tras firmar el consentimiento informado (ver Anexo 3). Durante el proceso recibieron una atención médica estandarizada.

El estudio se ha llevado a cabo de acuerdo a los requerimientos expresados en la Declaración de Helsinki (revisión de Seúl, octubre de 2008), así como la legislación vigente en España con la orden ministerial SAS/3470/2009, relativa a la realización de estudios observacionales.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajusta a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.

3.2 Protocolo del estudio

3.2.1 Periodo preoperatorio

Realizamos una revisión constante de las listas de espera quirúrgica de las especialidades anteriormente señaladas, seleccionando los pacientes con DM2 que cumplen los requisitos de inclusión de este trabajo tras revisar la historia clínica.

Una vez seleccionado el paciente, contactamos telefónicamente para explicar el estudio y sus objetivos: si está interesado en participar, se cita en Consulta de Endocrinología, donde tras realizar una historia clínica detallada, explicamos el consentimiento informado, que firma si está de acuerdo y acepta ser incluido en el estudio.

En este trabajo realizamos dos analíticas en las que valoramos la reserva funcional pancreática del paciente, una preoperatoria y otra postoperatoria. Ambas muestras se toman tras 24 horas sin recibir tratamiento hipoglucemiante

oral ni análogos insulínicos de acción lenta (insulina glargina o detemir), 6 horas sin recibir insulina regular ó 3 horas desde la última inyección de análogos ultrarrápidos (insulina aspart, glulisina o lispro).

La analítica preoperatoria se lleva a cabo una vez que el paciente tiene realizado el preoperatorio por parte del Servicio de Anestesiología del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín y antes del procedimiento quirúrgico.

Para la analítica postoperatoria se cita al paciente, como mínimo, un mes después de la cirugía.

Tanto en la analítica preoperatoria como en la postoperatoria, los parámetros que se miden son glucosa, insulina, péptido C basal y péptido C a los seis minutos tras estimulación con glucagón.

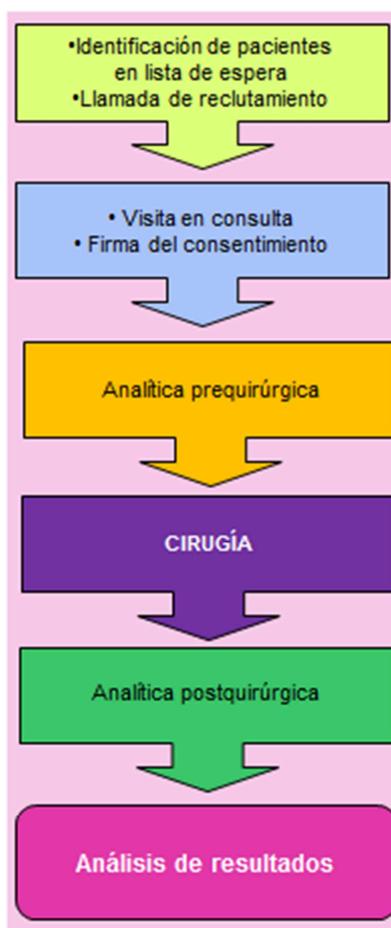


Figura 6: Fases del Estudio

3.2.2 Test de Glucagón

En este trabajo utilizamos el test de glucagón como método para valorar la reserva funcional pancreática de los pacientes. Para ello, empleamos el glucagón comercializado como “GlucaGen[®] Hypokit 1 mg polvo y disolvente para solución inyectable” de Novo Nordisk (198), cuyo principio activo es “Glucagón”. Se produce por tecnología del ADN recombinante en *Saccharomyces Cerevisiae*, siendo estructuralmente idéntico al glucagón humano. Cada vial contienen 1 mg de glucagón que corresponde a 1 mg de glucagón por mililitro después de la reconstitución.

Las principales indicaciones terapéuticas del glucagón son el tratamiento de las reacciones hipoglucémicas graves, que pueden presentarse en los pacientes con DM que reciben insulina y la inhibición de la motilidad en exámenes del tracto gastrointestinal.

La dosis para pacientes adultos es de 1 mg, administrado por medio de inyección subcutánea, intramuscular o intravenosa y no se debe emplear mediante perfusión intravenosa.

Debemos tener precaución de uso en pacientes en tratamiento con indometacina (el glucagón puede perder su capacidad de producir hiperglucemia paradójicamente, incluso puede producir hipoglucemia) y con warfarina, ya que puede aumentar el efecto anticoagulante.

Las reacciones adversas observadas tras la administración de este fármaco durante los ensayos clínicos y/o seguimiento postcomercialización son las siguientes:

- En indicación terapéutica:
 - Trastornos del sistema inmunológico: incidencia menor de 1/10.000, muy rara. Principalmente se trata de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo shock anafiláctico.
 - Trastornos gastrointestinales: las náuseas son frecuentes (incidencia mayor o igual de 1/100 a menor de 1/10), los vómitos poco frecuentes (incidencia mayor o igual de 1/1.000 a menor de

1/100) y el dolor abdominal raro (de mayor o igual de 1/10.000 a menor de 1/1.000).

- En indicación diagnóstica:

- Trastornos del sistema inmunológico: incidencia muy rara, menor de 1/10.000. Principalmente, reacciones de hipersensibilidad, incluyendo shock anafiláctico.

- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: la hipoglucemia es poco frecuente (de mayor o igual de 1/1.000 a menor de 1/100) y el coma hipoglucémico muy raro (menor de 1/10.000).

- Trastornos cardiacos: la bradicardia es muy rara (menor de 1/10.000), así como la taquicardia (menor de 1/10.000).

- Trastornos vasculares: la hipotensión y la hipertensión son muy raras (menor de 1/10.000). Los efectos cardiovasculares solamente se han notificado cuando GlucaGen[®] se utilizó como adyuvante en procedimientos endoscópicos o radiográficos.

- Trastornos gastrointestinales: las náuseas son frecuentes (incidencia de mayor o igual de 1/100 a menor de 1/10), los vómitos poco frecuentes (de mayor o igual de 1/1.000 a menor de 1/100) y el dolor abdominal raro (de mayor o igual de 1/10.000 a menor de 1/1.000).

No se han notificado casos de sobredosis. En caso de dosis importantes, el potasio sérico puede disminuir y debe controlarse y corregirse, si es preciso.

3.2.2.1 Propiedades farmacodinámicas

El glucagón es un agente hiperglucemiante que moviliza el glucógeno hepático, liberándose en forma de glucosa a la sangre. No es efectivo en aquellos pacientes cuyo glucógeno hepático esté agotado. Por esta razón, el glucagón tiene poco o ningún efecto cuando el paciente ha estado en ayunas durante un periodo prolongado, o sufre insuficiencia adrenal, hipoglucemia crónica o hipoglucemia inducida por el alcohol. El glucagón, al contrario que la

adrenalina, no tiene efecto sobre la fosforilasa muscular y, por tanto, no puede ayudar en la transferencia de hidratos de carbono desde los grandes almacenes de glucógeno que están presentes en la musculatura esquelética.

Por otro lado, el glucagón estimula la liberación de catecolaminas: si un paciente presenta un feocromocitoma, puede ocasionar que el tumor libere grandes cantidades de catecolaminas y, secundariamente, una reacción de hipertensión aguda.

Asimismo, el glucagón inhibe el tono y la motilidad de la musculatura lisa del tracto gastrointestinal.

3.2.2.2 Propiedades farmacocinéticas

El aclaramiento metabólico del glucagón en humanos está en torno a 10 ml/kg/min. Se degrada de manera enzimática en el plasma sanguíneo y en los órganos en los que se distribuye. El hígado y los riñones son las zonas principales donde se produce el aclaramiento del glucagón, contribuyendo cada órgano con el 30% aproximadamente de la tasa de aclaramiento metabólico total.

En sangre tiene una vida media corta, de 3-6 minutos. El comienzo del efecto tiene lugar un minuto después de la inyección intravenosa. La duración de la acción es de 5-20 minutos, dependiendo de la dosis y del órgano examinado.

3.2.3 Toma de la muestra

En la sala de pruebas funcionales del Servicio de Endocrinología, procedemos a la canalización de una vía venosa periférica en el dorso de la mano o antebrazo con catéter 20 ó 22G (Introcan Safety[®], Braun, Melsungen, Germany), obteniéndose una muestra para la analítica basal, en la que medimos glucosa, insulina y péptido C. Estas muestras se introducen en tubos BD Vacutainer[®] SST[™] II Advance.

Posteriormente, administramos el glucagón en bolo. Para la reconstitución del mismo, inyectamos el agua para preparaciones inyectables (1,1 ml) en el vial que contiene el glucagón liofilizado. Hay que agitar el vial suavemente hasta que el glucagón esté completamente disuelto y la solución sea transparente. Luego lo administramos en bolo y a los seis minutos procedemos a la extracción de una nueva muestra sanguínea, en la que se mide péptido C tras la estimulación.

3.2.4 Técnica de medición del péptido C

Tras la extracción, la muestra del paciente es procesada por el Servicio de Análisis Clínicos. La medición del péptido C se realiza utilizando el analizador IMMULITE[®] de Siemens (199), con el que podemos conseguir una medida cuantitativa del péptido C en suero, plasma heparinizado u orina.

El IMMULITE[®] Péptido C es un ensayo inmunométrico quimioluminiscente en fase sólida. La fase sólida (bola) está recubierta con anticuerpo monoclonal murino anti-péptido C, mientras que la fase líquida consiste en fosfatasa alcalina de intestino bovino conjugada con anticuerpo monoclonal murino anti-péptido C en solución tampón.

La muestra del paciente y el reactivo se incuban junto a la bola recubierta 30 minutos. Durante este tiempo, el péptido C de la muestra forma complejos *tipo sandwich* con el anticuerpo monoclonal murino anti-péptido C de la bola y el enzima conjugado con anticuerpo monoclonal murino anti-péptido C del reactivo. Después, la muestra del paciente y el conjugado enzimático no unidos se eliminan mediante lavados por centrifugación. Finalmente, se añade el sustrato quimioluminiscente a la unidad de reacción que contiene la bola y se genera una señal proporcional a la cantidad de enzima unida.

Se realiza un ciclo de incubación de 30 minutos y el tiempo hasta el primer resultado es de 42 minutos. Los resultados de péptido C se expresan como nanogramos por mililitro (ng/ml).

La prueba tiene un coeficiente de variación del 1,9-3%.

3.2.5 Intraoperatorio

3.2.5.1 Monitorización del paciente

En la sala del antequirófano, canalizamos una vía venosa periférica al paciente en el dorso de la mano de calibre 18 ó 20G (Introcan Safety[®], Braun, Melsungen, Germany).

Posteriormente, trasladamos al paciente al quirófano y lo monitorizamos con los siguientes dispositivos:

- Electrocardiograma de un cable con tres conductores por monitor (Primus Infinity C700[®], Dräger).
- Frecuencia cardíaca mediante monitor (Primus Infinity C700[®], Dräger).
- Presión arterial sistólica y diastólica no invasiva por monitor (Primus Infinity C700[®], Dräger).
- En aquellos pacientes intervenidos de tromboendarterectomía carotídea, se llevaba a cabo también una monitorización de presión arterial invasiva, mediante canalización de arteria radial con catéter 20G (Introcan Safety[®], Braun, Melsungen, Germany) y sistema Pressure Monitoring Set de Edwards Lifesciences[™], a través de monitor (Primus Infinity C700[®], Dräger).
- Frecuencia respiratoria por monitor (Primus Infinity C700[®], Dräger).
- Medición de oxígeno a través de sensor paramagnético (sin consumo), Dräger.
- Analizador de CO₂ mediante espectrometría por infrarrojos (Dräger).
- Parámetros ventilatorios: volumen corriente, volumen minuto, frecuencia respiratoria, presión pico inspiratoria, relación inspiración-espирación, presión meseta, PEEP (*Positive End-Expiratory Pressure*).
- Profundidad anestésica (BIS VISTA[®], Aspect Medical Systems, Massachusetts, USA).

3.2.5.2 Inducción

Tras la monitorización no invasiva, premedicamos al paciente con 1 ó 2 mg de Midazolam (Accord 1mg/ml solución inyectable) y administramos oxígeno al 100% en ventilación espontánea a volumen corriente durante tres minutos, manteniendo la mascarilla facial bien ajustada con el fin de realizar una adecuada preoxigenación.

Posteriormente, administramos propofol (Lipomed[®] 10mg/ml, Fresenius Kabi, Deutschland) a una dosis de 2 mg/kg de peso en bolo intravenoso y como analgésico opioide, remifentanilo (Ultiva[®] GlaxoSmithKline Brentford, Middlesex, UK) a una dosis entre 0,05 y 0,15 µg/kg/min en perfusión continua o fentanilo (Fentanest[®], solución inyectable, Kern Pharma) en bolo de 2 µg kg⁻¹.

Tras la administración de los fármacos anteriores y presentar pérdida de la respuesta verbal, ventilamos al paciente con mascarilla facial. Una vez comprobada la adecuada ventilación, administramos el bloqueante neuromuscular en bolo: cisatracurio (Nimbex[®], GlaxoSmithKline, Brentford, Middlesex, UK) a una dosis de 0,2 mg/kg de peso, succinilcolina a dosis de 1mg/kg (Mioflex[®], Braun Medical) o rocuronio (Esmeron, Organon Esp, amp 10 mg/ml) a una dosis de 0,6 mg/kg de peso.

Posteriormente, procedemos a la intubación orotraqueal mediante un tubo simple (Mallinckroth[™] Hi-Contour Oral/Nasal Tracheal Tube Cuffed, Murphy Eye) o anillado (Mallinckrodt[™] Lo-Contour Oral/Nasal, Tracheal Tube Cuffed, Reinforced, Murphy Eye) de calibre 7,5 mm en mujeres y 8 u 8,5 mm en hombres. La elección entre un tubo simple o anillado se debió a las características de la cirugía. Tras comprobar la intubación mediante la auscultación de ambos hemitórax y curva de capnografía, conectamos al paciente a ventilación mecánica (estación anestésica Dräger Infinity C700[®]) con los siguientes parámetros: volumen corriente de unos 6 ml kg⁻¹, frecuencia respiratoria de 12-15 min⁻¹, mezcla oxígeno-aire (40-50%/ 60-50%), PEEP de 5 cmH₂O.

3.2.5.3 Mantenimiento anestésico

Mantenemos la hipnosis de los pacientes mediante perfusión continua de propofol (Lipomed[®] 10mg/ml, Fresenius Kabi, Deutschland) o mediante el empleo de los gases anestésicos Sevoflurane (Sevorane Abbott, Illinois, USA) o Desflurane (Suprane Baxter, Lessines, Belgium). Para su valoración empleamos el monitor de profundidad anestésica BIS[®] (BIS VISTA[®], Aspect Medical Systems, Massachusetts, USA), manteniendo sus valores entre 40 y 60 según las recomendaciones.

Como analgesia intraoperatoria empleamos remifentanilo a una dosis entre 0,05-0,2 $\mu\text{g kg min}^{-1}$ según las necesidades del paciente y a criterio del anestesiólogo o fentanilo a dosis de 1-2 $\mu\text{g/kg}$. En los casos en los que empleamos remifentanilo, al final de la cirugía administramos un bolo de morfina (cloruro mórfico, Braun Medical, amp 1% 1ml), a razón de 0,1 mg/kg, para optimizar el control analgésico.

El bloqueo neuromuscular se lleva a cabo mediante dosis de recuerdo de cisatracurio (Nimbex[®], GlaxoSmithKline, Brentford, Middlesex, UK) o rocuronio (Esmeron, Organon Esp, amp 10 mg/ml), a razón de un tercio de la dosis administrada en el bolo inicial, a criterio del anestesiólogo.

3.2.5.4 Fin del procedimiento anestésico

Al término de la intervención procedemos a la educción anestésica del paciente. Para la reversión del bloqueo neuromuscular, administramos neostigmina (Neostigmina Braun Medical, ampolla 0,5 mg/ml) a una dosis de 0,03-0,06 mg/kg y atropina (Atropina Braun Medical, ampolla 1 mg/ 1 ml), como anticolinérgico, a dosis de 0,01 mg/kg. Una vez que el paciente es extubado, se traslada a la unidad de reanimación o de recuperación postanestésica, para continuar con la vigilancia y monitorización del mismo.

Asimismo, se inicia un protocolo analgésico, que se evalúa en el postoperatorio por la Unidad de Dolor Agudo del Servicio de Anestesiología y que varía dependiendo de la agresividad de la cirugía.

3.2.6 Periodo Postoperatorio

Tras la intervención quirúrgica, se cita nuevamente al paciente para realizar la segunda analítica tal y como se ha explicado con anterioridad. Esta segunda analítica se realiza, como mínimo, tras un mes del alta hospitalaria.

3.2.7 Variables del Estudio (anexo IV)

3.2.7.1 Datos preoperatorios

En el periodo preoperatorio anotamos los siguientes datos:

- Número de registro.
- Características demográficas: fecha de nacimiento y sexo.
- Diagnóstico preoperatorio.
- Procedimiento quirúrgico.
- Especialidad quirúrgica.
- Familiares de primer grado con DM.
- Antecedentes cardiológicos: hipertensión arterial, dislipemia, arritmias cardíacas y tipo, cardiopatía isquémica, revascularización coronaria y tipo.
- Antecedentes quirúrgicos previos.
- Antecedentes respiratorios: fumador, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma bronquial, enfisema pulmonar.
- Enfermedad renal crónica, microalbuminuria.
- Retinopatía, tratamiento con laserterapia.
- Ictus previos.
- Escala de la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA): esta clasificación fue descrita por Saklad en 1941 (200). Es la escala de riesgo anestésico-quirúrgico más empleada y considera seis grados de riesgo quirúrgico global:
 - ASA I: paciente sano, sin patología asociada, no fumador.

- *ASA II*: paciente con enfermedad sistémica leve o moderada controlada (patología asociada no grave), como por ejemplo, cardiopatía que permite actividad física, hipertensión arterial moderada, fumador, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), diabetes insulino dependiente...
 - *ASA III*: paciente con enfermedad sistémica grave no controlada, limitante pero no incapacitante, como es el caso de la insuficiencia cardiaca compensada, infarto de miocardio de más de seis meses de evolución, angina, arritmias, hipertensión arterial inestable, diabetes con mal control, cirrosis hepática...
 - *ASA IV*: paciente con enfermedad sistémica grave, incapacitante, que constituye una amenaza constante para la vida. Ejemplos: insuficiencia cardiaca congestiva, miocarditis activa, infarto agudo de miocardio reciente (en los seis meses previos), diabetes mellitus descompensada con complicaciones graves en otros órganos, insuficiencia respiratoria grave, insuficiencia hepática, renal y/o endocrina.
 - *ASA V*: enfermo terminal o moribundo que no se espera que sobreviva más de 24 horas con o sin cirugía, como por ejemplo: rotura de aneurisma aórtico con shock hipovolémico grave, traumatismo craneoencefálico con edema cerebral importante, embolismo pulmonar masivo, etc.
 - *ASA VI*: paciente con muerte encefálica al que se le va a realizar la extracción de órganos para transplante.
- Tratamiento preoperatorio, fármacos antidiabéticos orales, insulina.
 - Año de diagnóstico de la DM2.
 - Médico responsable del control de la DM: médico de familia o endocrinólogo.

- Última hemoglobina glicosilada y fecha.
- Fecha del test preoperatorio y valores de glucemia, insulina, péptido C basal y tras estimulación con glucagón a los 6 minutos.
- Complicaciones del test de glucagón.
- Datos antropométricos: peso, talla, IMC.
- Valores analíticos preoperatorios: hemoglobina, creatinina, colesterol LDL, colesterol HDL, colesterol total, triglicéridos.

3.2.7.2 Datos del intraoperatorio

En el periodo intraoperatorio registramos los siguientes datos:

- Fecha de la cirugía.
- Tipo de cirugía.
- Tiempo quirúrgico.
- Tiempo de anestesia.
- Tipo de anestesia: anestesia general balanceada, anestesia total intravenosa, anestesia regional.
- Fármacos utilizados en premedicación, inducción, mantenimiento, reversión del bloqueante neuromuscular, profilaxis de náuseas y vómitos postoperatorios.
- Tipo de fluidoterapia utilizada.
- Analgesia postoperatoria, tipo (intravenosa o epidural), protocolo.
- Complicaciones intraoperatorias.

3.2.7.3 Datos del postoperatorio inmediato

En el periodo postoperatorio inmediato registramos los siguientes datos:

- Ingreso postquirúrgico: unidad de recuperación postanestésica o sala de reanimación.
- Tiempo de ingreso.
- Complicaciones postoperatorias inmediatas.

- Complicaciones en planta.
- Retraso en la cicatrización.
- Infección a otro nivel.
- Fecha de alta hospitalaria, días de estancia hospitalaria.

3.2.7.4 Recogida de datos postoperatorios (tras ser dado de alta)

Al realizar la analítica postoperatoria, registramos los siguientes datos:

- Fecha del test postoperatorio.
- Peso postoperatorio.
- Valores de glucemia, insulina, péptido C basal y tras estimulación a los 6 minutos.
- Modificaciones del tratamiento postoperatorio.

3.3 Análisis de los datos estadísticos

El análisis de datos se realiza mediante el programa “R” versión 3.0, *software* para el análisis estadístico (201).

Para el análisis descriptivo de las variables cuantitativas empleamos la media, la mediana y la desviación estándar.

Usamos el test de Shapiro-Wilk para analizar si las variables siguen una distribución normal. En las pruebas de muestras relacionadas se ha empleado el *t*-test y para la comparación de muestras independientes, el test de Wilcoxon en los casos en los que se rechaza la hipótesis de normalidad.

Consideramos que las diferencias son estadísticamente significativas cuando la probabilidad de error es menor de 0,05.

4. Resultados

4.1 Descripción de la serie

Después de revisar la lista de espera quirúrgica de las especialidades incluidas en este trabajo, se seleccionan un total de 72 pacientes, de los que 50 aceptan participar en el estudio. De este grupo, siete pacientes no se intervienen dentro del límite de recogida de datos y uno se niega a realizar la analítica postoperatoria, por lo que se incluye un total de 42 pacientes.

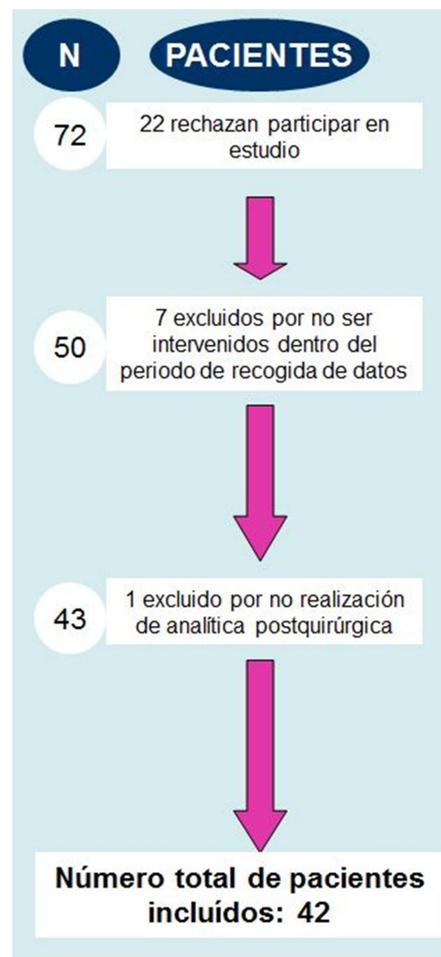


Figura 7: Diagrama de flujo de la muestra

4.1.1 Análisis descriptivo

4.1.1.1 Características generales de los pacientes

Las características generales de los pacientes del estudio están recogidas en la tabla que se muestra a continuación:

Tabla 4: Características generales de los pacientes

Características generales de los pacientes	
N	42
Edad (media)	62,16 años
Sexo: varones/mujeres *	47,6% (20) / 52,4% (22)
Tiempo de evolución de la DM (media)	7,33 años
HbA1c (%)	7,004%
IMC (kg/m2)	29,13
AF de DM (%) *	38,1% (16)
Insulinoterapia *	21% (9)
Factores de RCV	
HTA *	73,8% (31)
DLP *	61,9% (26)
Tabaquismo *	16,7% (7)
Cardiopatía isquémica *	16,7%(7)
Ictus *	2,4% (1)
Complicaciones microvasculares	
Retinopatía diabética *	7,1% (3)
Nefropatía diabética *	11,1% (4)
ASA	
2 *	64,3% (27)
3 *	35,7% (15)

ASA: *American Society of Anesthesiologists*. Escala de valoración de riesgo anestésico; DLP: dislipemia; DM: diabetes mellitus; HbA1c: hemoglobina glicosilada; HTA: hipertensión arterial; RCV: riesgo cardiovascular.

* Datos expresados en porcentaje y en paréntesis número de pacientes.

4.1.1.1.1 Sexo

En cuanto a la distribución por sexo, 20 pacientes son hombres (47,6%) y 22 mujeres (52,4%).

Tabla 5: Distribución por sexo

Sexo	Frecuencia	Porcentaje (%)
Hombre	20	47,6%
Mujer	22	52,4%
Total	42	100,0%

Gráficamente, representamos la distribución en el siguiente diagrama:

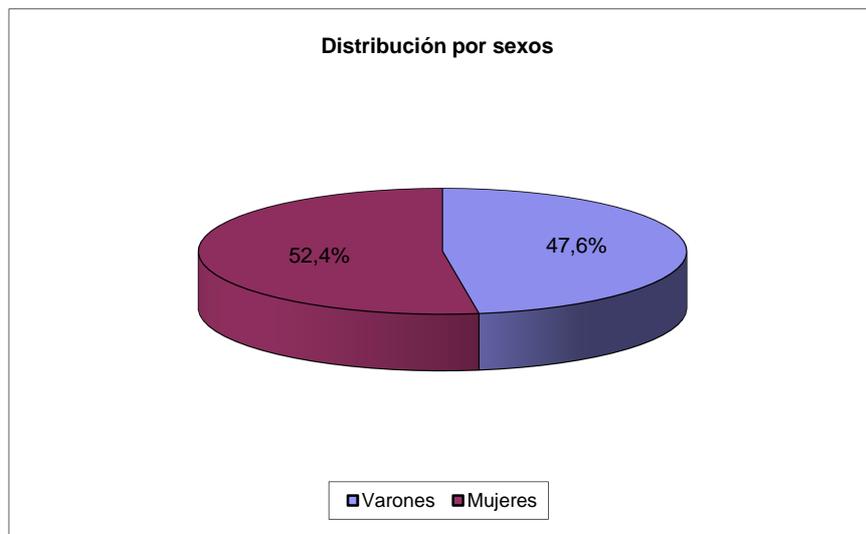


Figura 8: Distribución por sexo

4.1.1.1.2 Edad

La edad media de los pacientes incluidos en el estudio es de 62,16 años, con una desviación estándar de $\pm 6,25$ años y un rango entre los 49 y los 73 años.

4.1.1.1.3 Años de diagnóstico de la DM2

La edad media de evolución de la diabetes en nuestra población es de 7,33 años, con una desviación estándar de $\pm 6,23$ y un rango entre 1 y 36 años.

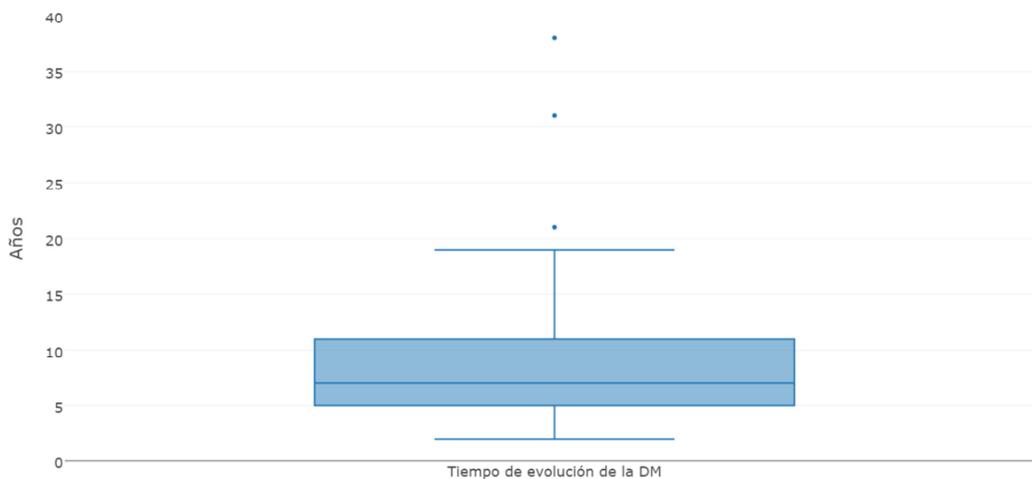


Figura 9: Diagrama de cajas donde se expone los años de evolución de la DM

4.1.1.1.4 Familiares diabéticos de primer grado

El 61,9% de los pacientes de nuestra muestra no tiene familiares de primer grado afectados de DM, frente al 38,1% que sí los tiene.

Tabla 6: Familiares diabéticos de primer grado

Familiares Diabéticos 1^{er} Grado	Frecuencia	Porcentaje
No	26	61,9%
Sí	16	38,1%

Se representa gráficamente a continuación:

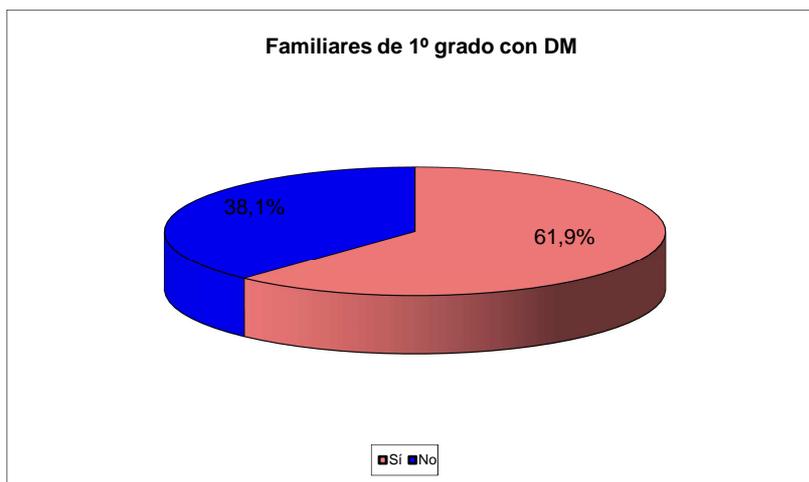


Figura 10: Familiares diabéticos de primer grado

4.1.1.1.5 Familiares diabéticos con cualquier parentesco

Sin embargo, con independencia del grado, hasta un 64,3% de los pacientes presenta familiares con esta enfermedad.

