

PROTOSCOLOS DIABETES MELLITUS TIPO 2

Coordinador
Ángel Sánchez Rodríguez



Sociedad Española de Medicina Interna

PROTOSCOLOS
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 HUELGAS

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

Etiopatogenia: 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>HNFI1A</i> , <i>HNFI4A</i> y <i>HNFI1B</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

PROTOCOLOS SEMI DIABETES MELLITUS TIPO 2

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 morbimortalidad, 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 morbimortalidad 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 insulini-

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 morbimortalidad.

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 centrándolo 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 Suppl 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-yrs 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, Forguel 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.

CAPÍTULO II

Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 2 y factores de riesgo cardiovascular asociados

A. CORBATÓN ANCHUELO Y M. SERRANO RÍOS
*Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico San Carlos.
Universidad Complutense. Madrid*

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de DM crece de forma imparable en todo el mundo, tanto en los países occidentales como en los del tercer mundo. Se estima que, para el año 2010, el número total de diabéticos en el mundo sobrepasará los 200 millones y en el año 2025 serán más de 300¹. En múltiples estudios se ha corroborado que las enfermedades macrovascular, coronaria (EC), ECV y EVP son significativamente más frecuentes en el diabético². Así, cerca de las dos terceras partes de los fallecimientos en diabéticos se deben a infarto agudo de miocardio (IAM), insuficiencia cardíaca congestiva y/o accidente cerebrovascular (ACV). La mortalidad por EC en la DM2 no ha disminuido de forma significativa en los últimos años, como sí lo ha hecho en los individuos no diabéticos. Asimismo, la mortalidad por EC ajustada por edad en mujeres diabéticas se ha incrementado y supera en un 50% la de los varones diabéticos³. La DM es una causa mayor de mortalidad general bien establecida. En Estados Unidos ocupa el sexto lugar entre las causas de muerte en personas mayores de 65 años; se ha estimado que motiva 1.047 muertes por cada

100.000 sujetos diagnosticados de DM y es un factor coadyuvante en otras 90.000 muertes más⁴. Por otra parte, la DM incrementa el riesgo de incapacidad, baja laboral y desempleo e incrementa el gasto médico *per capita* de dos a cinco veces respecto a los sujetos sanos.

La prevalencia de DM según el National Health Interview Survey en la población mayor de 65 años entre los años 1986 y 1988 fue del 9,6%; este subgrupo de edad representa el 43% de los diagnosticados. También es significativo el incremento en los menores de 20 años, grupo que representa hasta el 15% de los nuevos diagnósticos⁵. En Estados Unidos, alrededor de 18 millones de sujetos (el 6,3% de la población) presentan DM1 o DM2, incluidos 5 millones con DM2 no diagnosticada. Otros 20 millones (el 21,1% de la población mayor de 20 años) presenta prediabetes, con la consiguiente mayor probabilidad de desarrollar DM establecida y/o complicaciones cardiovasculares. En total, en Estados Unidos hay alrededor de 38 millones de diabéticos y prediabéticos, lo que representa un incremento de cinco veces la prevalencia en los últimos 35 años, en paralelo con la epidemia de obesidad⁶. La tasa de diagnósticos de DM en los subgrupos de 65 a 74 años y en los mayores de 75 años se ha multiplicado por un factor de 2,5 o más en los últimos 30 años. En España, la prevalencia de DM se sitúa entre el 2,4 y el 10% según diversos estudios (**Tabla 1**)⁷. En dos estudios realizados en las décadas de 1980 y 1990 se estimaron prevalencias similares siguiendo los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), del 5,37 y el 5,6%, respectivamente, con claro predominio femenino (el 9,41 frente al 7,10%) y de los grupos de edad más avanzada (13-14%), como también quedó reflejado en un estudio más reciente (DESIRE, 1999), en el que la prevalencia en mayores de 65 años resultó próxima al 15%, y en mayores de 80 años, al 20%. Asimismo, se estimó que la proporción de DM diagnosticada puede ser la misma que la de DM ignorada.

Tabla 1. Prevalencia global de diabetes mellitus en España (conocida + ignorada)

Autor/año (referencia bibliográfica)	Método	Población (ámbito del estudio)	Prevalencia (%)
Pallardo, Peinado y Matute, 1964	Cuestionario	Trabajadores de 3 fábricas	2,4-4,6
Brazales, 1976	Cuestionario. Prueba glucosa.	387 empleados. Fábricas locales en Valencia	3,4
Rodríguez-Miñón, 1969	Cuestionario. Prueba dieta	Población rural. Ciudad Real	7,8
Useros, 1983	TTOG. Criterios OMS 1985 Valladolid	11.986 personas. 25-64 años	5,37
Franch Nadal, 1992	Cuestionario. TTOG. Criterios OMS 1985	Muestreo estratificado. León. Muestra de 572 habitantes	5,6
Desire, 2001-2003	Cuestionario. TTOG. Criterios OMS 1999	Nacional. Rural y urbano	> 65 años: 10-15% > 80 años: 20% Total: 13,7%
Martínez Larrad, Serrano Ríos, 2000-2003	Cuestionario. TTOG. Criterios OMS 1998	Población rural y urbana. Segovia	8,9
Botas, 2002	Cuestionario. TTOG. Criterios OMS 1985	Población rural y urbana. Asturias	9,9

Modificado y actualizado de Goday A, Serrano Ríos M. *Epidemiología de la diabetes mellitus en España. Revisión crítica y nuevas perspectivas. Med Clin (Barc).* 1994;120:306-15.

El incremento del número de diabéticos no diagnosticados y de los individuos con intolerancia a los hidratos de carbono (IH), si se atiende a los datos del estudio NHANES II (Second National Health and Nutrition Examination Survey II) obtenidos tras el cribado mediante test de sobrecarga oral de glucosa (SOG; con 75 g de glucosa), es muy preocupante, con resultados que revelaron una prevalencia de DM no diagnosticada del 9,3% entre los 65 y los 74 años, prácticamente idéntica a la de casos diagnosticados, y del 22,7% de IH. En España, la prevalencia de la IH se sitúa entre un 5 y un 10%. La IH previa es el mayor predictor de evolución hacia diabetes, como quedó demostrado en el estudio realizado en Lejona (Vizcaya, España), donde el riesgo relativo (RR) fue de 4,17 veces. En este mismo estudio, la incidencia de DM fue de 8 nuevos casos por cada 1.000 personas, similar a la de otros países de nuestro entorno. En el estudio IGT (Impaired Glucose Tolerance) se estudió la evolución de 243 sujetos no diabéticos con una edad media de 59,7 años, de los que un 56,4% presentaba IH. Tras un seguimiento de 37,2 meses (intervalo, 4,3-69,7 meses), el 25,9% de los sujetos había evolucionado hacia diabetes establecida, de los cuales el 31,4% tenía previamente IH y el 18,9% correspondía a nuevos diagnósticos sin IH previa.

Las consecuencias de la DM son con demasiada frecuencia devastadoras, debido conjuntamente a sus complicaciones cardiovasculares, renales, oculares y neurológicas, con un oscuro pronóstico vital para muchos de estos sujetos. Abundan los datos fiables (clínico-epidemiológicos) que acreditan que la DM es un factor de riesgo independiente para aterosclerosis en cualquiera de sus manifestaciones (Framingham). Las complicaciones cardiovasculares suponen el 65% de las causas de muerte en los diabéticos, con un riesgo 2-5 veces mayor de presentar un episodio cardiovascular que en los no diabéticos. La CI, el ACV y la EVP causan la muerte de tres cuartas partes de diabéticos⁸. La DM se asocia también a complicaciones microvasculares. Así, el

50% de los diabéticos acabó desarrollando retinopatía, el 25% neuropatía y cerca de una cuarta parte, neuropatía diabética⁹.

En la DM2, el estudio UKPDS detectó un importante y nada despreciable porcentaje de complicaciones desarrolladas ya en el momento del diagnóstico (**Tabla 2**)¹⁰. Una de las amenazas latentes en la historia natural de la DM2 es que la enfermedad macrovascular comienza antes del diagnóstico de la hiperglucemia, en claro contraste con la enfermedad microvascular, que depende directamente del control glucídico. Por eso, el pronóstico de los sujetos con DM2 depende en gran medida del desarrollo de una coronariopatía. Así, en un estudio prospectivo realizado en 1.059 sujetos con DM2, el riesgo de experimentar un IAM entre los que no tenían coronariopatía previa resultó similar al de los individuos no diabéticos que ya habían presentado un evento coronario¹¹. Por tanto, los diabéticos deben ser tratados tan agresivamente como los sujetos no diabéticos que ya han presentado un IAM.

Tabla 2. Porcentaje de complicaciones desarrolladas ya en el momento del diagnóstico, según el estudio UKPDS

Enfermedad microvascular	Retinopatía	21%
Neuropatía periférica	Impotencia	66%
	Disminución de los reflejos	49%
	Disminución de la vibración	51%
Hipertensión		65%
Enfermedad macrovascular	Ictus/TIA	38%
	IAM	34%
	ECG anómalo	33%
	Vasculopatía periférica	
	Ausencia de pulso pedio	45%
	Claudicación intermitente	37%
	Cambios isquémicos en la piel	46%

IAM: infarto agudo de miocárdio; ECG: electrocardiograma; TIA: accidente isquémico transitorio. Adaptada de: UK Prospective Diabetes Study 6. Complications in newly diagnosed type 2 diabetic patients and their association with different clinical and biochemical risk factors. *Diabetes Res.* 1990;13:1-11.

Los diabéticos tienen, en general, mayor incidencia de enfermedad coronaria aterosclerótica. Además, los vasos muestran mayores grados de afectación, con lesiones de mayor gravedad y extensión¹². En el estudio WHO, sobre prevalencia de enfermedad aterosclerótica de grandes vasos en diabéticos y realizado en 14 centros europeos de referencia, se encontraron diferencias entre los centros, que fueron mayores en los del este europeo en correlación con la prevalencia de ECV en la población general. En segundo lugar, obtuvieron una prevalencia similar en varones y mujeres, con una tendencia hacia un mayor número de mujeres afectadas en centros con una elevada presencia global de enfermedad aterosclerótica. En tercer lugar, la EC es más prevalente en mujeres, mientras que la EVP predomina en varones. La característica más destacada de la vasculopatía del diabético es la alta incidencia de esclerosis de la media (enfermedad de Monckeberg), debido a un mayor depósito de calcio en la túnica media. Por este motivo, en el diabético, el ITB puede dar falsos negativos. Asimismo, con frecuencia cursa de forma asintomática a pesar de haber una importante afectación macrovascular¹³.

La prevalencia de vasculopatía se incrementa en el diabético de forma paralela a la duración de la diabetes. En un estudio poblacional de Rochester, la incidencia acumulada de enfermedad arterial obstructiva (EAO) de extremidades inferiores resultó del 15% a los 10 años del diagnóstico de DM y del 45% después de 20 años, sin contar el 8% que ya presentaba EAO en el momento del diagnóstico de DM¹⁴. Respecto a la prevalencia de EAO en la población general, varía entre el 5 y 12% (cuando se utiliza el ITB < 0,9, la prevalencia es discretamente mayor), y llega hasta el 20% si se incluyen los sujetos con enfermedad no sintomática. Se ha demostrado que esta prevalencia es mayor en sujetos hipertensos, fumadores, diabéticos y con enfermedad vascular en otro lecho arterial.

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Entre los factores tradicionales de riesgo cardiovascular, la glucemia en ayunas, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la HTA y el hábito tabáquico son, probablemente, los más importantes. Sin embargo, otros factores que afectan al proceso ateroscclerótico de forma independiente pueden actuar como factores de confusión y repercutir en la morbimortalidad del diabético. Entre éstos, encontramos factores de inflamación crónica (PCR e interleucina 6), disfunción endotelial, ácidos grasos no esterificados (AGNE), inhibidor del activador del plasminógeno I, fibrinógeno y factores genéticos.

