

PROTOSCOLOS DIABETES MELLITUS TIPO 2

Coordinador
Ángel Sánchez Rodríguez



Sociedad Española de Medicina Interna

PROTOCOLOS DIABETES MELLITUS TIPO 2

Coordinador
Ángel Sánchez Rodríguez

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios, conclusiones y/o hallazgos propios de sus autores, los cuales pueden no coincidir necesariamente con los de Lilly S.A. Algunas de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o dispensación de productos farmacéuticos pueden no ser acordes en su totalidad con la correspondiente ficha técnica aprobada por las autoridades sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta.

En el momento de la publicación de esta obra la EMA tomó la decisión de retirar la autorización de comercialización a todos los fármacos que contuvieran rosiglitazona por su posible asociación a un incremento de riesgo de episodios isquémicos coronarios.



ELSEVIER
DOYMA

© 2010 Sociedad Española de Medicina Interna y Elsevier España.

Patrocinio y distribución de la primera edición: Lilly S.A.

Reservados todos los derechos. El contenido de esta publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

Elsevier y sus asociados no asumen responsabilidad alguna por cualquier lesión y/o daño sufridos por personas o bienes en cuestiones de responsabilidad de productos, negligencia o cualquier otra, ni por uso o aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas contenidos en el presente materia.

Dados los rápidos avances que se producen en las ciencias médicas, en particular, debe realizarse una verificación independiente de los diagnósticos y las posologías de los fármacos.

Esta publicación ha sido patrocinada por Laboratorios Lilly S.A.

Aunque se espera que el material publicitario se atenga a las normas éticas, su inclusión en esta publicación no constituye garantía ni aval algunos de calidad o de valor de los productos ni de las afirmaciones realizadas por su fabricante sobre él.

Depósito legal: M-47090-2009

ISBN: 978-84-692-6661-8

ÍNDICE DE AUTORES

D. ABAD PÉREZ

*Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular. Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario La Princesa. Madrid*

J. C. BUREO DACAL

Servicio de Medicina Interna. Hospital Infanta Cristina. Badajoz

J. R. CALABUIG ALBORCH

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario La Fe. Valencia

A. CORBATÓN ANCHUELO

*Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense.
Madrid*

I. CRUZ GONZÁLEZ

Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario de Salamanca. Salamanca

J. ESCRIBANO SERRANO

*Centro de Salud Poniente. La Línea de la Concepción. AGS Campo de Gibraltar.
Miembro del grupo de Diabetes de la Sociedad Española de Médicos de Atención
Primaria (SEMERGEN)*

J. GARCÍA ALEGRÍA

Área de Medicina. Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga

R. GÓMEZ HUEL GAS

Servicio de Medicina Interna. Hospital Carlos Haya. Málaga

E. GONZÁLEZ SARMIENTO

Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario. Valladolid

R. GONZÁLEZ SARMIENTO

*Unidad de Medicina Molecular. Departamento de Medicina. Universidad de Sala-
manca. Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer. Universidad de Sala-
manca-CSIC. Salamanca*

M. C. HINOJOSA MENA-BERNAL

Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario. Valladolid

A. MICHÁN DOÑA

Hospital SAS. Jerez de la Frontera. Cádiz. Miembro del grupo de Diabetes y Obesidad de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

D. SÁNCHEZ FUENTES

Servicio de Medicina Interna. Complejo Asistencia de Ávila. Ávila

M. SÁNCHEZ LEDESMA

Hospital Clínico Universitario. Salamanca

Á. SÁNCHEZ RODRÍGUEZ

Servicio de Medicina Interna I. Hospital Clínico Universitario. Salamanca Coordinador del Grupo de Trabajo de Diabetes y Obesidad. Sociedad Española de Medicina Interna

M. SERRANO RÍOS

Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense. Madrid

C. SUÁREZ

Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario La Princesa. Madrid

D. REAL DE ASÚA

Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario La Princesa. Madrid

PRÓLOGO

La diabetes mellitus (DM) es una de las enfermedades crónicas y sistémicas más frecuentes en nuestro medio y su importancia radica tanto en las complicaciones vasculares que provoca en quien la padece como en los trastornos que origina en la calidad de vida.

Exige una atención integral, continua e interdisciplinar, que permita la optimización del control metabólico y de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) asociados, sin detrimento de la calidad de vida.

La DM en la que está implicada fundamentalmente la medicina interna es la DM tipo 2 (DM2), la forma más prevalente (representa el 90% de todos los tipos de diabetes) cuyo riesgo de desarrollo aumenta con la edad, la obesidad y el sedentarismo, y está frecuentemente asociada a otras patologías.

La DM2, como enfermedad sistémica que es, multifactorial y multiorgánica, requiere una visión global y una actuación integradora y representa una de las áreas selectivas de la actividad clínica del internista que presta de forma diaria, en este campo, una importantísima labor existencial y es una base para la investigación epidemiológica y clínica asociadas.

Conocidos son los esfuerzos que la SEMI realiza en la última década para dinamizar la especialidad y el desarrollo profesional de sus miembros. Entre las actividades de los grupos de trabajo, encaminadas a facilitar la colaboración y potenciar la investigación, se propuso la elaboración de protocolos clínicos que facilitaran la labor asistencial.

Mucho se ha avanzado en los últimos años en los conocimientos etiopatogénicos, fisiopatológicos, controles y objetivos terapéuticos de la diabetes y la patología asociada, con distintos matices

y no poca polémica de opinión, pero el porcentaje de pacientes con DM que alcanza los objetivos terapéuticos está lejos de ser óptimo y aproximadamente el 65-70% de los pacientes diabéticos mueren por complicaciones cardiovasculares dependientes de la diabetes y de los factores de riesgo asociados.