Tabla 7: Familiares diabéticos con cualquier parentesco

Familiares Diabéticos	Frecuencia	Porcentaje
No	15	35,7%
Sí	27	64,3%

4.1.1.1.6 Escala de la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA)

La clasificación de riesgo ASA de los pacientes del estudio es la siguiente:

Tabla 8: Escala ASA de la muestra

ASA	Frecuencia	Porcentaje (%)
2	27	64,3
3	15	35,7

Gráficamente se representa en el siguiente diagrama:

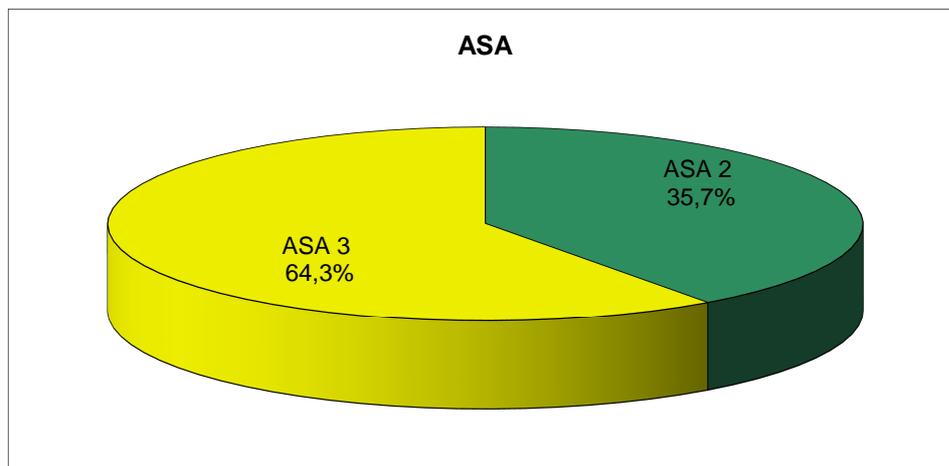


Figura 11: Clasificación ASA de la muestra

4.1.1.1.7 Índice de masa corporal (IMC)

El índice de masa corporal medio de la muestra es de 29,13 kg/m², con un rango entre 19,60 y 45,32 kg/m².

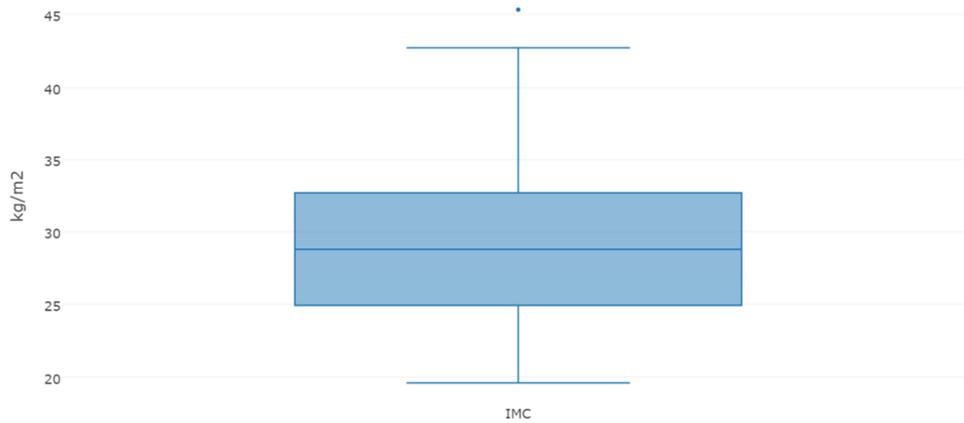


Figura 12: Diagrama de cajas donde se expone el IMC de la muestra

4.1.1.1.8 Otras comorbilidades

Hipertensión arterial

El 73,8% de los pacientes incluidos en el trabajo presentan hipertensión arterial en tratamiento.

Dislipemia

El 61,9% de los pacientes están diagnosticados de dislipemia (hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia).

Hábito tabáquico

De los pacientes incluidos en el trabajo, 7 son fumadores activos, lo que representa el 16,7% de los pacientes. Sin embargo, tan sólo el 4,8% de la muestra está diagnosticada de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Complicaciones macrovasculares

El 16,7% de los pacientes de la muestra presentan antecedentes de cardiopatía isquémica (infarto agudo de miocardio, angor estable o angor inestable) y tan sólo el 2,4% tienen antecedentes de accidente cerebrovascular, actualmente sin secuelas.

Complicaciones microvasculares

El 7,1% de los pacientes presenta diagnóstico de retinopatía diabética en diferentes fases y el 11,1% tiene nefropatía diabética incipiente, diagnosticada por microalbuminuria positiva. Ninguno de los pacientes presenta durante el seguimiento del trabajo diagnóstico de insuficiencia renal.

4.1.1.2 Diagnóstico prequirúrgico de los pacientes

Los pacientes del trabajo presentan los diagnósticos recogidos en la tabla que se muestra a continuación:

Tabla 9: Diagnóstico prequirúrgico de los pacientes

Diagnóstico prequirúrgico de los pacientes		
Diagnóstico	N	%
Bocio multinodular	2	4,8
Cáncer de mama	4	9,5
Cáncer de próstata	3	7,1
Colelitiasis	9	21,4
Colecistitis	1	2,4
Estenosis canal lumbar	2	4,8
Estenosis carotídea	3	7,1
Estenosis uretral	2	4,8
Hernia discal cervical	1	2,4
Hernia discal lumbar	7	16,7
Hiperparatiroidismo	1	2,4
Hipertrofia benigna de próstata	1	2,4
Pancreatitis biliar	1	2,4
Secuelas de cáncer de mama	5	11,9
Total	42	100

Observamos que el diagnóstico de colelitiasis es el más frecuente, representando el 21,4% del total, seguido por la cirugía de hernia discal lumbar (16,7%) y por las cirugías derivadas del tratamiento de las secuelas de cáncer de mama (11,9%), representando entre los tres grupos, el 50% de los pacientes de la muestra.

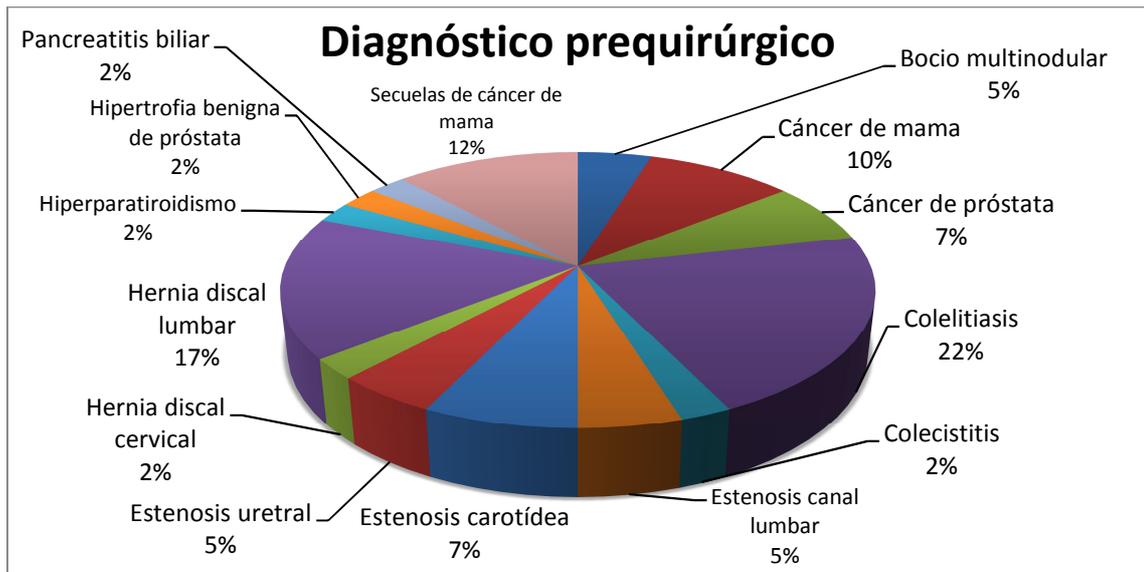


Figura 13: Representación gráfica de los diagnósticos prequirúrgicos de la muestra

4.1.1.3 Especialidad quirúrgica

La distribución de los pacientes según las diferentes especialidades quirúrgicas se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 10: Distribución de los pacientes por especialidad quirúrgica

Distribución de los pacientes por Servicios Quirúrgicos		
Especialidad	N	%
Angiología y Cirugía Vasculat	3	7,1
Cirugía General y Digestiva	18	42,9
Cirugía Plástica	5	11,9
Neurocirugía	10	23,8
Urología	6	14,3
Total	42	100

Como se aprecia, los servicios que más pacientes han aportado a este estudio son los servicios de Cirugía General y Neurocirugía, representando entre ambos el 66,7% del total.

La distribución se muestra gráficamente en la siguiente figura:

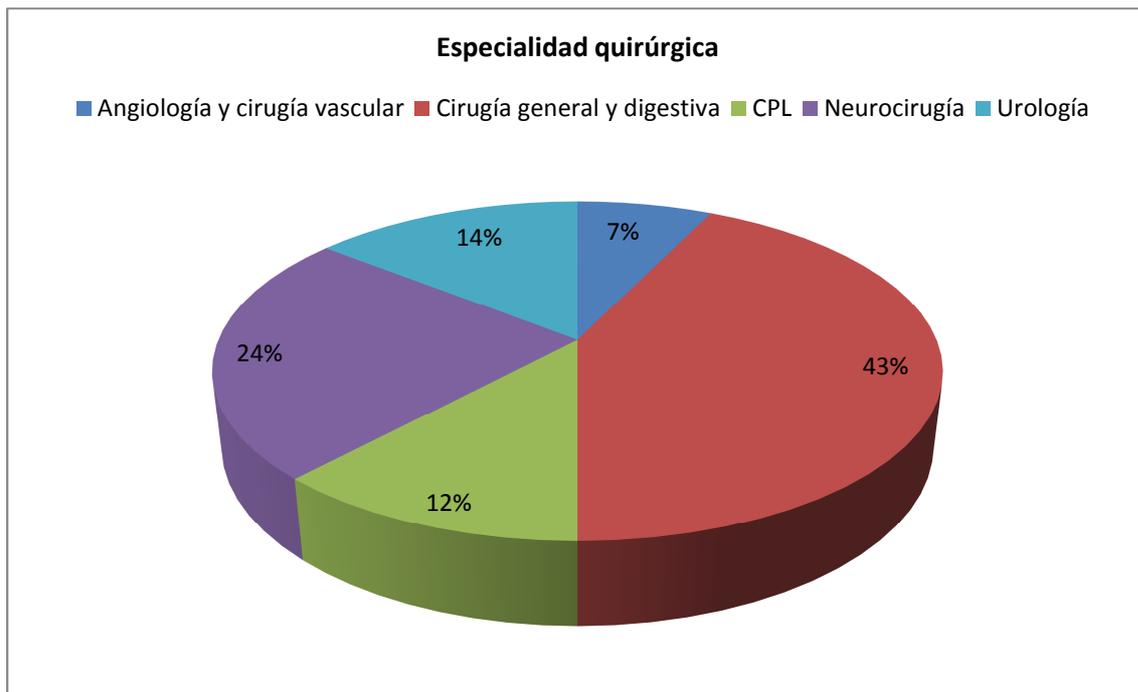


Figura 14: Representación gráfica de las diferentes especialidades quirúrgicas

4.1.1.4 Procedimiento quirúrgico

Los diferentes procedimientos quirúrgicos realizados se detallan en la siguiente tabla:

Tabla 11: Procedimientos quirúrgicos

Procedimientos Quirúrgicos		
Tipo de procedimiento	N	%
Adenomectomía prostática suprapúbica	1	2,4
Colecistectomía laparoscópica	11	26,2
Discectomía cervical	1	2,4
Discectomía lumbar	7	16,7
Laminectomía lumbar	2	4,8
Lobectomía tiroidea	1	2,4
Mastectomía radical	1	2,4
Paratiroidectomía	1	2,4
Plastia uretral	2	4,8
Prostatectomía radical laparoscópica	3	7,1
Colocación de prótesis y expansores	2	4,8
Reconstrucción con colgajo pediculado	3	7,1
Enderterectomía carotídea	3	7,1
Tiroidectomía total	1	2,4
Tumorectomía + BSGC	3	7,1
Total	42	100

El procedimiento más frecuentemente realizado es la colecistectomía laparoscópica (26,2%), seguido por la cirugía de hernia discal lumbar (tanto discectomías como laminectomías) en un 21,5%.

4.1.1.5 Tratamiento con fármacos hipoglucemiantes orales

Los tratamientos antidiabéticos orales de los pacientes se resumen a continuación:

Tabla 12: Tratamiento domiciliario con ADO

Tipo de tratamiento hipoglucemiante oral		
Tratamiento	N	%
Dieta exclusivamente	0	0
Sulfonilureas	Monoterapia	0
	Combinación	9
	Total	9
Glinidas (monoterapia)	2	4,76
Pioglitazona	0	0
iDPP4 (monoterapia)	0	0
Metformina	Monoterapia	20
	Con iDPP4	7
	Con iDPP4 y SFU	5
	Con iDDP4 y repaglinida	2
	Con repaglinida	2
	Con SFU	4
GLP1a	0	0
Acarbosa	0	0

GLP1a: agonistas del glucagon-like peptide-1; iDPP4: inhibidores de la dipeptidil-peptidasa-4; SFU: sulfonilureas

Como se aprecia, el 47,6% de los pacientes está en tratamiento con metformina en monoterapia, el 4,76% con glinidas en monoterapia y el 47,4% presentan asociación de metformina con otros fármacos:

- Metformina con iDPP4, en el 16,6% de los pacientes.
- Metformina con iDPP4 y sulfonilurea en el 11,9%.
- Metformina con repaglinida e iDPP4 en el 4,7%.
- Metformina con repaglinida en el 4,7%.
- Metformina con sulfonilurea en el 9,5%.

Ninguno de los pacientes del estudio está en tratamiento previo con pioglitazona, acarbosa ni análogos de GLP-1.

4.1.1.6 Insulinización de los pacientes

El 21,4% de los pacientes presenta algún régimen de insulinización frente al 78,6% que tiene medicación vía oral exclusivamente para la diabetes:

Tabla 13: Insulinización de la muestra

Insulinización	Frecuencia	Porcentaje
No	33	78,6%
Sí	9	21,4%

El tipo de insulinización de los pacientes se detalla en la siguiente tabla:

Tabla 14: Tipos de insulina de los pacientes

Tipo de insulinización		
Insulina	N	%
NPH	3	33,3
Glargina	3	33,3
Detemir	2	22,2
Premezclas	1	11,1
Pauta bolo-basal	0	0

Como puede apreciarse, el 55,5% de los pacientes que están insulinizados tienen pauta de insulina de acción lenta (glargina o detemir), el 33,3% insulina de acción intermedia (insulina *Neutral Protamine Hagedorn* o NPH) y el 11,1%, premezclas. Ninguno de los pacientes del estudio presenta un régimen de insulina bolo-basal.

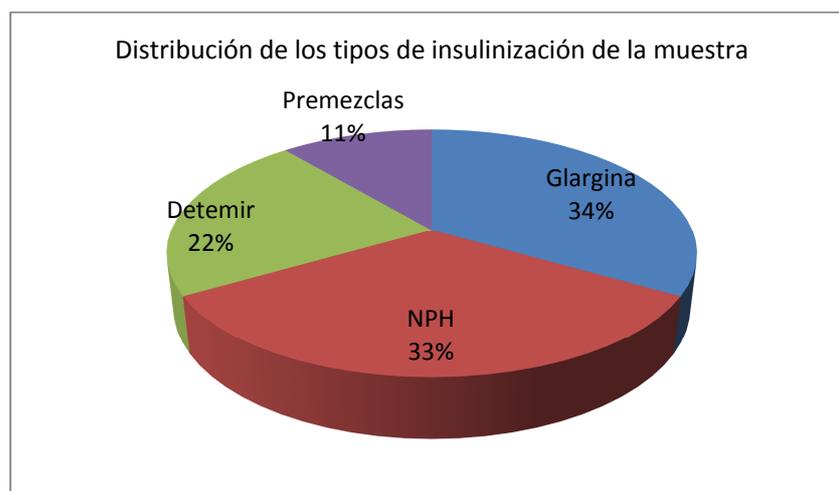


Figura 15: Representación gráfica de los tipos de insulina

4.1.1.7 Otros tratamientos

Con respecto a otros tratamientos domiciliarios, los fármacos más empleados son los antihipertensivos (en el 73,8% de los pacientes), las estatinas (pautadas en el 52,3% de los pacientes) y los antiagregantes (hasta el 50% de los pacientes está en tratamiento con estos fármacos).

Tabla 15: Otros fármacos domiciliarios

Otros tratamientos domiciliarios		
Tipo de fármaco	N	% (sobre total de la muestra)
Estatinas	22	52,3
Fibratos	3	7,1
Antihipertensivos	31	73,8
Antidepresivos	6	14,2
Ansiolíticos	6	14,2
Antiagregación	21	50

Dentro del grupo de los antihipertensivos, el grupo de fármacos más comúnmente empleado es el de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II o ARA II, concretamente en el 42,85% de los pacientes, seguido de los betabloqueantes, empleados en el 28,57% y los diuréticos, pautados en el 21,42% de los pacientes del trabajo.

Tabla 16: Fármacos Antihipertensivos

Uso de Fármacos Antihipertensivos		
Clase	N	% (sobre total de la muestra)
IECAs	4	9,5
ARA II	18	42,85
Inhibidor directo de la renina (aliskirén)	1	2,3
Betabloqueantes	12	28,57
Diuréticos	9	21,42
Calcioantagonistas	3	7,1
Alfabloqueantes	2	4,76

En cuanto al tipo de antiagregación, el 42,85% de la muestra está en tratamiento con ácido acetil salicílico, el 4,76% en tratamiento con clopidogrel y sólo el 2,3% presenta tratamiento con ambos fármacos. Ninguno de los pacientes de este estudio tiene pauta de terapia anticoagulante.

Tabla 17: Fármacos Antiagregantes

Tipo de Antiagregación		
Fármaco	N	% (sobre total de la muestra)
AAS	18	42,85
Clopidogrel	2	4,76
Ambos	1	2,3

4.1.1.8 HOMA-B preoperatorio

El valor de HOMA-B preoperatorio medio es de 89,62, con una mediana de 68,4 y una desviación típica de 80,22.

4.1.1.9 HOMA-B postoperatorio

Con respecto al HOMA-B postoperatorio, la media es de 82,64, con una mediana de 66,1 y una desviación típica de 75,64.

4.1.1.10 Diferencias entre HOMA-B pre y postoperatorio

Existe una reducción en 6,98 unidades entre el HOMA-B pre y postoperatorio, pero no es estadísticamente significativo, con una p de 0,41.

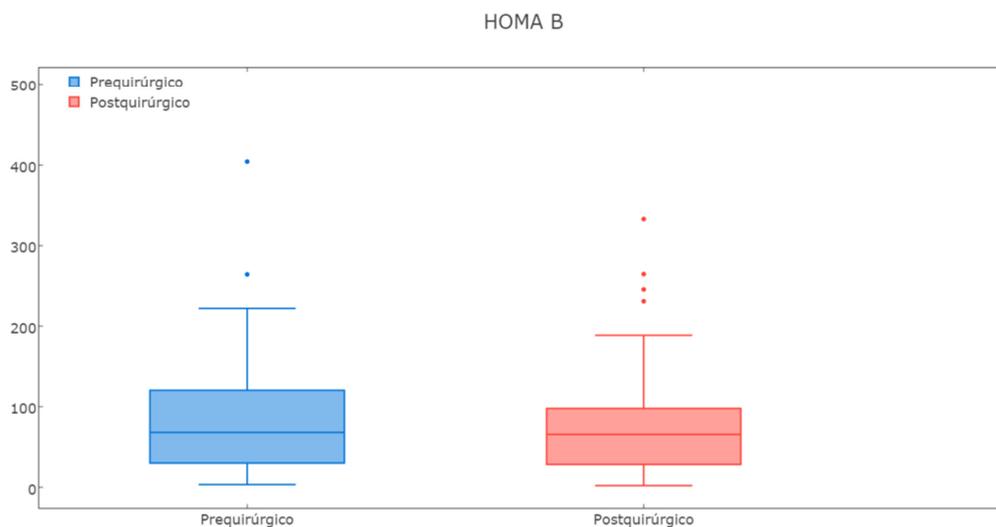


Figura 16: Diferencias entre el HOMA-B preoperatorio y postoperatorio

4.1.1.11 HOMA-IR preoperatorio

El valor medio de HOMA-IR preoperatorio de la muestra es de 7,54, con una desviación típica de 15,65 y una mediana de 4,3.

4.1.1.12 HOMA-IR postoperatorio

El valor medio de HOMA-IR postoperatorio es de 5,99 con una desviación típica de 5,6 y una mediana de 4,3.

4.1.1.13 Diferencias entre HOMA-IR pre y postoperatorio

El valor del parámetro HOMA-IR postoperatorio se reduce en 1,55 con respecto al preoperatorio, pero esta reducción no resulta estadísticamente significativa, con una p de 0,54, al analizar los valores con la distribución t de Student.

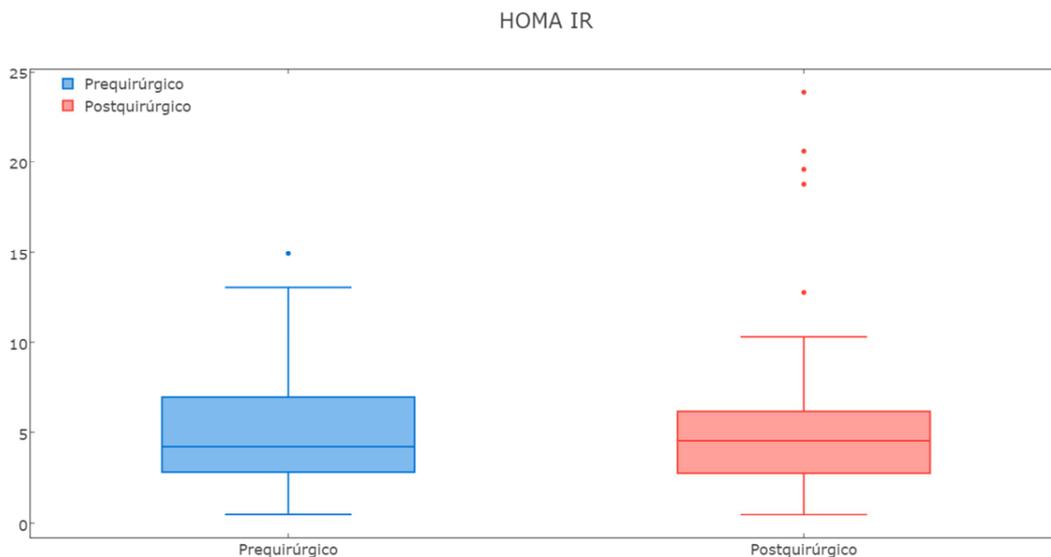


Figura 17: Diferencias entre el HOMA-IR preoperatorio y postoperatorio

4.1.1.14 Tiempo quirúrgico

El tiempo medio de cirugía es de 90,7 minutos, con un rango comprendido entre los 30 y los 240 minutos de duración.

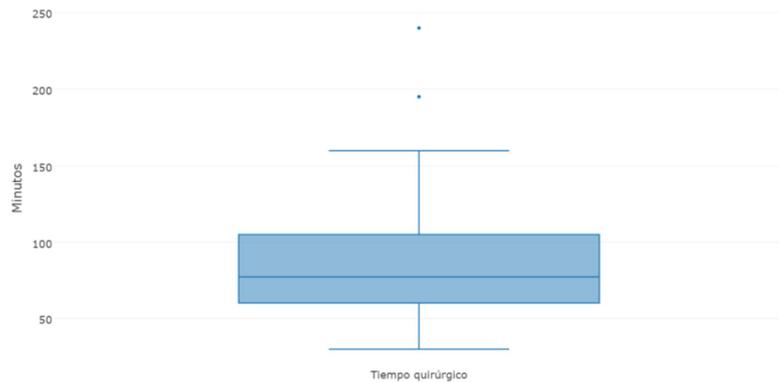


Figura 18: Diagrama de cajas donde se expone el tiempo quirúrgico de la muestra

4.1.1.15 Tiempo de anestesia

Con respecto al tiempo de anestesia, la media se sitúa en los 126,4 minutos, con un tiempo mínimo de 45 minutos y un máximo de 270 minutos de duración.

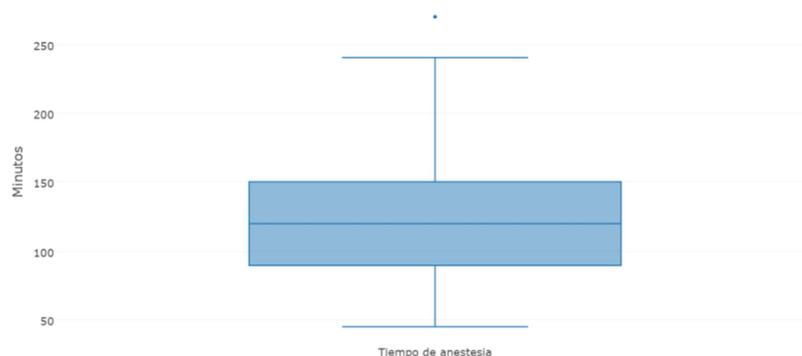


Figura 19: Diagrama de cajas donde se expone el tiempo de anestesia

4.1.1.16 Datos anestésicos intraoperatorios

4.1.1.16.1 Tipo de anestesia

En el 100% de los pacientes se emplea anestesia general: en 15 de los 42 pacientes del trabajo se utiliza anestesia general balanceada, lo que representa el 35,7% del total y en el 64,28% restante se emplea anestesia total intravenosa.

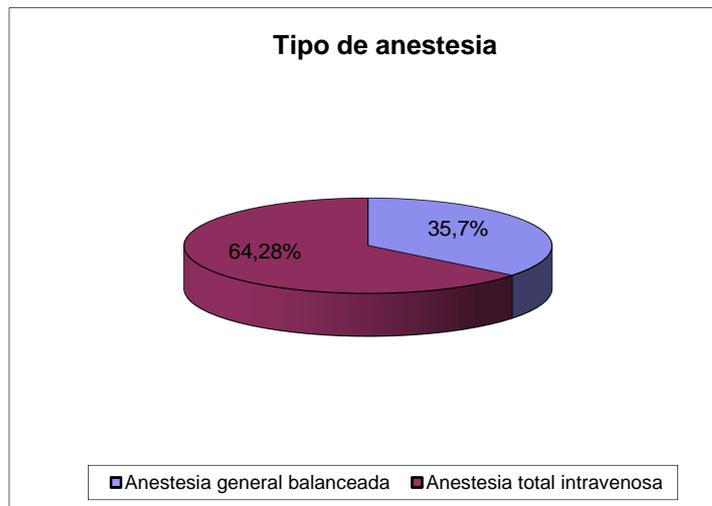


Figura 20: Tipo de Anestesia

4.1.1.16.2 Premedicación

El 88,09% de los pacientes son premedicados con midazolam, según las dosis comentadas en el apartado de Material y Método.

4.1.1.16.3 Inducción, mantenimiento anestésico y educación

Con respecto a la inducción, en el 97,61% de los pacientes se emplea propofol como fármaco hipnótico y tan sólo en el 2,3%, etomidato. En el 76,19% de los pacientes se utiliza bolo de cisatracurio para facilitar la intubación, en el 19,04% se emplea succinilcolina y en el 2,38% se administra rocuronio como

fármaco bloqueante neuromuscular. Desde un punto de vista analgésico, en el 64,28% de los pacientes se emplea fentanilo y en el 35,71%, remifentanilo.

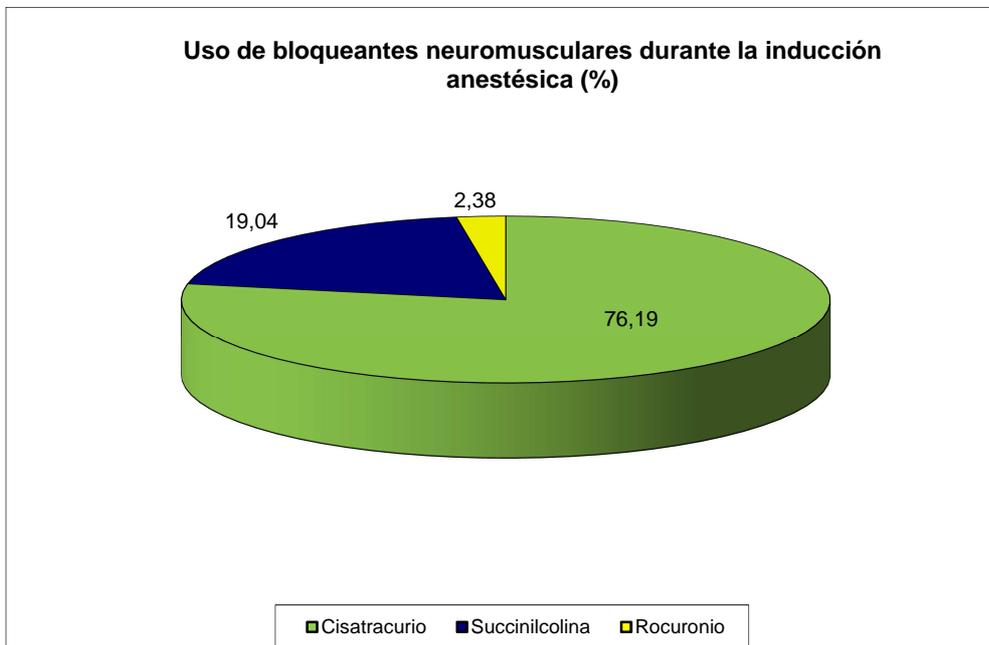


Figura 21: Empleo de bloqueantes neuromusculares

Durante la fase de mantenimiento anestésico, en el 73,80% de los pacientes se administra propofol en perfusión continua y en el 31% de los pacientes se realiza anestesia inhalatoria (en el 84,6% de los pacientes se emplea como gas anestésico el sevoflurano y en el 15,38%, desflurano). En dos pacientes del estudio se utiliza de manera concomitante propofol en perfusión continua y anestesia inhalatoria con sevoflurano para mantener la hipnosis.