FACTORES TRADICIONALES

Hiperglucemia

En múltiples estudios se ha demostrado que la hiperglucemia está claramente relacionada con el riesgo de enfermedad microvascular y macrovascular y con complicaciones cardiovasculares¹⁵. El efecto beneficioso del control glucémico estricto sobre la vasculatura se ha demostrado en los estudios UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study). En el UKPDS 33 se encontró una reducción de los eventos microvasculares (incluida la fotocoagulación) del 25% tras 10 años de tratamiento cuando mediante el control glucémico se consigue una hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) del 7%. El riesgo de IAM también podría ser menor (16%; $p = 0,052$). Aunque el control glucémico intensivo no tuvo un impacto significativo sobre los puntos finales cardiovasculares en el diabético tipo 2 en el estudio UKPDS, sí mejoró las complicaciones microvasculares. Estos resultados condujeron a la ADA a establecer el 7% como valor de buen control glucémico. En el estudio de Kumamoto se demostró que el control glucémico estricto, hasta cifras de HbA_{1c} media del 7,1%, es efi-

caz tanto en prevención primaria como secundaria de retinopatía y nefropatía. Asimismo, apuntó una tendencia hacia la reducción de eventos macrovasculares. También en el estudio DCCT se encontró que el control estricto de la glucemia previene el desarrollo de nefropatía, correlacionándose la hiperglucemia con el riesgo de desarrollar microalbuminuria. Valores de HbA_{1c} inferiores al 8% supusieron en este estudio un menor riesgo de nefropatía, tanto para la DM1 como la DM2. En el estudio Steno-2³², basado en la práctica clínica real, se demostró claramente el beneficio de un tratamiento intensivo de los sujetos con DM2 frente a un tratamiento conservador. Tras una media de 3,8 años, el grupo asignado a tratamiento intensivo tuvo una menor progresión a nefropatía, retinopatía, neuropatía autonómica y EVP. Sin embargo, los valores de glucemia basal < 70 mg/dl (3,9 mmol/l) tampoco son beneficiosos. Así, la hipoglucemia no sólo es potencialmente perjudicial para el SNC, sino también sobre la mortalidad cardiovascular, quizás alterando la actividad cardíaca y favoreciendo los procesos trombóticos. En resumen, permanece aún sin resolver la cuestión de hasta qué punto reducir los valores de glucemia.

En prevención secundaria, el estudio DIGAMI (Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) fue el primero en evaluar sistemáticamente el efecto del control intensivo de la glucemia del diabético en el seno de un IAM. Los resultados fueron concluyentes, ya que se redujo el riesgo absoluto de mortalidad un 11% en los sujetos con IAM en los que se realizaba control glucémico intensivo con infusión de insulina en las primeras 24 h, y posteriormente eran tratados con insulina subcutánea. Un hallazgo fundamental de este estudio fue que el valor de glucemia en el momento del ingreso se correlacionó con la mortalidad. En cambio, en el estudio DIGAMI-2 no se consiguió demostrar diferencias entre el tratamiento intensivo y el convencional en el seno de un IAM, si bien el control glucémico

global de los diabéticos en el momento del ingreso hospitalario era mejor que en el estudio precedente. Sin embargo, si confirmó que los valores de glucosa son un factor predictor independiente de mortalidad a largo plazo tras un IAM en la DM2, incrementándose ésta un 20% cuando las concentraciones plasmáticas de glucosa se elevan una media de 3 mmol/l.

Respecto a la insuficiencia cardíaca (IC), Suskin et al. encontraron un incremento del riesgo de desarrollar IC del 8%, con un aumento del 1% en la HbA_{1c}. Y en un reciente estudio realizado en sujetos sin historia de DM e IC, los valores de glucosa basal y tras una SOG se correlacionaron con la disfunción ventricular izquierda diastólica¹⁶.

Hipertensión arterial-proteinuria

La HTA es una de las comorbilidades asociadas con más frecuencia a la DM2, con una prevalencia media estimada del 40%. La HTA es un factor fundamental de riesgo cardiovascular independiente también en asociación con la DM2¹⁷. Se ha estimado que la prevalencia de HTA en diabéticos es unas 2-5 veces mayor que en población no diabética, aunque varía según el tipo clínico (tipo 1 o 2) de DM¹⁸. La prevalencia de HTA en la DM1 está estrechamente relacionada con la disfunción renal, con un claro aumento paralelo a la detección y la evolución de la microalbuminuria. En los diabéticos tipo 2 con microalbuminuria, la prevalencia de HTA es aproximadamente de un 70%, y puede ser incluso mayor si se aplican los criterios actuales para la definición de HTA. Hay notables variaciones interétnicas: mayor en afroamericanos y mexicanos que en caucásicos y relativamente menor en indios Pima, típicamente afectados de RI y SM. Es importante subrayar que la HTA puede estar presente en individuos con diferentes grados de intolerancia a la glucosa (ITG) (aproximadamente un 20-40% en ITG) en cualquier grupo de

edad. En Cataluña, entre los 891 hipertensos esenciales que acudieron a una unidad de hipertensión por primera vez, el 11% presentaba hiperglucemia, con una mayor prevalencia en mayores de 50 años¹⁹. También en Cataluña, en otra muestra aleatoria de 704 individuos adultos, la prevalencia de HTA fue del 20%, y entre estos hipertensos, a su vez, la tasa de diabéticos resultó mayor (*odds ratio* [OR] = 3,81, aunque la OR ajustada no fue estadísticamente significativa). En el UKPDS 23 se encontraron un 32% de varones y un 45% de hipertensos entre los recién diagnosticados de DM2. En Estados Unidos, por su parte, el 67% de los adultos con diabetes no diagnosticada incluidos en el estudio NHANES II (1976-1980) presentaba ya HTA no controlada en el 50% de los casos²⁰. En otro estudio clásico, la coexistencia de HTA y DM2 en un mismo paciente triplicó el riesgo²¹ de mortalidad por accidente cardiovascular en comparación con el de individuos no diabéticos, con independencia de su PA. Del mismo modo, en el estudio WHO multinacional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se demostró que en 4.740 diabéticos, de los que más del 80% eran de tipo 2, la aparición de HTA y proteinuria quintuplicaba el riesgo cardiovascular en varones y lo multiplicaba por 8 en mujeres, en comparación con los diabéticos normotensos y normoalbuminúricos. Otros datos más recientes sostienen que una presión arterial sistólica (PAS) alta, incluso en una sola determinación, puede tener un importante valor predictivo de riesgo cardiovascular a largo plazo²². E incluso la HTA, según un estudio realizado en Finlandia con un seguimiento durante 13,2 años de 10.068 diabéticos, puede ser predictiva de amputaciones no traumáticas de extremidades inferiores por vasculopatía periférica. El impacto de la HTA en la DM2 es muy importante, sobre todo la historia natural de la retinopatía y la enfermedad renal. Las expectativas de supervivencia se reducen dramáticamente ante la HTA, aunque como argumento en contra puede esgrimirse que el 65% de los individuos con nefropatía avanzada es diabético tipo 2. En el estudio UKPDS

38, el control estricto de la HTA, tan importante como el control meticuloso de la glucemia, redujo sustancialmente la mortalidad y otros eventos relacionados con la DM. Cada 10 mmHg de descenso en la PAS media se asoció a una reducción del 12% para cualquier complicación de DM, del 15% de reducción de mortalidad asociada a la DM, del 11% para el IAM y del 13% para complicaciones microvasculares como la retinopatía diabética.

La etiología/patogenia de la HTA en la DM es multifactorial, pero de algún modo diferente en la DMI y la DM2²³. La mayoría de los casos de HTA en la DM2 son de los llamados de tipo “esencial”, y menos comunes los originados por etiologías específicas (secundarias). Evidentemente, en la DM2 con mucha frecuencia el origen de la HTA es renal. La incidencia de nefropatía diabética no ha diferido mucho entre ambos tipos de diabetes en algunos estudios (el 20-30% para el tipo 2 y 30-40% para el tipo 1). Sin embargo, en afroamericanos también esa incidencia es mayor que en caucasianos americanos en Estados Unidos. No obstante, la historia natural de nefropatía diabética está aún menos caracterizada en la DM2 que en la DMI. La hiperfiltración glomerular, típica de estadios muy tempranos de enfermedad renal en la DMI, puede también encontrarse en ciertos diabéticos tipo 2 de reciente diagnóstico, y puede ser igualmente revertida con control glucémico. Más significativo es que la presencia de microalbuminuria, según confirmaron múltiples estudios clínico-epidemiológicos, tiene valor predictivo positivo de progresión a nefropatía diabética en diversos grupos étnicos (caucasianos, japoneses, americanos nativos y sobre todo indios Pima y Naurús), que presentan especial propensión a presentar DM2 y enfermedad renal diabética.

Desde el punto de vista fisiopatológico, la hipótesis más actual pero debatida postula que, en ausencia de disfunción renal, la IR y/o hiperinsulinemia compensadora serían los factores comunes

de la DM2 y la HTA. Ferrannini et al. fueron los primeros en demostrar, mediante la medida precisa de la sensibilidad a la insulina (*clamp* euglicémico hiperinsulinémico) en sujetos normoglicémicos no obesos con HTA esencial, una inequívoca resistencia a la insulina mediada por un aumento de glucosa o IR, lo que se corroboró con posterioridad²⁴. En el estudio EGIR (Grupo Europeo para el Estudio de la IR), en el que se utilizó una extensa base de datos obtenidos en estudios (422) de *clamp* por varios centros de Europa, se demostró la relación entre la PAS y la PAD y la sensibilidad a la insulina, tanto en el análisis univariable como multivariable (en el que se incluyeron entre otros factores la edad, el sexo y el índice de masa corporal [IMC]). Sin embargo, otros datos cuestionan la relación causa-efecto entre IR/hiperinsulinemia y DM2 y HTA, tales como ausencia habitual de HTA en síndromes genéticos con IR extrema, en el síndrome de ovario poliquístico o, más aún, la baja prevalencia de HTA en la situación patológica característica de tumores funcionantes de los islotes de Langerhans (insulinomas). Además, ciertos datos epidemiológicos disponibles de diversos grupos étnicos de Mauritania, Alaska o Indios Pima ofrecen resultados contradictorios^{25,26}.

Dislipidemia

Las alteraciones lipídicas en la diabetes desempeñan un papel muy importante en el desarrollo de la aterosclerosis y contribuyen a la inestabilidad de la placa aterosclerótica. La hipercolesterolemia significativa no es una característica propia de la DM. Sin embargo, valores de colesterol que no tienen repercusión clínica en el sujeto no diabético sí incrementan el riesgo cardiovascular de dos a tres veces en el diabético²⁷. El patrón de dislipidemia de la DM2, también de la situación de RI y del SM, se caracteriza fundamentalmente por valores reducidos de cHDL, hipertrigliceridemia moderada y valores normales de

cLDL, si bien con predominio de las partículas LDL pequeñas y densas que fácilmente experimentan procesos oxidativos y son altamente aterogénicas. Así, en el estudio Botnia, la prevalencia de cHDL reducido entre los diabéticos fue tres veces superior a la de sujetos no diabéticos, y el doble entre los individuos con glucemia basal alterada en ayunas. Este perfil aterogénico fue más frecuente en las mujeres que en los varones, lo que también ha quedado demostrado en otros estudios. Los familiares en primer grado de diabéticos tipo 2 comparten este perfil aterogénico, lo que indica que precede al desarrollo de la enfermedad. El incremento de los triglicéridos plasmáticos conduce a un remanente posprandial de lipoproteínas, que forman partículas altamente aterogénicas. En el Paris Prospective Study, los diabéticos con valores más reducidos de triglicéridos tuvieron menor riesgo de muerte por enfermedad coronaria en el seguimiento de 15 años. Asimismo, los que presentaban enfermedad coronaria tenían valores medios más altos de triglicéridos. El mejor predictor de mortalidad coronaria en este estudio fueron los valores bajos de cHDL.

En la DMI, las alteraciones lipídicas se corrigen con un adecuado control glucémico. Como las concentraciones séricas de lípidos son similares a las de individuos no diabéticos, con frecuencia se deben descartar hiperlipidemias primarias asociadas.

En diversos estudios se ha demostrado que la medicación hipolipidemiante reduce las complicaciones cardiovasculares del diabético. Así, en el Scandinavian Survival Study, el tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa redujo el riesgo de eventos cardiovasculares graves en los diabéticos. También en el Helsinki Heart Study se encontró un beneficio en la prevención primaria con gemfibrozilo. Otros estudios que han demostrado una clara disminución de las complicaciones cardiovasculares en el paciente diabético con tratamiento hipolipidemiante han sido el HPS, CARDS, ASPEN, WOSCOPS y los clásicos 4S, CARE y LIPIDS.