Varios miembros del Grupo de Diabetes y Obesidad hemos intentado recoger una síntesis adecuada y práctica de la DM2 que sirva de base para la actividad clínica, con la mayor corrección científica posible y con la máxima eficacia deseable.

Todos los conocimientos sufren tantos cambios y evolucionan de forma tan rápida que es necesario actualizarlos y ordenarlos en períodos de tiempo relativamente cortos. A nuestros sucesores les queda el compromiso de la actualización periódica para que el resultado sea doblemente positivo.

Mi agradecimiento sincero a todos los que, desinteresadamente, han colaborado en el presente protocolo, a la ayuda entusiasta y comprometida de Lilly S.A. y al trabajo de la editorial Elsevier por su elaboración y esmerada edición.

Confío en que este esfuerzo se vea recompensado con la mejor acogida a este protocolo, y sobre todo que sea de utilidad para los internistas, los residentes de medicina interna y todos los que puedan disponer de él en su práctica clínica diaria.

Ángel Sánchez Rodríguez
Coordinador del Grupo de Trabajo de Diabetes y Obesidad.
Sociedad Española de Medicina Interna.

ÍNDICE

CAPÍTULO I

La diabetes como enfermedad sistémica.

Papel del internista en la diabetes mellitus tipo 2

LA DIABETES COMO ENFERMEDAD SISTÉMICA.....	1
Genética.....	4
Obesidad.....	4
Resistencia insulínica.....	6
Factores ambientales asociados.....	7
CLÍNICA SISTÉMICA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2.....	8
Formas asintomáticas.....	9
Con síntomas metabólicos clásicos.....	10
Con síntomas no metabólicos.....	10
Con complicaciones agudas.....	10
IMPLICACIÓN DEL MÉDICO INTERNISTA EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2.....	11
Bibliografía.....	16

CAPÍTULO II

Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 2

y factores de riesgo cardiovascular asociados..... 21

INTRODUCCIÓN.....	21
FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.....	27
FACTORES TRADICIONALES.....	27
Hiperglucemia.....	27
Hipertensión arterial-proteinuria.....	29
Dislipidemia.....	32
Obesidad ("diabesidad")-sedentarismo.....	34
Tabaquismo.....	36
FACTORES "NUEVOS": ENDOTELIO Y DISFUNCIÓN ENDOTELIAL.....	38
Resistencia a la insulina-hiperinsulinismo.....	38
Inflamación y aterosclerosis.....	39
Moléculas de adhesión.....	39
Hipercoagulabilidad.....	40

CONCLUSIÓN.....	42
Bibliografía.....	42

CAPÍTULO III

Etiotopatogenia: enfermedad dual, resistencia insulínica y patogenia metabólica y molecular de la diabetes mellitus tipo 2.....

INTRODUCCIÓN.....	49
ETIOPATOGENIA.....	50
Resistencia a la insulina.....	50
Disfunción de las células β	53
Factores genéticos.....	54
Factores ambientales.....	60
Bibliografía.....	62

CAPÍTULO IV

Bases genéticas de la diabetes mellitus tipo 2.....

INTRODUCCIÓN.....	67
DIABETES MELLITUS TIPO 2 CON PREDOMINIO DE LA DEFICIENCIA DE INSULINA.....	69
Mutaciones en los genes <i>HNFI A</i> , <i>HNFI 4A</i> y <i>HNFI B</i>	69
Mutaciones en el gen <i>GCK</i>	72
Mutaciones en los genes <i>IPFI</i> y <i>NeuroDI</i>	74
Diabetes mitocondrial.....	74
Diabetes mellitus tipo 2 con predominio de la resistencia a la insulina.....	75
DIABETES MELLITUS TIPO 2 COMPLEJA.....	76
Bibliografía.....	78

CAPÍTULO V

Obesidad y diabetes.....

INTRODUCCIÓN Y CONCEPTO.....	85
ESTUDIO DE LA OBESIDAD.....	86
SÍNDROME METABÓLICO Y OBESIDAD.....	87
TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD.....	91
Fármacos aprobados.....	94
Otros fármacos.....	95
Cirugía en la obesidad.....	95
Bibliografía.....	98

CAPÍTULO VI

Complicaciones microvasculares

de la diabetes mellitus tipo 2	101
INTRODUCCIÓN	101
PATOGENIA	102
RETINOPATÍA DIABÉTICA	102
TRATAMIENTO DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA	104
NEFROPATÍA DIABÉTICA	106
TRATAMIENTO DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA	108
NEUROPATÍA DIABÉTICA	110
TRATAMIENTO DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA	111
PREVENCIÓN	112
PROGRAMAS DE SEGUIMIENTO	113
Bibliografía	114

CAPÍTULO VII

Complicaciones macrovasculares

de la diabetes mellitus tipo 2	121
INTRODUCCIÓN	121
CARDIOPATÍA ISQUÉMICA EN EL PACIENTE DIABÉTICO	128
FORMAS CLÍNICAS DE CARDIOPATÍA ISQUÉMICA	129
INDICACIONES TERAPÉUTICAS EN LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2	132
MIOCARDIOPATÍA DIABÉTICA	133
INSUFICIENCIA CARDÍACA	133
DIABETES MELLITUS Y ACCIDENTE CEREBROVASCULAR	136
ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA	138
Bibliografía	141

CAPÍTULO VIII

Tratamiento de la hipertensión arterial

en la diabetes mellitus tipo 2	147
EPIDEMIOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2: PREVALENCIA, FISIOPATOLOGÍA E IMPACTO	147
EVALUACIÓN DEL PACIENTE DIABÉTICO CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL: ESTUDIO BÁSICO Y ESTUDIO RECOMENDADO	149

OBJETIVOS DE CONTROL.....	152
TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN LA DIABETES MELLITUS.....	154
Monoterapia: bloqueo del sistema renina-angiotensina.....	154
Tratamiento combinado.....	155
OTROS TRATAMIENTOS.....	159
Antiagregación.....	159
Tratamiento hipolipidemiante.....	160
CONCLUSIÓN.....	160
Bibliografía.....	161

CAPÍTULO IX

Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2: dieta y ejercicio físico.....