Con respecto a la analgesia durante la fase de mantenimiento de la anestesia, en el 66,66% de los pacientes se emplea fentanilo, en el 42,85% remifentanilo y en el 19,04% morfina como fármacos para controlar el estímulo doloroso del intraoperatorio. En 8 de los 42 pacientes se emplea de manera concomitante remifentanilo con morfina al finalizar la cirugía, lo que representa un 19,04% de los pacientes. Asimismo, en 7 de los 42 pacientes, se utiliza

remifentanilo y fentanilo como fármacos analgésicos de manera concomitante, representando un 16,66% del total de pacientes.

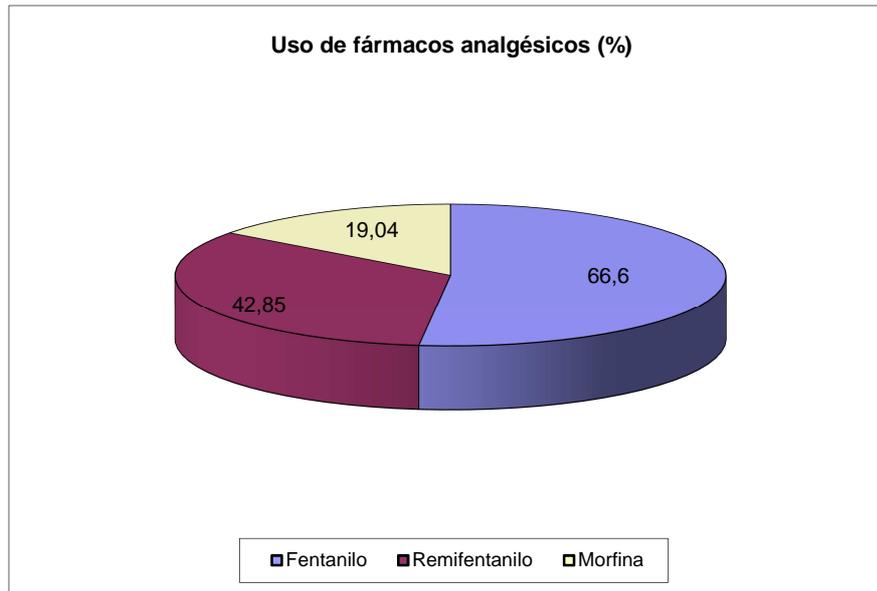


Figura 22: Representación gráfica del empleo de fármacos analgésicos

En el 74% de los pacientes se realiza profilaxis de náuseas y vómitos postoperatorios. Los fármacos empleados son los siguientes:

- Dexametasona en el 16,12% de los pacientes.
- Metoclopramida en el 35,48% de los casos.
- Ondansetrón en el 70,96% de los pacientes.

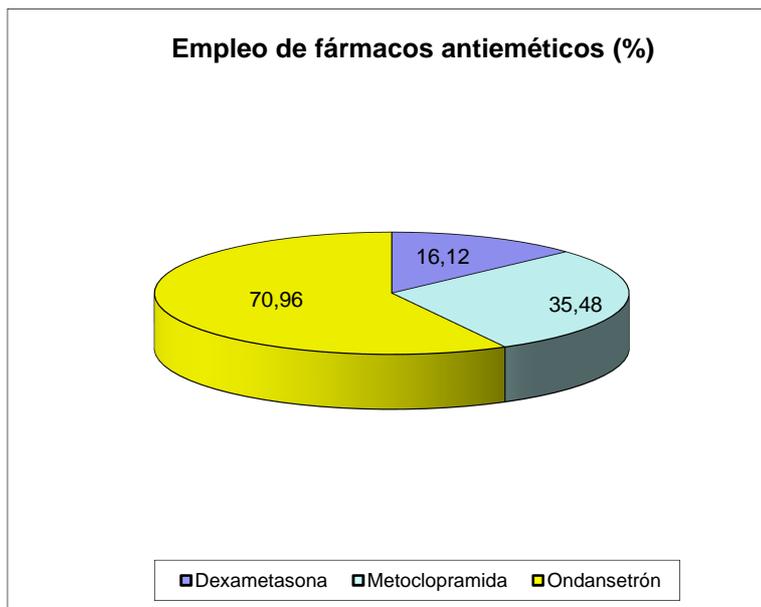


Figura 23: Representación gráfica del empleo de fármacos antieméticos

En el 22,58% de los pacientes se emplea una doble profilaxis farmacológica de náuseas y vómitos, con las siguientes combinaciones: dexametasona y ondansetrón en el 9,6%, dexametasona y metoclopramida en el 3,2% y metoclopramida y ondansetrón en el 9,6% de las pacientes.

Con respecto a la reversión farmacológica del bloqueante neuromuscular, se realiza en el 74% de los pacientes mediante la administración de neostigmina según las dosis comentadas en el apartado de material y método.

El 95,23% de los pacientes recibe algún tipo de protocolo analgésico postoperatorio que es valorado por la Unidad de Dolor Agudo durante los primeros días tras la cirugía. Los diversos protocolos administrados son los siguientes:

- Protocolo 2 (tramadol 300 mg + ketorolaco 180 mg en perfusión continua intravenosa durante 48 horas), en el 2,5% de los pacientes.
- Protocolo 3 (tramadol 300 mg + metamizol 12 g + metoclopramida 60 mg en perfusión continua intravenosa durante 48 horas), en el 35% de los pacientes.

- Protocolo 5 (metamizol 12 g para perfusión continua intravenosa durante 48 horas) en el 27,5% de los pacientes.
- Protocolo 15 (tramadol 300 mg + metoclopramida 60 mg en perfusión continua intravenosa durante 48 horas) en el 5% de los pacientes.
- Protocolo 18 (dexketoprofeno 300 mg en perfusión continua intravenosa durante 48 horas) en el 30% de los pacientes.

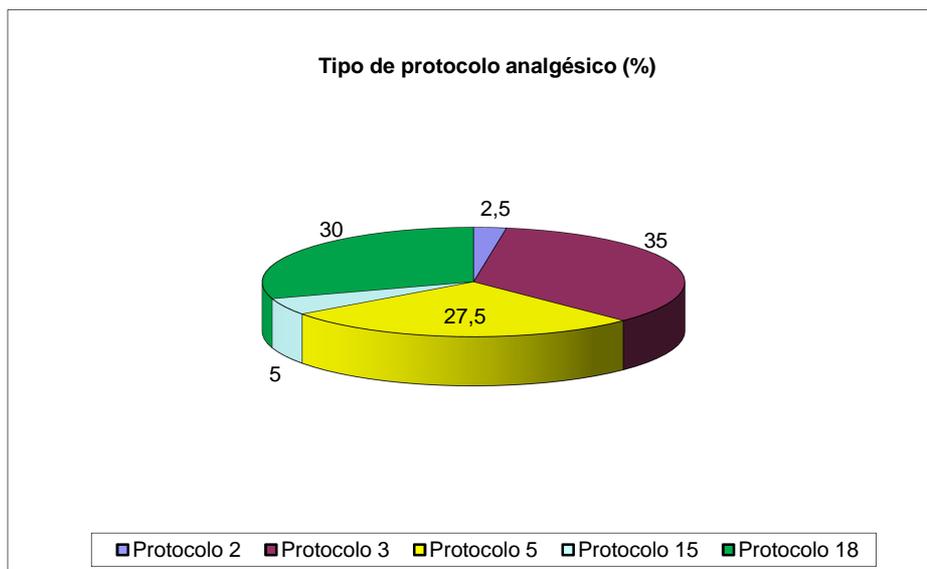


Figura 24: Representación gráfica de los protocolos analgésicos postoperatorios

4.1.1.17 Ingreso postoperatorio inmediato y días de estancia hospitalaria

Con respecto al destino postoperatorio de los pacientes incluidos en este trabajo, el 90,47% ingresa en la Unidad de Recuperación Postanestésica (URPA) y el 9,5%, en la Unidad de Reanimación. De este último grupo, uno de los pacientes es intervenido de tiroidectomía total por bocio multinodular y los tres restantes de tromboendarterectomía por estenosis carotídea. Por protocolo ambos grupos de pacientes permanecen 24 horas bajo vigilancia a cargo del Servicio de Anestesiología, por las posibles complicaciones que puedan derivarse de la intervención quirúrgica.

En cuanto al tiempo de ingreso, la estancia media en URPA es de 3,7 horas, con un rango entre uno y quince horas y la estancia media en la Unidad de Reanimación, de 24 horas. Asimismo, el tiempo de ingreso medio hospitalario de los pacientes es de 4,29 días, con un rango entre dos y nueve días.

4.1.1.18 Complicaciones

4.1.1.18.1 *Complicaciones intraoperatorias*

En relación a las complicaciones intraoperatorias que han presentado los pacientes, cabe destacar la presencia de vía aérea difícil en cuatro de los cuarenta y dos pacientes, manejada según el “algoritmo de la vía aérea difícil de la Sociedad Americana de Anestesiología”, mediante diferentes técnicas, como el empleo de videolaringoscopio, fibrobroncoscopio y dispositivo supraglótico (mascarilla laríngea).

Asimismo, uno de los cuarenta y dos pacientes presenta un episodio de laringospasmo en la inducción anestésica que cede mediante la aplicación de presión positiva espiratoria continua y sedación.

4.1.1.18.2 *Complicaciones en el postoperatorio inmediato*

Durante su estancia en la Unidad de Recuperación Postanestésica o en la Unidad de Reanimación, los pacientes presentan las siguientes complicaciones:

- Oliguria en un paciente intervenido de discectomía lumbar, que mejora con la administración de fluidos.
- Hiperglucemia capilar de 300 mg/dl en un paciente intervenido de prostatectomía radical laparoscópica que se trata con la administración de bolo intravenoso de insulina según el protocolo hospitalario.
- Uno de los pacientes intervenidos de tromboendarterectomía carotídea presenta, como complicación postoperatoria inmediata, lesión del nervio hipogloso con parálisis lingual, lesión del nervio facial con clínica de

parálisis facial periférica y anemización que precisa de la transfusión de dos concentrados de hematíes.

4.1.1.18.3 Complicaciones en planta de hospitalización

Tras el alta de nuestras unidades, los pacientes son trasladados al área de hospitalización y presentan las siguientes complicaciones:

- El paciente operado de tromboendarterectomía carotídea con lesiones nerviosas secundarias, presenta desaparición de la lesión del nervio facial, con persistencia de la lesión del nervio hipogloso.
- Asimismo, una paciente postoperada de tumorectomía mamaria desarrolla hiperglucemia que no mejora con el protocolo habitual de insulinización hospitalario, por lo que se realiza interconsulta al Servicio de Endocrinología, que reajusta la medicación oral domiciliaria previa.
- Una paciente postoperada de mastectomía radical por neoplasia de mama presenta un pequeño hematoma en la región de la herida quirúrgica, que se maneja de manera conservadora.

Ninguno de los pacientes del trabajo presenta retraso en la cicatrización o infección de la herida quirúrgica, ni cualquier tipo de infección o sepsis durante el ingreso hospitalario o durante el intervalo de tiempo hasta la realización de la analítica postoperatoria.

4.2 Valoración de la reserva funcional pancreática

4.2.1 Valoración de la reserva funcional pancreática en el preoperatorio

El valor de péptido C basal preoperatorio fue de 2,97 ng/ml, con una desviación media de $\pm 1,54$ y un rango entre 0,1 y 6,62.

Tras estímulo con glucagón, medido a los seis minutos, el valor de péptido C es de 5,53 ng/ml, con una desviación media de 3,13 y un rango entre 0,1 y 18,4.

El incremento medio en el valor del péptido C tras estimulación es de 2,56 ng/ml, con una desviación estándar de 1,99 y un rango entre 0 y 12,26, siendo la diferencia estadísticamente significativa con una $p < 0,001$ al analizar los datos mediante la prueba *t de Student*.

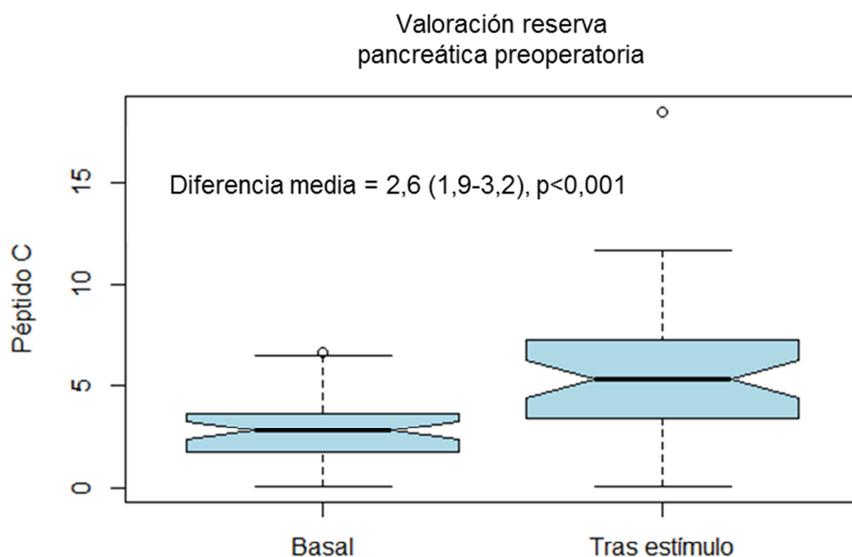


Figura 25: Diferencia de los valores de péptido C prequirúrgico basal y tras glucagón

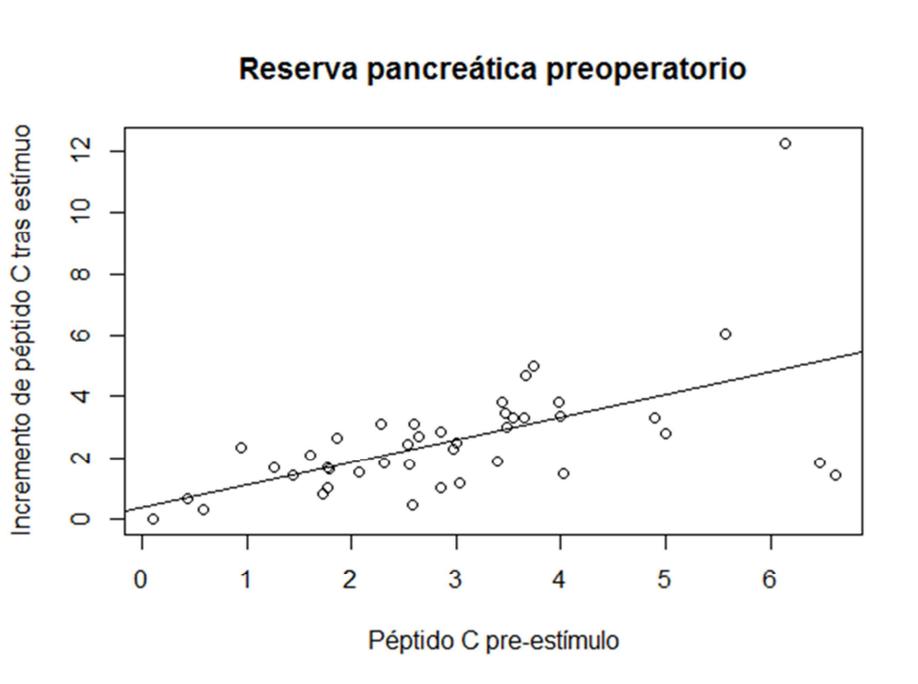


Figura 26: Incremento del péptido C tras glucagón según valores de péptido C basales

Como puede apreciarse en el gráfico anterior, los pacientes con mayor péptido C basal, muestran mayores incrementos tras la estimulación con glucagón, presentando significación estadística con una $p < 0,001$.

4.2.2 Valoración de la reserva funcional pancreática tras la cirugía

El valor de péptido C basal medio tras la cirugía es de 3,12 ng/ml, con una desviación estándar de 1,95 y un rango entre 0,1 y 11, 3.

El valor medio de péptido C tras estímulo con glucagón es de 5,67 ng/ml, con una desviación estándar de 3,86 y un rango entre 0,1 y 18,9.

El incremento medio tras la estimulación es de 2,55 ng/ml, con una desviación estándar de 2,25 y un rango entre 0 y 11,11, siendo estadísticamente significativo, con una $p < 0,001$, al analizarlo con la prueba *t de Student*.

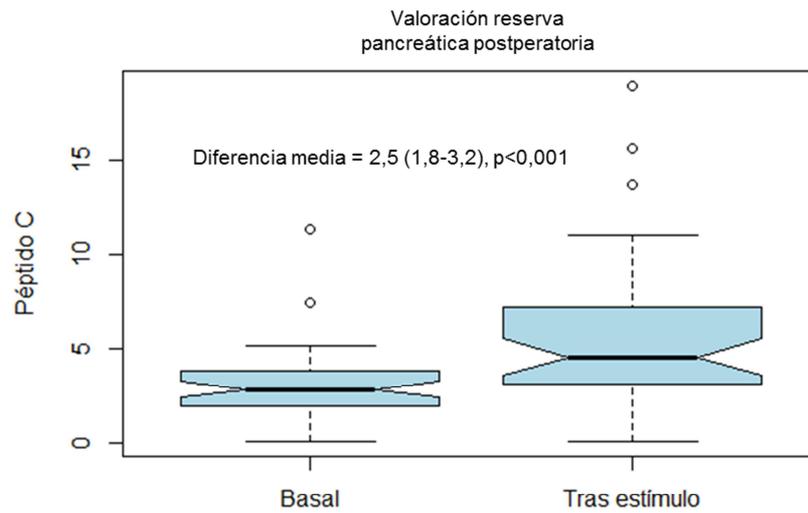


Figura 27: Diferencia de los valores de péptido C postquirúrgico basal y tras glucagón

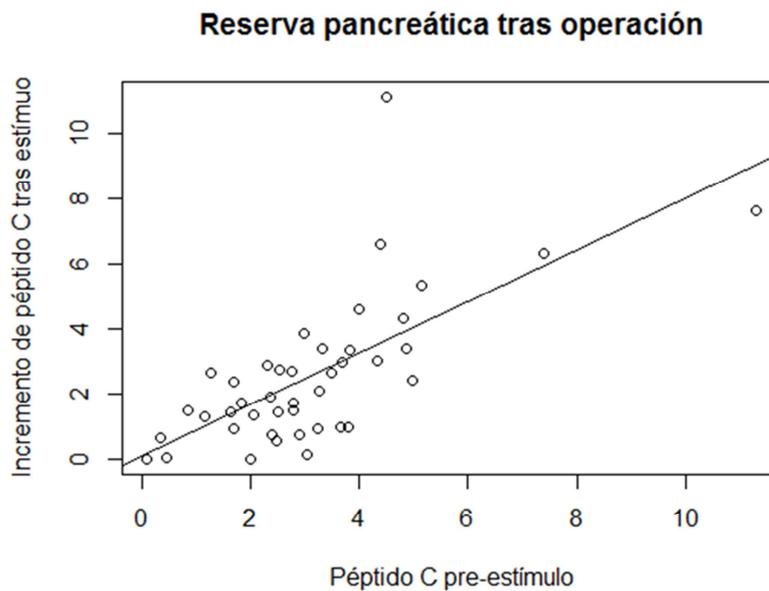


Figura 28: Diferencia de los valores de péptido C postquirúrgico basal y tras glucagón

Valorando el gráfico anterior y tal y como ocurría en el preoperatorio, los pacientes que presentan mayor valor basal de péptido C, muestran niveles más altos tras la administración de glucagón, siendo estadísticamente significativo, con una $p < 0,001$.

4.2.3 Cambio en la reserva pancreática

La reserva pancreática se mantiene igual o aumenta en el 69,04% de los pacientes y disminuye en el 30,95%, aunque estos datos no presentan significación estadística.

Tabla 18. Cambios cualitativos en la reserva pancreática

Reserva Pancreática	Frecuencia	Porcentaje
Disminuye	13	30,95%
No se modifica	21	50%
Aumenta	8	19,04%

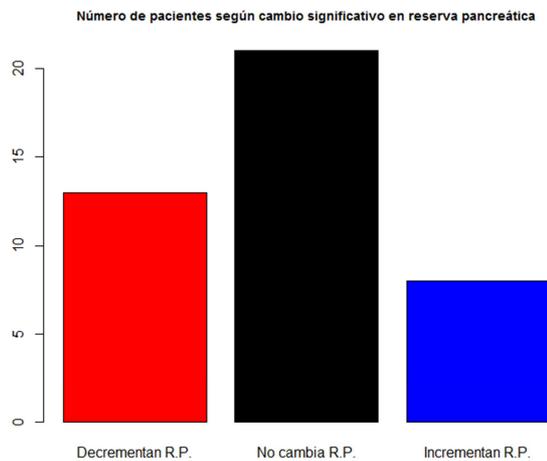


Figura 29: Representación gráfica de los cambios cualitativos en la reserva pancreática

La representación gráfica de todos los pacientes del estudio se muestra a continuación:

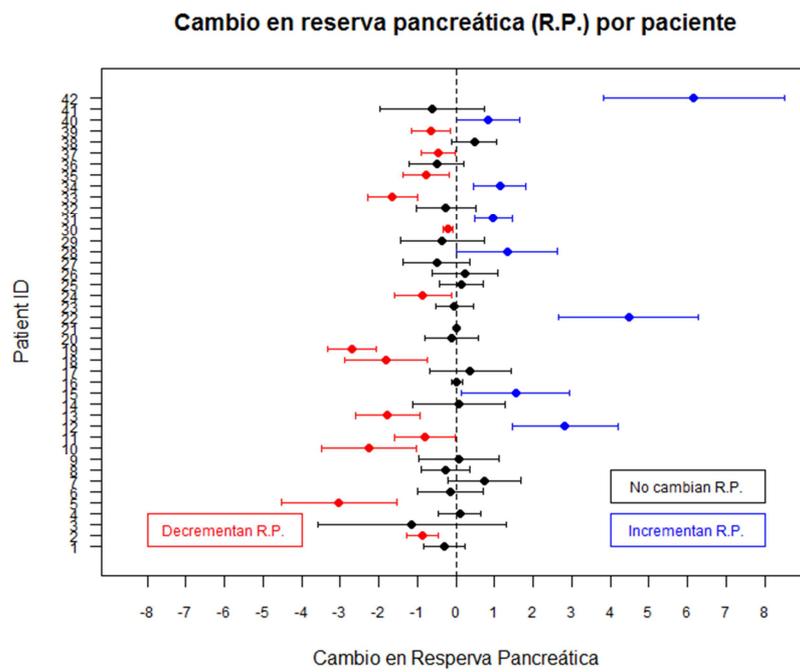


Figura 30: Cambios cuantitativos en la reserva pancreática de cada paciente

Finalmente, representamos el incremento de péptido C tras la administración de glucagón tanto en el preoperatorio como en el postoperatorio en el siguiente diagrama:

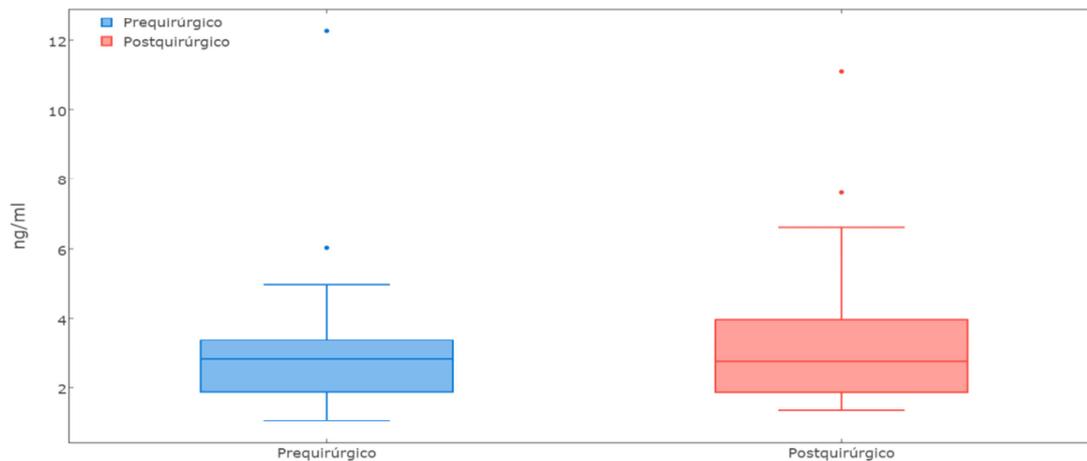


Figura 31: Representación de la reserva pancreática antes y después de la intervención

4.3 Relación entre la reserva funcional pancreática y otras variables

4.3.1 Relación con el sexo

Con respecto al sexo, la reserva pancreática en el postoperatorio de los pacientes de sexo masculino se mantiene o aumenta en el 70% de los casos, frente a un 30% que disminuye. En cuanto a las mujeres, el 69% presenta una reserva pancreática postcirugía que se mantiene o aumenta, frente al 31% en el que disminuye. Sin embargo, analizando los resultados con el test exacto de Fisher no existen diferencias estadísticamente significativas, siendo la p de 0,197.

Tabla 19: Modificaciones en la reserva pancreática (RP) en función del sexo

	<i>Disminución de la RP (N;%)</i>	<i>No modificación de la RP (N;%)</i>	<i>Aumento de la RP (N;%)</i>
Hombre	6; 30%	8, 40%	6;30%
Mujer	7; 31,8%	13; 59,1%	2; 9%

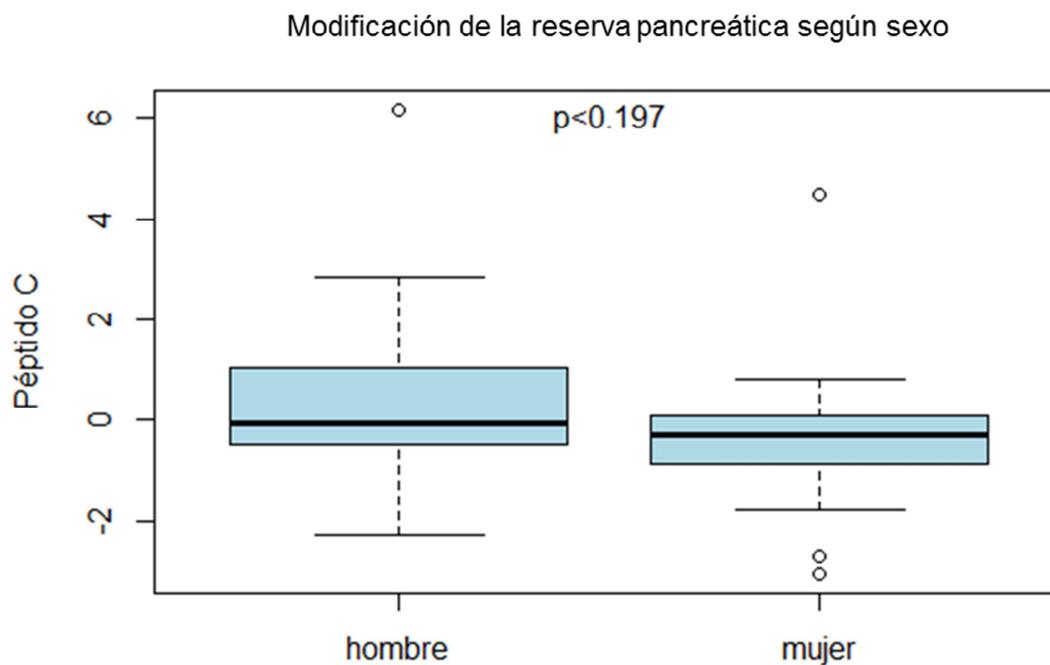


Figura 32: Diagrama de cajas donde se expone la modificación de la reserva pancreática según sexo

4.3.2 Relación con la edad

Analizando la edad con la variación de la reserva pancreática no se aprecia resultados estadísticamente significativos empleando el análisis de correlación de Pearson ($r=0,01$), con una p de 0,9327.

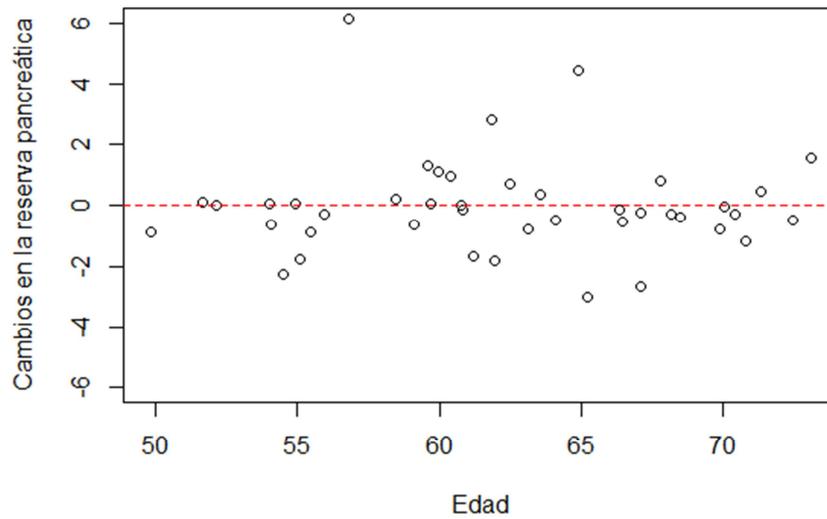


Figura 33: Representación gráfica de modificaciones en la reserva pancreática con respecto a la edad

4.3.3 Relación con la escala de valoración de la ASA

Los pacientes de nuestro estudio son pacientes ASA II y III. La distribución según la valoración ASA y las modificaciones en la reserva pancreática (RP) se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 20: Modificaciones en la reserva pancreática (RP) y escala ASA

ASA	RP disminuye (N;%)	RP no se modifica (N;%)	RP aumenta (N;%)
II	11; 40,7%	13; 48,14%	3; 11,1%
III	2; 13,3%	8; 53,3%	5; 33,3%

En el 59% de los pacientes ASA II, la reserva funcional pancreática se mantiene o aumenta tras la cirugía, frente al 40% en los que experimenta una disminución. Con respecto a los pacientes ASA III, en el 86% se mantiene o aumenta, frente al 13% en el que se aprecia un descenso en los valores. No

obstante, estos datos no presentan significación estadística al estudiarlos con el test exacto de Fisher, presentando una p de 0,10.

4.3.4 Relación con la hemoglobina glicosilada

No existe relación estadísticamente significativa entre la hemoglobina glicosilada y la reserva funcional pancreática en los pacientes de nuestra muestra, tras estudiarlo con el coeficiente de correlación de Pearson, con una p de 0,2352.