Obesidad (“diabesidad”)-sedentarismo

La obesidad predispone a la DM2, la HTA, la dislipidemia y la ateromatosis. La obesidad abdominal (OA) se asocia de forma específica a la DM 2 (“diabesidad”) y otros componentes del SM. Así, el RR de desarrollar DM2 en las personas obesas frente a las de peso moderado oscila entre el 3 y el 11%. El riesgo de desarrollar DM2 aumenta a partir de un IMC > 24 kg/m². La ganancia ponderal por encima de los 21 años de edad incrementa también el riesgo²⁸. La DM2 es más prevalente en personas mayores y su incidencia aumenta desde la tercera a la sexta décadas de vida, asociándose a su vez al aumento del peso corporal. El estudio WHO MONICA, realizado entre 1983 y 1986, aportó datos comparativos de la prevalencia de la obesidad en distintos países europeos y halló que la prevalencia de obesidad en España es de grado medio en relación con la de otros países europeos. Datos ofrecidos por la OMS indican unas tasas más elevadas en países del este de Europa y más bajas en el norte y Francia, así como una mayor tendencia a la obesidad en el sur. Respecto a la tendencia actual, el análisis de los datos de la Encuesta Nacional de Salud de 1987 y 1997²⁹ apunta hacia un aumento de la obesidad en varones de 55 a 64 años y mujeres mayores de 65 años, así como en personas con menor nivel educativo. En el año 2000 se planteó el estudio SEEDO’2000, que incluyó datos de Andalucía, Canarias, Baleares y Galicia. La prevalencia de obesidad en España se estima en el 14,5% para la población de 25-60 años (15,7% en mujeres; 13,3% en varones). El 39% de la población adulta se incluye en el grupo de sobrepeso (IMC ≥ 25), con un 45% en varones y un 32% en mujeres entre 25 y 60 años. Un 0,5% de la población está tipificada como obesa mórbida. Cuando se analizó la distribución geográfica se observó mayor prevalencia en la zona sur-sureste, con picos máximos en Andalucía, Canarias y Galicia. Datos correspondientes a la Encuesta Nacional de Salud nos permiten conocer que la prevalencia de la

obesidad en España es del 12,9%, que el aumento de la prevalencia de la obesidad en España, en el período de 1987-1997, fue del 3,9% y que el 45,6% de la población española es sedentaria en su tiempo libre, con un bajo grado de actividad física.

Por razones todavía no bien conocidas, la OA se asocia con RI y respuestas proinflamatorias que conducen a IH y a un perfil aterogénico con alto riesgo cardiovascular. Entre los mediadores del tejido adiposo que pueden contribuir se incluyen los AGNE y las citocinas, como el TNF- α y valores reducidos de adiponectina. En la obesidad, la cascada desencadenada tras la unión de la insulina a su receptor es defectuosa y da lugar a anomalías en la lipogénesis y la síntesis proteínica. El aumento de los AGL como consecuencia del incremento de la grasa corporal conduce a hiperglucemia e IH, pero también afecta al metabolismo lipídico, con incremento de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), disminución de las de alta densidad (HDL) y aumento de las de baja densidad (LDL) pequeñas, capaces de penetrar en la pared arterial, donde son oxidadas y producen ateromatosis.

El incremento de la mortalidad cardiovascular del obeso está determinado en parte por su mayor insulinemia basal (Paris Prospective Study) y, en este sentido, exige un tratamiento más agresivo de los componentes asociados, como el descenso del cLDL hasta valores mayores, de acuerdo con las últimas recomendaciones ATP III.

En múltiples estudios se ha probado la asociación independiente del sedentarismo, con mayor prevalencia e incidencia de DM2, tanto en varones como mujeres³⁰. El RR de desarrollar DM en las personas inactivas frente a las activas oscila entre 1,35 y 2,64³¹. El ejercicio físico parece tener un efecto reductor sobre la RI y actúa en diferentes zonas: aumento de transportadores de glucosa (Glut-4) y del flujo capilar e incremento de la actividad enzimática posreceptor³². Asimismo, y aunque todavía está por evaluar con precisión, el ejercicio físico no sola-

mente reduce el contenido de grasa corporal total, sino también el de grasa intraabdominal (característica esencial de la forma de obesidad más perjudicial, la abdominal [OB-A]). Esto es lo que pone de manifiesto una reciente investigación realizada en mujeres posmenopáusicas³³.

En España se dispone de datos de actividad física analizados a través de cuestionarios específicos sobre el tema o por medio de preguntas al respecto incluidas en cuestionarios sobre hábitos alimentarios, encuesta de salud, etc. Según los resultados de la Encuesta Nacional de Salud de los años 1987, 1993, 1997, 2001 y 2003, en el lugar de trabajo disminuye el porcentaje de población que realiza actividad física moderada (definida como estar de pie la mayor parte del tiempo sin grandes desplazamientos) y aumenta el porcentaje de población que realiza trabajo sedentario. En el tiempo libre, aumenta ligeramente el porcentaje de población que realiza ejercicio intenso, pero éste no supera el 7% de la población. Disminuye la población inactiva, estabilizándose en torno al 45% a partir de 1997. Del estudio realizado en 13 países de la Unión Europea entre 1989 y 1991 y en el año 2000 entre jóvenes universitarios de 17 a 30 años se desprende que España es el tercer país más inactivo.

En los estudios de prevención de diabetes (**Tabla 3**), una actividad física de grado moderado o superior en conjunción con una dieta saludable se mostró efectiva en la prevención de la diabetes. También en ciertos estudios epidemiológicos la actividad física se ha asociado a una reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular³⁴.

Tabaquismo

En un reciente metanálisis³⁵ en el que se recoge el resultado de 25 estudios se encuentra una asociación entre tabaquismo y DM en 24 de ellos. Sin embargo, la asociación causal no está bien documentada.

Tabla 3. Estudios sobre hábitos dietéticos y ejercicio

Estudio	Seguimiento/ años	Incidencia acumulada	Reducción riesgo %
Malmö (Suecia) 1991	6	C: 21,4% D + E: 10,6%	D + E: 51%
Da Quing (est. vida) 1997	6	C: 67,7% D: 43,8% E: 41,1% D + E: 46%	D: 31% E: 46% D + E: 42%
Finés (est. vida) 2001	3,2	C: 23% D + E: 11%	58%
DPP (est. vida) 2002	2,8	C: 28,9% D + E: 14,4% M: 21,7%	D + E: 58% (> 60 años, 71) M: 31%
Look Ahead	12	?	?

C: control; D: dieta; E: ejercicio; M: metformina; IG: intolerancia glucídica. Modificada de: Pallardo Sánchez LF, et al.

Juhan-Vague I, Thompson SG, Jespersen J. Involvement of the hemostatic system in the insulin resistance syndrome: a study of 1500 patients with angina pectoris. The ECAT angina pectoris group. *Arterioscler Thromb.* 1993;13:1865-73.

El origen de esta asociación podría residir en el efecto de la nicotina y otros componentes del tabaco en las células β del páncreas. Así, se ha demostrado la relación del hábito tabáquico con el desarrollo de pancreatitis crónica y cáncer de páncreas³⁶. Entre los factores de confusión que podrían explicar, al menos parcialmente, la asociación entre el tabaco y el desarrollo de DM se encuentran otros hábitos no saludables, como el sedentarismo, la escasa ingesta de frutas y verduras y el consumo excesivo de alcohol³⁷. Estos comportamientos son más prevalentes en sujetos con nivel socioeconómico bajo³⁸. En pocos estudios se han ajustado estos factores de confusión. Por otra parte, los fumadores son generalmente más delgados que los no fumadores, aunque hay pruebas científicas que indican que un consumo

mayor de tabaco puede estar relacionado con un IMC más elevado, frente al consumo moderado³⁹.

El hábito tabáquico parece intervenir en el desarrollo temprano de múltiples complicaciones en el diabético, desde la microalbuminuria hasta la neuropatía. Finalmente, el consumo de tabaco incrementa el RR de muerte por CI en el diabético (RR = 2,2 frente a 1,2)⁴⁰.

FACTORES “NUEVOS”: ENDOTELIO Y DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

Resistencia a la insulina-hiperinsulinismo

El proceso aterosclerótico se acelera en la DM, la IR y el SM. En estudios epidemiológicos se ha demostrado una correlación entre las concentraciones de insulina plasmática y la enfermedad coronaria en la población no diabética. Sin embargo, en otros estudios no se ha conseguido corroborar esta correlación en sujetos con IH o DM, como es el caso de los indios Pima⁴¹. Se ha postulado que la acción vasodilatadora de la insulina estaría con frecuencia alterada en presencia de IR (p. ej., en la obesidad y la DM2); en estas situaciones, el reclutamiento de capilares por la insulina en tejidos diana típicos (músculo esquelético) estaría disminuida. La insulina tiene diferentes efectos sobre la vasculatura. Estimula la actividad de la enzima sintetasa de óxido nítrico del endotelio (eNOS) y la acción vasodilatadora dependiente del endotelio⁴². De forma teórica, la alteración de este último mecanismo, tanto por deficiencia de insulina, como ocurre en la DM1, como por RI, como ocurre en la DM2, contribuiría a la disfunción vasomotora endotelial, abocando a HTA y aterogénesis. Otros efectos de la insulina sobre el árbol vascular son: proliferación de la musculatura vascular lisa (*in vitro*)⁴³, producción de PAI-I por el hígado, cambios en la

resistencia vascular periférica mediados por neurotransmisores periféricos y centrales, incremento del 10 al 15% en el volumen cardíaco de eyección, liberación de catecolaminas y ahorro de Na^+ y agua por el túbulo renal, a través de la $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP-asa}$.

Inflamación y aterosclerosis

La elevación de valores circulantes de marcadores de inflamación, tales como PCR, IL-6, IL-1, TNF- α , interferón gamma (IFN- γ) o amiloide sérico A, es muy frecuente en el síndrome coronario agudo (SCA) y su elevación anuncia tanto un pronóstico adverso tras el SCA a corto plazo como necrosis miocárdica, extenso daño isquemia-reperfusión y aterosclerosis coronaria grave⁴⁴.

En estudios epidemiológicos prospectivos se ha demostrado un aumento del riesgo vascular asociado a un incremento de las concentraciones basales de citocinas: IL-6 y TNF- α ^{45,46}, moléculas de adhesión celular como la ICAM-1, la P-selectina y la E selectina^{47,48} y reactantes de fase aguda (PCR, amiloide sérico A y fibrinógeno)⁴⁹. El TNF- α disminuye la síntesis de colágeno y aumenta la actividad *in vitro* de las metaloproteinasas de la matriz, lo que favorece la rotura de la placa aterosclerótica⁵⁰. Por otro lado, se ha comprobado que la acumulación de ésteres de colesterol en los macrófagos expuestos a cLDL se asocia a un incremento en la síntesis y la liberación de TNF- α , y que las lesiones ateroscleróticas humanas contienen en su interior ARNm de TNF- α ⁵¹. La IL-6 desencadena mecanismos de tipo metabólico, endoteliales y procoagulantes⁵², y su incremento es un factor predictor de morbilidad cardiovascular.

Moléculas de adhesión

En condiciones normales, el endotelio no presenta lugares de “anclaje” para leucocitos pero, si la pared vascular está expuesta a FRCV como dislipidemia, hiperinsulinemia o hiperglucemia,

obesidad, tabaquismo o HTA, las células del endotelio vascular expresan ciertas moléculas de adhesión específicas para distintas estirpes de leucocitos⁵³. Está bien establecido que numerosas interacciones leucocito-leucocito, leucocito-célula lisa muscular vascular, leucocito-matriz extracelular y leucocito-célula intersticial se imbrican en el complejo proceso inflamatorio de la aterosclerosis. Numerosos estudios llevados a cabo en el decenio anterior ponen de manifiesto el papel de las moléculas de adhesión en el establecimiento de un mayor riesgo cardiovascular en diabéticos. En individuos con claudicación intermitente⁵⁴ se incrementan las moléculas de adhesión durante el ejercicio, lo que no ocurre en personas sanas. El aumento de los valores de ICAM-I parece ser inversamente proporcional a la cantidad de ejercicio tolerado por cada sujeto.