INTRODUCCIÓN.....	167
TRATAMIENTO MÉDICO NUTRICIONAL EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2.....	169
Objetivos.....	170
Recomendaciones.....	171
TRATAMIENTO MÉDICO NUTRICIONAL EN NUESTRO PAÍS.....	174
Pruebas científicas.....	176
Estrategias.....	177
EJERCICIO EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2.....	178
Pruebas científicas.....	179
El ejercicio en las guías de práctica clínica.....	180
Bibliografía.....	182

CAPÍTULO X

Los antidiabéticos orales en la diabetes mellitus tipo 2.....

INTRODUCCIÓN.....	189
METFORMINA.....	191
SECRETAGOGOS.....	195
Sulfonilureas.....	195
Metiglinidas.....	197
INHIBIDORES DE LAS ALFAGLUCOSIDASAS.....	198
TIAZOLIDINDIONAS (GLITAZONAS).....	198
TERAPIAS BASADAS EN EL “EFECTO INCRETINA”.....	201
Análogos de GLP-1.....	203
Inhibidores de la DPP-4 (gliptinas).....	204
CONCLUSIONES.....	205
Bibliografía.....	206

CAPÍTULO XI

Insulinoterapia en la diabetes mellitus tipo 2	213
INTRODUCCIÓN	213
¿CUÁNDO INSULINIZAR? INDICACIONES DE INSULINOTERAPIA EN LA DIABETES TIPO 2	214
¿CON QUÉ INSULINIZAR? TIPOS DE INSULINA	215
Insulinas rápidas	218
Insulinas basales	219
¿CÓMO INSULINIZAR? PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA DE INSULINA	221
Tratamiento combinado o BOT (<i>Basal Oral Therapy</i>)	222
Insulina prandial	226
Tratamiento basal plus	227
Insulina bifásica	227
Tratamiento intensivo. Tratamiento basal-bolo	229
PROBLEMAS CLÍNICOS FRECUENTES	230
Tránsito entre pautas	230
Insulinización transitoria	231
Efectos adversos	231
CONCLUSIONES	232
Bibliografía	232

CAPÍTULO XII

Diabetes y salud pública. Cribado, prevención, organización de cuidados y problemas sociales	239
INTRODUCCIÓN	239
CRIBADO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2	241
Cribado	241
Criterios para el diagnóstico de diabetes	242
Diagnóstico de prediabetes	242
PREVENCIÓN DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2	243
Prevención primaria	243
Prevención secundaria	244
Prevención terciaria	244
ORGANIZACIÓN DE CUIDADOS	246
PROBLEMAS SOCIALES	248
Bibliografía	251

CAPÍTULO I

La diabetes como enfermedad sistémica. Papel del internista en la diabetes mellitus tipo 2

Á. SÁNCHEZ RODRÍGUEZ

Servicio de Medicina Interna I. Hospital Clínico Universitario. Salamanca.

Coordinador del Grupo de Trabajo de Diabetes y Obesidad.

Sociedad Española de Medicina Interna.

LA DIABETES COMO ENFERMEDAD SISTÉMICA

Hay enfermedades que son de por sí universales, generalizadas o sistémicas. Éstas comprometen al organismo como un todo, y uno de los mejores modelos es la diabetes mellitus (DM).

La DM combina de forma diversa, heterogénea y polivalente todos los elementos que definen una enfermedad (etiología, patogenia, fisiopatología, clínica, diagnóstico, diagnóstico diferencial, pronóstico y tratamiento), y su afectación multiorgánica e interrelacionada la integra como una enfermedad sistémica.

La DM considerada como una enfermedad sistémica es multifactorial en su etiología y clínicamente heterogénea, polifásica y policíclica, definición que es mucho más aplicable a la DM2. Inicialmente, las DM tipo 1 y 2 se consideran dos enfermedades con etiología y fisiología distintas que comparten un mismo fenómeno bioquímico, desarrollan complicaciones vasculares similares en distintos tiempos y dependen de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) asociados¹⁻³. Sobre la DM como enfermedad sistémica caben los siguientes matices: es una enfermedad metabólica en su origen y fundamentalmente vascular en su

expresión clínica que está adquiriendo proporciones de auténtica epidemia (una de las epidemias del siglo XXI), con una elevada morbilidad y mortalidad, y constituye un verdadero problema sanitario y socioeconómico y, por tanto, de enorme trascendencia epidemiológica y clínica^{4,6}.

La DM2, en su heterogeneidad, puede considerarse en conjunto como un síndrome metabólico (SM) crónico, caracterizado por hiperglucemia, resistencia tisular a la acción de la insulina (hígado, músculo y tejido graso) y defecto o insuficiente capacidad secretora de insulina por las células β , con predominio de uno u otro según los casos⁷.