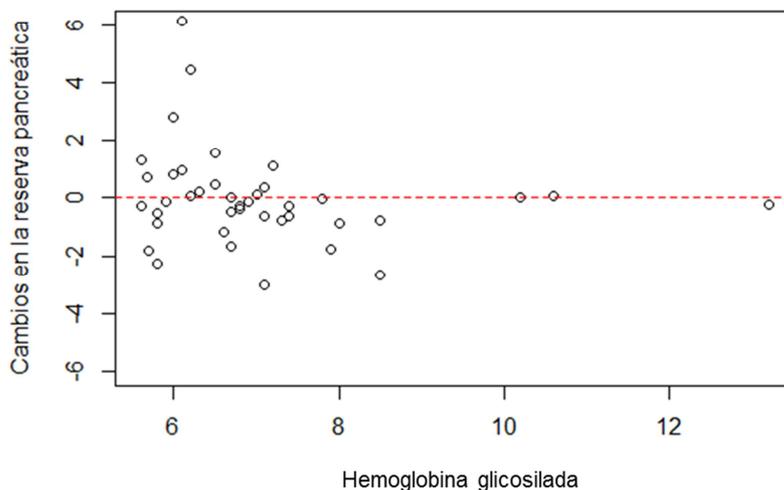


Figura 34: Representación gráfica entre cambios de la reserva pancreática y cifras de HbA1c

4.3.5 Relación con años de diagnóstico de diabetes

Con respecto al tiempo de evolución de la diabetes y los cambios en la reserva de la célula β pancreática, encontramos los siguientes resultados:

Tabla 21: Modificaciones en la reserva pancreática con respecto al tiempo de evolución de la DM

Evolución de la DM	RP disminuye(N;%)	RP no modifica(N;%)	RP aumenta(N;%)
Menos de 5 años	5; 29,4%	8; 47%	4; 23,5%
Entre 5 y 9 años	7; 43,7%	5; 31,2%	4; 25%
Diez o más años	1; 11,1%	8; 88,8%	0

De tal forma que apreciamos que en los pacientes de menos de 5 años de evolución, la reserva pancreática no se modifica o incluso aumenta en el 70,5%, mientras que disminuye en el 29,4%. Entre los pacientes con tiempo de evolución de la diabetes entre los 5 y los 9 años, no se modifica o aumenta en el 56,2% mientras que disminuye en el 44%. Por último, en los diabéticos de más tiempo de evolución (superior a diez años), no se modifica en el 88% y disminuye en el 11% de los pacientes.

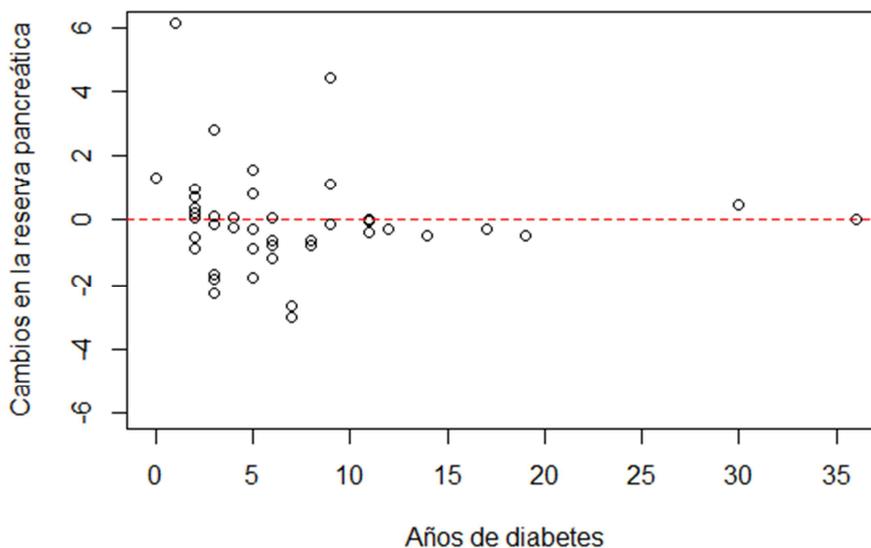


Figura 35: Representación gráfica de las modificaciones en la reserva funcional pancreática y tiempo de evolución de la diabetes

4.3.6 Relación con el tiempo quirúrgico y el tiempo anestésico

No se ha evidenciado relación entre la duración de la cirugía y modificación de la reserva funcional pancreática, tras estudiar dichos datos con el análisis de correlación de Pearson (r de 0,08) con una p de 0,60.

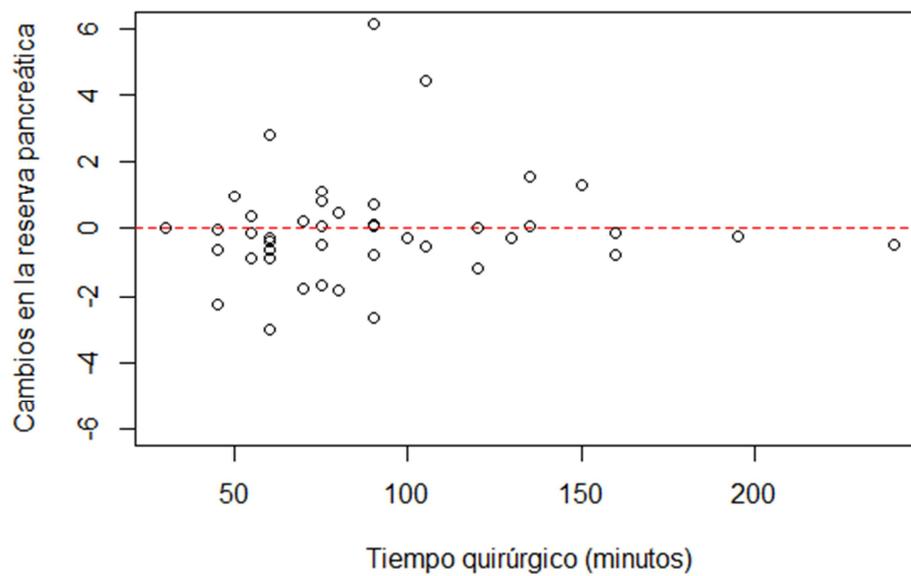


Figura 36: Representación gráfica de los cambios en la reserva pancreática en relación al tiempo quirúrgico

Asimismo, tampoco hemos encontrado una relación estadísticamente significativa entre el tiempo de duración de la anestesia y modificaciones en la reserva funcional pancreática: análisis de correlación de Pearson de 0,17 con una p de 0,26.

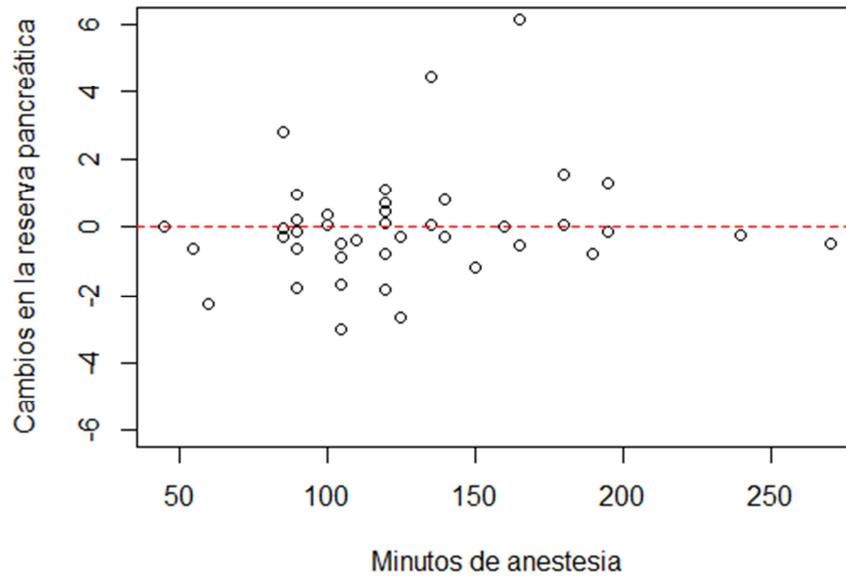


Figura 37: Representación gráfica de los cambios en la reserva pancreática en relación al tiempo de anestesia

4.3.7 Relación con el tipo de anestesia

Estudiando nuestra muestra en función del tipo de anestesia general, encontramos que en el 64,2% de los pacientes se realiza anestesia general total intravenosa y en el 35,7%, anestesia general balanceada.

En el grupo de anestesia total intravenosa, la media del incremento de péptido C en el periodo preoperatorio es de 2,45 ng/ml, con una desviación típica de 1,27 y con una mediana de 2,3 ng/ml.

En el grupo de pacientes con anestesia general balanceada, la media del incremento de péptido C preoperatorio es de 2,62 ng/ml, con una desviación típica de 2,9 y una mediana de 1,8 ng/ml.

Estudiando los datos anteriores con el test de Wilcoxon no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, con una p de 0,42.

Con respecto a la valoración postoperatoria, el grupo de anestesia total intravenosa presenta un incremento de péptido C medio de 2,04 ng/ml, con una desviación típica de 1,28 y una mediana de 1,7 ng/ml y el grupo de anestesia general balanceada, una media de 3,44 ng/ml, con una desviación típica de 3,25 y una mediana de 2,4 ng/ml. Estos resultados no presentan diferencias estadísticamente significativas con una p de 0,42.

Al valorar la modificación en la reserva funcional pancreática preoperatoria y postoperatoria en ambos grupos, observamos que el grupo de anestesia total intravenosa presenta una media de -0,41 ng/ml, con una desviación típica de 1,1 y una mediana de -0,3 ng/ml y que el grupo de anestesia general balanceada presenta una media de 0,82 ng/ml, con una desviación estándar de 2,08 y una mediana de 0. Al analizar dichos datos con el test de Wilcoxon, los resultados están cerca de la significación con una p de 0,108.

4.3.8 Relación con insulinización domiciliaria

En cuanto a los pacientes insulinizados previamente, el 88% mantienen la reserva pancreática sin modificaciones significativas, frente al 11% en el que disminuye, de tal forma que hallamos que los pacientes de este estudio en tratamiento domiciliario con insulina que se someten a una intervención quirúrgica, mantienen la función de la célula beta pancreática sin cambios significativos, tras estudiar los datos con el test exacto de Fisher, con una p de 0,03.

Tabla 22: Modificaciones en la reserva funcional pancreática de pacientes insulinizados

	<i>RP disminuye (N;%)</i>	<i>RP no modifica (N;%)</i>	<i>RP aumenta (N;%)</i>
Insulinizados	1;11%	8; 88%	0

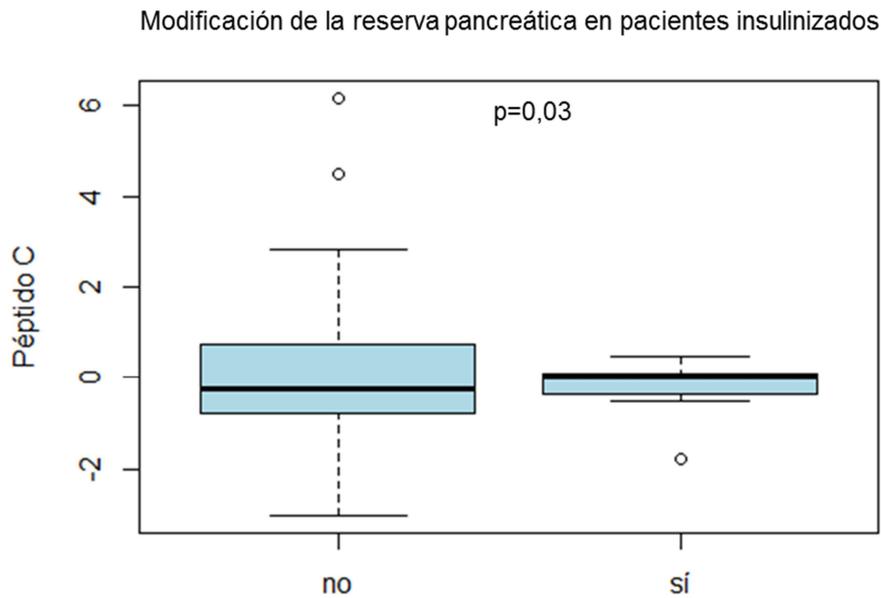


Figura 38: Representación gráfica de las modificaciones de la reserva pancreática en pacientes insulinizados

Por otro lado, realizamos una comparación de los péptidos C basales prequirúrgicos de los pacientes insulinizados vs péptidos C basales prequirúrgicos de los pacientes no insulinizados, con el objetivo de valorar la funcionalidad de la célula β en ayuno, dado que, *a priori*, los pacientes insulinizados deberían mostrar menores niveles porque su reserva está más agotada.

La media de péptido C de los pacientes no insulinizados es de 5,9 ng/ml y la mediana de 5,3 ng/ml, con un desviación típica de $\pm 3,18$ y un rango entre 0,87 y 18,4.

Los pacientes insulinizados presentan una media de péptido C de 4,16 ng/ml, una mediana de 4,2 ng/ml y una desviación típica de $\pm 2,69$, con un rango entre 0,1 y 7,4.

La mediana de péptido C basal es inferior en los pacientes insulinizados, pero la diferencia no es estadísticamente significativa entre los dos grupos con una p de 0,17, al compararlo mediante la prueba de Wilcoxon.

4.3.9 Relación con glucemia prequirúrgica y glucemia postquirúrgica

No existe relación estadísticamente significativa empleando el análisis de correlación de Pearson entre la glucosa preoperatoria ni la glucosa postoperatoria, cuando se compara con las modificaciones en la reserva funcional pancreática.

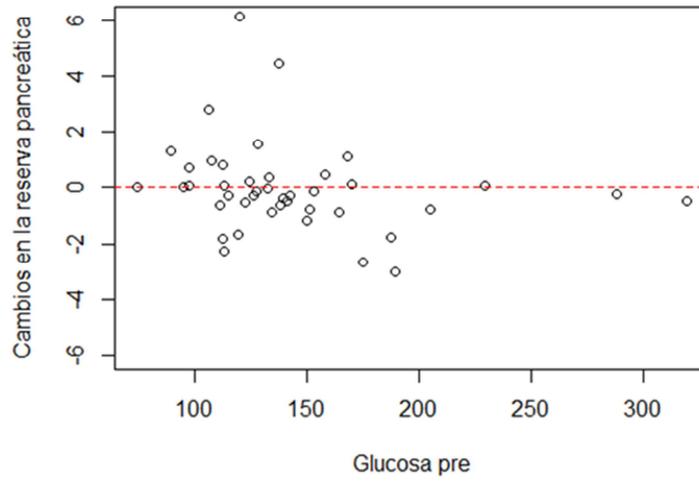


Figura 39: Relación entre la reserva pancreática y valores preoperatorios de glucemia

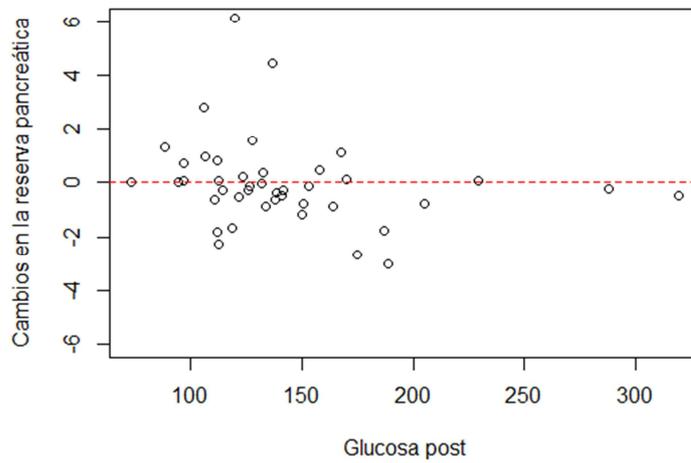


Figura 40: Relación entre la reserva pancreática y valores postoperatorios de glucemia

4.3.10 Relación con los valores de HOMA-B

No se aprecia una relación lineal estadísticamente significativa entre las modificaciones de la reserva funcional pancreática y los valores de HOMA-B preoperatorios, presentando una correlación lineal de Pearson de 0,26 con una p de 0,10.

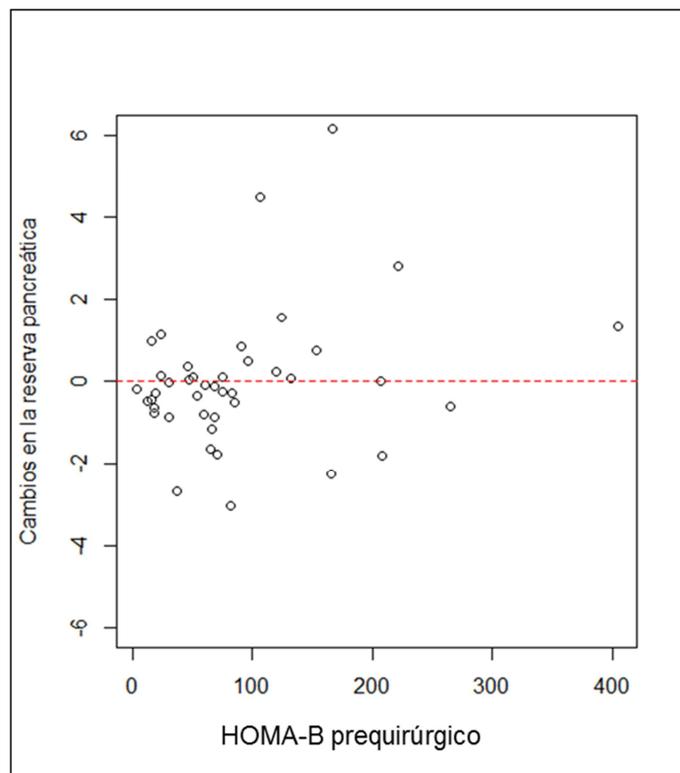


Figura 41: Modificaciones de la reserva pancreática en relación al valor de HOMA-B preoperatorio

Sin embargo, con respecto a la relación entre la reserva funcional pancreática en el postoperatorio con los valores de HOMA B, encontramos que a mayor incremento en la reserva pancreática tras la intervención quirúrgica, mayores valores de HOMA B se obtienen, con una correlación de Pearson de 0,37, con una p de 0,016.

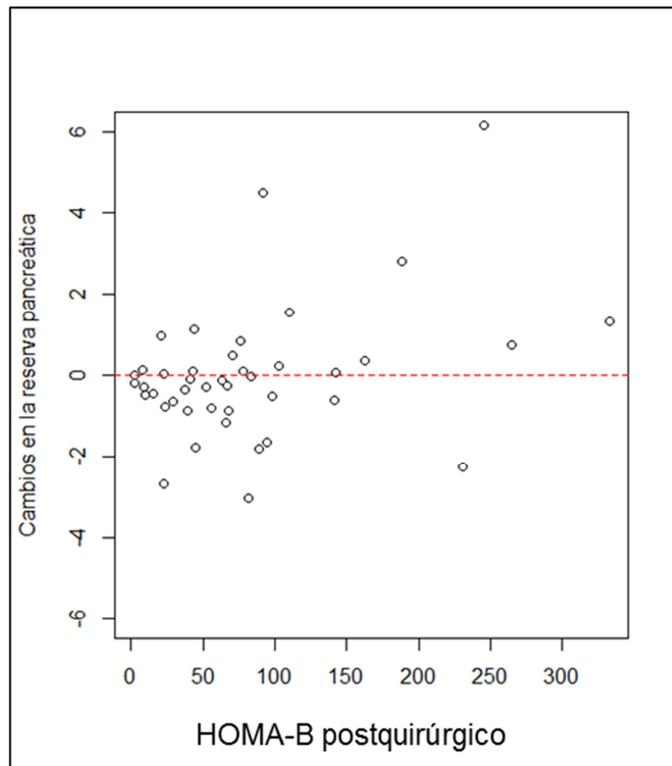


Figura 42: Modificaciones de la reserva pancreática en relación al valor de HOMA-B postoperatorio

4.3.11 Relación con valores de HOMA-IR

Al comparar las modificaciones de la reserva funcional pancreática preoperatoria con los valores de HOMA-IR previos a la intervención, no apreciamos ninguna relación con el análisis de correlación de Pearson ($r = -0,02$), con una p de 0,86.

Asimismo, con respecto al postoperatorio, tampoco apreciamos una correlación entre las modificaciones del péptido C y los valores de HOMA-IR: correlación lineal de Pearson de 0,16 ($p = 0,30$).

4.4 Análisis de dos subgrupos de pacientes: pacientes en tratamiento con iDPP4 vs pacientes en tratamiento con fármacos secretagogos

Finalmente, analizamos dos subgrupos de pacientes con tratamientos basales diferentes: uno en tratamiento con iDPP4 constituido por 5 pacientes y otro, en tratamiento con secretagogos y compuesto por 6 pacientes.

En el grupo en tratamiento con iDPP4, la media de péptido C basal preoperatorio es de 4,84 ng/ml, con una desviación típica de 5,06 y una mediana de 2,6 ng/ml.

En el grupo de pacientes tratados con secretagogos, el péptido C basal preoperatorio es de 3,99 ng/ml, con una desviación típica de 2,85 y una mediana de 2,6 ng/ml.

Sin embargo, aunque los valores preoperatorios de péptido C basales son menores en el grupo de pacientes en tratamiento con fármacos secretagogos, la diferencia no es estadísticamente significativa, con un p de 0,66 al analizar los datos con el test de Wilcoxon.

Con respecto a los valores postoperatorios, los pacientes en tratamiento con iDPP4 presentan una media de incremento de péptido C de 2,8 ng/ml, con una desviación típica de 0,79 y una mediana de 2,5 ng/ml.

El subgrupo de pacientes en tratamiento domiciliario previo con fármacos secretagogos, muestra una media de incremento de péptido C de 4,74 ng/ml, con una desviación típica de 3,79 y una mediana de 2,7 ng/ml.

Como puede apreciarse, el subgrupo de pacientes en tratamiento con secretagogos presenta mayores incremento de péptido C postoperatorio, aunque la diferencia no es estadísticamente significativa al estudiarlo con el test de Wilcoxon, con un p de 0,66.

Si valoramos la modificación de la reserva pancreática antes y después de la cirugía, observamos que el grupo de pacientes en tratamiento con secretagogos presenta una diferencia media de péptido C de 0,75 ng/ml, con una desviación típica de 2,02 y una mediana de 0,2 ng/ml y que el grupo en tratamiento con iDPP4, muestra una diferencia media de péptido C de -2,04 ng/ml, con una desviación típica de 4,42 y una mediana de -0,2 ng/ml. Aunque podemos apreciar una mayor preservación de la reserva funcional pancreática en pacientes en tratamiento previo con fármacos secretagogos con respecto a aquellos con inhibidores, la diferencia no es estadísticamente significativa con el test de Wilcoxon, con una p de 0,33.

Para finalizar, hemos recogido otras variables que por su irrelevancia clínica y estadística no hemos especificado en el texto, como creatinina y hemoglobina preoperatoria, perfil lipídico preoperatorio (colesterol total, colesterol *LDL* o lipoproteína de baja densidad, colesterol *HDL* o lipoproteína de alta densidad y triglicéridos) y la fluidoterapia administrada en el intraoperatorio.

La incidencia de microangiopatía (retinopatía o nefropatía) ha sido baja, por lo que no se ha reflejado el análisis estadístico de estas variables. Asimismo, en cuanto a la presencia de macroangiopatía y su asociación con la reserva funcional pancreática no hemos hallado ninguna relación significativa en los pacientes de esta muestra.

Tampoco se evidencia una relación entre el IMC de los pacientes y la reserva funcional pancreática (correlación de Pearson de 0,04 con $p=0,8$).

5. Discusión

5.1 Justificación del estudio: ¿por qué valoramos la reserva pancreática en pacientes diabéticos quirúrgicos?

Los pacientes sometidos a una intervención quirúrgica sufren un estrés que tiene diversos orígenes: psicológico, por la ansiedad derivada de la intervención; local, por la respuesta inflamatoria generada por la propia herida, que puede tener repercusión a nivel sistémico; metabólico, por los procesos anabólicos implicados en la cicatrización y derivado de la liberación de diversas hormonas, etc.

Es conocido que la evolución postoperatoria según el control de las complicaciones quirúrgicas agudas y la respuesta al estrés influyen en la mortalidad y morbilidad de estos pacientes, así como en otros parámetros como estancia en UCI, tiempo de ventilación mecánica, etc. En este sentido, todas las medidas implementadas para mantener una adecuada regulación del medio interno (control de la temperatura corporal, monitorización de la presión de perfusión de los diferentes órganos, correcto manejo de iones, óptimo transporte de oxígeno, etc.) reducen los riesgos de evolución desfavorable del paciente operado.

En los últimos años se han investigado los efectos del correcto control metabólico sobre la evolución de este grupo de pacientes. Así, Van den Berghe (169) sugiere que el control intensivo de la glucemia en niveles cercanos a la normalidad (glucemia 80-110 mg/dl) con insulina intravenosa en pacientes críticos postoperados reduce notablemente la mortalidad global (8% vs 4,6%) respecto a un control más laxo (glucemia 180-200 mg/dl). También observa una clara mejoría de otros objetivos, como incidencia de infección, insuficiencia renal, necesidad de transfusiones o días de ventilación mecánica. El mismo estudio realizado en pacientes de UCI médica sólo encuentra mejoría en algunas variables de morbilidad, con una mortalidad similar entre el grupo de control estricto vs grupo estándar (170).

Estudios posteriores no han hallado resultados tan optimistas y se han propuesto objetivos de glucemia plasmática algo superiores. En el estudio

NICE-Sugar (202) no hay diferencias en mortalidad (27,5% vs 24,9%) ni en el resto de parámetros estudiados. No obstante, sí que se aprecia una tasa mucho mayor de hipoglucemias en el grupo de control intensivo (6,8% vs 0,5%).

En los trabajos de Del Carmen (203) y Arabi (173) se observan resultados similares en UCIs médico-quirúrgicas, sin beneficios claros en el grupo de control intensivo de la glucemia.

Dado que tras realizar una exhaustiva búsqueda bibliográfica no encontramos trabajos que valoraran la repercusión que puede tener sobre la función endocrina pancreática una intervención quirúrgica, ni todas las acciones derivadas del entorno perioperatorio, decidimos estudiar qué ocurre con la reserva pancreática de células β de pacientes con DM2 sometidos a un proceso quirúrgico.

Sabemos que la hiperglucemia perioperatoria es un fenómeno frecuente y conocido que aparece en un importante número de pacientes hospitalizados, incluso sin antecedentes personales de DM. De hecho, la ADA describe 3 tipos de hiperglucemia en pacientes ingresados: sujetos con DM conocida previamente, pacientes con DM durante el ingreso que persiste tras el alta hospitalaria e hiperglucemia de estrés. A la primera y última categoría pertenecen los pacientes incluidos en este trabajo, aunque en muchas ocasiones coexisten varias condiciones simultáneamente.

La ADA y la AACE (*American Association of Clinical Endocrinologists*) publican conjuntamente en 2009 un consenso sobre el tratamiento de la hiperglucemia en los pacientes ingresados (204). En este documento se estima que el 22% del tiempo total de las estancias hospitalarias se debe a pacientes diabéticos y que el coste derivado del mismo es la mitad de los 174 mil millones de dólares gastados en Estados Unidos en el tratamiento de la DM.

La hiperglucemia durante el ingreso produce indiscutiblemente peores resultados clínicos y su tratamiento mejora el pronóstico. Los datos respecto al pronóstico de los pacientes con hiperglucemia que reciben tratamiento hipoglucemiante en diferentes unidades hospitalarias se describe con detalle previamente. Estas instituciones proponen como límites de la glucemia en el

paciente hospitalizado las cifras de 140-180 mg/dl para pacientes críticos y menor de 140 mg/dl para pacientes no críticos. Asimismo, consideran que valores menores de 70 mg/dl son definitorios de hipoglucemia. El tratamiento recomendado para lograr estos objetivos es el uso de infusión intravenosa de insulina en pacientes críticos o unidades de cuidados intensivos e insulina subcutánea en pacientes no críticos con DM o hiperglucemia de estrés. En general no se recomienda el empleo de fármacos hipoglucemiantes orales, salvo en pacientes estables con ingestas regulares y previsibles. Aparte del beneficio clínico, esta publicación resalta la favorable relación coste-efectividad del buen control glucémico intrahospitalario.

Por último, Sheehy *et al.* (205) también estudian la importancia de este fenómeno en 2009. Para estos autores, la prevalencia y la historia natural de la hiperglucemia de estrés son desconocidas y es virtualmente imposible diagnosticarla antes de que se manifieste desde un punto de vista clínico. Sin embargo, se considera de importancia pronóstica, ya que está asociada a una mortalidad incrementada. Los autores recomiendan aprovechar el ayuno prequirúrgico de los pacientes para determinar la glucemia plasmática y, si es mayor de 100 mg/dl, extraer una muestra para la medición de la HbA1c. Esto permitiría la identificación precoz de sujetos en estados de prediabetes que serían susceptibles de recibir un tratamiento hipoglucemiante optimizado.

Por lo tanto, vemos que son múltiples los trabajos publicados con respecto al control de la hiperglucemia en este tipo de enfermos y que aun así, se debe llevar a cabo una investigación intensiva para determinar el grado de control glucémico que mayor beneficio proporciona a nivel de morbimortalidad perioperatoria. Asimismo, también es importante estudiar el posible efecto que sobre la función endocrina pancreática pudieran tener las diferentes acciones realizadas sobre un paciente quirúrgico en el medio hospitalario.

5.2 ¿Por qué seleccionamos pacientes diabéticos programados y algunos tipos de cirugía concreta?

El objetivo primario de este estudio es averiguar si la reserva pancreática de los pacientes con DM2 sometidos a cirugía no urgente se altera tras el procedimiento quirúrgico. Excluimos a pacientes operados de urgencias por las probables interferencias que causarían el estrés prequirúrgico agudo, la ausencia de control en los tratamientos administrados en urgencias antes de la intervención, la dificultad de suspender el tratamiento hipoglucemiante previo a la extracción de la analítica y la imposibilidad de identificar y entrevistar a los pacientes antes del ingreso hospitalario.

En los Servicios de Urgencias se intenta realizar un diagnóstico lo más precoz posible de la patología del paciente, estratificar la prioridad de la atención e iniciar el tratamiento a la mayor brevedad. Por lo tanto, es lógico pensar que reclutar pacientes procedentes de este servicio hospitalario implicaría incluir sujetos que habrían recibido fármacos que pueden afectar el metabolismo glicídico, como corticoides o catecolaminas, aportando unos datos diferentes al estado basal de dichos sujetos y conduciendo a conclusiones erróneas. En algunos casos es preciso incluso tratar la hiperglucemia aguda, requiriendo insulino terapia subcutánea o intravenosa, que si es administrada de forma puntual podría no estar bien recogida en la historia clínica. Además, es habitual suspender la medicación domiciliaria del paciente durante las primeras horas de estancia en el servicio, lo que en general suele incluir los fármacos hipoglucemiantes, con la consiguiente interferencia añadida en la obtención de resultados analíticos de la forma en que se obtuvieron en este trabajo. Por estos motivos decidimos hacer la investigación sobre una muestra de pacientes sometidos a cirugías programadas y no procedentes del Servicio de Urgencias.