En un estudio previo⁵⁵ ya se puso de manifiesto una elevación en las formas solubles circulantes en el suero de las moléculas de adhesión (ICAM-I y VCAM-I) en individuos con dislipidemia, como correlato de una aterosclerosis subyacente. Asimismo, Belch et al. demostraron mayores valores de E-selectina en diabéticos que tras una angioplastia transluminal percutánea (ATP) habían presentado una reestenosis. Y, en este mismo sentido, Mulvihill et al. demostraron que las concentraciones de E-selectina en su forma soluble son más elevadas en diabéticos con angina inestable tras un IAM (sin onda Q) que en diabéticos del grupo control. Éste y otros datos subrayan que la activación vascular endotelial en diabéticos es clave para determinar su pronóstico cardiovascular.

Hipercoagulabilidad

En la década de 1970, Fuller et al. publicaron los resultados de un estudio llevado a cabo en 154 diabéticos que indicaban la presencia de una asociación importante entre enfermedad vascular en la diabetes y tendencia aterotrombótica, caracterizada en

estos sujetos por valores elevados de fibrinógeno, factor VII y factor X. Por otro lado, hay estudios concluyentes⁵⁶ que demuestran que la hipofibrinólisis, producida por valores elevados de PAI-I, está estrechamente asociada a RI y obesidad. En la actualidad, el 80% de los diabéticos muere a causa de complicaciones trombóticas asociadas al síndrome hiperglucémico⁵⁷.

Las plaquetas expresan receptores de insulina que participan en la regulación de la función plaquetaria. La insulina *in vivo* inhibe, vía monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), la interacción de las plaquetas con el colágeno. Este efecto antitrombótico de la insulina se ha comprobado que se encuentra inhibido en sujetos obesos que presentan RI⁵⁸, lo que podría constituir un mecanismo fisiopatológico de unión RI-enfermedad aterotrombótica. También se ha detectado expresión de receptores de leptina en las plaquetas. En un estudio reciente realizado en ratones⁵⁹ se proporcionan pruebas científicas firmes de que la leptina *in vivo* podría afectar a la trombosis por estimulación de la agregación plaquetaria, si bien no se conoce aún el mecanismo molecular por el que se produciría este efecto, que podría ser también nexo de unión entre obesidad y eventos aterotrombóticos.

El factor VIII es una proteína muy inestable, por lo que circula junto con el factor de von Willebrand (vWF) en un complejo de mayor estabilidad. En varios estudios poblacionales⁶⁰ se ha puesto de manifiesto que estos dos factores se correlacionan positivamente con variables del SM, como el IMC, el cociente cintura/cadera y los valores de insulina y triglicéridos. En el estudio Framingham se analizó la asociación de las concentraciones basales de insulina y los valores del factor vWF en 2.962 individuos con y sin alteración de la tolerancia a la glucosa. En ese estudio se observó un aumento en las concentraciones del vWF asociado a los quintiles de insulina, tanto en individuos normoglucémicos como en intolerantes.

CONCLUSIÓN

La DM en general (y la DM2 en particular) es la primera causa de morbilidad cardiovascular. La prevalencia de DM tiene caracteres de pandemia y afecta a diversas sociedades con distinto grado de desarrollo. Se estima que, en los próximos decenios, el número total de diabéticos en el mundo sobrepasará los 300 millones, lo que incrementará el gasto y los recursos sanitarios necesarios para atender a estos pacientes. La epidemia de obesidad, consecuencia indeseable de la globalización de los hábitos de vida y dieta no saludables, ha arrastrado la de DM, incrementando la prevalencia de ECV (morbimortalidad) y mortalidad por todas las causas. Asimismo, la dislipidemia en la DM desempeña un papel muy importante en el desarrollo de la aterosclerosis.

En este contexto, la prevención y el tratamiento temprano de la DM, así como de los FRCV asociados, cobran especial importancia, por lo que es crucial el abordaje global de la DM para reducir la morbilidad e incrementar la calidad de vida de estos sujetos.

Bibliografía

1. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of diabetes epidemic. *Nature*. 2001;14:782-7.
2. Laakso M, Lehto S. Epidemiology of macrovascular disease in diabetes. *Diab Rev*. 1997;5:294-315.
3. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ*. Disponible en: doi 10.1136/bmj.38678.389583.7C.
4. Amos AF, McCarthy DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet Med*. 1997;14:1-85.

5. American Diabetes Association. Economic consequences of diabetes mellitus in the US in 1997. *Diabetes Care*. 1998;21: 296-309.
6. Lustman PJ, Clouse RE. Identifying novel approaches to diabetes prevention and treatment: the example of depression. *Diab Spect*. 2004;17:147-8.
7. Godoy A, Serrano Ríos M. Epidemiología de la diabetes mellitus en España. Revisión crítica y nuevas perspectivas. *Med Clin (Barc)*. 1994;120:306-15.
8. Brunetti P, Perriello G. Hyperglycemia as cardiovascular risk in type 2 diabetes. En: Hâncu N, ed. *Cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus*. Berlin: Springer Verlag; 2003. p. 22-7.
9. Goday A. Epidemiología de la diabetes y sus complicaciones no coronarias. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:657-70.
10. UK Prospective Diabetes Study 6. Complications in newly diagnosed type 2 diabetic patients and their association with different clinical and biochemical risk factors. *Diabetes Res*. 1990;13:1-11.
11. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non diabetic subjects with and without prior myocardial. *N Engl J Med*. 1998;339:229-34.
12. Yarom R, Zirkin H, Stammler G, et al. Human coronary microvessels in diabetes and ischaemia. Morphometric study of autopsy material. *J Pathol*. 1992;166:265-70.
13. Veresiu IA. Assesment of peripheral vascular disease. En: Hâncu N, ed. *Cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus*. Berlin: Springer Verlag; 2003. p. 227-39.
14. Palumbo PJ, Melton LJ. Peripheral vascular disease in diabetes. En: National Institute of Health. *Diabetes care in America*. 2nd ed. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, NIH Publication. 1995;1468:401-8.
15. Continho M, Gerstein HC, Wang J, et al. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a meta-

- regression analysis of published data from 20 studies of 95.783 individuals followed for 12,4 years. *Diab Care.* 1999;22:233-40.
16. Holzmänn M, Olsson A, Johansson J, et al. Left ventricular diastolic function is related to glucose in a middle-aged population. *J Intern Med.* 2002;251:415-20.
 17. Cowie CC, Harris MI. Physical and metabolic characteristics of persons with Diabetes. En: *Diabetes in America.* 2nd ed. Chapter 7. Bethesda: National Institutes of Health. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 1995. p. 117-64.
 18. Stern N, Tuck M. Pathogenesis of hypertension in diabetes mellitus. En: LeRoith D, Taylor S, Olefsky JM, eds. *Diabetes mellitus: a fundamental and clinical text.* 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams and Wilkins; 2000.
 19. Gavalda L, Ramon JM, Torras MG, et al. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en una población de hipertensos esenciales. *Rev Esp Cardiol.* 1993;46:626-32.
 20. Cowie CC, Harris MI. Physical and metabolic characteristics of persons with Diabetes. En: *Diabetes in America.* 2nd ed. Bethesda: National Institutes of Health. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 1995. p. 117-64.
 21. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, et al. for the multiple risk factor intervention trial research group. Diabetes, other risk factors and 12yr-cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care.* 1993;16:434-44.
 22. Jamrozik K, Broadhurst RJ, Forbes S, et al. Predictors of death and vascular events in the elderly. *Stroke.* 2000;31:863-8.
 23. Deewania P. Hypertension and diabetes. *Arch Intern Med.* 2000;160:1585-94.
 24. Ferrannini E. Insulin resistance and blood pressure. En: Reaven GM, Laws A, editors. *Insulin resistance. The metabolic syndrome X.* Totowa: Humana Press; 1999. p. 281-308.

25. Whithers OJ, Gutiérrez JS, Towery H, et al. Disruption of IRS-2 causes type 2 diabetes in mice. *Nature*. 1998;391:900-4.
26. Barroso I, Gurnell M, Crowley VE, et al. Dominant negative mutations in human PPAR γ associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. *Nature*. 1999;402:880-3.
27. Rosengren A, Welin L, Tsipogianii A, et al. Impact of cardiovascular risk factors on coronary heart disease and mortality among middle aged diabetic men: a general population study. *BMJ*. 1989;299:1127-31.
28. Chan JM, Stamper MJ, Ribb EB, et al. Obesity, fat distribution and fat gain as risk factors for clinical diabetes in man. *Diab Care*. 1994;17:61-9.
29. Rodríguez-Artalejo F, López García E, Gutiérrez Fisac JL, et al. Changes in the prevalence of overweight and obesity and their risk factors in Spain, 1987-97. *Prev Med*. 2002;34:72-81.
30. Tuomilehto J, Tuomilehto-Wolf E, Zimmet P, et al. Primary prevention of diabetes mellitus. En: Alberti KGMM, Zimmet P, DeFronzo RA, Keen H, ed. *International textbook of diabetes mellitus*. 2nd ed. Chichester: Wiley; 1997. p. 1799-827.
31. Bouchard C, Blair SN. Introductory comments for the consensus of physical activity and obesity. *Med Sci Sports Exerc*. 1999;31:498-501.
32. Sigal RJ, Kenny GP, Koivisto VA. Exercise and diabetes mellitus. En: Pickup JC, Williams G, eds. *Textbook of diabetes* 1. 3th ed. Oxford: Blackwell Science; 2003. p. 1-19.
33. Irwin ML, Yasui Y, Ulrich CM, et al. Effect of exercise on total and intra-abdominal body fat in postmenopausal women. *JAMA*. 2003;289:323-30.
34. Berlin JA, Colditz GA. A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *Am J Epidemiol*. 1990;132:612-28.

35. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, et al. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007;298:2654-64.
36. Talamini G, Bassi C, Falconi M, et al. Alcohol and smoking as risk factors in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Dig Dis Sci*. 1999;44:1303-11.
37. Chiolero A, Wietlisbach V, Ruffieux C, et al. Clustering of risk behaviors with cigarette consumption: a population-based survey. *Prev Med*. 2006;42:348-53.
38. Wild SH, Byrne CD. ABC of obesity: risk factors for diabetes and coronary heart disease. *BMJ*. 2006;333:1009-11.
39. Chiolero A, Jacot-Sadowski I, Faeh D, Paccaud F, Cornuz J. Association of cigarettes smoked daily with obesity in a general adult population. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15:1311-8.
40. Haire-Joshu D, Glasgow RE, Tibbs TL. Smoking and diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22:1887-98.
41. Liu QZ, Knowler WC, Nelson RG, Saad MF, Charles MA, Liebow IM. Insulin treatment, endogenous insulin concentration and ECG abnormalities in diabetic Pima Indians: cross sectional and prospective analyses. *Diabetes*. 1992;41:1141-50.
42. Baron AD, Steiberg HO. Vascular actions of insulin in health and disease. En: Sowers Jr, editor. *Endocrinology of the vasculature*. Totowa: Humana Press; 1996. p. 95-108.
43. Jung F, Haendeler J, Goebel C, Zeiher AM, Dimmeler S. Growth factor-induced phosphoinositol 3-OH kinase/Akt phosphorylation in smooth muscle cells: induction of cell proliferation and inhibition of cell death. *Cardiovasc Res*. 2000;48:1248-57.
44. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:1135-43.
45. Harris TB, Ferucci L, Tracy RP, et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med*. 1999;106:506-12.

46. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, et al. Elevation of tumor necrosis factor alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation*. 2000; 101:2149-53.
47. Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharret AR, et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1 and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary Heart disease cases. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 1997;94:4219-25.
48. Ridker PM, Buring JE, Rifai N. Soluble P-selectin and the risk of future cardiovascular events. *Circulation*. 2001;103:491-5.
49. Koenig W, Sund M, Frohlich M, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA Ausburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation*. 1999;99:237-42.
50. Siwik DA, Chang DLF, Colucci WS. Interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha decrease collagen synthesis and increase Matrix Metalloproteinase Activity in Cardiac Fibroblasts In Vitro. *Circ Res*. 2000;86:1259.
51. Kaartinen M, Penttila A, Kovanen P. Mast cells in ruptured areas of human coronary atheromas produce and store TNF-alpha. *Circulation*. 1996;2787-92.
52. Woods A, Brull DJ, Humphries SE. Genetics of inflammation and risk of coronary heart disease: the central role of interleukin 6. *Eur Heart J*. 2000;21:1574-83.
53. Huo Y, Ley K. Adhesion molecules and atherogenesis. *Acta Physiol Scand*. 2001;173:35-43.
54. Brevetti G, De Caterina M, Martone VD, et al. Exercise increases soluble adhesion molecules ICAM-a and VCAM-1 in patients with intermittent claudication. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2001;24:193-9.
55. Hackman A, Abe Y, Insull W, et al. Levels of soluble cell adhesion molecules in patients with dyslipidemia. *Circulation*. 1996;93:1334-8.