De modo verosímil se asocia una disfunción hiperactiva de las células α productoras de glucagón y se hace más evidente la participación intestinal, donde el “efecto incretínico” está disminuido en el paciente diabético con su repercusión correspondiente⁸.

Integra a su vez, en ese conjunto, síndromes de diversa etiología que cursan con hiperglucemia como resultado de un defecto absoluto (DM1) o relativo (DM2) de la secreción y/o acción de la insulina a nivel periférico, por distintas causas.

La DM puede considerarse también como un grupo de enfermedades metabólicas de base genética que se caracterizan fundamentalmente por la hiperglucemia. La hiperglucemia crónica, propia de la diabetes, condiciona, facilita y se asocia a otra serie de factores concatenados y dependientes entre sí, causando el daño, disfunción o fallo de varios órganos y sistemas. Diversos procesos patogénicos están involucrados en el desarrollo y la progresión de las múltiples lesiones orgánicas de la diabetes (glucotoxicidad, lipotoxicidad, estrés oxidativo, etc.).

En su evolución se caracteriza por afectación vascular gradual y progresiva, tanto de pequeño vaso (microangiopatía) como de gran vaso (macroangiopatía); los órganos diana para la primera son la retina, el glomérulo renal y el sistema nervioso periférico,

y para la segunda, el sistema cardiovascular, el sistema nervioso central (SNC) y la afectación vascular periférica³⁻⁶.

Hay numerosas y graves complicaciones de la DM2 que son causa de intensa morbilidad, sobre todo debidas a enfermedades cardiovasculares. La fase de prediabetes, en función de la glucotoxicidad y la lipotoxicidad, induce importantes complicaciones; expresión de ellas es el tan citado estudio UKPDS, donde el 50% de los pacientes de reciente diagnóstico tenía complicaciones microvasculares y macrovasculares.

Con posterioridad pueden aparecer neuropatías autonómicas (gastropatía, enteropatía, disfunción eréctil, hipotensión ortostática y denervación cardíaca autonómica).

De mecanismo más complejo es la presencia de una miocardiopatía diabética, que aumenta la frecuencia de la cardiopatía isquémica (CI) y la insuficiencia cardíaca (IC).

Por otra parte, la diabetes facilita la aparición de hipertensión arterial (HTA) asociada o no a nefropatía, con repercusión sobre el árbol vascular en todas las zonas.

La DM en la que está implicada fundamentalmente la medicina interna es la de tipo 2, no insulino dependiente en general en su fase inicial y de comienzo en la edad adulta. Es la forma más prevalente de DM (representa el 90% de todos los tipos de diabetes) y el riesgo de desarrollarla aumenta con la edad, la obesidad y el sedentarismo.

La prevalencia en España oscila entre el 6 y el 12%, y alcanza el 16,7% entre los 65 y 75 años y el 19,3% en mayores de 75 años. La incidencia es aproximadamente de 8,1 y 10,8 casos nuevos por cada 1.000 habitantes/año⁹.

Tiene una pronunciada agregación familiar y sus causas son múltiples y diferentes, con una genética compleja y no totalmente definida.

En la etiopatogenia de la DM2 intervienen factores genéticos, metabólicos y ambientales.

Genética

No se han identificado los genes principales para esta enfermedad, pero hay pruebas científicas a favor de una fuerte predisposición genética, como la concordancia para presentarla en gemelos monocigóticos (30-90%), el aumento del riesgo en grupos familiares (2-4 veces más frecuente en familiares de primer grado) y las diferencias entre grupos étnicos¹⁰.

El estudio genético no sigue un patrón mendeliano definido. Muchos genes pueden estar involucrados. Recientemente se ha demostrado que una citocina de la familia del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), denominada TRAIL, puede desempeñar un papel patogénico importante en la resistencia insulínica (RI) y, en particular, en la lesión vascular que ocurre a lo largo de la historia natural de la enfermedad por actuar no sólo en la apoptosis y la regulación inmunitaria, sino también en la biología vascular. Restaurar la expresión de TRAIL podría mejorar la función vascular en la diabetes avanzada¹¹.

Hay formas monogénicas de DM2 con una herencia que sigue un patrón mendeliano, como la DM tipo MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) y la diabetes mitocondrial.

Las tres formas monogénicas de DM2 caracterizadas por una gran RI son consecuencia de mutaciones en el *PPAR* γ , *ATK2* y los receptores de los genes para la insulina.

Obesidad

La DM2 con mucha frecuencia cursa con obesidad o está asociada a otros factores que integran el SM, y los pacientes que no

son obesos suelen tener una mayor proporción de grasa abdominal^{12,13}.

La DM2 es la más común de las “malas compañías” de la obesidad por su frecuente asociación, muy superior a la que sería previsible, y ambas constituyen las “epidemias gemelas”¹⁴.

Desde un punto de vista práctico, la DM2 se asocia también a un conjunto heterogéneo de formas de DM con diversas alteraciones genéticas, metabólicas o clínicas. Es útil diferenciarla en dos grandes grupos: DM2 asociada a la obesidad y DM2 no asociada a la obesidad.

Dada la frecuente asociación, se ha popularizado el término *diabesity*: diabetesidad¹⁵.

El origen de esta expresiva pandemia doble es multifactorial y en su génesis se asocian de forma compleja componentes étnico-genéticos, no siempre compartidos por la obesidad y la DM2, y factores ligados al estilo de vida individual y colectivo (hábitos nutricionales cualitativos/cuantitativos, erróneos y/o excesivos y sedentarismo), así como costumbres no saludables (excesivo consumo de alcohol y tabaco) y estrés de muy diversa índole.