Por otra parte, comentamos anteriormente el mecanismo de acción de los diferentes fármacos hipoglucemiantes orales y parenterales. Según el paciente reciba uno u otro de estos tratamientos, se pueden alterar las cifras de péptido C plasmático. Así, los fármacos secretagogos (sulfonilureas y glinidas), con efecto estimulador de la secreción de insulina, producen un aumento simultáneo de la

concentración de péptido C y un resultado falsamente elevado; los GLP1a y, en menor medida los iDPP4, producen a nivel pancreático un aumento de la secreción de insulina y disminución de la de glucagón, alterando también la determinación; la metformina y las glitazonas varían la neoglucogénesis hepática y la sensibilidad insulínica periférica, respectivamente, modificando la respuesta pancreática global de forma indirecta y, por tanto, la consecuente medición de péptido C. Ningún paciente del estudio estaba en tratamiento con gliflozinas, por lo que cualquier posible alteración analítica queda excluida.

Por lo expuesto anteriormente, los pacientes incluidos en el trabajo han tenido periodos de lavado adecuados a la vida media de cada grupo farmacológico para evitar las mencionadas interferencias analíticas a la hora de extraer las muestras. Además, se espacian suficientemente las últimas dosis de insulina de los pacientes tratados con las mismas para evitar alteraciones indirectas de la funcionalidad pancreática en cuanto a cifras de péptido C y, sobre todo, para evitar la previsible elevación de los niveles de insulina detectables en circulación periférica.

Por otro lado, no incluimos otro tipo de cirugías que pudieran modificar la secreción insulínica por la localización anatómica afectada (cirugía abdominal intestinal que podría alterar la secreción normal de incretinas) o que precisaran del empleo de fármacos postoperatorios con conocido efecto sobre la homeostasis de la glucosa, principalmente corticoides en el caso de pacientes de neurocirugía.

Es de sobra conocido el efecto que ejerce sobre la secreción de incretinas la cirugía abdominal que incluye modificaciones del intestino, como se ha estudiado extensivamente en los pacientes sometidos a cirugía bariátrica.

En una revisión publicada en nuestro país en 2013 (206) se valoran los cambios en la secreción de diferentes incretinas tras cirugía bariátrica. Tras el bypass gástrico en Y de Roux los niveles de GLP1 en ayunas no se modifican significativamente, pero se elevan marcadamente a los 15-30 minutos tras la ingesta en comparación al periodo prequirúrgico. Cuando la técnica empleada es la derivación biliopancreática, los niveles de GLP1 aumentan tanto en el ayuno como en el periodo postprandial. En la gastrectomía tubular los niveles de GLP1

en ayunas no varían después de la cirugía, pero se observa una elevación a los 30 minutos tras la ingesta desde la primera semana postoperatoria.

Los posibles cambios en la secreción de GIP no son consistentes en todos los estudios de pacientes sometidos a bypass gástrico, por lo que no puede afirmarse con certeza que esta técnica modifique fehacientemente sus niveles. Sin embargo, tras una derivación biliopancreática, los niveles de GIP en ayunas descienden rápidamente y ya en la primera semana del postoperatorio se observa un descenso de sus niveles postprandiales de forma independiente a la pérdida de peso.

En la cirugía bariátrica también se afecta la secreción de otras hormonas, como la grelina y el neuropéptido Y (NPY). Los niveles de grelina en ayunas han sido descritos como sin cambios o con mínima disminución tras el bypass gástrico en Y de Roux, pero con tendencia a la elevación cuando pasan algunas semanas. En el periodo postprandial los datos no son concluyentes y los pacientes analizados y la forma de obtener y procesar las muestras ha sido muy variable. Similarmente, los datos sobre los niveles de grelina tras la derivación biliopancreática tampoco son definitivos. Con el uso de la gastrectomía tubular se describe un descenso de la grelina en ayunas hasta 5 años tras la cirugía. Por otra parte, apenas existen datos sobre los niveles postprandiales.

Respecto al NPY, tras un bypass gástrico su concentración en ayunas esencialmente no se modifica, mientras que tiende a incrementarse en el periodo postprandial rápidamente tras la cirugía. Aunque en la derivación biliopancreática no existe tanta información, parece que tanto los niveles basales como tras la ingesta de NPY se elevan. Respecto a la gastrectomía tubular, los datos no son concluyentes.

Los autores de esta revisión valoran como posibles mecanismos productores de esta disparidad en los niveles de incretinas circulantes la diferente localización anatómica de la intervención, los cambios en la velocidad del vaciamiento gástrico derivados de cada técnica, la variable hipertrofia intestinal con irregular sobreexpresión de la DPP4 y la desigual secreción y recirculación de las sales biliares.

Ha sido por todas estas posibles variaciones en la secreción hormonal intestinal anteriormente comentadas, por lo que en este estudio decidimos descartar pacientes sobre los que se realizara una intervención quirúrgica a nivel intestinal o gástrico. Si bien en la cirugía bariátrica la respuesta podría ser predecible, el metabolismo glicídico del sujeto sería completamente distinto al del periodo preoperatorio y los datos del postoperatorio no serían comparables. Con respecto a otro tipo de cirugías intestinales (cirugía oncológica, resecciones por isquemia, etc.), adelantar el resultado funcional en cuanto a secreción hormonal sería virtualmente imposible y heterogéneo, de manera que optamos por no incluir a estos pacientes.

El tipo de paciente incluido es representativo de la población intervenida en nuestra área de salud, puesto que se ha tratado de reclutar a la totalidad de los sujetos que cumplen los criterios de inclusión/exclusión del estudio. Ello evita la necesidad de calcular una n específica, puesto que no se descarta a ningún paciente que cumpliera dichos criterios.

No obstante, hemos encontrado como obstáculo una población final inferior en número a la estimada en un trabajo anterior (datos no publicados) realizado preliminarmente en el H.U.G.C. Dr. Negrín, en el que se calculaba la muestra final en 95-115 pacientes. El motivo principal para ello ha sido la disminución de la actividad quirúrgica global, que afectó al reclutamiento de forma negativa desde un punto de vista cuantitativo pero no cualitativo, ya que la dinámica de identificación e inclusión de pacientes permaneció inalterada y ha sido homogénea hasta la conclusión del trabajo.

5.3 ¿Se afecta la reserva pancreática de los pacientes con DM2 sometidos a cirugía programada no digestiva?

Nuestros pacientes, en general, pertenecen a una franja de edad media-alta (60-65 años), padecen DM de varios años de evolución y presentan sobrepeso. Podríamos afirmar que se trata de un tipo de paciente superponible al que de forma habitual atendemos en las consultas de los Servicios de Atención Primaria. Normalmente, en los centros hospitalarios valoramos pacientes de más edad, con DM de muy larga evolución, en tratamiento con varios fármacos antidiabéticos orales y/o pautas de insulina complejas y múltiples complicaciones metadiabéticas. Este subgrupo suele asociar otras comorbilidades y requerir intervenciones más difíciles tanto desde el punto de vista anestésico como quirúrgico, y en no pocas ocasiones precisan atención médica urgente.

Es destacable que el control de la DM es en general bueno (HbA1c media de 7%), dato que podemos relacionar con lo comentado en el párrafo anterior en cuanto a que el tipo de paciente es parecido al de la atención primaria ambulatoria y suele reflejar estadios de la DM más precoces y con una función de la célula β pancreática no tan deteriorada. Los pacientes peor controlados o con pautas de tratamiento complejas parten de una reserva pancreática inferior y pueden tener modificaciones en la reserva pancreática diferentes a los hallados en el presente trabajo y deben considerarse como objetivo de estudio en el futuro.

Como se deduce de los datos expuestos en el apartado de resultados, la reserva pancreática de los pacientes incluidos en el estudio no se modifica tras la realización de cirugía no urgente, al valorarse aproximadamente al mes del alta hospitalaria. Tanto la estimación directa de la reserva pancreática mediante la determinación del péptido C basal y tras glucagón antes y después de la cirugía (Δ péptidoC_{pre} y Δ péptidoC_{post}) como de forma indirecta con parámetros calculados (HOMA-B) no presentan cambios de significación estadística. Puede ser que el nivel de estrés físico y psicológico al que se ven sometidos los pacientes con DM que se intervienen de este tipo de cirugías no sea suficiente

para alterar de forma destacable el metabolismo glicídico previo: quizá la agresión física quirúrgica con su estado inflamatorio subsiguiente y los cambios en la secreción hormonal y de mediadores de la inmunidad no sea lo suficientemente importante como para traducirse en hiperglucemia. Otra opción sería que se produjera una hiperglucemia de corta duración tras la cirugía que no fuera trascendente tras un mes de evolución o que ésta fuera de escasa intensidad. En este trabajo no se analizan las dosis de insulina que precisan los pacientes en el postoperatorio inmediato, de forma que cualquier diferencia en las necesidades de tratamiento hipoglucemiante a los pocos días de la intervención ha sido virtualmente no detectada.

De lo anterior podemos concluir, no obstante, que las cirugías programadas estudiadas en este trabajo no afectan a la reserva pancreática de los pacientes con DM2 bien controlada y de corta evolución. Por lo tanto, con estos datos puede considerarse no perjudicial a corto plazo la intervención quirúrgica programada de los pacientes con DM2 desde el punto de vista metabólico.

Sin embargo, existe una serie de consideraciones que hacen que dicho argumento no pueda afirmarse de forma categórica y generalizada. Debemos recalcar que el estudio postoperatorio se lleva a cabo un mes tras la intervención, por lo que queda por resolver si a medio o largo plazo no se hallan cambios en la secreción insulínica. Tomando como ejemplo lo que ocurre en la cirugía bariátrica respecto a la secreción de diferentes hormonas incretínicas, podría ocurrir un cambio diferido en el metabolismo de la glucosa que no se ha observado en este trabajo por su diseño. Sería interesante obtener datos sobre los parámetros de control glucémico varios meses después de la cirugía y determinar si hay diferencias en la HbA1c tras 6-12 meses. También merecería la pena considerar la aparición de complicaciones micro y macrovasculares de la DM a partir de 1 año de la cirugía, ya que, en caso de producirse, requerirían mayor tiempo de evolución. El seguimiento a largo plazo de los pacientes con DM en cuanto a tasas de complicaciones ya se demostró necesario en los estudios UKPDS y DCCT-EDIC, como se ha explicado con anterioridad.

Por otra parte, podríamos detectar cambios precoces de la reserva pancreática en pacientes sometidos a otras cirugías no urgentes no estudiadas en nuestro trabajo. Los investigadores consideran a la hora de diseñar este estudio que las cirugías más susceptibles de producir cambios metabólicos quedan recogidas en el trabajo de investigación, pero quizá ampliar la obtención de datos a pacientes sometidos a otras técnicas aportaría nueva evidencia.

Como el control glucémico general de los pacientes es bueno, queda por dilucidar si sujetos con DM2 mal controlada, y por lo tanto con peor reserva pancreática, tendrían resultados similares, puesto que una reserva pancreática inicial aceptable podría corresponder a sujetos que tolerarán mejor cualquier inferencia sobre la homeostasis de la glucosa. Las personas con menor funcionalidad basal de células β podrían acusar de forma más marcada cualquier estrés al que éstas fueran sometidas y producir resultados diferentes.

Las conclusiones generales sobre la no alteración de la reserva pancreática tras la cirugía pueden también aplicarse en el subgrupo de pacientes en tratamiento con insulina, que *a priori* podría considerarse como diferente al resto por la necesidad de insulinización cuando han tenido un fracaso parcial o total al tratamiento con fármacos antidiabéticos orales. No obstante, los resultados no difieren con respecto al resto de la muestra del estudio. La teórica deficiencia de células β pancreáticas de estos pacientes no se objetiva en el periodo preoperatorio (similares valores de péptido C entre pacientes insulinizados y no insulinizados, como se ha comentado), por lo que cuantitativamente la reserva pancreática de estos sujetos se ve afectada de forma parecida al del resto de la muestra. Con estos resultados, por lo tanto, no podemos concluir que los pacientes con DM y en tratamiento con insulina presenten peores resultados perioperatorios y que, en consecuencia, sean más propensos a sufrir un empeoramiento de su control metabólico que la población con DM en general.

Los resultados obtenidos en nuestro trabajo son superponibles y coherentes con los conocimientos previos sobre la DM:

- Los pacientes con mejor función β pancreática basal tienen una mejor respuesta a la estimulación con glucagón, de tal forma que a mayor

péptido C basal mayor incremento de péptido C. Si la cantidad y funcionalidad celular pancreática de un sujeto es superior a la de otro individuo de características clínicas similares, la capacidad de respuesta a una estimulación producida en un test dinámico, como es el caso del test de glucagón, es manifiestamente superior.

- La resistencia insulínica de los pacientes no se modifica en este trabajo. De acuerdo a los valores de HOMA-IR calculados, la resistencia a la acción de la insulina no es un factor determinante tras un mes de la intervención quirúrgica, puesto que no hay diferencias significativas antes y después de la misma. Como se ha mencionado previamente, no se analiza en detalle el control glucémico en el postoperatorio inmediato, por lo que las diferentes necesidades de insulina, que podrían reflejar tanto cambios puntuales en la secreción de insulina, como también en la neoglucogénesis hepática y la resistencia periférica a la acción de la insulina, no se han tenido en cuenta.

5.4 ¿Es el test de glucagón un test de estímulo eficaz para valorar la reserva pancreática?

5.4.1 Justificación para el empleo del test de glucagón

Podemos considerar que la determinación de péptido C es un método fiable para cuantificar la reserva funcional de células β pancreáticas, a tenor de los diferentes artículos que hemos encontrado publicados en la literatura con respecto a este tema. En la introducción de este trabajo se describen múltiples investigaciones en las que se emplea este test de estimulación para valorar la función pancreática. Además, existen otras publicaciones más recientes que acreditan esta medición, cuyas principales conclusiones se explican a continuación. Debemos tener en cuenta que inicialmente estos test de medida de reserva pancreática se han empleado en pacientes con DM1 y que posteriormente, gracias al conocimiento científico logrado en los últimos años, se ha podido extender su empleo a los pacientes con DM2.

Jones *et al.* (95) revisan en 2013 los trabajos publicados en los que se emplea la medición de péptido C. A juicio de estos autores, es más adecuada la determinación de péptido C que la insulinemia para valorar la reserva pancreática por su mejor biocinética y la posibilidad de excluir interferencias por administración de insulina exógena. En su experiencia, en la práctica clínica se suele emplear esta determinación al valorar la funcionalidad de las células β pancreáticas. Consideran que es un buen indicador de la secreción insulínica en el momento actual y que junto con el uso de autoanticuerpos, estaría indicado su empleo tanto para el diagnóstico como para la valoración del pronóstico de esta enfermedad. Como dato a tener en cuenta, recomiendan descartar insuficiencia renal previa para evitar valores falsamente elevados, ya que en este subgrupo de pacientes la determinación puede estar alterada.

Por otro lado, es destacable la mención de los autores a la heterogeneidad en las diferentes unidades de medida en la que se expresa el péptido C en los distintos estudios (nmol/l, ng/ml, etc.), dado que esa misma variabilidad ha sido una dificultad al realizar el presente trabajo de investigación.

Sugieren que el péptido C aporta más información cuando se mide tras estímulo que en condiciones basales y que existe abundante evidencia a favor de la administración de glucagón para realizar este test dinámico.

Las situaciones clínicas en las que los investigadores recomiendan la realización de un test de estimulación de péptido C con glucagón son:

- Distinción entre DM1 y DM2.
- Identificación de pacientes con DM tipo MODY.
- Detección de déficit absoluto de insulina.
- Valoración de modificaciones en el tratamiento de pacientes con fármacos hipoglucemiantes y/o insulina.
- Identificación de pacientes con DM propensos a cetosis.
- Valoración de la respuesta de la DM a la cirugía bariátrica.

En otro trabajo, Fukui *et al.* (93) valoran el empeoramiento del control glucémico en pacientes japoneses según los valores del péptido C basal, péptido C a los 6 minutos de la inyección intravenosa de glucagón y la diferencia entre ambos valores (Δ PCR) a lo largo de 10,4 años de seguimiento. Reclutan 33 pacientes con una edad media de 69,7 años, el 42% son varones, con una HbA1c de 10,1%, duración media de la DM de 18,9 años e IMC de 24 kg/m². Tanto el péptido C basal, como tras estímulo de glucagón y el Δ PCR se reducen significativamente durante el seguimiento. De los tres parámetros, encuentran que el Δ PCR es el que presenta mayores modificaciones con respecto al tiempo de evolución. Asimismo, y tal y como sucede en nuestro trabajo, tampoco encuentran diferencias en estas variables cuando se comparan pacientes tratados con insulina vs pacientes no insulinizados.

Como ya han valorado Jones *et al.* en un trabajo mencionado anteriormente, una de las indicaciones de la medición de péptido C tras estímulo con glucagón es valorar la eficacia de diferentes tratamientos hipoglucemiantes no sólo sobre las cifras de glucemia plasmática, sino también sobre la funcionalidad β pancreática. A este respecto, Takabe *et al.* (207) publican un

trabajo en 2012 realizado en 24 pacientes en un centro hospitalario durante un año en el que estudian la respuesta a liraglutide. Para ello, cuando la glucemia de estos pacientes se estabiliza (glucemia en ayunas menor de 130 mg/dl y postprandial menor de 180 mg/dl), inician tratamiento con liraglutide 0,3 mg/día hasta un máximo de 0,9 mg/día durante un seguimiento promedio de 15,5 días. A los pacientes se les realiza un test de tolerancia oral y una medición de péptido C a los 6 minutos tras glucagón (CPR_{6min}) en dos ocasiones durante el estudio: 1-2 días antes del inicio y a los 4-8 días de la inclusión. Uno de los parámetros estudiados es el “índice insulinogénico”, calculado como los cambios en la insulina plasmática dividida por los cambios en la glucemia plasmática. El liraglutide mejora tanto los niveles de glucemia como los cambios en el índice insulinogénico y el parámetro que mejor coeficiente de correlación presenta son los niveles de CPR_{6min} ($r=0,92$). Los autores concluyen que el liraglutide produce una mejora en la tolerancia a la glucosa asociada a un incremento en la secreción precoz de insulina y que los niveles de CPR_{6min} medidos antes de iniciar el tratamiento se relacionan estrechamente con el aumento de la secreción de insulina. Además, cuando se estudia el CPR_{6min} dividiendo la muestra en terciles, la mayor mejoría en el control glucémico y en la secreción de insulina se produce en los individuos con el CPR_{6min} más alto.

Otro trabajo importante desarrollado por Saisho *et al.* publicado en el 2011 utiliza el cociente “péptido C postprandial/ glucosa plasmática” como predictor de tratamiento con insulina en el futuro en pacientes con DM2 (22). Para ello, realizan un estudio prospectivo con 579 pacientes entre los años 2000 a 2007 y miden péptido C plasmático en ayunas, péptido C postprandial y niveles de péptido C urinario tras el ingreso hospitalario. La glucosa plasmática y los niveles séricos de péptido C se miden después de una noche de ayuno y dos horas después de desayunar, normalmente unos pocos días después del ingreso y estando en tratamiento con terapia insulínica en esquema basal-bolo. La glucosa plasmática se mide por el método de la glucosa oxidasa y el péptido C por EIA. El coeficiente de variación intraensayo y la precisión entre días fue de 2,39% y 2,97% respectivamente.

En la última visita de seguimiento de este estudio, 364 pacientes (62,9%) están en tratamiento con insulina. Asimismo, encuentran que los niveles de

péptido C sérico y urinario están asociados de manera significativa con el tratamiento con insulina. Entre los diferentes valores de péptido C, el índice de péptido C postprandial (calculado mediante la siguiente fórmula: “péptido C postprandial (ng/ml) / glucosa plasmática postprandial (mg/dl) x 100”), muestra el mayor área bajo la curva, mientras que tanto el péptido C urinario como el índice urinario de péptido C presentan modestas correlaciones con los valores plasmáticos y un menor área bajo la curva. Estos autores concluyen que la disfunción de la célula β pancreática está significativamente correlacionada con la terapia insulínica futura en pacientes con DM2 y que de todas las mediciones realizadas, el índice postprandial es el mejor marcador predictivo de futura terapia insulínica. Asimismo, en esta investigación, los pacientes que necesitan insulina muestran valores más bajos de péptido C.

Uno de los trabajos publicados con mayor número de pacientes hasta el momento es el desarrollado por Wan Sub Shim *et al.* en Corea en 2006 (208). El objetivo del trabajo fue evaluar la relación entre la secreción de insulina, tanto en ayunas como a las dos horas tras ingesta, con la duración de la diabetes en pacientes DM2. Para ello, valoran el péptido C en ayunas y postprandial y la capacidad de respuesta de la célula β en ayunas (M_0) y postprandial (M_1), en 1466 pacientes DM2 (810 varones y 656 mujeres) durante tres años, de 2002 a 2005.

El M_0 se calcula mediante la fórmula: $[100 \times \text{péptido C en ayunas } (\mu\text{g/L}) / \text{concentración de glucosa en ayunas (mg/dl)}]$ y el M_1 se calcula mediante la fórmula: $[100 \times (\text{péptido C postprandial} - \text{péptido C en ayunas } (\mu\text{g/L})) / (\text{glucemia postprandial} - \text{glucemia en ayunas (mg/dl)})]$. Se excluyen pacientes con DM1, pacientes con anticuerpos GAD positivos, en tratamiento previo con corticoterapia o que presenten valores de creatinina superiores a 1,5 mg/dl. Se obtienen muestras en ayunas y luego toman una comida mixta (con un total de kilocalorías de 823 ± 132 kcal, con el siguiente porcentaje de nutrientes: proteínas 17,7%, grasas 16,3% y carbohidratos 65,9%). Durante el estudio continúan tomando su medicación habitual y se miden los niveles plasmáticos de glucosa, insulina y péptido C a las dos horas. Acorde a la duración de la diabetes, dividen a los pacientes en tres grupos: grupo de duración inferior a 5

años, grupo de duración entre 5-10 años y grupo de duración de más de 10 años.

La edad media es de $55 \pm 11,5$ años, la duración media de diabetes de $5 \pm 5,7$ años, el IMC de $25,4 \pm 3,2$ kg/m² y los valores de péptido C en ayunas, postprandial y el incremento de péptido C de 1,54 µg/l, 3,74 µg/l y 2,11 µg/l, respectivamente.

Los investigadores de este trabajo consideran que el fallo de la célula β pancreática en la secreción adecuada de insulina con el objetivo de mantener la normoglucemia es un prerrequisito para el desarrollo de DM2. Por este motivo, es importante evaluar la función β celular pancreática, lo que puede ser un buen marcador para predecir el futuro control glucémico y el pronóstico de la enfermedad. Este trabajo muestra que el péptido C en ayunas y postprandial, el incremento de péptido C y la capacidad de respuesta de la célula β en ayunas y postprandial van disminuyendo conforme aumenta la duración de la diabetes. Sin embargo, parámetros como la glucemia en ayunas, glucemia postprandial y los valores de HbA1c van aumentando. Por lo tanto, una vez más se pone de manifiesto el carácter progresivo de esta enfermedad, al igual que se ha estudiado con anterioridad en pacientes DM1 (88). En el artículo de referencia de DM1 de Palmer *et al.* estudian pacientes diagnosticados después de los 18 años y encuentran que aquellos con una duración de la enfermedad entre 1-5 años, presentan un incremento de péptido C tras estímulo superior a 0,2 nmol/L en el 48% de los casos y mayor de 0,5 nmol/L en el 15% de los pacientes; mientras que en aquellos con una duración entre 5-15 años, el incremento de péptido C tras estímulo es superior a 0,2 nmol/L en el 8% y superior a 0,5 nmol/L tan sólo en el 2% de los pacientes.

Los resultados de este trabajo muestran que el descenso del péptido C postprandial y la capacidad de respuesta de la célula β , que representa la función de dichas células en el periodo postprandial, está más relacionada con el tiempo de duración de la diabetes que el péptido C en ayunas y la capacidad de respuesta de la célula β en ayunas. La capacidad de respuesta postprandial de la célula β se reduce en torno al 80% comparado con sujetos sanos, mientras que la capacidad de respuesta en ayunas disminuye aproximadamente un 50%

en los pacientes diabéticos de reciente diagnóstico. Valorados en su conjunto, estos resultados sugieren que la reducción de la respuesta de la célula β postprandial comparada con la respuesta en ayunas es más acusada no sólo en estadios precoces de la DM2, sino también en diabetes con mayor tiempo de evolución.

En este estudio, el valor de HbA1c de los pacientes con terciles más altos de péptido C postprandial son significativamente más bajos que los de otros grupos, lo que es consistente con los estudios realizados en DM1. Los pacientes cuyos niveles de péptido C se incrementan por encima de 0,20 pmol/ml tienen mejor control metabólico y su HbA1c y niveles de glucosa en ayunas y postprandial son inferiores aunque reciban menos insulina. Por otro lado, el grupo de pacientes con valores de péptido C entre 0,10-0,20 pmol/ml pueden haber tenido un impacto en el manejo de la diabetes, dado que requieren menos insulina exógena para conseguir el mismo control glucémico que aquellos cuyos niveles tras estimulación son de 0,05 pmol/ml o inferiores. De tal forma que, aunque la capacidad de secreción de insulina esté absolutamente disminuida en DM1, la concentración postprandial de péptido C es un factor importante en el control glucémico.

Por otro lado, también se aprecia que, aunque los niveles de HbA1c se correlacionan tanto con la respuesta de péptido C en ayunas como a nivel postprandial, está más estrechamente relacionada con esta última. De hecho, el déficit postprandial de insulina es el factor más íntimamente relacionado con la glucosa plasmática en ayunas elevada, lo que implica que la capacidad de respuesta de la célula β es el factor más importante en el control glucémico no sólo en el paciente diabético de reciente diagnóstico sino también en pacientes con diversos estadios.

5.4.2 Otros métodos de valoración de la reserva pancreática

Aparte de los estudios mencionados anteriormente, en la literatura encontramos otras técnicas para intentar valorar la reserva funcional

pancreática, algunos de los cuales intentan buscar correlación entre test analíticos, funcionales o no, y estudios de imagen o anatomopatológicos.

Son muchos los autores que consideran necesaria la medición de la función β pancreática como factor crítico en el manejo de los pacientes diabéticos. En DM1, las terapias de insulina intensiva que pueden ayudar a preservar o mejorar la secreción endógena de insulina están asociadas con un mejor control metabólico y menor riesgo de hipoglucemia y complicaciones crónicas. Por otro lado, en los pacientes con DM2, el UKPDS revela que el deterioro glucémico está asociado con pérdida progresiva de la función de la célula β pancreática. De tal forma que el conocimiento de la funcionalidad pancreática está asociado a un mejor control de ambos grupos de pacientes.

Yamada *et al.* (209) estudian otra posible forma de valorar la funcionalidad de la célula β pancreática: los autores muestran que, en pacientes con trasplante de islotes pancreático, la glucemia en ayunas y el péptido C basal en ayunas presentan una relación lineal y que la masa de células β se puede estimar a través de la fórmula de HOMA-B. Sin embargo, el HOMA B no puede usarse para valorar función β en pacientes que reciben insulina exógena, debido a la incapacidad de las pruebas de laboratorio para diferenciar la insulina endógena de la exógena. Para solucionar este problema, los autores del estudio proponen el empleo del índice SUIIT (*secretory units of islets in transplantation*), que es independiente de la cantidad de insulina exógena.

El índice SUIIT se calcula mediante la siguiente fórmula: “250 x péptido C en ayunas / (glucosa sanguínea en ayunas – 3,43)”. Estos autores desarrollan el índice SUIIT estudiando pacientes con trasplante de islotes pancreáticos. Sin embargo, han podido correlacionar los valores del índice SUIIT no sólo con los niveles de péptido C en este tipo de pacientes sino también en pacientes con DM2 ($R^2= 0,34$; $p<0,001$). El índice SUIIT de un sujeto normal es de $100 \pm 11,7$. Al comparar el índice SUIIT con los resultados tras la estimulación con glucagón en pacientes con trasplante de islotes, encuentran una clara correlación entre ambos ($R^2= 0,68$; $p<0,05$). Dado que se puede calcular de datos obtenidos de una simple analítica sanguínea y predice la funcionalidad pancreática, la fórmula podría ser útil en el manejo clínico de la diabetes.

Fujita *et al.* (210) han publicado recientemente un estudio en el que encuentran una clara correlación entre el incremento de péptido C plasmático medido con el test de glucagón y el área de célula β relativa en humanos. Estudian a 32 pacientes japoneses que se van a someter a diferentes grados de pancreatectomías (pancreatectomías distales, duodenopancreatectomías), tanto por enfermedades benignas como neoplásicas y que no han recibido previamente fármacos hipoglucemiantes ni insulina. Sesenta días antes de la cirugía se realiza una sobrecarga oral de glucosa y según el resultado se divide a los pacientes en tres grupos: grupo de tolerancia a la glucosa normal, grupo de intolerancia a la glucosa y grupo de diabetes mellitus. Emplean análisis de inmunohistoquímica para determinar el área de célula β relativa (%) que representa la proporción de área celular positiva a la insulina con respecto a la sección completa de páncreas. El péptido C se mide mediante inmunorreactividad a través de un inmunoensayo enzimático quimioluminiscente, como el empleado en nuestro estudio. En el análisis de regresión lineal, existen diferentes parámetros que muestran una correlación significativa y positiva con el área de célula β relativa: el incremento de péptido C tras estímulo con glucagón ($r=0,64$; $p=0,002$), el HOMA-B ($r=0,50$; $p=0,003$) y el índice de péptido C, expresado mediante la fórmula “péptido C en ayunas (nmol/L)/ glucosa plasmática en ayunas (mmol/L) - 3,5” ($r=0,36$; $p=0,042$). De todos los índices anteriores, el incremento de péptido C tras estímulo con glucagón es el más importante como predictor del área celular β pancreática, de tal forma que los autores de este trabajo concluyen que dicha determinación se puede emplear para estimar dicha área, incluso en pacientes con intolerancia a la glucosa o con neoplasias.