56. Juhan-Vague I, Alessi MC, Morange PE. Hypofibrinolysis and increased PAI-I are linked to atherosclerosis via insulin resistance and obesity. *Ann Med.* 2000;32:78-84.
57. Mavri A, Alessi MC, Juhan-Vague I. Hypofibrinolysis in the insulin resistance syndrome: implication in cardiovascular diseases. *J Intern Med.* 2004;255:448-56.
58. Westerbacka J, Yki-Järvinen H, Turpeinen A, et al. Inhibition of platelet-collagen-gen interaction. An in vivo action of insulin abolished by insulin resistance in obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:167-72.
59. Konstantinides S, Schäfer K, Koschnick S, Losutoff DJ. Leptin-dependent platelet aggregation and arterial thrombosis suggests a mechanism for atherothrombotic disease in obesity. *J Clin Invest.* 2001;108:1533-40.
60. Conlan Mg, Folsom AR, Finch A, et al. Associations of factor VIII, and von Willebrand factor with age, race, sex, and risk factors for atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Thromb Haemost.* 1993;70:380-5.

CAPÍTULO III

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

E. GONZÁLEZ SARMIENTO Y M.C. HINOJOSA MENA-BERNAL
Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario. Valladolid

INTRODUCCIÓN

La DM2 es un SM crónico cuya prevalencia se ha incrementado espectacularmente durante los últimos 20 años, hasta alcanzar proporciones endémicas según la OMS. En términos absolutos se calcula que en nuestro país la DM2 afecta a unos 2.000.000 de personas. Estas cifras sufrirán durante este siglo un aumento exponencial, que no sólo afectará al mundo occidental, y que en el año 2010 alcanzará a 215 millones de individuos.

Se caracteriza por hiperglucemia, resistencia a la acción de la insulina en tejidos como hígado, músculo, riñón y tejido adiposo y defecto o insuficiente capacidad secretora de insulina por las células β pancreáticas, predominando uno u otro, según los casos. Se piensa que tiene una base genética y que una serie de situaciones medioambientales, como la edad avanzada, el consumo excesivo de calorías, la obesidad, el bajo peso al nacer, la diabetes gestacional y el sedentarismo, precipitan el inicio de la enfermedad¹.

ETIOPATOGENIA

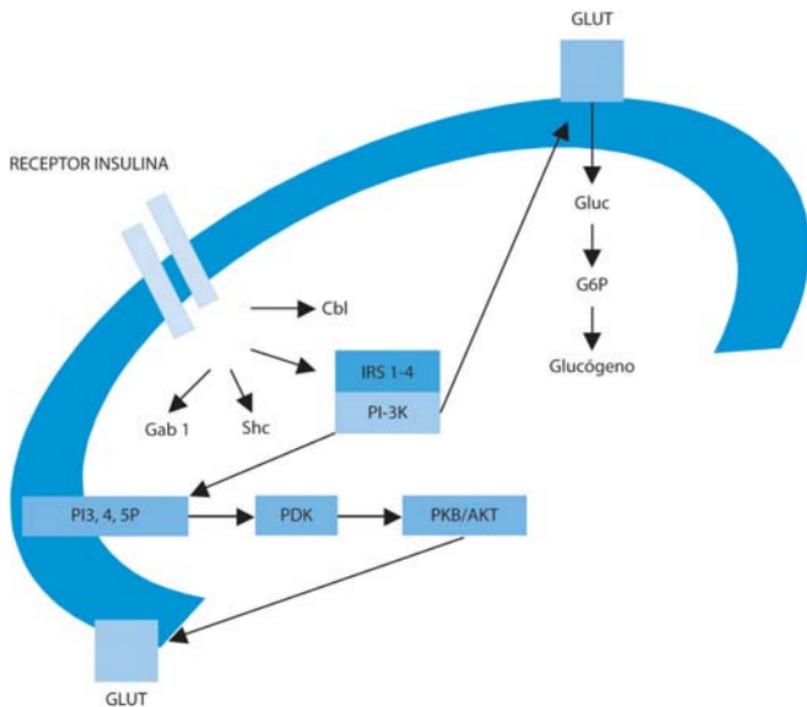
La etiopatogenia de la DM2 es multifactorial, e intervienen factores genéticos y ambientales. Desde el punto de vista fisiopatológico presenta tres alteraciones más o menos constantes: RI a nivel periférico, disfunción de las células β pancreáticas en respuesta al estímulo de la glucosa y producción aumentada de glucosa endógena por el hígado. En las formas poligénicas de la enfermedad, que son las más frecuentes (más del 90%), estos factores genéticos, ambientales y fisiopatológicos interactúan entre sí, aunque no se conoce de qué manera. La alteración de la adaptación de las células β a la situación de RI en determinadas situaciones, en pacientes con predisposición genética para padecerla, precipitaría la enfermedad.

Resistencia a la insulina

La definición clínica de RI no está aún bien establecida. Según el Consenso del Grupo de Trabajo Resistencia a la Insulina de la Sociedad Española de Diabetes, entendemos por RI la disminución de la capacidad de la insulina endógena y exógena para ejercer sus acciones biológicas en los tejidos diana a concentraciones que son eficaces en los sujetos no diabéticos. Los niveles elevados de insulina facilitan una serie de situaciones que incrementan el riesgo vascular, que incluyen: DM2, obesidad, dislipemia, HTA, etc. Es un hecho constante en la DM2, puede existir durante años antes del inicio de la enfermedad, lo que justifica que los pacientes puedan presentar complicaciones al diagnóstico de ésta, y predice el inicio de la diabetes².

La acción de la insulina (**Figura 1**) se realiza tras la unión de ésta a receptores específicos presentes en muchas células del organismo. El receptor de la insulina es una proteína transmembrana compuesta de dos subunidades α extracelulares y otras dos subunidades β : transmembrana e intracelular con actividad intrínseca

Figura 1. Receptor de la insulina y acción de la insulina. Una vez que la insulina se une a la porción extracelular del receptor, se activa la tirosincinasa del receptor, que conlleva una fosforilación de diversos sustratos celulares, como el Gab 1, Shc, IRS 1-4 y Cbl. La fosforilación de las IRS crea puentes de unión para PI 3-quinasa con su consecuente activación.



La enzima PI 3-quinasa convierte PI 4- o PI 4,5-fosfato en PI 3,4- y PI 3,4,5-fosfato (PIP3). PIP3 puede unir la PKB/AKT y el fosfatidilinositol-3,4,5-fosfato-cinasa-1 (PDK-1). Posteriormente, se activa la translocación del transportador GLUT4 desde el interior de la célula a la membrana plasmática. La glucosa (gluc) penetra en la célula y es fosforilada y convertida en sustrato de la glucógeno-sintasa. Esta enzima es regulada por la insulina y promueve la conversión glucosa-6-fosfato (G6P) a glucógeno.

de tirosincinasa. Cuando la insulina se une a la porción extracelular del receptor, se activa la tirosincinasa del receptor, que conlleva una fosforilación de gran número de sustratos celulares, como son el Gab 1, Shc, IRS 1-4 y Cbl. Una vez fosforiladas cada una de estas proteínas, puede interactuar con proteínas que contienen dominios SH2 (*Src Homology 2*), que dirigen diferentes vías de transducción necesarias para la acción de la insulina a nivel celular.

La fosforilación de las IRS crea puentes de unión para PI 3-cinasa con su consecuente activación. La enzima PI 3-cinasa activada convierte PI 4- o PI 4,5-fosfato en PI 3,4- y PI 3,4,5-fosfato (PIP3). PIP3 puede unir la PKB/AKT y el fosfatidilinositol-3,4,5-fosfatocinasa-I (PDK-1), a través del cual se produce, mediante una serie de cascadas de proteincinasa para la captación de glucosa, la glucólisis, la síntesis de glucógeno, así como la síntesis de proteínas. Ciertas mutaciones en PI 3-cinasa y PKB se han relacionado con la IR y la DM2. Así, la disminución de la fosforilación de los elementos relacionados con el receptor de la insulina (p. ej., IRS, PI 3-cinasa y PKB) se ha demostrado en pacientes con DM2 de forma que puede tener relación con la RI, aunque no se conoce exactamente qué alteraciones metabólicas desencadena³.

La insulina incrementa el transporte de la glucosa en el músculo y adipocitos mediante la estimulación de la translocación del transportador GLUT4 desde el interior de la célula a la membrana plasmática. La glucosa penetra en la célula y es fosforilada por una hexocinasa y convertida en sustrato de la glucógeno-sintasa. Esta enzima es regulada por la insulina y promueve la conversión glucosa-6-fosfato a glucógeno⁴.

De manera clásica se ha descrito que la RI podría deberse a una alteración situada a cualquier nivel del receptor de insulina⁵, siendo a nivel posreceptor la más frecuente y la que explicaría la mayor parte de las alteraciones que forman este síndrome. Puede

producir alteraciones en distintos niveles de la cascada de fosforilación: defecto en la señalización de la cinasa de PI 3-K, que reduce la transposición de GLUT4 a la membrana plasmática, antagonismo a la acción de la insulina por adipocitocinas derivadas del tejido adiposo, como leptina, adiponectina, resistina y TNF- α , antagonismo por sustratos circulantes: AGL o AGNE, aumento del estrés oxidativo asociado a la disfunción endotelial y alteraciones del metabolismo de la glucosa (glucólisis)⁶.

Disfunción de las células β

La RI, en una primera fase, estaría compensada por un aumento de la secreción pancreática de insulina (hiperinsulinemia compensadora), que estimulando la utilización periférica de glucosa y disminuyendo la producción de glucosa hepática mantendría la euglucemia. A lo largo del tiempo este mecanismo fracasa. La función de las células β se deteriora progresivamente por un mecanismo aún desconocido. Se piensa que en el desequilibrio entre apoptosis y regeneración de las células β pueden intervenir varios factores, y entre ellos se barajan fundamentalmente los tres siguientes:

- El depósito de material amiloide secretado por las células β . El polipéptido amiloide (*amylin*) es cosecretado con la insulina, aumentando en el páncreas de muchos pacientes con DM2. Este incremento disminuye la captación de glucosa e inhibe la secreción endógena de insulina, originando una implicación importante en la patogenia de la DM2⁷. Se sugiere que pequeños agregados de esta sustancia son citotóxicos a través de la producción de radicales libres.
- Los niveles circulantes de AGL (lipotoxicidad). La acumulación de AGL inhibe la secreción de insulina, así como el paso de proinsulina a insulina.

- La propia acción de la hiperglucemia (glucotoxicidad). La hiperglucemia por sí misma y la elevación de los AGL, que a menudo acompañan a la RI, contribuyen al deterioro de la función de las células β tras la aparición de la enfermedad, incluso en sus primeras etapas. Dado que la hiperglucemia es un requisito previo para que ocurra la lipotoxicidad, debería utilizarse el término glucolipotoxicidad para describir los efectos nocivos de los lípidos en la función de las células β . Ello justificaría, en parte, la historia natural de la DM2⁸.

La progresión desde la tolerancia normal a la glucosa (TNG) hasta la DM franca, pasando, previamente, por los estados de glucosa basal alterada (GBA) y la alteración a la tolerancia a la glucosa (ATG), es el resultado del deterioro gradual de la función de las células β ^{9,10}.

Asimismo, es de destacar, en las fases precoces de la enfermedad, una alteración cualitativa en su secreción, como es la pérdida de la primera fase de la secreción de insulina. La insulina segregada en esta fase es fundamental para suprimir la producción de glucosa endógena y estimular la utilización periférica de glucosa, lo que justifica el desarrollo de la hiperglucemia posprandial, tanto en la DM2 como en los estados de intolerancia.

Los estados de prediabetes ejercen una acción deletérea durante este tiempo sobre diferentes órganos por acción de la glucotoxicidad¹¹, lo que justifica la presencia de lesiones vasculares en un porcentaje elevado de pacientes de reciente diagnóstico.