En todas las edades, el riesgo de tolerancia alterado a la glucosa o la DM2 aumenta con el incremento del peso. La obesidad actúa en parte induciendo la RI y la regresión de la obesidad, disminuye el riesgo de DM2 y, si el paciente es diabético, mejora su control.

Se ha confirmado que, además del grado de obesidad, la distribución del tejido adiposo en exceso es otro determinante importante del riesgo de RI y DM2; así, la grasa subcutánea troncal tiene mayor importancia que la intraperitoneal o retroperitoneal.

Estas epidemias gemelas incrementan el riesgo cardiovascular.

La obesidad se asocia a un aumento significativo de la mortalidad y el riesgo de otras muchas enfermedades, HTA, dislipidemia,

enfermedad cardiovascular [ECV], síndrome de apnea-hipopnea del sueño [SAOS], cáncer y muchas otras)¹⁶.

La obesidad es un predictor de riesgo independiente de morbi-mortalidad típicamente por causas cardiovasculares, y es la obesidad la segunda causa de muerte por ECV y otras causas.

Por otra parte, la obesidad es la “más potente fuerza motriz y de atracción” de los FRCV.

Resistencia insulínica

La RI es la disminución de la capacidad de la insulina endógena y exógena para ejercer sus acciones biológicas en los tejidos diana (hígado, tejido graso y músculo) en concentraciones que son eficaces en sujetos no diabéticos. Es un hecho constante en la DM2, puede estar presente durante años antes del inicio de la enfermedad y predice el inicio de la diabetes¹⁷.

La RI es fundamental para el desarrollo de la DM2, pero sin el fracaso de la secreción de insulina por las células β no habrá diabetes establecida.

Esta RI, compensada en una primera fase por un aumento de la secreción de insulina (hiperinsulinemia compensadora), la hiperglucemia por sí misma y la elevación de los ácidos grasos libres (AGL) (que inhiben a su vez la secreción de insulina y el paso de proinsulina a insulina), contribuyen al deterioro de las células β y a la progresión de las manifestaciones vasculares de la enfermedad.

Dado que la hiperglucemia es un requisito previo para que ocurra la lipotoxicidad, debería utilizarse el término glucolipotoxicidad.

Se asocia a otros FRCV: obesidad central, dislipidemia (aumento de triglicéridos y colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad [cLDL] y disminución del colesterol unido a lipoproteínas de

alta densidad [cHDL]), disfunción endotelial (disminución de la vasodilatación endotelio-dependiente, aumento de interleucinas y moléculas de adhesión, etc.), factores procoagulantes (incremento de fibrinógeno e inhibidor del activador del fibrinógeno [PAI-I]), cambios hemodinámicos (aumento de la actividad del SRA y retención renal de sodio), progresión de la inflamación con aumento de sus marcadores (proteína C reactiva [PCR], leucocitosis, etc.), alteración del metabolismo del ácido úrico (hiperuricemia) y asociación a otros procesos facilitadores de riesgo (SAOS, etc.).

Factores ambientales asociados^{5,6}

1. Edad. La prevalencia de la DM2 aumenta significativamente con la edad, alcanzando el 10-15% en mayores de 65 años y el 20% en mayores de 75 años, y está en relación con la disminución progresiva de la sensibilidad a la insulina.
2. Cambios alimentarios. Son los hábitos dietéticos inadecuados, como el consumo de un gran número de calorías, colesterol, grasas saturadas y alimentos con un índice glucémico elevado.
3. Actividad física. Está bien definido que la actividad física mejora la RI a través de la regulación del transporte de la glucosa en el músculo, lo que incrementa las concentraciones de GLUT-4. Reduce, por tanto, el riesgo de DM, mejora el metabolismo lipídico y ayuda a perder peso y al control de la DM establecida¹⁸.

En siete grandes estudios se ha confirmado que la modificación del estilo de vida en pacientes con alto riesgo de desarrollar DM2 es eficaz para impedir o retrasar la evolución de estados prediabéticos a DM2.

En cuatro grandes estudios se ha confirmado también que diversos medicamentos (metformina, acarbosa, orlistat y rosi-

glitazona) pueden frenar la evolución a DM2 y reducir el riesgo de desarrollarla.

CLÍNICA SISTÉMICA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

La historia natural de la DM2 va desde la tolerancia normal a la glucosa hasta la DM franca, pasando previamente por los estados de glucemia basal alterada y alteración de la tolerancia a la glucosa, y es el resultado, durante años, del deterioro gradual de la función de las células β , de su anómala relación con las células α y de la alteración del sistema incretinmimético.

Un hecho interesante es que en el momento del diagnóstico de la DM2 se ha perdido hasta un 50% de la función de las células β ^{1,2,7}.

Puede iniciarse de forma progresiva después de los 40 años a pesar de que hay un incremento notable en personas jóvenes y en la edad infantil. En la evolución clínica de la DM2 es posible distinguir un estudio preclínico (asintomático) y se estima que al menos el 50% de los diabéticos está sin diagnosticar.

En estudios longitudinales de cribado poblacional en grandes muestras de población (NANHES) se indica que el 50% de los enfermos de DM2 permanece sin diagnóstico durante no menos de 10 años.

En este contexto, hay que reseñar el concepto y el significado de prediabetes y estados prediabéticos, definidos con las categorías de glucosa alterada en ayunas ($> 100 < 125$ mg/dl), intolerancia a la glucosa (ITG) después de una sobrecarga de glucosa (glucosa a las 2 h $> 140 < 199$ mg/dl) o posprandial (> 180 mg/dl)¹⁹.