Asimismo, otro dato interesante en este trabajo es que los autores encuentran que el área de célula β relativa está correlacionada de manera inversa y significativa con el área bajo la curva del nivel de glucosa plasmática desde el minuto 0 al 120 tras una sobrecarga oral con 75 g de glucosa y tiende a disminuir con el empeoramiento en la tolerancia a la glucosa ($r= -0,36$; $p=0,045$). Estudios previos muestran una correlación significativa entre la masa de célula β y los niveles de glucosa plasmáticos, de tal forma que, para estos autores, la masa pancreática podía ser uno de los determinantes más importantes del nivel

de glucosa plasmático. Por otro lado, este estudio muestra una tendencia a una correlación inversa entre la edad y el área celular β , un hallazgo consistente con otros trabajos previos.

Otro trabajo llamativo es el desarrollado por el grupo de Rahier (211) donde se cuantifica la masa celular β pancreática mediante inmunohistoquímica en estudio necrópsico, en 57 pacientes con DM2 y 52 pacientes no diabéticos de origen europeo. Entre otros requisitos, los sujetos no debían padecer una enfermedad pancreática conocida, ni presentar signos de autólisis pancreática macro o microscópica y era necesario disponer de un historial médico completo que permitiera el diagnóstico de DM2 o descartar la misma. Para el diagnóstico de DM2 se empleaban como criterios la existencia de hiperglucemia mantenida, una HbA1c elevada, necesidad de tratamiento hipoglucemiante o complicaciones metadiabéticas; cualquiera de ellos con una duración mínima de un año. El páncreas se resecaba y liberaba de toda la grasa visible macroscópicamente y luego se fijaba en parafina mediante cortes transversales, procediéndose a su tinción. El volumen de las células β se medía en cuerpo y cola de páncreas. De acuerdo a estudios histológicos previos en páncreas completos, se utilizaba la cola del páncreas como referencia por su mayor concentración de células β .

Los pacientes con DM2 presentan en este trabajo un peso total del páncreas un 15% inferior al de los no diabéticos cuando se compara en relación al valor del índice de masa corporal (IMC). El volumen de células β es superior en todos los pacientes en la cola del páncreas respecto a la cabeza (1,46 vs 1,11, $p < 0,0001$), tanto si presentan DM2 como si no. De media, la masa de células β pancreáticas es un 35% inferior en los sujetos con DM2, aunque se observa una gran variabilidad interindividual. Además, dicha masa aumenta de forma modesta (20%) según se incrementa el IMC en ambos grupos. No hay diferencias entre los pacientes con DM2 según sean tratados con antidiabéticos orales o con insulina. Globalmente, los autores calculan que, teniendo en cuenta el tipo de tratamiento y el IMC, la masa de células β pancreáticas es un 39% inferior en sujetos con DM2. También se observa que ésta disminuye según la duración de la DM2 respecto a los sujetos sin DM2: -24% si la diabetes tiene una evolución de entre 1 a 5 años; -35% si la enfermedad tiene de 6 a 15 años de

evolución; y -54% si la diabetes es superior a los 15 años de evolución. Se mide como parámetro secundario la concentración de insulina obtenida del cuerpo del páncreas, siendo un 30% más baja en pacientes con DM2 (88 $\mu\text{g/g}$ vs 126 $\mu\text{g/g}$). Sin embargo, no hay relación entre la insulina pancreática y la edad o el IMC. Las conclusiones principales de este estudio son que la masa de células β se incrementa ligeramente con el índice de masa corporal tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos de origen europeo y que, no obstante, de media, la masa celular β pancreática es entre un 35-39% inferior en DM2 que en no diabéticos. La masa de células β no se correlaciona en este trabajo con la edad de los pacientes con DM2 al diagnóstico de la enfermedad, pero desciende conforme aumenta la duración de la diabetes.

Otros métodos para la monitorización de los cambios en la masa de células β *in vivo* que se han empleado son las técnicas de imagen. En un estudio de Meier *et al.* (212) publicado en 2009 se incluye un total de 33 pacientes con diversos diagnósticos de patología pancreática (pancreatitis crónica, adenomas pancreáticos benignos y tumores de la ampolla de Vater), que presentan varias fases de intolerancia a la glucosa. Intentan valorar la validez de los índices funcionales de secreción de insulina obtenidos mediante una sobrecarga oral de glucosa realizada previa a la cirugía de resección pancreática y los comparan con el área fraccional de célula β pancreática de humanos *in vivo*, calculada mediante análisis morfométricos de muestras de los tejidos pancreáticos.

El área de célula β se relaciona con las concentraciones de glucosa en ayunas con una relación lineal ($r = -0,53$; $p = 0,0014$) y con la glucemia a los 120 minutos con una moda inversamente proporcional ($r = -0,89$). De los índices de secreción de insulina empleados, el cociente “péptido C / glucosa a los 15 minutos después de la ingesta” es el que mejor se relaciona con el área de célula β ($r = 0,72$; $p < 0,0001$). Sin embargo, el cociente “glucosa / péptido C en ayunas” ofrece también una correlación cercana ($r = 0,63$, $p < 0,0001$). El HOMA-B no está relacionado con el área de célula β según los resultados de este estudio.

Los autores de este trabajo concluyen que el control de la glucosa está estrechamente relacionado con el área de célula β , que al disminuir progresivamente el área de célula β empeora el control glucémico, que dicho

área está relacionado de manera significativa con diferentes medidas funcionales de secreción de insulina y que el cociente “péptido C / glucosa a los 15 minutos después de la ingesta” parece mejor predictor del área de célula β que las mediciones en ayunas, tales como el HOMA.

5.5 ¿Cómo han sido nuestros resultados comparados con otros trabajos en los que se valora la reserva pancreática?

Al realizar una búsqueda en la bibliografía actual para comparar nuestros resultados, apreciamos que existe escasa documentación al respecto. No hemos encontrado ningún trabajo publicado en el que estudien la reserva pancreática del paciente quirúrgico empleando la medición de péptido C, por lo que sólo podemos confrontar nuestros resultados con trabajos en los que valoran al paciente diabético sin comorbilidad quirúrgica asociada. A pesar de no poder realizar una equiparación directa de este trabajo con otros que hayan valorado grupo similares de pacientes en el contexto quirúrgico, sí es factible una comparación de algunos de los parámetros estudiados.

5.5.1 Análisis del tipo de muestra poblacional

Uno de los parámetros que podemos estudiar y confrontar es el tipo de paciente que ha formado parte de nuestra población objeto de estudio. En el apartado de metodología se explica la procedencia de los pacientes y en el de resultados se exponen sus características basales. Recordar brevemente que se reclutan 42 pacientes con las siguientes características basales: el 47,6% de la muestra son varones, la edad media es de 62,1 años, presentan un valor medio de HbA1c de 7%, el tiempo medio de evolución de la DM es de 7,3 años, el 38,1% tiene algún familiar de primer grado afectado de DM y el IMC es de 29,13 kg/m².

Revisemos las características de los pacientes con DM2 que fueron incluidos en los principales trabajos publicados en la literatura científica y que se han detallado previamente.

En la investigación de Meier (212) se identifican 11 sujetos del total de la muestra que cumplen criterios de DM2 mediante sobrecarga oral de glucosa. En este estudio el tiempo de evolución de la DM es desconocido, puesto que el

diagnóstico se realiza en el momento de la inclusión en el mismo gracias a la SOG. Estos pacientes con DM2 tienen una edad media de 59 años, su IMC es de 24,1 kg/m² y presentan una HbA1c de 6,9%. Por supuesto, ninguno de ellos recibía tratamiento hipoglucemiante previo.

En el estudio de Foley (92), en el que se cuantifica la mejoría del control glucémico en 59 pacientes con DM2 a los que se aleatoriza para recibir placebo o vildagliptina, los pacientes tienen de media 57,4 años de edad, un IMC de 29,9 kg/m², el 58,6% de la muestra son varones, presentan una HbA1c de 6% y una duración media de la DM2 de 1,4 años.

Con respecto al estudio de Saisho (22), que incluye 579 pacientes con DM2, encontramos las siguientes características: el 62,7% son varones, con una edad media de 63 años, la duración media de la DM2 es de 12,5 años, la HbA1c media es de 9,9%, el IMC es de 24,4 kg/m² y un 67,1% de los pacientes están insulinizados al concluir el estudio.

El interesante trabajo en muestras de autopsia de Rahier (211) se lleva a cabo en 57 pacientes diabéticos y 52 pacientes no diabéticos. El 52,6% de los pacientes de la muestra son varones, presentan una edad media de 69,1 años y tienen un valor de IMC de 30,2 kg/m². Sin embargo, no se ofrecen datos sobre HbA1c, duración de la DM2 o tratamiento recibido previamente.

En la publicación de Alvarsson (91) sobre los efectos de dos tipos de tratamiento sobre la función β pancreática, grupo de glibenclamida constituido por 18 pacientes y grupo de insulina por 16, los datos fueron (grupo glibenclamida/ grupo insulina): edad media de 55,9 / 51,7 años, varones en el 77,7% / 62,5%, valor medio de HbA1c 6,8 / 7,1%, el IMC medio es de 28,5 / 26,5 kg/m². Como criterio de inclusión en este trabajo, se requiere que el tiempo de evolución de la DM2 sea menor de dos años.

En otro estudio realizado por el grupo de investigadores japoneses liderado por Goto, (94) también se trata de predecir la necesidad de insulinización de un grupo de pacientes constituido por 92 sujetos con DM2 a los 6 meses. Los pacientes incluidos (grupo insulinizados / grupo no insulinizados) tienen una edad media de 62,1 / 59,9 años, son de sexo masculino el

76,9 / 57,6%, ($p=0,083$), presentan un tiempo de evolución de la DM2 de 9,45 / 9,71 años, un valor de HbA1c de 10,9 / 9,7% ($p=0,031$) y un IMC de 22,3 / 26,1 kg/m^2 ($p=0,004$).

En el trabajo de Fukui (93) se estudia el empeoramiento de la función β pancreática en pacientes con DM2 durante 10,4 años. Se incluyen 33 sujetos con las características siguientes: edad 59,2 años, el 42% de la muestra son varones, tienen una duración de la DM2 de 8,4 años, un valor de IMC de 24 kg/m^2 y de HbA1c de 10,1%. Un 10% de los pacientes recibe tratamiento con insulina.

Fujita (184) revisa la relación entre la masa de células β pancreáticas y la capacidad secretora de insulina. Para ello, reclutan 32 pacientes, 10 de los cuales son DM2, siendo un 70% de los mismos varones, con una edad media de 68 años, un valor de IMC de 22,4 kg/m^2 y de HbA1c de 6,3%. Los pacientes se categorizan según su respuesta a la SOG con 75 g de glucosa, por lo que la evolución de la DM2 tras el diagnóstico era corta.

Chung (90) revisa la importancia de los antecedentes familiares de DM sobre la capacidad secretora de insulina pancreática y observa que tener antecedentes positivos se asocia a menores concentraciones de péptido C en ayunas. Sus pacientes presentan el siguiente perfil (antecedentes negativos / positivos): edad 60,6/ 59,3 años, varones 48,4/ 43,2%, duración de la DM2 10,5/ 12 años ($p=0,003$), IMC 25/ 24,6 kg/m^2 y HbA1c 8,1/ 8,3%. Se reclutan 1350 pacientes DM2.

El mismo grupo (90) revisa también la asociación entre el IMC, la resistencia insulínica y la función β pancreática en pacientes coreanos con DM2 de reciente diagnóstico. Reclutan 132 sujetos que presentan una edad media de 54,8 años, el 70% son varones, con un valor de IMC medio de 25 kg/m^2 y de HbA1c de 7,2%.

En la publicación de Sjostrand (213) sobre el efecto de la saxagliptina en la secreción pancreática de glucagón e insulina, se reclutan 214 pacientes tratados con principio activo con una edad media de 52,7 años, de sexo

masculino en el 50,5%, con un valor medio de IMC de 26,3 kg/m², duración de la DM2 de 3,6 años y un valor de HbA1c de 7,87%.

Por último, uno de los trabajos publicados con mayor número de pacientes hasta el momento es el desarrollado por Shim *et al.* en Corea y publicado en el 2006 (208), cuyo objetivo es evaluar la relación entre la secreción de insulina con la duración de la diabetes. En este estudio la edad media es de 55 ± 11,5 años, la duración media de la diabetes de 5 ± 5,7 años y el IMC que presentan los pacientes es de 25,4 ± 3,2 kg/m². En cuanto a los valores de HbA1c son los siguientes: el grupo de menos de 5 años de evolución de diabetes, presenta unos valores medios de 7,5%; el grupo de entre 5-10 años de evolución, 8% y el grupo de más de diez años de evolución, unos valores de HbA1c de 8,4%.

Como podemos observar en todos los datos ofrecidos, las características de los pacientes, así como los contextos clínicos estudiados, son muy diferentes entre los trabajos, aunque un gran número de ellos están realizados con pacientes con buen control metabólico a tenor de los valores de HbA1c aportados y que presentan sobrepeso, datos similares a nuestro trabajo, donde el valor de HbA1c es de 7%, el IMC medio de 29,13 kg/m² y el tiempo medio de evolución de la DM2 es de 7,3 años. Los tiempos de evolución de la DM2 varían considerablemente y casi siempre predomina el sexo masculino en la muestra. Contemplados como conjunto, podemos asumir que la población recogida en nuestro trabajo es bastante similar a la descrita en muchas otras publicaciones y, nuestros resultados, sumables a la evidencia científica aportada por estudios realizados en diferentes localizaciones geográficas. Comentamos como una de las limitaciones de esta tesis el número de pacientes, inferior al previsto inicialmente por los motivos expuestos, pero analizando en detalle otras series observamos que son varios los trabajos publicados con poblaciones similares de sujetos, incluso inferiores.

5.5.2 Análisis de los resultados de las pruebas de función pancreática y otras variables de control metabólico

Con respecto a los diferentes parámetros estudiados en nuestro trabajo, volvemos a encontrar la misma dificultad a la hora de comparar los resultados. No obstante, a continuación se intenta reflejar una comparativa con los trabajos más representativos de la literatura que valoran parámetros similares a los que hemos revisado en la presente tesis.

En el trabajo de Fujita (210) publicado en 2015 y comentado con anterioridad, el grupo de pacientes con DM2 presenta un incremento de péptido C (nmol/L) de $0,81 \pm 0,37$, con un valor de HOMA-B de $51,8 \pm 36,6$, un valor de HOMA-IR de $1,25 \pm 0,74$, unas cifras de HbA1c de $6,3\% \pm 0,4$ e IMC $22,4 \pm 3,1$. En este trabajo se demuestra que entre todas las variables que estudian la capacidad secretora pancreática, el incremento de péptido C medido a través de test de estimulación con glucagón es el parámetro más útil para predecir el área β celular.

Con respecto al trabajo de Saisho *et al.* publicado en el 2011 (22), los pacientes presentan un péptido C basal de $1,75 \pm 1,03$ (ng/ml) y un péptido C postprandial de $4,34 \pm 2,58$ (ng/ml). Aparte de estos parámetros de funcionalidad pancreática, los autores de este trabajo analizan diferentes índices, como el índice de péptido C basal (péptido C plasmático en ayunas (ng/ml) / glucosa plasmática en ayunas (mg/dl) x 100) o el índice de péptido C postprandial (péptido C plasmático postprandial (ng/ml) / glucosa plasmática postprandial (mg/dl) x 100) y determinan el péptido C urinario a partir de orina recogida durante 24 horas. Todos estos índices no han sido valorados en nuestro trabajo, pero se calculan a partir de variables que sí se han estudiado y recogido, como son la glucemia y las cifras de péptido C. Por lo tanto, el resultado de dichos índices se infiere de parámetros estudiados y se podrían calcular en futuras investigaciones. Asimismo, tampoco hemos determinado péptido C urinario, dado que en la literatura se recoge como parámetro peor relacionado con la valoración de la funcionalidad β pancreática y, además, es bastante difícil de determinar, dado que el paciente tiene que recoger muestra de orina de 24 horas

para su análisis y en pacientes ambulatorios, como ha sido el caso de los pacientes reclutados en el presente trabajo y a diferencia del trabajo de los investigadores japoneses que reclutan pacientes ingresados, es bastante complejo e incómodo. En este trabajo asimismo, no estudian los valores de HOMA-B ni de HOMA-IR de los pacientes.

Referente a la investigación de Kanat *et al.* (117), en el que se compara la función pancreática entre sujetos con glucemia basal alterada (GBA) vs intolerantes a la glucosa (IGT) y sujetos con tolerancia normal (NGT), se obtienen diferentes parámetros de secreción pancreática tras una SOG. Sin embargo, las comparativas se realizan con datos de área bajo la curva, y el único valor directamente comparable a nuestro trabajo es el péptido C basal en ayunas, pero no se detallan las unidades: NGT $2 \pm 0,2$; IGT $2,6 \pm 0,4$; GBA $2,9 \pm 0,3$ ($p=0,002$).

En el estudio desarrollado con vildagliptina por Foley (92) *et al.* se determina la concentración de péptido C en dos fases: una primera, realizada durante *clamp* euglucémico hiperinsulinémico seguido de una segunda fase llevada a cabo mediante *clamp* hiperglucémico. Los valores de péptido C en la primera fase son de $2,95 \pm 0,58$ nmol/L por minuto (en el grupo placebo) y $2,94 \pm 0,61$ nmol/L por minuto (en el grupo de vildagliptina) y en la segunda fase, de $34,05 \pm 4,1$ nmol/L por minuto (grupo placebo) y de $35,06 \pm 3,6$ nmol/L por minuto (en el grupo vildagliptina). Al medirse las cifras de péptido C en una prueba dinámica como es el *clamp* no podemos compararlo con los resultados de nuestro estudio, dado que hemos empleado otro método.

Con respecto a la comparativa que realiza el grupo de Alvarsson (91) entre pacientes con DM2 tratados con insulina vs sulfonilurea se describe una concentración basal de péptido C de 1,01 (0,92-1,11) nmol/L en el grupo de glibenclamida y de 0,83 (0,77-0,89) nmol/L en los insulinizados. También se comenta que los valores de HOMA-IR son similares entre grupos (datos no mostrados) y no se determina el valor de HOMA-B.

Cuando Fukui (93) estima la disfunción progresiva de las células β pancreáticas en pacientes con DM2 mediante test de estímulo con glucagón, halla unos valores basales de péptido C de $1,6 \pm 1$ ng/ml en pacientes

insulinizados y de $1,8 \pm 0,7$ ng/ml en no insulinizados (aunque el valor de la p es no significativo).

En cuanto al trabajo de Goto (94), desarrollado para valorar la futura necesidad de tratamiento con insulina en pacientes con DM2, los sujetos que precisan insulina al final del estudio presentan un péptido C basal de $1,4 \pm 0,9$ ng/ml, mientras que los no insulinizados parten de un valor de $2,3 \pm 1,4$ ng/ml ($p=0,008$). No se ofrecen datos sobre el HOMA.

Chung (90) *et al.* estudian la relación de los antecedentes familiares de DM2 con la función residual de células β pancreáticas. Los pacientes presentan un valor de péptido C basal de $1,04 \pm 0,63$ nmol/L cuando no existe historia familiar de DM2 y de $0,9 \pm 0,54$ nmol/L si tienen antecedentes ($p=0,007$). No se investigan valores de HOMA.

En el estudio Whitehall II (196) se valoran los cambios en el metabolismo de la glucosa durante la evolución de la DM2 mediante SOG. No se estudia la secreción de péptido C, pero sí el índice HOMA-B. Los sujetos que desarrollan DM2 tienen un valor de HOMA-B de 88,5. Por contra, las cifras en paciente no diabéticos son de 78,4 ($p<0,0001$).

Al respecto de los resultados del estudio de San Antonio (195), que trata de correlacionar los índices HOMA con los cambios en la secreción de insulina tras SOG, se obtienen los siguientes valores para caucásicos: en el grupo de normotolerancia a la glucosa, el valor de HOMA-IR es de $2,1 \pm 0,2$ y el de HOMA-B de $229,1 \pm 12,9$; el grupo de intolerancia a la glucosa presenta un valor de HOMA-IR de $4,5 \pm 0,5$ y un valor de HOMA-B de $239,7 \pm 41,2$; y los pacientes con DM2, muestran un valor de HOMA-IR $8,3 \pm 0,7$ y un HOMA-B de 203,3.

Referente al trabajo desarrollado por Wan Sub Shim *et al.* en Corea (208) presentan unos valores de péptido C en ayunas, postprandial e incremento de péptido C de $1,54$ $\mu\text{g/l}$, $3,74$ $\mu\text{g/l}$ y $2,11$ $\mu\text{g/l}$, respectivamente. Con respecto a los valores de HOMA-IR: el grupo de diabéticos de menos de 5 años de evolución presenta un valor medio de 2,27; el grupo de entre 5-10 años, un valor medio de 2,42 y por último, el grupo de pacientes de más de diez años de evolución, 2,17. No se realiza el cálculo del HOMA-B.

Con respecto a los resultados de nuestro trabajo, el valor de péptido C basal preoperatorio es de 2,97 ng/ml (0,98 nmol/L), el incremento de péptido C preoperatorio es de 2,56 ng/ml (0,84 nmol/L) y el incremento en el periodo postoperatorio de 2,55 ng/ml (0,84 nmol/L). El valor de HOMA-B preoperatorio es de 89,62 y el postoperatorio de 82,64 y, en cuanto a los valores de HOMA-IR prequirúrgico y postoperatorio, de 7,54 y de 5,99, respectivamente.

Al realizar una comparativa con los trabajos anteriores, en la presente tesis hemos hallado unos niveles de péptido C basales en general más altos, aunque con incrementos tras glucagón similares. Esto podría deberse a que, como mencionamos previamente, los pacientes incluidos en nuestra investigación presentan en general un buen control metabólico y, con respecto a los trabajos expuestos con anterioridad, estos podrían incluir poblaciones de DM2 en diferentes momentos evolutivos, a pesar de presentar tiempos cronológicos parecidos. Además, en estas publicaciones también se observan valores de péptido C menores en sujetos insulinizados, de forma parecida a lo ocurrido en nuestro estudio, teniendo en cuenta que en nuestro caso no se alcanzó la significación estadística. Estos datos refuerzan la evidencia científica relacionada con la necesidad de insulinización en estadios más avanzados de la DM2, que no se pudo confirmar en la actual tesis.

Respecto a los valores de HOMA-B hay pocos estudios donde realizar una comparación directa, pero en el estudio Whitehall II los valores son muy cercanos a los de este trabajo. Por el contrario, en el estudio de San Antonio se obtienen cifras bastante más elevadas, pero en este último el test dinámico se lleva a cabo con SOG y no tras glucagón, lo que supone una importante diferencia metodológica.

Los valores de HOMA-IR se describen en menos publicaciones. En el estudio de Fujita los valores que presentan son ampliamente superados por los de nuestra muestra; y nuevamente el trabajo de San Antonio presenta valores inferiores a los del presente estudio, con las salvedades mencionadas. Se trata de poblaciones muy diferentes entre sí, pero podría postularse que un mecanismo factible de favorecer la mayor resistencia insulínica en nuestros pacientes es la respuesta de estrés metabólico desarrollada en el periodo

postquirúrgico, un fenómeno considerado y descrito en la introducción de este trabajo.

5.5.3 Análisis de los efectos adversos de los test de estimulación de función β pancreática

Finalmente, describimos los principales efectos secundarios evidenciados en la literatura y en nuestro trabajo, así como la tolerancia a los test de estimulación.

Con respecto a los diferentes test de estimulación de péptido C, existen dos principales: el test de tolerancia a comida mixta, empleado de manera característica en Estados Unidos y el test de estimulación con glucagón.

En 2008 se publican los resultados de los trabajos *“The Type 1 Diabetes TrialNet Research Group”* y *“The European C-Peptide Trial Study Group”* (89), desarrollados en pacientes DM1 para comparar la sensibilidad, reproducibilidad y tolerabilidad de los test de estimulación de péptido C. Como consideraciones generales cabe destacar que la estimulación con comida mixta produce concentraciones significativamente más elevadas de péptido C que el test de glucagón; ambos son altamente reproducibles, aunque el test con comida mixta es algo superior para valorar la respuesta pico de péptido C; la mayoría de los pacientes más jóvenes prefieren el test con comida por la menor incidencia de náuseas y los pacientes mayores el de glucagón, porque su realización conlleva menor tiempo. Asimismo, son muchos los autores que consideran que con la administración de comida mixta estamos reflejando más fielmente la capacidad del páncreas para producir insulina bajo condiciones fisiológicas normales, dado que no sólo se aporta glucosa, sino también otros nutrientes como proteínas y lípidos (208).

En estos trabajos se estudia la reserva pancreática en pacientes DM1 de diferentes edades, pero jóvenes (8-35 años) y el 53% de los mismos prefieren el test de comida mixta frente al de glucagón. La preferencia suele depender de la edad: el 86% de los pacientes lo prefieren en la franja de edad inferior a 13 años,

el 45% en la franja entre los 13-17 años y tan solo el 30% de los pacientes mayores de 18 años prefieren el test de comida mixta frente al de glucagón ($p < 0,01$). El principal motivo para elegir el test de glucagón conforme los pacientes tienen más edad es que tiene una duración más corta con respecto al de comida mixta, que puede durar un mínimo de dos horas y en el que hay que tomar muestras de manera basal, a los 30, 60, 90 y 120 minutos.

Los episodios de náuseas asociados a la administración de glucagón suelen ser leves, aunque en el 5-11% de las ocasiones se presentan acompañados de vómitos. En nuestro estudio, sin embargo, tan sólo uno de los 42 pacientes ha presentado náuseas no asociadas a vómitos.

Asimismo, también se ha publicado el test de estimulación de péptido C tras la administración de arginina, principalmente como mecanismo de estudio de la reserva de células β en pacientes transplantados de páncreas. Al igual que la estimulación con glucagón, el test con arginina es corto, pero no está asociado a náuseas (214). Para realizar este test se administra arginina intravenosa a una dosis de 0,07 mg/kg con una dosis máxima de hasta 5 gramos y se toman muestras de manera basal, a los 2, 3, 5, 7 y 10 minutos. Este test muestra datos similares a los obtenidos en pacientes estimulados mediante comida mixta y, en general, los pacientes de más edad también lo prefieren porque presenta buena tolerancia y menor tiempo de realización que el de comida mixta.

Los diferentes autores de los trabajos comentados están de acuerdo en que cualquier test de estimulación es caro, consume tiempo y recursos hospitalarios y no siempre parece aportar claros beneficios en la práctica clínica más allá de la medida del péptido C. Sin embargo, es de vital importancia su conocimiento, dado que se pueden implementar diferentes medidas farmacológicas intensivas que se asocian directamente con un mejor control glucémico, menores riesgos de complicaciones microvasculares y menor incidencia de episodios de hipoglucemia, lo que globalmente se traduce en un mejor control del paciente diabético y en la preservación de la función β pancreática.

5.6 Limitaciones del Estudio

El presente trabajo tiene una serie de limitaciones que comentamos a continuación.

El número de pacientes incluidos finalmente es inferior al previsto, como ya se ha expuesto. Se consideró un ritmo de 12-15 pacientes mensuales a reclutar durante 6 meses, pero la cifra final rondó el 50% de los pacientes previstos. El principal factor que altera el número de sujetos incluidos es la disminución de la actividad quirúrgica en nuestro centro a consecuencia de los recortes presupuestarios, ya que todas las especialidades quirúrgicas han visto reducida la disponibilidad de quirófanos y, por tanto, el número de pacientes intervenidos. Sin embargo, la secuencia de identificación y puesta en contacto con los pacientes no sufre cambios en este periodo y no se observan tasas de negativa a participar en el estudio o de retirada del estudio diferentes durante toda la duración del trabajo de investigación.

El menor número de sujetos incluidos puede haber afectado indudablemente a la potencia del estudio para detectar diferencias sutiles en alguno de los parámetros valorados, de modo que algunas conclusiones identificadas como tendencias podrían ser significativas si se repite o amplía el trabajo con una nueva serie de pacientes. Probablemente, el análisis de los subgrupos de pacientes (insulinizados vs no insulinizados, en tratamiento previo con fármaco secretagogo vs iDPP4, etc.) sea el apartado más afectado por esta limitación, puesto que el número de sujetos a comparar en algunos casos ha sido forzosamente inferior al deseado.

Otra limitación a la hora de alcanzar conclusiones es la duración del estudio. El objetivo del trabajo es averiguar si los pacientes con DM2 sufren un deterioro de su reserva pancreática con respecto al manejo del metabolismo glicídico. Por definición, la DM2 es una enfermedad crónica y los eventos agudos son la manifestación del proceso fisiopatológico que conlleva una hiperglucemia mantenida sobre los diferentes aparatos y sistemas del organismo. Por ello, puede ser plausible que en un periodo de sólo un mes tras la intervención

quirúrgica no halláramos diferencias en la funcionalidad de los sujetos respecto al periodo prequirúrgico.

En la DM2 se produce una pérdida progresiva y constante de células β secretoras de insulina, lo cual acarrea un empeoramiento del control glucémico de los pacientes reflejado tanto en autoanálisis capilares como en los valores de HbA1c. Esto desemboca en un aumento del empleo de fármacos hipoglucemiantes orales y, posteriormente parenterales, de los pacientes con DM2 que habitualmente atendemos en la práctica clínica. Por consiguiente, sería razonable pensar que pudiéramos hallar diferencias si valoramos nuevamente la reserva de células β pancreáticas en sujetos con DM2 a largo plazo en cuanto a control metabólico y tasa de complicaciones se refiere. A nuestro juicio, sería más previsible encontrar diferencias en la incidencia de complicaciones microvasculares que macrovasculares, a tenor de los datos obtenidos en el seguimiento de los pacientes incluidos en grandes estudios prospectivos de DM, como el UKPDS y el DCCT-EDIC, que ya han sido comentados en detalle a lo largo de este trabajo.

Un obstáculo para la realización de este estudio, pero a la vez el mayor aliciente para desarrollarlo, ha sido la ausencia de publicaciones de trabajos similares en pacientes con DM2. Después de una búsqueda bibliográfica extensa y exhaustiva, no hemos obtenido ningún artículo relacionado directamente con el posible efecto deletéreo de la cirugía sobre la reserva pancreática. Por una parte, los pacientes con DM2 sometidos a cirugía han sido valorados en profundidad en cuanto a presentación de hiperglucemia y complicaciones postquirúrgicas derivadas de la misma, tasa de mortalidad y eventos desfavorables tras la cirugía sobre diferentes localizaciones anatómicas, duración de la estancia hospitalaria y costes del cuidado respecto a pacientes sin DM. Sin embargo, en ningún caso se ha valorado directamente a la propia cirugía como causa plausible de cambios en la evolución de la DM2, sino a la DM2 como un factor modificador del pronóstico quirúrgico. Por otra parte, y desde el punto de vista de interpretación de los resultados analíticos, la cuantificación de la reserva pancreática se realiza de forma indirecta mediante la medición de la secreción de la insulina y sus precursores y no identificando y

cuantificando la masa absoluta de células β , salvo en publicaciones puntuales donde se especifica que se han obtenido muestras de tejido pancreático. En estos trabajos, que suelen incluir un número no muy elevado de sujetos, no siempre se revisan piezas de tejido de pacientes vivos, puesto que en algunos de ellos se analizan muestras de series de autopsia. Ello plantea dos dudas: si el comportamiento del tejido pancreático puede inferirse de forma fiable de muestras *post-mortem* respecto a lo que ocurre en individuos vivos; y si el análisis de la totalidad del tejido pancreático en grandes series de pacientes con DM2 (inviabile salvo en casos concretos que suelen incluir enfermedad pancreática más o menos grave) no aportaría una información funcional diferente a la que proporciona la pieza anatómica.