Factores genéticos

Aunque todavía no se han identificado los genes principales para esta enfermedad hay gran evidencia a favor de una fuerte predisposición genética en su patogenia, como la concordancia para

padecerla en gemelos monocigotos (80-90%), el aumento del riesgo en grupos familiares (2-4 veces más en familiares de primer grado)^{12,13}, así como las diferencias entre grupos étnicos.

El estudio genético resulta complicado por no seguir un patrón mendeliano definido. Se está rastreando toda la amplitud del genoma en busca de mutaciones o polimorfismos relacionados con la DM2. Cada genotipo no tiene una expresión fenotípica única y muchos genotipos pueden dar lugar a un fenotipo muy parecido. La búsqueda de los distintos genes implicados en la patogenia de la DM2 se ha centrado en genes que codifican proteínas implicadas en el desarrollo pancreático, síntesis, secreción o acción de la insulina.

Desarrollo pancreático y función de las células β

Algunos de los *loci* que contribuyen al riesgo de desarrollar DM2 se encuentran en genes que actúan en el desarrollo pancreático y la síntesis de insulina, como la asociación del factor de transcripción 7-like 2 gen (TCF7L2) y los cuatro *loci*: SLC30A8, HHEX/IDE y KCNJ11. El riesgo atribuible a esta asociación es del 70%.

Otros *loci* relacionados con el crecimiento de las células β pancreáticas y su desarrollo son^{3,4}: NOTCH 2, JAZF1, KCNQ1 o WFS1. Las mutaciones que se producen en este último causan el síndrome de Wolfram, caracterizado por diabetes insípida, DM no autoinmune, atrofia óptica y sordera.

Secreción de insulina

Una variante genética del factor de transcripción 7-like 2 (TCF7L2) se ha asociado a un incremento del riesgo de DM2 en Islandia y EE. UU. El riesgo de DM atribuible a este gen se estima en un 21%. Además, se ha observado que los pacientes homocigotos para esta variante tienen mayor riesgo de progresión desde la alteración de la tolerancia a la glucosa hacia la DM respecto de aquellos que no tienen dicha variante¹⁴.

Acción de la insulina

Posibles genes relacionados con la RI:

1. *Receptor de la insulina.* Se han identificado en un 1-5% de los pacientes con DM2 mutaciones en el receptor de la insulina (Lys1068Glu, Arg1152Gln y Val985Met)^{15,16}. Sin embargo, estas mutaciones se asocian con leves alteraciones, siendo necesaria la combinación de otras alteraciones genéticas para que se desarrolle la DM.
2. *Genes de los sustratos del receptor de insulina.* Mutaciones en IRS-1 y IRS-2 también se describen en humanos; sin embargo, aún resulta contradictorio si estas mutaciones se correlacionan con la RI. Las mutaciones de estos genes parece que ocurren con relativa frecuencia en sujetos sanos no obesos (12-33%), y aunque algunos datos sugieren relación con RI, su elevada prevalencia en sujetos sanos no apoya su relación como factor determinante en el desarrollo de la DM2.

El receptor β_3 -adrenérgico regula la lipólisis de la grasa visceral e incrementa la termogénesis en estos tejidos. Mutaciones en los genes de dicho receptor (KCNJ11) incrementan el riesgo de obesidad y el inicio precoz de DM2. Los polimorfismos p12A en el gen del PPAR pueden contribuir a la variabilidad del IMC, la disminución de la adipogénesis y la sensibilidad de la insulina. El PPAR- γ es también un receptor de las tiazolidindionas, las cuales disminuyen la glucemia incrementando la sensibilidad a la insulina. PPAR- γ también media la RI mediada por los corticoides.

3. *PI 3-cinasa.* La mutación homocigoto del gen de la enzima PI 3-cinasa (mutación en el codón 326 que sustituye la metionina por isoleucina) se asocia a una reducción significativa de la sensibilidad a la insulina.

4. *Otros genes candidatos.* Ninguno de los síndromes asociados con un defecto en el receptor de la insulina ejerce un papel importante en las formas habituales de DM2. Así, el descenso de la respuesta de la insulina en la DM2 se debe probablemente a un defecto de alguna de las enzimas intracelulares que actúan en el metabolismo de la glucosa, como por ejemplo el gen de la glucógeno-sintasa. De forma que existe una asociación entre un polimorfismo del gen de la glucógeno-sintasa y la presencia de DM2, HTA y RI.

Además, se han identificado mutaciones en la enzima glucocinasa del hígado, del GLUT4 y la proteínofosfatasa-I sin que se asocien con RI o DM2, excepto en unos pocos casos.

Recientemente se ha visto que es probable que un nuevo miembro de la gran familia de las citocinas TNF- α , denominado TRAIL, puede ejercer un papel patogénico importante en la 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 regulación inmune, sino también en la biología vascular. Restaurar la expresión/respuesta TRAIL podría, hipotéticamente, mejorar la función vascular en diabetes avanzada¹⁷. Varias evidencias sugieren, además, que el estrés del retículo endoplásmico (RE) puede intervenir sobre la muerte de las células β y sobre la RI. En las células grasas el RE mide la cantidad de nutrientes (proteínas y lípidos) que entran a la célula. Si una célula grasa recibe demasiados alimentos, el RE se sobrecarga y acciona un proceso llamado *respuesta revelada de la proteína* (UPR). Este proceso es una de las muchas respuestas celulares que activan las proteínas que aumentan la inflamación, causan RI y pueden incluso dar lugar a la muerte de la célula. La UPR tendría una función sobre estas células contraria en las situaciones fisiológicas (regulador beneficioso) y en las situaciones de estrés crónico (disfunción de las células β y apoptosis)¹⁸. Las *formas monogénicas* de DM2 con herencia que siguen un patrón mendeliano, como la DM tipo MODY (*Maturity*

Onset Diabetes of the Young) y la diabetes mitocondrial, entre otras (**Tabla 1**), son poco frecuentes, están ligadas a defectos genéticos de la célula β y cursan con profundos defectos en la secreción de insulina. El patrón MODY lo presentan el 1-3% de todos los casos de DM. La gran correlación entre fenotipo y genotipo ha facilitado su identificación genética (**Tabla 2**).

Tabla 1. Formas monogénicas de diabetes mellitus

Asociadas con resistencia a la insulina
Mutaciones en el receptor del gen de insulina
- Resistencia a la insulina tipo A
- Leprechaunismo
- Síndrome de Rabson-Mendehall
- Diabetes lipoatrófica
Mutaciones en el gen PPAR- γ
Asociadas a un defecto en la secreción de insulina
Mutaciones en los genes de la insulina o proinsulina
Mutaciones de los genes mitocondriales
Diabetes MODY

Tabla 2. Diabetes mellitus tipo MODY

Gen que codifica la glucocinasa	
MODY 2	
Genes que codifican los factores de transcripción	
HNF-4 α	MODY 1
HNF-1 α	MODY 3
IPF-1	MODY 4
HNF-1 β	MODY 5
Neuro D1/ β	MODY 6
Sin mutaciones en genes conocidos	
MODY X	

Se caracteriza por una alteración de la secreción de insulina y una RI de inicio antes de los 30 años, con una transmisión autosómica. Una de las formas, el MODY 2, es debida a mutaciones del gen de la glucocinasa en el cromosoma 7 (7p15) y a la región del gen de la adenosina-desaminasa en el cromosoma 20¹⁹. La glucocinasa, que fosforoliza la glucosa en glucosa-6-fosfato, probablemente actúa como un sensor de la glucosa en las células β pancreáticas, de modo que un déficit de glucocinasa pueda derivarse en un descenso de la secreción de insulina. Esta forma de enfermedad se caracteriza por una moderada hiperglucemia, con poco deterioro de la función de las células β pancreáticas a lo largo del tiempo. La mayoría de los casos pueden tratarse con dieta, y las complicaciones son escasas. La diabetes monogénica que resulta de mutaciones en los factores de transcripción (más frecuentemente en TCF1 y HNF-1 α) produce, por el contrario, una diabetes más progresiva con la edad, con riesgos sustanciales de padecer complicaciones relacionadas con la diabetes si el tratamiento no es el óptimo. Aquellos con mutaciones en TCF1 son sensibles al tratamiento con sulfonilureas. Así, el diagnóstico molecular de la DM permite optimizar el tratamiento.

Otras causas de MODY (MODY 4) son particularmente raras, como las mutaciones en IPF-1 y en PDX-1 (13q12) (factor-1 promotor de la insulina/factor de transcripción de las células β pancreáticas). Estas mutaciones producen un descenso de la secreción de insulina como respuesta a la glucosa debido a una reducción de la unión de la proteína al gen promotor de la insulina, y quizá por alteración del factor de crecimiento fibroblasto en las células β ²⁰.

Hay grandes evidencias de la relación de DM con variantes genéticas del factor 4- α hepatocitonuclear (HNF-4 α). Mutaciones en dicho gen se asocian con la secreción inadecuada de insulina, ya que se impide la activación del gen de la insulina en las células β pancreáticas. Las formas MODY 1, MODY 3 y MODY 5 se deben a mutaciones de genes de los factores hepatocito nucleares alfa

4 (HNF-4 α) (20q12-q13), alfa 1 (HNF-1 α) (12q24) y beta 1 (HNF-1 β) (17q12-q21), respectivamente²¹. La MODY 6 viene dada por mutaciones en neuro D1/ β_2 (2q32). Es probable que estos genes no expliquen todos los casos de diabetes autosómica dominante. Hay notables diferencias en el cuadro clínico de MODY asociados con glucocinasa y MODY asociados con factores de transcripción, tanto en su presentación como en la evolución e intensidad de la hiperglucemia, aunque todos ellos cursan con diabetes sin tendencia a cetosis. 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. Los pacientes con DM2 monogénica, en particular con MODY, a veces desarrollan fenotipos extrapancreáticos, por ejemplo, anomalías en los lípidos o una variedad de enfermedad renal quística²².

Como conclusión, en primer lugar podemos encontrar diversos genes que incrementen la susceptibilidad a la DM, pero su efecto real es modesto; segundo, esta susceptibilidad genética actúa a través de diferentes vías, confirmando la naturaleza heterogénea de la susceptibilidad a la DM; en tercer lugar, raras variantes han sido implicadas en síndromes monogénicos²³; en cuarto lugar, las mutaciones heterocigotas del receptor de la insulina se encuentran frecuentemente en seres humanos y en la mayoría de los casos no son suficientes para ocasionar RI o DM2, siendo necesaria la combinación con otras mutaciones y defendiéndose de esta forma la naturaleza poligénica de la DM2.

Factores ambientales

Incluso en grupos con aumento del riesgo genético de desarrollar DM2, los factores medioambientales ejercen un importante papel en la aparición de ésta. Por ejemplo, la prevalencia de DM2 en los indios Pima de México es menos que en los indios Pima de EE. UU. (6,9 frente al 38%)²⁴. Varios factores ambientales influyen en su patogenia:

Obesidad

La correlación entre obesidad, preferentemente central, y DM2 es evidente, por lo que se tiende a hablar de diabetes, siendo muy importante en la edad infantil por el riesgo de desarrollar DM2. Se asocia a la mayor parte de DM2, y el riesgo de padecerla aumenta en relación con el grado de obesidad y la distribución de la grasa (obesidad central) por la relación que tiene con la RI. Al tejido graso se le considera un verdadero órgano endocrino en el que se sintetizan una serie de sustancias denominadas adipocitocinas (adiponectina y resistina) que se correlacionan estrechamente con la RI y con la pérdida de función de las células pancreáticas²⁵ y otras citocinas inflamatorias: factor de necrosis tisular alfa (TNF- α), interleucina 6 (IL-6), leptina, etc.

Edad

La prevalencia de la DM2 aumenta significativamente con la edad, alcanzando el 10-16% en los mayores de 65 años y el 20% en los mayores de 75 años, según fuentes del Ministerio de Sanidad, y está en relación con la disminución progresiva de la sensibilidad a la insulina.

Cambios alimentarios

La DM2 está relacionada con hábitos dietéticos inadecuados, como el incremento de un gran número de calorías y el consumo de colesterol, de grasas saturadas²⁶ y de alimentos con elevado índice glucémico.