La fase de prediabetes no es inocua, produce importantes complicaciones (glucotoxicidad-lipotoxicidad) y en el estudio UKPDS

se demuestra que el 50% de los pacientes de reciente diagnóstico tenía complicaciones microvasculares (retinopatía, microalbuminuria) y macrovasculares (CI y EVP).

Este período preclínico debería ser reconocido de forma temprana mediante test diagnósticos fiables y sabiendo, además, que el tratamiento temprano mejora los resultados a largo plazo^{20,21}.

En la DM2, proceso metabólico en su origen, como hemos señalado, las manifestaciones clínicas mayores que condicionan la intensa morbimortalidad son el resultado de la afectación vascular, por lo que no dudamos en definir esta enfermedad sistémica o grupo sindrómico como una “enfermedad cardiovascular”²².

Formas asintomáticas

Aproximadamente el 50% de los pacientes con DM2 está sin diagnosticar y sólo se diagnostica clínicamente si aparece alguna complicación de tipo vascular.

Con frecuencia, el diagnóstico se hace en una revisión general, en campañas de cribado o en estudios por otros procesos.

La American Diabetes Association (ADA) actualizó en 2007 un documento con la recomendación de efectuar el cribado de prediabetes y DM en sujetos asintomáticos y sin diagnóstico previo de alteraciones de la glucosa mediante la valoración de la glucemia plasmática basal. Sólo se realizará prueba de sobrecarga oral en protocolos específicos de estudio o el cribado de sujetos con especial riesgo de desarrollar DM²³.

Puesto que la incidencia de DM2 en niños y adolescentes ha aumentado de forma importante, es aconsejable realizar el cribado antes reseñado en estos grupos de población cuando haya factores que incrementen el riesgo de desarrollarlo²⁴.

Con síntomas metabólicos clásicos

No es habitual que la poliuria, la polidipsia, la polifagia y la pérdida de peso como manifestaciones cardinales aparezcan genuinamente en el paciente con DM2. Muchas veces, los síntomas metabólicos están ausentes en la DM2 y, si los presenta, suele ser en tono menor.

Con síntomas no metabólicos

Pueden ser infecciones de repetición, fundamentalmente genitourinarias o del aparato respiratorio o digestivo (biliar); lesiones cutáneas (micosis, dermatopatías); complicaciones microvasculares renales, retinianas o del sistema nervioso periférico y autónomo; o complicaciones macrovasculares (CI silente o clínica, afectación cerebral, EVP).

Muchas veces, es la exploración clínica cuidadosa de un médico experto la que pone de manifiesto estas alteraciones, a veces sin expresión clínica y otras, presentándose de forma aguda.

Con complicaciones agudas

Las complicaciones agudas de la DM son la cetoacidosis, la acidosis láctica y la situación hiperglucémica hiperosmolar no cetósica. Esta última es la más frecuente en la DM2, y se presenta con más frecuencia en pacientes de edad avanzada, con deshidratación grave, con glucemias en general > 400 mg/dl, hipernatremia, osmolaridad plasmática alta y ausencia de cetosis.

Por su abanico de expresión clínica y posibles complicaciones, la DM2 es una enfermedad multiorgánica y sistémica, con afectación secuencial o simultánea de distintos órganos (corazón, cerebro, riñón, ojos, sistema nervioso periférico, piel, sistema arterial periférico, aparato digestivo, sistema locomotor) interre-

lacionados entre sí, donde la implicación de un órgano o la expresión de un proceso influye y marca la gravedad, la evolución y el pronóstico de la afectación de otros órganos.

IMPLICACIÓN DEL MÉDICO INTERNISTA EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Es evidente que estos pacientes requieren una visión global y un control multidisciplinario pero integrado, pues en todo paciente diabético, tanto en su fase inicial como en el control posterior, deberá prevenirse, detectarse de forma temprana y/o tratarse adecuadamente la diversidad de sus complicaciones.

Entre los principales valores y capacidades del internista está su visión integradora y su polivalencia, lo que facilita la integración y la armonización en la práctica clínica.

Campos selectivos de su actuación son el paciente adulto, las enfermedades sistémicas, las enfermedades más frecuentes, el paciente sin diagnóstico preciso o con repercusión silente y el enfermo pluripatológico (procesos que entran de lleno en el desarrollo y la presentación clínica de la DM2).

La DM2, por otra parte, se asocia a otros procesos o se potencia por distintas enfermedades o pautas terapéuticas, por lo que es una entidad frecuente en el paciente pluripatológico cuyo tratamiento se realiza en el área asistencial del internista.

El porcentaje de ingresos con DM2 en los servicios de medicina interna oscila entre el 38 y el 42%. La DM2 condiciona un mayor número de hospitalizaciones, una mayor tasa de ingresos y una mayor duración de la estancia hospitalaria en comparación con la población no diabética; las complicaciones vasculares son la causa principal del incremento de la mortalidad hospitalaria^{25,26}.

Por otra parte, hay una alta prevalencia en la población anciana, base de nuestra asistencia diaria, donde la DM2 suele presentarse acompañada de complicaciones microvasculares y macrovasculares que se potencian por la propia edad y la duración de la DM2, y en cuya población hay una mayor mortalidad cardiovascular y una mayor discapacidad.

Como médicos y, selectivamente, como internistas no debemos olvidar nunca que la enfermedad diabética es un proceso multidisciplinario que requiere una interrelación e intercomunicación obligada y permanente entre distintos profesionales del ámbito de la atención primaria y la especializada, aunque la DM2 se beneficiará mucho de la visión global y una actuación integradora que sin duda prestará el médico internista.