5.7 Futuras líneas de investigación

La primera consideración que podemos plantear al respecto es aumentar la población de estudio de nuestro trabajo, incluyendo otro tipo de cirugías que también se realizan en nuestro hospital, como la cirugía de recambio protésico llevada a cabo por el Servicio de Traumatología. No obstante, aunque se ampliara la población de estudio, siempre debemos mantener la premisa de que no se traten de cirugías urgentes por las consideraciones que hemos hecho con anterioridad.

Por otro lado, dado que tenemos seleccionada una cohorte de pacientes en la que estudiamos la reserva funcional pancreática mediante dos test de estimulación con glucagón, pensamos realizar en un futuro inmediato una nueva determinación de péptido C con el objetivo de valorar cambios en la funcionalidad de la célula β , analizar modificaciones en la resistencia insulínica, comparar los valores con la presencia de nuevas complicaciones micro o macrovasculares o la evolución de las mismas, etc. Esta nueva valoración analítica se realizaría, como mínimo, dos años después de la segunda determinación, por lo que nos podría proporcionar información valiosa dado el periodo de tiempo transcurrido.

Asimismo, como última consideración al respecto de las nuevas líneas de investigación en el campo de la DM2, cabe destacar que en los últimos años se han publicado trabajos en los que se contempla la desdiferenciación de las células β como un mecanismo de deterioro del control metabólico de los pacientes con DM2 (215) (216). Dor y Glaser revisan el tema en un artículo en el *New England Journal of Medicine* en 2013, donde consideran como un fenómeno plausible la pérdida de funcionalidad específica de este grupo de células a partir de datos obtenidos en cultivos celulares de modelos tanto humanos como murinos. Estos autores comentan como una futura y atractiva diana terapéutica la posibilidad de revertir esta desdiferenciación, en caso de que fuera factible obtener fármacos con este efecto, con la consiguiente mejoría del control glucémico.

El principal trabajo en este sentido ha sido realizado por Talchai *et al.* (216), en el que se analizan muestras de tejido pancreático de ratones cuyas células β no expresan *FoxO1*. Este factor de transcripción integra tanto la masa de células β como la respuesta al estrés y regula la diferenciación de adipocitos y células enteroendocrinas. En este estudio se lleva a cabo el trazado de células en las que el gen *Ins2-cre* ha estado activo y se realiza el marcaje de las células pancreáticas con inmunohistoquímica para Gfp e insulina. Los autores esperaban encontrar alguno de los fenómenos siguientes: reducción de la masa de células β por menor supervivencia, escasa población de los islotes con nuevas células β y la combinación de ambos mecanismos. Sin embargo, encuentran un aumento del número de células β que no producen insulina y en un estudio más detallado se confirma la degranulación y desdiferenciación de las mismas. Los autores concluyen que las células β que carecen de *FoxO1* tienen una supervivencia normal, pero se desdiferencian en células pluripotenciales con capacidad para secretar glucagón u otras hormonas.

A pesar de las limitaciones del presente estudio de investigación, consideramos que en el diseño y desarrollo del mismo se ha empleado la evidencia científica más relevante y actualizada con una meta: obtener la mayor cantidad de información posible en una población de pacientes atendidos en el

Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, de Las Palmas de Gran Canaria, dentro de la práctica clínica habitual, con el objeto de implementar medidas en el futuro inmediato que pudieran mejorar el pronóstico de los mismos.

6. Conclusiones

6.1 Valoración de la reserva funcional β pancreática

1. El incremento medio de péptido C tras estímulo con glucagón antes y después de la intervención quirúrgica es estadísticamente significativo.
2. Al comparar los valores de péptido C preoperatorio con los valores postoperatorios, se aprecia que la reserva pancreática de los pacientes sometidos a cirugía programada no digestiva abdominal (salvo colecistectomías laparoscópicas) se mantiene igual o aumenta en el 69,04% de los pacientes, aunque estos datos no presentan significación estadística.
3. Los pacientes que presentan niveles basales más elevados de péptido C, muestran también niveles más altos tras estimulación con glucagón intravenoso, siendo estadísticamente significativo.

6.2 Relación de la reserva funcional β pancreática con las variables de la muestra

1. No se evidencia relación estadísticamente significativa entre la reserva β pancreática y otras variables como sexo, edad, escala de riesgo anestésico de la “Sociedad Americana de Anestesiología” y tiempo quirúrgico o anestésico.
2. Con respecto al análisis de los subgrupos de pacientes en los que se realiza anestesia tipo TIVA vs grupo de pacientes de anestesia general balanceada, se aprecia un descenso en la función β pancreática entre la analítica preoperatoria y postquirúrgica de los pacientes del primer grupo que ronda la significación estadística.

3. No se encuentra relación estadísticamente significativa entre los valores de péptido C antes y después de la intervención quirúrgica y los años de evolución de la DM, las cifras de HbA1c, los niveles de glucosa, el índice de masa corporal, la presencia de macroangiopatía diabética, los valores de HOMA-B preoperatorio y los valores de HOMA-IR preoperatorio y postoperatorio.
4. Sin embargo, con respecto a la relación entre la reserva β pancreática en el postoperatorio y los valores de HOMA-B, se encuentra que aquellos pacientes con mayor incremento en los valores de péptido C tras la intervención quirúrgica, presentan mayores valores de HOMA-B, siendo esta relación estadísticamente significativa.
5. Al comparar el péptido C basal prequirúrgico de los pacientes insulinizados vs péptido C basal prequirúrgico de los pacientes no insulinizados, se objetivan valores basales inferiores en el primer grupo, aunque la diferencia no presenta significación estadística.
6. En cuanto al análisis del grupo de pacientes en tratamiento con fármacos secretagogos vs pacientes en tratamiento con iDPP4, se aprecia una mayor preservación de la reserva funcional pancreática en los pacientes del primer grupo, aunque la diferencia no es estadísticamente significativa.

7. Referencias bibliográficas

1. Dubois PM. Ontogeny of the endocrine pancreas. *Horm Res* 1989;32(1-3):53-60.
2. Clark A. International textbook of diabetes mellitus: Morphology of the pancreas in normal and diabetic states. 3 ed. Chichester, England: John Wiley & Sons Ltd; 2004. p. 79-96.
3. Cleaver O, Melton D. *Joslin's Diabetes Mellitus: desarrollo del páncreas endocrino*. 14 ed. Boston (MA): Lippincot Williams & Wilkins; 2005. p. 21-40.
4. Saito K, Iwama N, Takahashi T. Morphometrical analysis on topographical difference in size distribution, number and volume of islets in the human pancreas. *Tohoku J Exp Med* 1978 Feb;124(2):177-86.
5. Rall LB, Pictet RL, Williams RH, Rutter WJ. Early differentiation of glucagon-producing cells in embryonic pancreas: a possible developmental role for glucagon. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1973 Dec;70(12):3478-82.
6. Hutton JC. Insulin secretory granule biogenesis and the proinsulin-processing endopeptidases. *Diabetologia* 1994 Sep;37 Suppl 2:S48-56.
7. Santer R, Schneppenheim R, Dombrowski A, Gotze H, Steinmann B, Schaub J. Mutations in GLUT2, the gene for the liver-type glucose transporter, in patients with Fanconi-Bickel syndrome. *Nat Genet* 1997 Nov;17(3):324-6.
8. Wolheim C, Maechler P. International textbook of diabetes mellitus: beta cell biology of insulin secretion. 3 ed. Chichester, England: John Wiley & Sons Ltd; 2004. p. 125-38.
9. MacDonald MJ. Glucose enters mitochondrial metabolism via both carboxylation and decarboxylation of pyruvate in pancreatic islets. *Metabolism* 1993 Oct;42(10):1229-31.
10. Miki T, Nagashima K, Seino S. The structure and function of the ATP-sensitive K⁺ channel in insulin-secreting pancreatic beta-cells. *J Mol Endocrinol* 1999 Apr;22(2):113-23.
11. Boyd AE, 3rd, Bolton WE, Brinkley BR. Microtubules and beta cell function: effect of colchicine on microtubules and insulin secretion in vitro by mouse beta cells. *J Cell Biol* 1982 Feb;92(2):425-34.
12. Klenchin VA, Martin TF. Priming in exocytosis: attaining fusion-competence after vesicle docking. *Biochimie* 2000 May;82(5):399-407.
13. Chan SJ, Keim P, Steiner DF. Cell-free synthesis of rat preproinsulins: characterization and partial amino acid sequence determination. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1976 Jun;73(6):1964-8.
14. Docherty K, Hutton JC. Carboxypeptidase activity in the insulin secretory granule. *FEBS Lett* 1983 Oct 3;162(1):137-41.

15. Davidson HW, Hutton JC. The insulin-secretory-granule carboxypeptidase H. Purification and demonstration of involvement in proinsulin processing. *Biochem J* 1987 Jul 15;245(2):575-82.
16. Ashcroft SJ, Bunce J, Lowry M, Hansen SE, Hedekov CJ. The effect of sugars on (pro)insulin biosynthesis. *Biochem J* 1978 Aug 15;174(2):517-26.
17. Whittaker PG, Taylor KW. Direct effects of rat growth hormone in rat islets of Langerhans in tissues culture. *Diabetologia* 1980 Apr;18(4):323-8.
18. Schatz H, Maier V, Hinz M, Nierle C, Pfeiffer EF. Stimulation of H-3-leucine incorporation into the proinsulin and insulin fraction of isolated pancreatic mouse islets in the presence of glucagon, theophylline and cyclic AMP. *Diabetes* 1973 Jun;22(6):433-41.
19. Fehmman HC, Habener JF. Insulinotropic hormone glucagon-like peptide-I(7-37) stimulation of proinsulin gene expression and proinsulin biosynthesis in insulinoma beta TC-1 cells. *Endocrinology* 1992 Jan;130(1):159-66.
20. Rhodes C, Shoelson S, Halban P. *Joslin's Diabetes Mellitus: biosíntesis, procesamiento y química de la insulina*. 14 ed. Boston (MA): Lippincot Williams & Wilkins; 2005. p. 65-82.
21. Tsai EB, Sherry NA, Palmer JP, Herold KC. The rise and fall of insulin secretion in type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006 Feb;49(2):261-70.
22. Saisho Y, Kou K, Tanaka K, Abe T, Kurosawa H, Shimada A, et al. Postprandial serum C-peptide to plasma glucose ratio as a predictor of subsequent insulin treatment in patients with type 2 diabetes. *Endocrine journal* 2011; vol. 58 (4): 315-322.
23. Cavaghan M, Polonsky K. *Joslin's Diabetes Mellitus: secreción de insulina in vivo*. 14 ed. Boston (MA): Lippincot Williams & Wilkins; 2005. p. 109-24.
24. Hosker JP, Rudenski AS, Burnett MA, Matthews DR, Turner RC. Similar reduction of first- and second-phase B-cell responses at three different glucose levels in type II diabetes and the effect of gliclazide therapy. *Metabolism* 1989 Aug;38(8):767-72.
25. Henquin J. *Joslin's Diabetes Mellitus: biología celular de la secreción de insulina*. 14 ed. Boston (MA): Lippincot Williams & Wilkins; 2005. p. 83-108.
26. Varadi A, Ainscow EK, Allan VJ, Rutter GA. Involvement of conventional kinesin in glucose-stimulated secretory granule movements and exocytosis in clonal pancreatic beta-cells. *J Cell Sci* 2002 Nov 1;115(Pt 21):4177-89.
27. Vallar L, Biden TJ, Wollheim CB. Guanine nucleotides induce Ca²⁺-independent insulin secretion from permeabilized RINm5F cells. *J Biol Chem* 1987 Apr 15;262(11):5049-56.
28. Detimary P, Van den Berghe G, Henquin JC. Concentration dependence and time course of the effects of glucose on adenine and guanine nucleotides in mouse pancreatic islets. *J Biol Chem* 1996 Aug 23;271(34):20559-65.

29. Lang J. Molecular mechanisms and regulation of insulin exocytosis as a paradigm of endocrine secretion. *Eur J Biochem* 1999 Jan;259(1-2):3-17.
30. Maechler P, Kennedy ED, Pozzan T, Wollheim CB. Mitochondrial activation directly triggers the exocytosis of insulin in permeabilized pancreatic beta-cells. *EMBO J* 1997 Jul 1;16(13):3833-41.
31. Polonsky K, Jaspan J, Pugh W, Cohen D, Schneider M, Schwartz T, et al. Metabolism of C-peptide in the dog. In vivo demonstration of the absence of hepatic extraction. *J Clin Invest* 1983 Sep;72(3):1114-23.
32. Rabkin R, Simon NM, Steiner S, Colwell JA. Effect of renal disease on renal uptake and excretion of insulin in man. *N Engl J Med* 1970 Jan 22;282(4):182-7.
33. Porte D, Jr., Pupo AA. Insulin responses to glucose: evidence for a two pool system in man. *J Clin Invest* 1969 Dec;48(12):2309-19.
34. Chen M, Porte D, Jr. The effect of rate and dose of glucose infusion on the acute insulin response in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1976 Jun;42(6):1168-75.
35. Waldhausl W, Bratusch-Marrain P, Gasic S, Korn A, Nowotny P. Insulin production rate following glucose ingestion estimated by splanchnic C-peptide output in normal man. *Diabetologia* 1979 Oct;17(4):221-7.
36. Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, Allen RC, Eaton RP, Ebert R, et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab* 1986 Aug;63(2):492-8.
37. Salomon D, Meda P. Heterogeneity and contact-dependent regulation of hormone secretion by individual B cells. *Exp Cell Res* 1986 Feb;162(2):507-20.
38. Levin SR, Karam JH, Hane S, Grodsky GM, Forsham PH. Enhancement of arginine-induced insulin secretion in man by prior administration of glucose. *Diabetes* 1971 Mar;20(3):171-6.
39. Carpentier A, Mittelman SD, Lamarche B, Bergman RN, Giacca A, Lewis GF. Acute enhancement of insulin secretion by FFA in humans is lost with prolonged FFA elevation. *Am J Physiol* 1999 Jun;276(6 Pt 1):E1055-66.
40. Felig P, Wahren J. Influence of endogenous insulin secretion on splanchnic glucose and amino acid metabolism in man. *J Clin Invest* 1971 Aug;50(8):1702-11.
41. Kalhan SC, Adam PA. Inhibitory effect of prednisone on insulin secretion in man: model for duplication of blood glucose concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 1975 Sep;41(3):600-10.
42. Landgraf R, Landraf-Leurs MM, Weissmann A, Horl R, von Werder K, Scriba PC. Prolactin: a diabetogenic hormone. *Diabetologia* 1977 Apr;13(2):99-104.
43. Gustafson AB, Banasiak MF, Kalkhoff RK, Hagen TC, Kim HJ. Correlation of hyperprolactinemia with altered plasma insulin and glucagon: similarity to effects of late human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1980 Aug;51(2):242-6.

44. Brejle TC, Sorenson RL. Nutrient and hormonal regulation of the threshold of glucose-stimulated insulin secretion in isolated rat pancreases. *Endocrinology* 1988 Sep;123(3):1582-90.
45. Beck P, Daughaday WH. Human placental lactogen: studies of its acute metabolic effects and disposition in normal man. *J Clin Invest* 1967 Jan;46(1):103-10.
46. Ensink J, Williams R. *Handbook of physiology: hormonal and non hormonal factors modifying man's response to insulin*. Baltimore: Waverly Press; 1972.
47. Olsson SE, Anderson A, Petersson B, Hellerstrom C. Effects of somatostatin on the biosynthesis and release of insulin from isolated pancreatic islets. *Diabete Metab* 1976 Dec;2(4):199-202.
48. Nishi S, Seino Y, Ishida H, Seno M, Taminato T, Sakurai H, et al. Vagal regulation of insulin, glucagon, and somatostatin secretion in vitro in the rat. *J Clin Invest* 1987 Apr;79(4):1191-6.
49. Kurose T, Seino Y, Nishi S, Tsuji K, Taminato T, Tsuda K, et al. Mechanism of sympathetic neural regulation of insulin, somatostatin, and glucagon secretion. *Am J Physiol* 1990 Jan;258(1 Pt 1):E220-7.
50. Woods SC, Porte D, Jr. Neural control of the endocrine pancreas. *Physiol Rev* 1974 Jul;54(3):596-619.
51. Garvey W. *International textbook of diabetes mellitus: mechanisms of insulin signal transduction*. 3 ed. Chichester, England: John Wiley & Sons Ltd; 2004. p. 227-52.
52. Kasuga M, Karlsson FA, Kahn CR. Insulin stimulates the phosphorylation of the 95,000-dalton subunit of its own receptor. *Science* 1982 Jan 8;215(4529):185-7.
53. Sun XJ, Rothenberg P, Kahn CR, Backer JM, Araki E, Wilden PA, et al. Structure of the insulin receptor substrate IRS-1 defines a unique signal transduction protein. *Nature* 1991 Jul 4;352(6330):73-7.
54. Sun XJ, Wang LM, Zhang Y, Yenush L, Myers MG, Jr., Glasheen E, et al. Role of IRS-2 in insulin and cytokine signalling. *Nature* 1995 Sep 14;377(6545):173-7.
55. Pelicci G, Lanfrancone L, Grignani F, McGlade J, Cavallo F, Forni G, et al. A novel transforming protein (SHC) with an SH2 domain is implicated in mitogenic signal transduction. *Cell* 1992 Jul 10;70(1):93-104.
56. Asano T, Fujishiro M, Kushiyaama A, Nakatsu Y, Yoneda M, Kamata H, et al. Role of phosphatidylinositol 3-kinase activation on insulin action and its alteration in diabetic conditions. *Biological & pharmaceutical bulletin* 2007 Sep;30(9):1610-6.
57. Boulton TG, Nye SH, Robbins DJ, Ip NY, Radziejewska E, Morgenbesser SD, et al. ERKs: a family of protein-serine/threonine kinases that are activated and tyrosine phosphorylated in response to insulin and NGF. *Cell* 1991 May 17;65(4):663-75.
58. Stumvoll M, Meyer C, Mitrakou A, Nadkarni V, Gerich JE. Renal glucose production and utilization: new aspects in humans. *Diabetologia* 1997 Jul;40(7):749-57.

59. Rajas F, Croset M, Zitoun C, Montano S, Mithieux G. Induction of PEPCK gene expression in insulinopenia in rat small intestine. *Diabetes* 2000 Jul;49(7):1165-8.
60. Ferrannini E, DeFronzo R. International textbook of diabetes mellitus: insulin actions in vivo: glucose metabolism. 3 ed. Chichester, England: John Wiley & Sons Ltd; 2004. p. 277-302.
61. Kahn C, Saltiel A. Joslin's Diabetes Mellitus: mecanismo molecular de la acción de la insulina y regulación del metabolismo de la glucosa y los lípidos. 14 ed. Boston (MA): Lippincot Williams & Wilkins; 2005. p. 145-68.
62. Rothman DL, Magnusson I, Katz LD, Shulman RG, Shulman GI. Quantitation of hepatic glycogenolysis and gluconeogenesis in fasting humans with ¹³C NMR. *Science* 1991 Oct 25;254(5031):573-6.
63. Gerich JE, Campbell PJ. Overview of counterregulation and its abnormalities in diabetes mellitus and other conditions. *Diabetes Metab Rev* 1988 Mar;4(2):93-111.
64. Gastaldelli A, Toschi E, Pettiti M, Frascerra S, Quinones-Galvan A, Sironi AM, et al. Effect of physiological hyperinsulinemia on gluconeogenesis in nondiabetic subjects and in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2001 Aug;50(8):1807-12.
65. Ferrannini E, Cobelli C. The kinetics of insulin in man. I. General aspects. *Diabetes Metab Rev* 1987 Apr;3(2):335-63.
66. Cryer PE, Gerich JE. Glucose counterregulation, hypoglycemia, and intensive insulin therapy in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1985 Jul 25;313(4):232-41.
67. Richter EA, Ruderman NB, Schneider SH. Diabetes and exercise. *Am J Med* 1981 Jan;70(1):201-9.
68. Goldstein DS, Breier A, Wolkowitz OM, Pickar D, Lenders JW. Plasma levels of catecholamines and corticotrophin during acute glucopenia induced by 2-deoxy-D-glucose in normal man. *Clin Auton Res* 1992 Dec;2(6):359-66.
69. Exton JH, Friedmann N, Wong EH, Brineaux JP, Corbin JD, Park CR. Interaction of glucocorticoids with glucagon and epinephrine in the control of gluconeogenesis and glycogenolysis in liver and of lipolysis in adipose tissue. *J Biol Chem* 1972 Jun 10;247(11):3579-88.
70. Natali A, Buzzigoli G, Taddei S, Santoro D, Cerri M, Pedrinelli R, et al. Effects of insulin on hemodynamics and metabolism in human forearm. *Diabetes* 1990 Apr;39(4):490-500.
71. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979 Sep;237(3):E214-23.
72. Thiebaut D, Jacot E, DeFronzo RA, Maeder E, Jequier E, Felber JP. The effect of graded doses of insulin on total glucose uptake, glucose oxidation, and glucose storage in man. *Diabetes* 1982 Nov;31(11):957-63.

73. Ferrannini E, DeFronzo RA, Gusberg R, Tepler J, Jacob R, Aaron M, et al. Splanchnic amino acid and glucose metabolism during amino acid infusion in dogs. *Diabetes* 1988 Feb;37(2):237-45.
74. Ruderman NB. Muscle amino acid metabolism and gluconeogenesis. *Annu Rev Med* 1975;26:245-58.
75. Jefferson LS, Rannels DE, Munger BL, Morgan HE. Insulin in the regulation of protein turnover in heart and skeletal muscle. *Fed Proc* 1974 Apr;33(4):1098-104.
76. Ruderman NB, Myers MG, Jr., Chipkin S, Tornheim K. *Joslin's Diabetes Mellitus: interrelaciones hormona-energía: estado postprandial, ayuno y diabetes mellitus*. Boston (MA): Lippincot Williams & Wilkins; 2005. p. 125-44.
77. Ferrannini E, Barrett E, Bevilacqua S, Dupre J, DeFronzo RA. Sodium elevates the plasma glucose response to glucose ingestion in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1982 Feb;54(2):455-8.
78. Pilo A, Ferrannini E, Navalesi R. Measurement of glucose-induced insulin delivery rate in man by deconvolution analysis. *Am J Physiol* 1977 Dec;233(6):E500-8.
79. Ferrannini E, Bjorkman O, Reichard GA, Jr., Pilo A, Olsson M, Wahren J, et al. The disposal of an oral glucose load in healthy subjects. A quantitative study. *Diabetes* 1985 Jun;34(6):580-8.
80. Wu W, Oshida Y, Yang WP, Li L, Ohsawa I, Sato J, et al. Effect of C-peptide administration on whole body glucose utilization in STZ-induced diabetic rats. *Acta Physiol Scand* 1996 Jun;157(2):253-8.
81. Ido Y, Vindigni A, Chang K, Stramm L, Chance R, Heath WF, et al. Prevention of vascular and neural dysfunction in diabetic rats by C-peptide. *Science* 1997 Jul 25;277(5325):563-6.
82. Johansson BL, Borg K, Fernqvist-Forbes E, Odergren T, Remahl S, Wahren J. C-peptide improves autonomic nerve function in IDDM patients. *Diabetologia* 1996 Jun;39(6):687-95.
83. Keenan HA, Sun JK, Levine J, Doria A, Aiello LP, Eisenbarth G, et al. Residual insulin production and pancreatic B-cell turnover after 50 years of diabetes: Joslin Medalist Study. *Diabetes* 2010 Nov;59(11):2846-53.
84. Maraschin J, Murussi N, Witter V, Silveiri S. *Diabetes Mellitus Classification*. *Arq Bras Cardiol* 2010;95:e40-7.
85. Dib SA, Gomes MB. Etiopathogenesis of type 1 diabetes mellitus: prognostic factors for the evolution of residual beta cell function. *Diabetology and Metabolic Syndrome* 2009;1(1):25.
86. Steffes MW, Sibley S, Jackson M, Thomas W. Beta-cell function and the development of diabetes-related complications in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 2003 Mar;26(3):832-6.

87. Greenbaum CJ, Anderson AM, Dolan LM, Mayer-Davis EJ, Dabelea D, Imperatore G, et al. Preservation of B-Cell Function in Autoantibody-Positive Youth With Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(10):1839-44.
88. Palmer JP, Fleming GA, Greenbaum CJ, Herold KC, Jansa LD, Kolb H, et al. C-peptide is the appropriate outcome measure for type 1 diabetes clinical trials to preserve beta-cell function: report of an ADA workshop, 21-22 October 2001. *Diabetes* 2004 Jan;53(1):250-64.
89. Greenbaum CJ, Mandrup-Poulsen T, McGee PF, Battelino T, Haastert B, Ludvigsson J, et al. Mixed-meal tolerance test versus glucagon stimulation test for the assessment of beta-cell function in therapeutic trials in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008 Oct;31(10):1966-71.
90. Chung JO, Cho DH, Chung DJ, Chung MY. Associations among Body Mass Index, Insulin Resistance, and Pancreatic β -Cell Function in Korean Patients with New-Onset Type 2 Diabetes. *The Korean Journal of Internal Medicine* 2012;27(1):66.
91. Alvarsson M, Berntorp K, Fernqvist-Forbes E, Lager I, Steen L, Orn T, et al. Effects of insulin versus sulphonylurea on beta-cell secretion in recently diagnosed type 2 diabetes patients: a 6-year follow-up study. *Rev Diabet Stud* 2010 Fall;7(3):225-32.
92. Foley JE, Bunck MC, Möller-Goede DL, Poelma M, Nijpels G, Eekhoff EM, et al. Beta cell function following 1 year vildagliptin or placebo treatment and after 12 week washout in drug-naive patients with type 2 diabetes and mild hyperglycaemia: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2011;54(8):1985-91.
93. Fukui T, Oono K, Hara N, Yamamoto T, Nagashima M, Naito H, et al. Increment of C-peptide after glucagon injection determines the progressive nature of Japanese type 2 diabetes: a long-term follow-up study. *Endocrine journal* 2013;60(6):715-24.
94. Goto A, Takaichi M, Kishimoto M, Takahashi Y, Kajio H, Shimbo T, et al. Body mass index, fasting plasma glucose levels, and C-peptide levels as predictors of the future insulin use in Japanese type 2 diabetic patients. *Endocr J* 2010;57(3):237-44.
95. Jones AG, Hattersley AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabetic Medicine* 2013;30(7):803-17.
96. Bennett P, Knowler W. *Joslin's Diabetes Mellitus: definición, diagnóstico y clasificación de la diabetes mellitus y homeostasis de la glucosa*. 14 ed. Boston (MA): Lippincot Williams & Wilkins; 2005. p. 331-40.
97. ADA. *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. *Diabetes Care* 2014 Jan;37 Suppl 1:S81-90.
98. Eisenbarth G, Buse J. *Williams textbook of endocrinology: type 1 diabetes mellitus*. 12 ed. Philadelphia (PA): Elsevier Saunders; 2011. p. 1436-61.
99. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010 Jan;87(1):4-14.

100. Warram JH, Martin BC, Krolewski AS, Soeldner JS, Kahn CR. Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in the offspring of diabetic parents. *Ann Intern Med* 1990 Dec 15;113(12):909-15.
101. Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 1999 Oct 27;282(16):1523-9.
102. Cefalu WT, Werbel S, Bell-Farrow AD, Terry JG, Wang ZQ, Opara EC, et al. Insulin resistance and fat patterning with aging: relationship to metabolic risk factors for cardiovascular disease. *Metabolism* 1998 Apr;47(4):401-8.
103. Landin K, Krotkiewski M, Smith U. Importance of obesity for the metabolic abnormalities associated with an abdominal fat distribution. *Metabolism* 1989 Jun;38(6):572-6.
104. Karastergiou K, Mohamed-Ali V. The autocrine and paracrine roles of adipokines. *Mol Cell Endocrinol* 2010 Apr 29;318(1-2):69-78.
105. Mittelman SD, Van Citters GW, Kim SP, Davis DA, Dea MK, Hamilton-Wessler M, et al. Longitudinal compensation for fat-induced insulin resistance includes reduced insulin clearance and enhanced beta-cell response. *Diabetes* 2000 Dec;49(12):2116-25.
106. Freymond D, Bogardus C, Okubo M, Stone K, Mott D. Impaired insulin-stimulated muscle glycogen synthase activation in vivo in man is related to low fasting glycogen synthase phosphatase activity. *J Clin Invest* 1988 Nov;82(5):1503-9.
107. Garland PB, Newsholme EA, Randle PJ. Regulation of glucose uptake by muscle. 9. Effects of fatty acids and ketone bodies, and of alloxan-diabetes and starvation, on pyruvate metabolism and on lactate-pyruvate and L-glycerol 3-phosphate-dihydroxyacetone phosphate concentration ratios in rat heart and rat diaphragm muscles. *Biochem J* 1964 Dec;93(3):665-78.
108. Roden M, Price TB, Perseghin G, Petersen KF, Rothman DL, Cline GW, et al. Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *J Clin Invest* 1996 Jun 15;97(12):2859-65.
109. Buse J, Polonsky K, Burant C. Williams textbook of endocrinology: type 2 diabetes mellitus 12^o ed 2011. p. 1371-435.
110. Pan DA, Lillioja S, Kriketos AD, Milner MR, Baur LA, Bogardus C, et al. Skeletal muscle triglyceride levels are inversely related to insulin action. *Diabetes* 1997 Jun;46(6):983-8.
111. Goodpaster BH, Thaete FL, Simoneau JA, Kelley DE. Subcutaneous abdominal fat and thigh muscle composition predict insulin sensitivity independently of visceral fat. *Diabetes* 1997 Oct;46(10):1579-85.
112. Perseghin G, Scifo P, De Cobelli F, Pagliato E, Battezzati A, Arcelloni C, et al. Intramyocellular triglyceride content is a determinant of in vivo insulin resistance in humans: a 1H-13C nuclear magnetic resonance spectroscopy assessment in offspring of type 2 diabetic parents. *Diabetes* 1999 Aug;48(8):1600-6.