Actividad física

Puede mejorar la RI²⁷ a través de la regulación del transporte de la glucosa en el músculo por incrementar las concentraciones de GLUT4. Reduce el riesgo para desarrollar DM2, mejora el metabolismo lipídico y ayuda a perder y mantener el peso. El SM se asocia a una reducción significativa de la PCR ultrasensible y otros biomarcadores inflamatorios, así como de la

RI, independientemente de la pérdida de peso²⁸. Siete grandes estudios han confirmado que la modificación del estilo de vida, en pacientes de alto riesgo para la DM, es eficaz para impedir o retrasar la evolución de estados prediabéticos a DM2, y otros cuatro estudios ponen de manifiesto que diversos medicamentos (metformina, acarbosa, orlistat, ramipril y rosiglitazona) pueden frenar la evolución a DM e incluso reducir el riesgo para desarrollarla^{29,30}.

Bibliografía

1. Wanzhu J, Patti ME. Genetic determinants and molecular pathways in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Clin Sci*. 2009;116:99-111.
2. Lillioija S, Mott DN, Howard BV, et al. Impaired glucose tolerance as a disorder of insulin action: longitudinal and cross-sectional studies in Pima Indians. *N Engl J Med*. 1988;318:1217-25.
3. Matthaei S, Stumvoll M, Kellerer M, et al. Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. *Endocr Rev*. 2000;21:585-618.
4. Saltiel AR. New perspectives into the molecular pathogenesis and treatment of type 2 diabetes. *Cell*. 2001;104:517-29.
5. Stern MP, Willians K, González-Villalpando C, et al. Does the Metabolic Syndrome Improve Identification of Individuals at Risk of Type 2 Diabetes and/or Cardiovascular Disease? *Diabetes Care*. 2004;11:2676-81.
6. Artola Menéndez S, González Sarmiento E, Sánchez-Ledesma M, et al. Fisiopatología y patogenia del síndrome metabólico. Documento de consenso sobre el síndrome metabólico de la Sociedad Española de Medicina Interna y de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. *Med Clin Monogr (Barc)*. 2006;7:13-22.

7. Hull RL, Westermark GT, Westermark P, et al. Islet amyloid: a critical entity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3629-43.
8. Poyttou V, Robertson RP. Glucolipototoxicity: fuel excess and beta-cell dysfunction. *Endocr Rev.* 2007;29:351-66.
9. Kahn SE. The importance of the beta-cell in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Am J Med.* 2000;108:2S-8S.
10. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, et al. The insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1999;104:787-94.
11. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28 (Supp 1):S4-S36.
12. Stumvoll M, Goldstein BJ, Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet.* 2005;365:1333-46.
13. González Sarmiento E, Hinojosa Mena-Bernal MC, Inglada Galiana L. Diabetes mellitus tipo 1 y 2: etiopatogenia, formas de comienzo, manifestaciones clínicas, historia natural. *Medicine.* 2008;17:1091-101.
14. Flórez JC, Jablonski KA, Bayley N, et al. TCF7L2 polymorphisms and progression to diabetes in the Diabetes Prevention Program. *N Engl J Med.* 2006;355:241-50.
15. O'Rahilly S, Choi WH, Patel P, et al. Detection of mutations in insulin-receptor gene in NIDDM patients by analysis of single-stranded conformation polymorphisms. *Diabetes.* 1991;40:777-82.
16. Coccozza S, Porcellini A, Riccardi G, et al. NIDDM associated with mutation in tyrosine kinase domain of insulin receptor gene. *Diabetes.* 1992;41:521-6.

17. Vaccarezza M, Delbello G, Zauli G. A role of the TRAIL-TRAIL receptor system in the pathogenesis of diabetes. *Acta Biomed.* 2007;78 Suppl 1:262-7.
18. Eizirik DL, Cardozo AK, Cnop M. The role for endoplasmic reticulum stress in diabetes mellitus. *Endocr Rev.* 2007;29: 42-61.
19. Froguel P, Zouali H, Vionnet N, et al. Familial hyperglucemia due to mutations in glucokinase: Definition of a subtype of diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;328:697-702.
20. Hani EH, Stoffers DA, Chevre JC, et al. Defective mutations in the insulin promoter factor-1 (IPF-1) gene in late-onset type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1999;104:R41-8.
21. Ji L, Malecki M, Warram JH, et al. New susceptibility locus for NIDDM is localized to human chromosome 20q. *Diabetes.* 1997;46:876-81.
22. Malecki MT. Genetics of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005;68 Suppl 1:S10-21.
23. Bahram JM, McCarthy M. Genetics of type 2 diabetes mellitus and obesity-a review. *Ann Med.* 2008;40:2-10.
24. Schulz LO, Bennett PH, Ravussin E, et al. Effects of traditional and western environments on prevalence of type 2 diabetes in Pima Indians in Mexico and the U.S. *Diabetes Care.* 2006; 29:1866-71.
25. Zhuang XF, Zhao MM, Weng CL, et al. Adipocytokines: a bridge connecting obesity and insulin resistance. *Med Hypotheses.* 2009;18 [Epub ahead of print].
26. Harding AH, Williams DE, Hennings SH, et al. Is the association between dietary fat intake and insulin resistance modified by physical activity? *Metabolism.* 2001;50:1186-92.
27. Salmeron J, Hu FB, Manson JE. Dietary fat intake and risk of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr.* 2001;73:1019-27.

28. Bladucci S, Zanuso S, Nicoluccia A, et al. Anti-inflammatory effect of exercise in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009;18 [Epub ahead of print].
29. Chiasson JL. Prevention of Type 2 diabetes: fact or fiction? *Expert Opin Pharmacother.* 2007;8:3147-58.
30. Yates T, Khunti K, Bull F, et al. The role of physical activity in the management of impaired glucose tolerance: a systematic review. *Diabetologia.* 2007;50:1116-26.

CAPÍTULO IV

Bases genéticas de la diabetes mellitus tipo 2

R. GONZÁLEZ SARMIENTO

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

INTRODUCCIÓN

El término diabetes mellitus (DM) incluye un grupo de enfermedades metabólicas que se caracterizan por la elevación crónica de los valores de glucosa por encima del rango normal. Si no se diagnostica o no se trata de manera adecuada, la enfermedad se asocia a un acortamiento de las expectativas de vida y puede dar lugar a complicaciones como ceguera, insuficiencia renal, insuficiencia vascular, etc.

Hay dos grandes subtipos de la enfermedad, la DM1 y la DM2. La DM2, antes conocida como DM no dependiente de insulina, es la más frecuente y es la causa de hasta el 90% de los casos de diabetes.

La DM2 se caracteriza por la presencia de dos alteraciones básicas: trastorno en la secreción de insulina y resistencia periférica a la acción de ésta, de manera que hay un amplio intervalo de fenotipos en los que puede predominar una u otra alteración; además, en algunos casos está aumentada de manera primaria o secundaria la producción hepática de glucosa. Al menos dos fac-

tores cooperan para desarrollar DM2: factores ambientales y factores genéticos.

La importancia de los factores genéticos se comenzó a plantear a partir de estudios realizados en gemelos, en los que se demostró una mayor incidencia de la enfermedad en gemelos homocigotos que en gemelos heterocigotos¹, así como en estudios que mostraban una mayor prevalencia de la enfermedad en ciertas poblaciones, como los indios Pima²; también se demostró que los grados de sensibilidad a la insulina en los caucásicos son heredados y que los valores bajos se asocian a una mayor riesgo de desarrollo de la enfermedad³. Ahora bien, además de los factores genéticos, es bien conocida la presencia de factores ambientales, tales como el estilo de vida y la dieta, que influyen en el desarrollo de la enfermedad.

Con base en el papel de los factores genéticos, la DM2 puede dividirse en dos grandes grupos: monogénica y poligénica. Las formas monogénicas se caracterizan por una elevada penetrancia, una edad de comienzo temprana y, habitualmente, pero no siempre, un cuadro clínico grave con manifestaciones ocasionales de daño extrapancreático.

En este subtipo, la alteración genética desempeña un papel central, mientras que los factores ambientales modifican muy ligeramente la expresión fenotípica. Aunque las formas monogénicas representan una pequeña proporción de casos de DM2, en los últimos años se han realizado importantes avances en la comprensión de las bases genéticas de estas enfermedades que están ayudando a comprender mejor las formas poligénicas.

Desde un punto de vista de la fisiopatología de la enfermedad, dentro de la DM2 pueden distinguirse dos entidades, la DM2 con predominio de la deficiencia de insulina y la DM2 con predominio de la RI.

DIABETES MELLITUS TIPO 2 CON PREDOMINIO DE LA DEFICIENCIA DE INSULINA

La forma más frecuente de DM2 monogénica es la diabetes auto-sómica dominante de comienzo juvenil, también denominada MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) (OMIM 606391), que se caracteriza por una grave reducción de la secreción de insulina. El término MODY fue introducido en 1975 (Tattersall and Fajans, 1975; Tattersall, 1998) y, aunque no se ha incluido en la clasificación de diabetes de la ADA ni en la de la OMS, es ampliamente utilizado en los artículos científicos, por lo que lo incluiremos en esta revisión.

MODY se caracteriza por un patrón clásico de herencia autosómica dominante, con afectación de varios miembros de cada generación, con igual frecuencia en ambos sexos y con miembros afectados en todas las generaciones. Además de este patrón de herencia, MODY presenta una elevada penetrancia, un comienzo temprano de los síntomas (habitualmente en la segunda década de vida), ausencia de obesidad y datos bioquímicos de trastorno en la secreción de insulina^{4,5}.

Hasta el momento se han identificado seis proteínas asociadas al desarrollo de MODY, de las cuales cinco son factores de transcripción (HNF1 α , HNF1 β , HNF-4 α , IPF1 α y NEUROD1) y la sexta es la glucocinasa hepática (GKC)⁶⁻⁸ (**Tabla 1**).

Mutaciones en los genes *HNFA1*, *HNFA4* y *HNFB1*

Los genes *HNFA1* (OMIM 142410)⁹, *HNFB1* (OMIM 189907)¹⁰ y *HNFA4* (OMIM 600281)¹¹, que codifican las proteínas HNF1 α , HNF-1 β y HNF-4 α , son miembros de una familia de genes que codifican proteínas que actúan como factores de transcripción y se expresan en otros órganos además del páncreas y el hígado.

Tabla 1. Genes y proteínas implicados en el desarrollo de la diabetes monogénica

Fenotipo	Gen	Proteína
MODY1	<i>HNF4A</i>	HNF-4 α
MODY2	<i>GKC</i>	Glucocinasa
MODY3	<i>HNF1A</i>	HNF-1 α
MODY4	<i>IPF1</i>	IPF-1
MODY5	<i>HNF1B</i>	HNF-1 β

Las proteínas HNF-1 α y HNF-1 β actúan en el páncreas regulando la expresión de insulina al unirse a secuencias específicas de la región promotora del gen que codifica esta proteína. También intervienen en la regulación de la transcripción de otros genes que codifican proteínas implicadas en el transporte y el metabolismo de la glucosa y en el metabolismo mitocondrial^{12,13}. La proteína HNF-4 α es un receptor nuclear huérfano que interviene en la activación transcripcional del gen *CYP3A4*¹⁴.

Las mutaciones en los genes *HNF1A*, *HNF4A* y *HNF1B* son las causantes de las entidades clínicas conocidas como MODY1 (OMIM 125850), MODY3 (OMIM 600496) y MODY5, respectivamente. En general, estas entidades clínicas se caracterizan por la aparición de diabetes que se diagnostica entre la segunda y la tercera década de la vida, que se acompaña de una importante hiperglucemia, sobre todo después de las comidas, y que requiere tratamiento con insulina tras varios años de evolución. Además, estas formas de diabetes se acompañan de las complicaciones habituales de la diabetes, principalmente alteraciones en la microvasculatura que afectan a la retina y los riñones¹⁵. Asimismo, en algunos casos pueden aparecer manifestaciones extrapancreáticas tales como anomalías en el metabolismo lipídico, tubulopatía renal y deformaciones en los riñones y el útero. Las mutaciones en *HNF1A* se asocian a disminución de la absorción renal de glucosa y con glicosuria, y las mutaciones en *HNF4A* afectan a la síntesis de triglicéridos y apolipoproteína¹⁶⁻¹⁸.

La entidad clínica producida por mutaciones en *HNF4A* se denomina MODY1 y es clínicamente similar a la entidad producida por mutaciones en el gen *HNF1A*, denominada MODY3, lo que no es sorprendente dado que *HNF1A* está regulado por *HNF4A*. En la mayoría de las poblaciones, las mutaciones en *HNF1A* son las más frecuentes y se han descrito más de 150 mutaciones, las más frecuentes entre los pacientes con MODY que acuden a las consultas; por el contrario, las mutaciones en *HNF4A* son relativamente poco frecuentes¹⁹.