Con estas perspectivas, podemos enumerar algunos planes de actuación del internista en la DM2:

1. Establecer la prevención de la obesidad del SM y la DM, mediante la definición y el control de los “individuos con riesgo”, para intervenir sobre los factores de riesgo modificables y tener siempre presente que los cambios del estilo de vida son el pilar fundamental en la prevención de la DM2^{27,28}.

Según la International Diabetes Federation (IDF), el 80% de las personas con DM2 tiene sobrepeso en el momento del diagnóstico, y por cada kilogramo de aumento de peso medio en la población, el riesgo de diabetes se incrementa un 5%.

El 75-80% de los pacientes con DM2 tiene SM.

La obesidad asociada a la DM2 reduce la esperanza de vida de 8 a 10 años.

2. La DM2 es un problema sociosanitario de primer orden y es considerada como un área prioritaria de intervención de salud en la mayoría de las comunidades autónomas donde se

hace absolutamente necesaria la participación del internista^{29,30}. Por otra parte, hay un programa de Estrategias en Diabetes del Sistema Nacional de Salud disponible en la página web del Ministerio de Sanidad.

3. Intuir y diagnosticar el período preclínico de la DM2. Este período exige observación y dominio clínico, que se traducen en una historia clínica detallada y una exploración metódica, rigurosa y definida de todos los aparatos y sistemas conjuntando índices antropométricos y conocimiento de técnicas básicas (electrocardiograma [ECG], fondo de ojo, índice tobillo-brazo [ITB], y datos básicos de un estudio neurofisiológico).

A ello deben unirse datos metabólicoendocrinológicos selectivos, valoración funcional de distintos órganos y conocimiento del tratamiento de los FRV modificables y de marcadores de riesgo vascular tan significativos como la microalbuminuria, sin que una solicitud indiscriminada de pruebas haga del enfermo diabético un banco de datos no controlados y sin un fin establecido³⁰.

4. Control de la enfermedad diabética sintomática, donde la habilidad, la técnica y la experiencia en la detección de signos confirme la afectación multiorgánica y sistémica y la interrelación de la afectación de distintos órganos y sistemas.
5. Valoración global del paciente diabético ya definido por sí mismo como de alto riesgo vascular. Implica definir objetivos primarios: regular y mantener el estilo de vida, educación diabetológica, autocontroles, controles periódicos, tiempos de seguimiento y objetivos terapéuticos que marquen el grado de control metabólico de la DM y de cada uno de los FRCV asociados.
6. Establecer y definir puntualmente los objetivos terapéuticos³⁰.

- Control de la hiperglucemia y sus consecuencias, evitando siempre las hipoglucemias agudas.
 - Evitar las descompensaciones agudas.
 - Diagnosticar las complicaciones de forma temprana y tratarlas.
 - Definir la afectación orgánica individual y colectiva.
 - Tratamiento de los FRCV asociados.
 - Mantener la calidad de vida del paciente diabético.
7. Definir, establecer y controlar los procesos patológicos que acompañan a la enfermedad diabética que, de hecho, definen al paciente como “pluripatológico”, y en qué medida ellos y sus tratamientos modifican el control y la evolución de la enfermedad diabética.
8. El tratamiento farmacológico del control metabólico ha de ser temprano y combinado, intentando modificar los factores patogénicos que facilitan la presentación y la evolución de la DM2.

El actual modelo terapéutico convencional se ha caracterizado por “tratar hasta el fallo” en lugar de “tratar hasta conseguir el éxito”. Se precisa un modelo terapéutico proactivo para la DM2 que implique el cambio más temprano combinado (en función de los diferentes factores etiopatogénicos) para ser más eficaces a la hora de conseguir los objetivos³⁰.

El control terapéutico requiere un buen conocimiento farmacodinámico y farmacocinético de los distintos grupos farmacológicos, su dosificación, su sinergismo y sus efectos colaterales en relación con las distintas formas de repercusión orgánica. Supone una correcta utilización de los antidiabéticos orales y de los distintos tipos y pautas de insuliniza-

ción. En este sentido, los algoritmos de distintas asociaciones o entidades, con algunas limitaciones, prestan una pauta de orientación muy útil para el tratamiento de estos pacientes.

9. Un objetivo fundamental de la atención profesional al paciente con DM2 es el control de la afectación vascular causante de su elevadísima morbilidad.

La atención debe centrarse en la sensibilización ante este problema, la prevención en la medida de lo posible y la reducción de los eventos cardiovasculares y, en consecuencia, de la mortalidad.

Todas las complicaciones vasculares reducen la esperanza y la calidad de vida y representan el 80% de las causas de mortalidad. La magnitud de estas complicaciones aumenta con la edad y varía en función del tiempo de evolución de la DM2. Se estima que, tras 10 años de evolución de la DM, al menos un 20% de los pacientes habrá tenido un evento cardiovascular⁴⁻⁶.

10. La intervención con estrategias intensivas y multifactoriales, que suponen un control estricto de los FRCV y que pueden disminuir un 50% la aparición de complicaciones microvasculares y macrovasculares y reducir el riesgo de mortalidad por todas las causas^{31,32}.

El estricto control de la presión arterial (PA) antes y después de entrar en insuficiencia renal, de las hiperlipidemias centrando el objetivo principal en el control del cLDL y la antiagregación en prevención secundaria (y probablemente útil en casos selectivos en prevención primaria) son elementos básicos en el control del paciente con DM2.