113. Schrauwen P, Hesselink MK. Oxidative capacity, lipotoxicity and mitochondrial damage in type 2 diabetes. *Diabetes* 2004 Jun;53(6):1412-7.
114. Pedersen BK, Steensberg A, Fischer C, Keller C, Keller P, Plomgaard P, et al. The metabolic role of IL-6 produced during exercise: is IL-6 an exercise factor? *Proc Nutr Soc* 2004 May;63(2):263-7.
115. Olefsky JM, Revers RR, Prince M, Henry RR, Garvey WT, Scarlett JA, et al. Insulin resistance in non-insulin dependent (type II) and insulin dependent (type I) diabetes mellitus. *Adv Exp Med Biol* 1985;189:176-205.
116. Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y, Matsuda M, Mari A, DeFronzo RA. Beta-Cell function in subjects spanning the range from normal glucose tolerance to overt diabetes: a new analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 Jan;90(1):493-500.
117. Kanat M, Mari A, Norton L, Winnier D, DeFronzo RA, Jenkinson C, et al. Distinct beta-cell defects in impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2012 Feb;61(2):447-53.
118. Lupi R, Del Prato S. Beta-cell apoptosis in type 2 diabetes: quantitative and functional consequences. *Diabetes & metabolism* 2008 Feb;34 Suppl 2:S56-64.
119. Sola Izquierdo E, Garcia Malpartida K. Complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. *Manual del residente de endocrinología y nutrición*. SEEN, editor. Madrid: Gráficas Marte S.A.; 2009. p. 761-73.
120. Andersson DK, Svardsudd K. Long-term glycemetic control relates to mortality in type II diabetes. *Diabetes Care* 1995 Dec;18(12):1534-43.
121. Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, Stern MP. Effects of diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality. The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 1998 Jul;21(7):1167-72.
122. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998 Jul 23;339(4):229-34.
123. Mukamal KJ, Nesto RW, Cohen MC, Muller JE, Maclure M, Sherwood JB, et al. Impact of diabetes on long-term survival after acute myocardial infarction: comparability of risk with prior myocardial infarction. *Diabetes Care* 2001 Aug;24(8):1422-7.
124. Evans JM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ (Clinical research ed)* 2002 Apr 20;324(7343):939-42.
125. Lee CD, Folsom AR, Pankow JS, Brancati FL. Cardiovascular events in diabetic and nondiabetic adults with or without history of myocardial infarction. *Circulation* 2004 Feb 24;109(7):855-60.
126. Wash J, Stewart P. *Oxford textbook of Endocrinology and Diabetes: microvascular complications*. 2 ed. New York: Oxford University Press; 2011. p. 1920-54.

127. Camera A, Hopps E, Caimi G. Diabetic microangiopathy: physiopathological, clinical and therapeutic aspects. *Minerva Endocrinol* 2007 Sep;32(3):209-29.
128. Guly C, MacKinnon J, Forrester J. *Oxford textbook of endocrinology and diabetes: diabetic retinopathy*. 2 ed. New York: Oxford University Press; 2011. p. 1924-34.
129. Kempen JH, O'Colmain BJ, Leske MC, Haffner SM, Klein R, Moss SE, et al. The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004 Apr;122(4):552-63.
130. Roy MS, Klein R, O'Colmain BJ, Klein BE, Moss SE, Kempen JH. The prevalence of diabetic retinopathy among adult type 1 diabetic persons in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004 Apr;122(4):546-51.
131. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003 Sep;110(9):1677-82.
132. Trevisan R. *Nephrology*. 2 ed. London: Chapman and Hall; 1997. p. 551-74.
133. Karalliedde J, Viberti G. Microalbuminuria and cardiovascular risk. *Am J Hypertens* 2004 Oct;17(10):986-93.
134. Marshall S. *Textbook of diabetes*. 3 ed. Oxford: Blackwell Science; 2003. p. 53.01-53.02.
135. Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Jensen BR, Graae M, Torp I, et al. Predictors for the development of microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 1 diabetes: inception cohort study. *BMJ* 2004 May 8;328(7448):1105.
136. Tesfaye S. *Therapeutic approaches in diabetic neuropathy and neuropathic pain: Diabetic Neuropathy*. Carnforth, Lancashire: Marius Press 1997. p. 159-81.
137. Boulton AJ, Kirsner RS, Vileikyte L. Clinical practice. Neuropathic diabetic foot ulcers. *N Engl J Med* 2004 Jul 1;351(1):48-55.
138. Tesfaye S, Malik R, Harris N, Jakubowski JJ, Mody C, Rennie IG, et al. Arteriovenous shunting and proliferating new vessels in acute painful neuropathy of rapid glycaemic control (insulin neuritis). *Diabetologia* 1996 Mar;39(3):329-35.
139. Diabetes expenditure, burden of disease and management in 5 EU countries. London School of Economics, 2012; Available from: <http://www.lse.ac.uk/LSEHealthAndSocialCare/research/LSEHealth/MTRG/LSEDiabetesReport26Jan2012.pdf>.
140. Jonsson B. Revealing the cost of Type II diabetes in Europe. *Diabetologia* 2002 Jul;45(7):S5-12.
141. Waldeyer R, Brinks R, Rathmann W, Giani G, Icks A. Projection of the burden of type 2 diabetes mellitus in Germany: a demographic modelling approach to estimate the direct medical excess costs from 2010 to 2040. *Diabet Med* 2013 Aug;30(8):999-1008.

142. Oglesby AK, Secnik K, Barron J, Al-Zakwani I, Lage MJ. The association between diabetes related medical costs and glycemic control: a retrospective analysis. *Cost Eff Resour Alloc* 2006;4:1.
143. Kim TH, Chun KH, Kim HJ, Han SJ, Kim DJ, Kwak J, et al. Direct medical costs for patients with type 2 diabetes and related complications: a prospective cohort study based on the Korean National Diabetes Program. *J Korean Med Sci* 2012 Aug;27(8):876-82.
144. Lee CM, Colagiuri R, Magliano DJ, Cameron AJ, Shaw J, Zimmet P, et al. The cost of diabetes in adults in Australia. *Diabetes Res Clin Pract* 2013 Mar;99(3):385-90.
145. Barquera S, Campos-Nonato I, Aguilar-Salinas C, Lopez-Ridaura R, Arredondo A, Rivera-Dommarco J. Diabetes in Mexico: cost and management of diabetes and its complications and challenges for health policy. *Global Health* 2013;9:3.
146. Tennvall R, Apelqvist J. Health-economic consequences of diabetic foot lesions. *Clin Infect Dis* 2004 Aug 1;39 Suppl 2:S132-9.
147. Mata M, Antonanzas F, Tafalla M, Sanz P. The cost of type 2 diabetes in Spain: the CODE-2 study. *Gac Sanit* 2002 Nov-Dec;16(6):511-20.
148. Liebl A, Neiss A, Spannheimer A, Reitberger U, Wagner T, Gortz A. Costs of type 2 diabetes in Germany. Results of the CODE-2 study. *Dtsch Med Wochenschr* 2001 May 18;126(20):585-9.
149. Crespo C, Brosa M, Soria A, López A, López N, Soria B. Costes directos de la diabetes mellitus y de sus complicaciones en España (Estudio SECCAID: Spain estimated cost Ciberdem-Cabimer in Diabetes). *Av Diabetol* 2013.
150. Ballesta M, Pérez A, Valencia I, Tocino J, Carral F, Aguilar M. Estimación de los costes económicos ocasionados por los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en el área sanitaria Cádiz-San Fernando. *Actas de Gestión Clínica y Sanitaria* 2003.
151. Brito-Sanfiel M, Diago-Cabezudo J, Calderon A. Economic impact of hypoglycemia on healthcare in Spain. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2010 Dec;10(6):649-60.
152. Álvarez F, Mauricio D, García T, Betegón L, C CR. Análisis de costes del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 con insulina glargina o detemir. *Av Diabetol* 2010;26:430-5.
153. Menéndez E, Tartón T, Ortega C, Fornos J, García R, López M. Recomendaciones 2012 de la Sociedad Española de Diabetes sobre la utilización de tiras reactivas para la medición de la glucemia capilar en personas con diabetes. *Av Diabetol* 2012;28(1):3-9.
154. Olry A, Espín J, García J. Diferencias entre consumo observado y recomendado de las tiras reactivas para la monitorización ambulatoria de la glucosa capilar en España. *Gac Sanit.* 2012; 26: 34-69.

155. Villa-Alcázar L. *Medimecum: Guía de terapia farmacológica*. Madrid: Adis International; 2011.
156. Klarenbach S, Cameron C, Singh S, Ur E. Cost-effectiveness of second-line antihyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *CMAJ* 2011 Nov 8;183(16):E1213-20.
157. Hart WM, Espinosa C, Rovira J. Costs of known diabetes mellitus in Spain. *Med Clin (Barc)* 1997 Sep 13;109(8):289-93.
158. Lopez-Bastida J, Serrano-Aguilar P, Duque-Gonzalez B. The social and economic cost of diabetes mellitus. *Atención Primaria* 2002;29(3):145-50.
159. Burgos R, Virgili N, Sarto B. *Nutrición Clínica*. 2 ed. Madrid: Editorial Panamericana; 2010. p. 1-22.
160. Endara M, Masden D, Goldstein J, Gondek S, Steinberg J, Attinger C. The role of chronic and perioperative glucose management in high-risk surgical closures: a case for tighter glycemic control. *Plast Reconstr Surg* 2013 Oct;132(4):996-1004.
161. Richards JE, Kauffmann RM, Zuckerman SL, Obremsky WT, May AK. Relationship of hyperglycemia and surgical-site infection in orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Am* 2012 Jul 3;94(13):1181-6.
162. Cohn DM, Hermanides J, DeVries JH, Kamphuisen PW, Kuhls S, Homering M, et al. Stress-induced hyperglycaemia and venous thromboembolism following total hip or total knee arthroplasty: analysis from the RECORD trials. *Thromb Haemost* 2012 Feb;107(2):225-31.
163. Jackson RS, Amdur RL, White JC, Macsata RA. Hyperglycemia is associated with increased risk of morbidity and mortality after colectomy for cancer. *J Am Coll Surg* 2012 Jan;214(1):68-80.
164. Wu Y, Pei J, Yang XD, Cheng ZD, Zhao YY, Xiang B. Hyperglycemia and its association with clinical outcomes for patients in the pediatric intensive care unit after abdominal surgery. *J Pediatr Surg* 2013 Apr;48(4):801-5.
165. Chi A, Lissauer ME, Kirchoffner J, Scalea TM, Johnson SB. Effect of glycemic state on hospital mortality in critically ill surgical patients. *Am Surg* 2011 Nov;77(11):1483-9.
166. Szekely A, Levin J, Miao Y, Tudor IC, Vuylsteke A, Ofner P, et al. Impact of hyperglycemia on perioperative mortality after coronary artery bypass graft surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011 Aug;142(2):430-7.
167. Golden SH, Peart-Vigilance C, Kao WH, Brancati FL. Perioperative glycemic control and the risk of infectious complications in a cohort of adults with diabetes. *Diabetes Care* 1999 Sep;22(9):1408-14.
168. Dronge AS, Perkal MF, Kancir S, Concato J, Aslan M, Rosenthal RA. Long-term glycemic control and postoperative infectious complications. *Arch Surg*. 2006;141(4):375-80.

169. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive Insulin Therapy in Critically Ill Patients. *New England Journal of Medicine* 2001;345(19):1359-67.
170. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive Insulin Therapy in the Medical ICU. *New England Journal of Medicine* 2006;354(5):449-61.
171. Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW. Glucose control and mortality in critically ill patients. *Jama* 2003 Oct 15;290(15):2041-7.
172. Rady MY, Johnson DJ, Patel BM, Larson JS, Helmers RA. Influence of individual characteristics on outcome of glycemic control in intensive care unit patients with or without diabetes mellitus. *Mayo Clinic proceedings* 2005 Dec;80(12):1558-67.
173. Arabi YM, Dabbagh OC, Tamim HM, Al-Shimemeri AA, Memish ZA, Haddad SH, et al. Intensive versus conventional insulin therapy: a randomized controlled trial in medical and surgical critically ill patients. *Critical Care Medicine* 2008 Dec;36(12):3190-7.
174. De La Rosa GD, Donado JH, Restrepo AH, Quintero AM, Gonzalez LG, Saldarriaga NE, et al. Strict glycemic control in patients hospitalized in a mixed medical and surgical intensive care unit: a randomized clinical trial. *Critical Care* 2008;12(5):R120.
175. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009 Mar 26;360(13):1283-97.
176. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA* 2008 Aug 27;300(8):933-44.
177. Vlasselaers D, Milants I, Desmet L, Wouters PJ, Vanhorebeek I, van den Heuvel I, et al. Intensive insulin therapy for patients in paediatric intensive care: a prospective, randomised controlled study. *Lancet* 2009 Feb 14;373(9663):547-56.
178. Bunn HF, Haney DN, Kamin S, Gabbay KH, Gallop PM. The biosynthesis of human hemoglobin A1c. Slow glycosylation of hemoglobin in vivo. *J Clin Invest* 1976 Jun;57(6):1652-9.
179. Peacock I. Glycosylated haemoglobin: measurement and clinical use. *J Clin Pathol* 1984 Aug;37(8):841-51.
180. Svendsen PA, Christiansen JS, Soegaard U, Nerup J. Synthesis of glycosylated haemoglobin in vivo. *Diabetologia* 1981 Dec;21(6):549-53.
181. Lenzi S, Giampietro O, Giovannitti G, Sampietro T, Miccoli R, Navalesi R. The clinical usefulness of glycated hemoglobin in monitoring diabetes mellitus: a long-term study. *Clin Chem* 1987 Jan;33(1):55-6.

182. Scobie IN, Onyanga-Omara F, Singaraveloo M, Forrest AR, MacCuish AC, Manderson WG. Changes in glycosylated haemoglobin after oral glucose load. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981 Oct 3;283(6296):877-8.
183. Koenig RJ, Peterson CM, Kilo C, Cerami A, Williamson JR. Hemoglobin A1c as an indicator of the degree of glucose intolerance in diabetes. *Diabetes* 1976 Mar;25(3):230-2.
184. Fujita S, Kamado K, Hoshi M. An investigation of the usefulness of HbA1 as an index of control of diabetes: from the viewpoint of progress of diabetic retinopathy. *Tohoku J Exp Med* 1983 Dec;141 Suppl:403-9.
185. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998 Sep 12;352(9131):837-53.
186. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 2008 Oct 9;359(15):1577-89.
187. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993 Sep 30;329(14):977-86.
188. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005 Dec 22;353(25):2643-53.
189. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985 Jul;28(7):412-9.
190. Emoto M, Nishizawa Y, Maekawa K, Hiura Y, Kanda H, Kawagishi T, et al. Homeostasis model assessment as a clinical index of insulin resistance in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas. *Diabetes Care* 1999 May;22(5):818-22.
191. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000 Jan;23(1):57-63.
192. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Meigs JB, et al. Population-based incidence rates and risk factors for type 2 diabetes in white individuals: the Bruneck study. *Diabetes* 2004 Jul;53(7):1782-9.
193. Song Y, Manson JE, Tinker L, Howard BV, Kuller LH, Nathan L, et al. Insulin Sensitivity and Insulin Secretion Determined by Homeostasis Model Assessment and Risk of Diabetes in a Multiethnic Cohort of Women: The Women's Health Initiative Observational Study. *Diabetes Care* 2007;30(7):1747-52.

194. Esteghamati A, Ashraf H, Khalilzadeh O, Zandieh A, Nakhjavani M, Rashidi A, et al. Optimal cut-off of homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) for the diagnosis of metabolic syndrome: third national surveillance of risk factors of non-communicable diseases in Iran (SuRFNCD-2007). *Nutrition & Metabolism* 2010;7(1):26.
195. Haffner SM, Miettinen H, Stern MP. The homeostasis model in the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 1997 Jul;20(7):1087-92.
196. Tabak AG, Jokela M, Akbaraly TN, Brunner EJ, Kivimaki M, Witte DR. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. *Lancet* 2009 Jun 27;373(9682):2215-21.
197. ADA. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2015 Jan;38 Suppl:S8-S16.
198. GlucaGen Hypokit 1 mg polvo y disolvente para solución inyectable. Updated Feb 2015; cited 2015 July; Available from: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/59327/FT_59327.pdf.
199. Siemens. Immulite 2000 Immunoassay System. Available from: <http://www.healthcare.siemens.com/immunoassay/systems/immulite-2000-immunoassay-system/assays>.
200. Saklad M. Grading of patients for surgical procedures. *Anesthesia* 1941;2:281-4.
201. RCoreTeam. R: A language and environment for statistical computing v3.0 Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing 2015 <http://www.R-project.org/>.
202. Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients. The NICE-SUGAR Study Investigators. *New England Journal of Medicine* 2009;360(13):1283-97.
203. De La Rosa GC, Donado JH, Restrepo AH, Quintero AM, Gonzalez LG, Saldarriaga NE, et al. Strict glycaemic control in patients hospitalized in a mixed medical and surgical intensive care unit: a randomised clinical trial. *Critical Care* 2008;12(5):R120.
204. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 2009 Jun;32(6):1119-31.
205. Sheehy AM, Gabbay RA. An overview of preoperative glucose evaluation, management and perioperative impact. *Journal of diabetes science and technology* 2009 Nov;3(6):1261-9.
206. Papamargaritis D, Miras AD, le Roux CW. Influence of diabetes surgery on gut hormones and incretins. *Nutr Hosp* 2013 Mar;28 Suppl 2:95-103.
207. Takabe M, Matsuda T, Hirota Y, Hashimoto N, Nakamura T, Sakaguchi K, et al. C-peptide response to glucagon challenge is correlated with improvement of early insulin secretion by liraglutide treatment. *Diabetes Res Clin Pract* 2012 Dec;98(3):e32-5.

208. Shim WS, Kim SK, Kim HJ, Kang ES, Ahn CW, Lim SK, et al. Decrement of postprandial insulin secretion determines the progressive nature of type-2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2006 Oct;155(4):615-22.
209. Yamada Y, Fukuda K, Fujimoto S, Hosokawa M, Tsukiyama K, Nagashima K, et al. SUIT, secretory units of islets in transplantation: An index for therapeutic management of islet transplanted patients and its application to type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2006 Dec;74(3):222-6.
210. Fujita Y, Kozawa J, Iwahashi H, Yoneda S, Uno S, Yoshikawa A, et al. Increment of serum C-peptide measured by glucagon test closely correlates with human relative beta-cell area. *Endocrine journal* 2015 Apr 30;62(4):329-37.
211. Rahier J, Guiot Y, Goebbels RM, Sempoux C, Henquin JC. Pancreatic beta-cell mass in European subjects with type 2 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism* 2008 Nov;10 Suppl 4:32-42.
212. Meier JJ, Menge BA, Breuer TG, Muller CA, Tannapfel A, Uhl W, et al. Functional assessment of pancreatic beta-cell area in humans. *Diabetes* 2009 Jul;58(7):1595-603.
213. Sjostrand M, Iqbal N, Lu J, Hirshberg B. Saxagliptin improves glycemic control by modulating postprandial glucagon and C-peptide levels in Chinese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014 Aug;105(2):185-91.
214. Greenbaum C, Seidel K, Pihoker C. The case for intravenous arginine stimulation in lieu of mixed-meal tolerance tests as outcome measure for intervention studies in recent-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004 May;27(5):1202-4.
215. Dor Y, Glaser B. Beta-cell dedifferentiation and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013 Feb 7;368(6):572-3.
216. Talchai C, Xuan S, Lin HV, Sussel L, Accili D. Pancreatic beta cell dedifferentiation as a mechanism of diabetic beta cell failure. *Cell* 2012 Sep 14;150(6):1223-34.

8. Anexos

Anexo I: Autorización del Comité Ético de Investigación



Servicio
Canario de la Salud

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE
GRAN CANARIA DOCTOR NEGRÍN



INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA/COMITÉ DE LA ÉTICA EN LA INVESTIGACIÓN

D^o PEDRO CARLOS LARA JIMÉNEZ, Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica-Comité de Ética en la Investigación del Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín.

CERTIFICA:

Que este Comité ha evaluado en la reunión correspondiente al **Acta 08/2012** la propuesta del promotor **Investigación Independiente**, para que se realice el **Estudio No Observacional sin Medicamentos** (Proyecto de Investigación):

"Valoración de la reserva funcional pancreática en los pacientes con DM2 sometidos a cirugía programada no digestivo abdominal"

Código de la AEMPS: **Estudio No Observacional sin Medicamentos**

Código CEIC Negrín: **120269**

Comité: **H.U. de Gran Canaria Dr. Negrín**

Y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del Investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el Estudio.

Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado y el modo de reclutamiento previsto para el Estudio Observacional.

El investigador y su equipo se comprometen a cumplir las recomendaciones y directrices de Buena Práctica Clínica aplicables a este tipo de estudios y la Declaración de Helsinki actualizada.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Asimismo, este Comité **ACEPTA** que dicho **Proyecto de Investigación**, sea realizado en el Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín por la **Dra. Gema M^a. Hernández Rodríguez**, del **Servicio de Anestesia** del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín como investigador principal.

Que este Comité, tanto en su composición como en los PNTs, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el R.D. 223/2004.

PRESIDENTE:

D^o Pedro Lara Jiménez (F.E.A. Oncología Radioterápica)

SECRETARIO:

D^o. Ayoze Nauzet González Hernández (Servicio de Neurología)

VOCALES:

D^o. Miguel Ángel García Bello (No Sanitario Investigación)

D^o. Javier Díaz Moreno (Licenciado en Derecho, F.E.A. en Admisión)

D^a. Trinidad Revilla Villegas (Enfermera Docencia)

D^o. Jorge Solé Violán (F.E.A. Medicina Intensiva)

D^o. Francisco José Navarro Vázquez (Facultativo de Atención Primaria)

D^a. Luz Casasnovas Susana (Farmacóloga Clínica, Facultad de Medicina de la ULPGC)

D^a. Mireya Amat López (Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria-Servicio de Farmacia)

D^o. Daniel Sebastián Ceballos Santos (Servicio de Digestivo)



Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín

Comité Ético de Investigación Clínica CEIC/CEI

ceichugedn.scs@gobiernodecanarias.org

Barranco de la Ballena S/N

35010 Las Palmas

Tel: 928 44 90 71 FAX 928 44 95 08



Servicio
Canario de la Salud

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE
GRAN CANARIA DOCTOR NEGRÍN



D^a. Soledad Ojeda Bruno (Servicio de Reumatología)
D^o. Francisco Rodríguez Esparragón (Técnico Superior de la Unidad de Investigación)
D^o Francisco Javier Robaina Padrón (Unidad del Dolor Crónico)

Que en dichas reuniones se cumplió el quórum preceptivo legalmente.

Que, en el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, dicho miembro no participará en la evaluación ni el dictamen del propio protocolo

Lo que firmo en Las Palmas de Gran Canaria, a 02 de octubre de 2012

El Presidente

Fdo.: D^o. Pedro Carlos Lara Jiménez



Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín
Comité Ético de Investigación Clínica CEIC/CEI
ceichugcdn.scs@gobiernodecanarias.org
Barranco de la Ballena S/N
35010 Las Palmas
Tel: 928 44 90 71 FAX 928 44 95 08

Anexo II: Conformidad de la Dirección del Hospital Dr. Negrín



Servicio
Canario de la Salud

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE
GRAN CANARIA DOCTOR NEGRIN



CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO

Don **JOSE MIGUEL SANCHEZ HERNANDEZ** Director Gerente del **HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GRAN CANARIA DOCTOR NEGRÍN**, al amparo de la Orden SAS/3470/2009) y vistas las autorizaciones del Comité Ético de Investigación Clínica-Comité de Ética en la Investigación de este Hospital (**Acta 08/2012**).

CERTIFICA:

Que conoce la propuesta realizada por el promotor **Investigación Independiente - Tesis**, para que sea realizado en este centro el **Estudio No Observacional sin Medicamentos** (Proyecto de Investigación):

"Valoración de la reserva funcional pancreática en los pacientes con DM2 sometidos a cirugía programada no digestivo abdominal"

Código de la AEMPS: **Estudio No Observacional sin Medicamentos**

Código CEIC Negrín: **120269**

Comité: **H.U. de Gran Canaria Dr. Negrín**

Y, que será realizado por la **Dra. Gema M^a. Hernández Rodríguez**, del **Servicio de Anestesia** como investigadora principal.

Que acepta la realización de dicho estudio en este Centro.

Lo que firma en Las Palmas de Gran Canaria, a 2 de octubre de 2012.

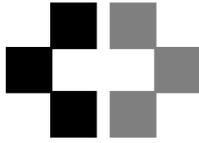
El Director Gerente

Fdo: D. José Miguel Sánchez Hernández



Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín
Comité Ético de Investigación Clínica CEIC/CEI
ceichugcdn.scs@gobiernodecanarias.org
Barranco de la Ballena S/N
35010 Las Palmas
Tel: 928 44 90 71 FAX 928 44 95 08

Anexo III. Consentimiento Informado



Servicio Canario de la
Salud

Hospital Universitario de Gran
Canaria Dr Negrín

ANEXO IV

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO “VALORACIÓN DE LA RESERVA FUNCIONAL PANCREÁTICA EN LOS PACIENTES CON DM2 SOMETIDOS A CIRUGÍA PROGRAMADA NO DIGESTIVA ABDOMINAL”

Su médico le ha solicitado, participar en este estudio, ahora y en cumplimiento de la Ley 41/2002 de 14 de Noviembre “Básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica” reiteramos la explicación dada verbalmente, ahora, por escrito con objeto de que nos autorice a incluirlo en el mismo. Es importante que usted conozca y entienda la finalidad y los procedimientos llevados a cabo en este estudio, lea atentamente esta información y no dude en preguntar toda aquellas cuestiones que no le queden claras .

ANTECEDENTES

No existen estudios que hayan valorado los objetivos de este trabajo, pero abunda la literatura científica que avala el test de glucagón como método cuantitativo para determinar la reserva funcional de células beta pancreáticas.

OBJETIVO DEL ESTUDIO

Valorar si la reserva funcional pancreática se altera como resultado de una intervención quirúrgica.

DESCRIPCION DEL ESTUDIO

Estudio observacional prospectivo del total de la población hospitalaria de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que serán sometidos a cirugía programada no digestiva abdominal durante 6 meses.

RIESGOS DEL ESTUDIO

No se prevé que su participación en el estudio pueda resultar perjudicial para su salud. Como únicos efectos adversos del test de glucagón podrían aparecer náuseas (1 de cada 10-100 pacientes) y con poca frecuencia vómitos (1 de cada 100-1.000 pacientes).

BENEFICIOS DE PARTICIPAR EN EL ESTUDIO

Su médico controlará su enfermedad y su evolución estrechamente durante todo el estudio. Se obtendrá información acerca de las consecuencias de la cirugía en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

OBLIGACIONES

Su participación en el estudio es completamente voluntaria. Usted puede negarse a participar. Así mismo podrá retirarse del estudio en cualquier momento sin que de ello, se derive ningún perjuicio ni pérdida de los beneficios sanitarios a los que Usted tiene derecho.

AVANCES EN EL CONOCIMIENTO

Usted será informado de todos los avances o nuevos descubrimientos que se realicen durante el curso de esta investigación que puedan influir en su salud.

CONFIDENCIALIDAD

Siguiendo la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, Protección de datos de carácter personal y el RD 1720/2007 de 21 de diciembre y el resto de legislación aplicable, todos los datos recogidos en el transcurso del estudio serán tratados de forma estrictamente confidencial y serán utilizados únicamente para la valoración del estudio sin desvelar en ningún momento los datos de su identificación. Todas las personas que forman parte del equipo investigador están obligadas a mantener el secreto profesional.

COMITES ETICOS

Del presente protocolo de estudio ha tenido conocimiento el Comité de Ética e Investigación Clínica de ese hospital.

DECLARACION

D/DÑA:.....con D.N.I.

Mediante el presente documento **DOY MI AUTORIZACION** para participar en este estudio

He leído la información y he podido hacer preguntas sobre la misma, entendiendo la finalidad y los procedimientos que se llevaran a cabo en el estudio.

Considero que la información recibida es suficiente y la comprendo.

He hablado con el Dr.----- (investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio cuando quiera sin tener que dar explicaciones y sin que repercuta en mis cuidados médicos

Y para que así conste, firmo el presente documento, después de haberlo leído y comprendido, y por mi propia voluntad.

En Las Palmas de Gran Canaria ,a....de.....de.....

Firma del Participante

D/Dº....., con DNI
....., soy testigo de que:
D/DÑA..... con DNI.....

Ha leído la información y ha podido hacer preguntas sobre la misma, entendiendo la finalidad y los procedimientos que se llevaran a cabo en el estudio.

En Las Palmas de Gran Canaria, a....de.....de.....

Firma del Testigo.

Anexo IV. Hoja de recogida de datos

Valoración de Reserva Funcional Pancreática: Base de datos

DATOS DE FILIACIÓN:

PACIENTE NÚMERO:

Edad: Sexo:

Diagnóstico:

Procedimiento:

Especialidad:

Antecedentes personales: ASA:

HISTORIA PERSONAL DE DIABETES:

Años de diagnóstico de DM:

Médico responsable: Médico de familia Endocrino

Fármacos antidiabéticos orales:

Fármaco1

Fármaco2

Insulinización si / no Pauta

Última Hb Glicosilada/Fecha

Fecha test pre Valores

Complicaciones de test de glucagón:

ANTROPOMETRÍA Y OTROS VALORES:

Peso/Talla/IMC

Creatinina Preoperatoria

Hb preoperatoria:

Lípidos preoperatorios:

PERFIL LIPÍDICO:

Colesterol LDL/HDL/total

Triglicéridos

INTRAOPERATORIO:

Tipo de cirugía:

Fecha:

Tiempo quirúrgico:

Tiempo de anestesia:

Tipo de anestesia: AGB TIVA REGIONAL

Fármacos utilizados:

Premedicación:

Inducción:

Mantenimiento:

Reversión de bloqueante:

Profilaxis de NVPO:

Fluidoterapia

Cristaloide

Coloide

Analgesia postquirúrgica

Intravenosa: protocolo

Epidural: protocolo

Ninguna

Complicaciones intraoperatorias:

POSTOPERATORIO:

Ingreso: URPA

Reanimación

Tiempo de ingreso:

Complicaciones postoperatorias inmediatas:

Complicaciones en planta:

Retraso cicatrización/infección de herida:

Infección a otro nivel:

Días de estancia hospitalaria:

Fecha de alta hospitalaria:

Fecha test post:

Valores