11. Si las unidades de riesgo vascular son multidisciplinarias y están bien orientadas y coordinadas, los objetivos de control del paciente diabético serán prioritarios.

12. El internista debe proponer y colaborar en la elaboración de protocolos consensuados con los médicos de atención primaria y especializada (endocrinos, cardiólogos, nefrólogos, oftalmólogos, neurólogos, cirujanos vasculares periféricos, etc.) para la prevención, el seguimiento y el tratamiento continuado del paciente con DM2.
13. Es absolutamente necesaria una investigación epidemiológica, genética-familiar, clínica y si es posible básica (mecanismos celulares y moleculares) en DM2 en colaboración con distintos servicios o departamentos (medicina molecular, fisiología, farmacodinamia, etc.).

Líneas de investigación similares se indican en el Programa de Estrategia en Diabetes del Sistema Nacional de Salud.

14. Conocer los factores básicos nutricionales y colaborar en la educación diabetológica y los patrones de control de calidad del paciente diabético³³.

La DM, como enfermedad sistémica que es, multifactorial y multiorgánica, requiere una visión global y una actuación integradora, y representa una de las áreas selectivas de la actividad clínica del internista, quien presta de forma diaria, en este campo, una importantísima labor clinicoasistencial.

Bibliografía

1. Stumvoll M, Golstein BJ, Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*. 2005;365:1333-46.
2. Corbatin A, Cuervo R, Serrano M. Diabetes mellitus. Concepto, clasificación y mecanismos etiopatogénicos. *Medicine*. 2004;9:963-70.
3. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2008;31 Supl 1:S55-S60.

4. Nathan DM, Meigs J, Singer DE. The epidemiology of cardiovascular disease in type 2 diabetes: now sweet is or is it? *Lancet*. 1997;350 Suppl 1:S14-9.
5. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, et al. Diabetes other risk factor and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the MRFIT. *Diabetes Care*. 1993;16:434-44.
6. Creager MA, Luscher TF, Consentino F, et al. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences and medical therapy. *Circulation*. 2003;108:1527-32.
7. Khan SE. The importance of the beta-cell in the pathogenesis of type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Med*. 2000;108:25-85.
8. Baggio LL, Drucker JD. Biology of incretins: GLP-I and GIP. *Gastroenterology*. 2007;132:2131-57.
9. Goday A, Díaz Cadorniga F, Delgado E, et al. Epidemiología de la diabetes mellitus. *Endocrinol Nutr*. 2002;49:113-26.
10. Cordell HJ, Clayton DG. Genetic association studies. *Lancet*. 2005;336:1121-31.
11. Cauchi S, Forgiel P. TCIF7L2: genetic defect and type 2 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2008;8:149-55.
12. James WPT. The epidemiology of obesity: the size of the problem. *J Intern Med*. 2008;263:336-52.
13. Artola Menéndez S, González Sarmiento E, Sánchez Ledesma M, et al. Fisiopatología y patogenia del síndrome metabólico. Documento de Consenso. *Med Clin (Barc)*. 2006;7:13-22.
14. Serrano Ríos M. La pandemia de obesidad y sus consecuencias metabólicas. Discurso de Ingreso en la Real Academia Nacional de Medicina. 2009. Disponible en: <http://80.33.188.46/miembros.htm>.
15. Lazar MA. How obesity causes diabetes: not a tall tale. *Science*. 2005;21:373-5.
16. Christakis NA, Fowler JH. The spread of obesity in a large social network over 32 years. *N Engl J Med*. 2007;357:370-9.

17. Arner P. Insulin-resistance in type 2 diabetes. *Curr Mol Med.* 2005;5:333-9.
18. Carlton B. Physical activity, obesity and tipe 2 diabetes En: Barnett A, Kumar S, eds. *Obesity and diabetes.* Chichester: John Wiley and Sons, Ltd.; 2006.
19. Sacks DB, Bruns DE, Golstein DE, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysin in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem.* 2002;48:436-72.
20. Cali AM, Caprio S. Prediabetes and type 2 diabetes in youth: an emerging epidemic disease? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2008;15:123-7.
21. Kannell WB, McGee D. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham Study. *Diabetes Care.* 1997;2:120-6.
22. Grundy SM, Benjamin IJ, Chait A. Diabetes and cardiovascular disease. A statement for healhtcare professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 1999;10:1134-46.
23. American Diabetes Association. Standard of medical care in diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30:54-41.
24. USPSTF. Screening for type diabetes mellitus in adults: recommendation and rationale. *Ann Intern Med.* 2003; 138:215-29.
25. Jiang HJ, Stryer D, Friedman B, et al. Multiple hospitalizations for patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26:1421-6.
26. Montero Pérez-Barquero M, Martínez Fernández R, De los Mártires I, et al. Factores pronósticos en pacientes con diabetes mellitus ingresados en servicio de medicina interna y reingreso hospitalario en un año (Estudio DICAMI). *Rev Clin Esp.* 2007;207:322-30.

27. Chiasson JL. Prevention of type 2 diabetes: fact or fiction? Expert Opin Pharmacother. 2007;8:3147-58.
28. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med. 2002;346:393-403.
29. Hogan P, Dall T, Nikolov P. Economic costes of diabetes in the US in 2002. Diabetes Care. 2003;26:917-32.
30. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes. 2008;31 Suppl 1:S55-S60.
31. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with diabetes type 2. N Engl J Med. 2003;348:383-93.
32. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358:580-91.
33. Ellis SE, Speroff T, Dittus RS, et al. Diabetes patient education: a meta-analysis and meta-regresion. Patient Educ Couns. 2004;52:97-105.