En ambos casos, el fenotipo es poco grave pero presenta un trastorno en la secreción de insulina, sin daño en la sensibilidad a la insulina. Así, tras una noche de ayuno los valores de insulina son normales, pero cuando los valores de glucosa aumentan, la secreción de insulina no se incrementa en la misma proporción que en las personas sanas y las concentraciones de glucosa tras una sobrecarga oral son más elevadas²⁰. Estas formas de diabetes se asocian a un descenso progresivo en la secreción de insulina y un aumento de la hiperglucemia con la edad que requiere tratamiento con hipoglucemiantes orales; asimismo, hasta un 30-40% de los pacientes requieren insulina²¹. Por otra parte, los pacientes con MODY 3 presentan una mayor susceptibilidad a la sulfonilurea, probablemente debido a la presencia de un trastorno en su absorción por el hepatocito en los portadores de mutación en este gen²².

No obstante, es posible diferenciar a los portadores de mutaciones en estos dos genes al analizar la capacidad de la glucosa de inducir la secreción de insulina. En el estadio prediabético, el efecto inductor de secreción de insulina se mantiene en las personas portadoras de mutaciones en *HNF1A*, al igual que ocurre con los portadores de mutaciones en la glucocinasa, mientras que se pierde en el caso de los pacientes portadores de mutaciones en *HNF4A*. Por lo tanto, los pacientes prediabéticos y diabéticos con mutaciones en *HNF4A* secretan una menor cantidad

de insulina en respuesta a la sobrecarga de glucosa, y también se han descrito alteraciones en la secreción de glucagón en respuesta al estímulo con arginina, trastorno este último que también se ha descrito en pacientes con mutaciones en *HNFA1*²³. Es más, se ha descrito una disminución en la secreción del polipéptido pancreático en respuesta a la hipoglucemia en pacientes portadores de mutaciones en *HNF4A*, lo que implica que las mutaciones en *HNF4A* afectan a la función de las células β , α y secretoras de polipéptido pancreático del páncreas²⁴.

Mutaciones en el gen *GCK*

La glucocinasa es una enzima que se expresa principalmente en las células β del páncreas y en el hígado e interviene en la transferencia de un grupo fosfato desde el ATP a la glucosa produciendo glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, reacción que supone el primer paso limitante en el metabolismo de la glucosa. La glucocinasa pancreática funciona como un sensor de las células β que regula la entrada de glucosa en la vía glucolítica y controla su posterior metabolismo; por su parte, la glucocinasa hepática interviene en el almacenamiento de glucosa como glucógeno, sobre todo en los períodos posprandiales^{25,26}.

Los pacientes portadores de mutaciones en el gen *GCK* (OMIM 138079) suelen presentar formas moderadas de diabetes con anomalías en el metabolismo de la glucosa, principalmente alteraciones en los valores de glucosa en ayunas, presentes desde la infancia pero estables durante toda la vida. La secreción de insulina como respuesta a una sobrecarga oral de glucosa está conservada. Las complicaciones de la diabetes crónica son poco frecuentes^{27,28}.

Las mutaciones heterocigotas en el gen *GCK* inducen una disminución de la función de la enzima y se asocian a *MODY2*, mientras que las mutaciones homocigotas dan lugar a la pérdida de toda la actividad enzimática y causan diabetes neonatal perma-

nente, caracterizada por bajo peso en el nacimiento y diabetes grave que requiere tratamiento con insulina desde los primeros días de vida^{29,30}.

El MODY2 es una entidad clínica que aparece principalmente en niños con una historia familiar de diabetes, que se inicia con hiperglucemia moderada y que se ha descrito en todos los grupos raciales y étnicos. Hasta el momento se han descrito más de 150 mutaciones en el gen *GCK*. Las mutaciones heterocigotas se asocian a formas moderadas y no progresivas de hiperglucemia, a menudo asintomáticas, que se controlan bien con dieta²⁰. Aproximadamente el 50% de las mujeres portadoras de mutación desarrolla diabetes gestacional y los recién nacidos suelen tener una reducción de peso debido a una disminución en la producción de insulina³¹. De los portadores, menos del 50% tiene diabetes y éstos suelen ser obesos o ancianos. Sólo un 2% de los portadores requiere tratamiento con insulina. Una peculiaridad de este subtipo de diabetes es la ausencia de complicaciones generalmente asociadas a la hiperglucemia.

El inadecuado tratamiento de la glucosa en estos pacientes es debido a una reducción en la sensibilidad de las células β del páncreas a los valores de glucosa, así como a una deficiencia posprandial en la generación de glucógeno por parte del hígado. Esto es debido a un descenso en la fosforilación de glucosa en las células β del páncreas, por lo que es necesario un incremento en la concentración de glucosa para estimular la secreción de insulina. Como resultado, los pacientes tienen una glucosa basal y posprandial superior a los valores basales considerados normales, si bien esta elevación es moderada y no se modifica con la edad²⁷.

Las diferencias fenotípicas entre las diferentes variedades de MODY pueden ser debidas a que los defectos asociados a mutaciones en el *GCK* modifican un mecanismo único, mientras que los asociados a factores de transcripción alteran más de una ruta metabólica.

Mutaciones en los genes *IPFI* y *NeuroDI*

La diabetes producida por mutaciones en los genes que codifican las proteínas IPFI β (MODY 4) y *NeuroDI* también denominado BETA2 (MODY 6), proteínas que actúan sobre la región más activa del promotor de la insulina³², causan un fenotipo similar a MODY 1, 3 y 5; no obstante, algunas mutaciones en estos genes se asocian a fenotipos específicos caracterizados por una edad de comienzo más tardía, entre la cuarta y sexta décadas de la vida, la presencia en algunos pacientes de obesidad y unos valores de insulina circulantes que no difieren de los de la población sana⁸.

La proteína IPF-1 es un factor de transcripción de la familia homeobox, que interviene en el desarrollo del páncreas y que regula, entre otros, los genes de insulina, *GCK* y el transportador de glucosa 2 (GLUT2)³³. Además, parece que interviene en la estimulación de la transcripción del gen de la insulina en respuesta a la glucosa³⁴.

Hasta el momento hay muy pocas familias portadoras de mutaciones en este gen y parece asociarse a diabetes en edades más tardías que en pacientes con otros tipos de MODY, y se asocia a un trastorno de la secreción de insulina³⁵.

El gen *NeuroDI* es un activador transcripcional del gen de la insulina que interviene en el desarrollo normal del páncreas³⁶. En estudios recientes parece descartarse que mutaciones en este gen sean la causa de la diabetes gestacional³⁷.

Diabetes mitocondrial

Junto a estas formas que presentan un patrón de herencia autosómico dominante, hay otras formas que presentan un patrón de transmisión materna, asociadas a mutaciones en el ADN mitocondrial, caracterizadas por un diagnóstico en edades tempranas.

nas, entre la tercera y quinta décadas de la vida, y un trastorno de la secreción de insulina. Este tipo de diabetes de transmisión materna se suele asociar a trastornos de la audición. La mutación más frecuente es la de A3243G que afecta al gen del ARNt de la leucina. Esta mutación puede ser parte del síndrome MELAS (*Mitochondrial Encephalopathy Lactic Acidosis and Stroke like episodes*)³⁸.

Diabetes mellitus tipo 2 con predominio de la resistencia a la insulina

A pesar de que la RI desempeña un importante papel en el desarrollo de la DM2, se conoce poco acerca de las bases moleculares de esta resistencia. Así, las mutaciones en el receptor de la insulina, que podría explicar esta anomalía, son muy poco frecuentes en pacientes con diabetes. Según el lugar en el que se produce la mutación, los efectos varían desde anomalías en el prorreceptor, trastorno en el transporte del receptor a la membrana, disminución de la capacidad de unirse a la insulina o baja actividad tirosina fosfatasa⁴⁰.

Recientemente se han caracterizado mutaciones en otros dos genes que se asocian a RI. El gen *AKT2* (también conocido como *PKBβ*) codifica una serina/treoninacinasas que se expresa en tejidos muy sensibles a la insulina. Los pacientes portadores de mutaciones en este gen presentan lipodistrofia⁴¹.

Otro gen que se ha encontrado mutado en casos con RI es el gen *PPARG*, que codifica la proteína *PPARγ* (*Peroxisome Proliferator Activated Receptor γ*), un factor de transcripción que regula la expresión de otros genes y que es esencial para la acción de la insulina y el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa. Los pacientes con mutaciones en este gen presentan lipodistrofia, trastornos en el metabolismo lipídico, hipertensión y esteatosis hepática⁴².

DIABETES MELLITUS TIPO 2 COMPLEJA

No hay ninguna duda de que la DM2 compleja es el resultado de la interacción entre el medio ambiente y una predisposición genética individual, pero el grado de implicación de cada uno de los dos factores en el desarrollo de la enfermedad no es bien conocido a pesar de los numerosos estudios llevados a cabo hasta el momento. Entre estos estudios destacan los estudios de rastreo masivo del genoma (*genome scan*), que utilizan marcadores distribuidos por todo el genoma para estudiar su segregación entre los miembros afectados y sanos de familias con individuos enfermos mediante análisis de ligamiento. A través de este método se ha encontrado, principalmente en familias mexicanas, el gen de la calpaína 10 (*CAPN10*), aunque no se ha podido confirmar esta asociación en todas las poblaciones estudiadas. Este gen, localizado en el cromosoma 2, codifica una proteína que interviene en la degradación de otras proteínas modulando la actividad de otras enzimas y modificando el proceso de apoptosis⁴³.

Otro método de caracterización de genes implicados en el desarrollo de enfermedades poligénicas es el análisis de polimorfismos de único nucleótido (SNP) en genes candidatos, bien mediante el estudio aislado de genes, bien mediante el estudio masivo de posibles genes candidatos (*genome wide association*). En estos estudios se compara la prevalencia de determinados alelos o genotipos en una población de portadores de la enfermedad y en una población sana en una aproximación de estudios caso-control. De esta manera se ha asociado un elevado número de genes, entre los que podemos destacar el polimorfismo pro12Ala del gen *PPARG*; el alelo prolina, el más frecuente, se asocia a un incremento moderado del riesgo de desarrollar DM2 al asociarse a una disminución de la sensibilidad a la insulina⁴⁴. También se ha asociado a un polimorfismo de la región promotora del gen *HNF4A*⁴⁵. La variante E32K del gen *KCJN11*, que

codifica la subunidad Kir6.2 de un canal de potasio sensible al ATP, se ha asociado a una mayor susceptibilidad; recientemente se han descrito mutaciones en este gen en pacientes con DM2 de comienzo temprano⁴⁶. Un VNTR de la región promotora del gen de la insulina se ha asociado a una mayor susceptibilidad a desarrollar DM2.

Más recientemente se ha asociado el gen *TCF7L2*, que codifica el factor de transcripción *7 like-2*⁴⁷. Este gen, localizado en el cromosoma 10, codifica una proteína que podría actuar a través de la proteína GLP-1 (*Glucagon Like Peptide 1*), que desempeña un papel central en la homeostasis de la glucosa⁴⁸ e interviene en la regulación de la secreción de insulina por las células β ⁴⁹. Hay otros muchos genes que se han asociado al desarrollo de DM2 (**Tabla 2**)⁵⁰⁻⁵⁴, pero los resultados no han podido ser reproducidos en todas las poblaciones, por lo que parece evidente que los genes implicados en el desarrollo de esta enfermedad pueden ser diferentes dependiendo de la raza y las circunstancias ambientales.

Tabla 2. Algunos genes candidatos asociados a diabetes mellitus tipo 2 asociados por los mecanismos en los que intervienen las proteínas que codifican. Se han subrayado los genes que han sido confirmados en un mayor número de estudios

Función del adipocito	<u>PPARG</u> , <u>ADIPOQ</u> , <u>ADRB3</u>
Función del hepatocito	<u>FABP2</u> , <u>GYS1</u> , <u>GCGR</u> , <u>IGF1</u>
Acción de la insulina	<u>ENPP1</u> , <u>INSR</u> , <u>IRS1</u> , <u>IRS2</u>
Célula β	<u>CAPN10</u> , <u>HNF4A</u> , <u>HNF1A</u> , <u>KCNJ11</u> , <u>ABCC8</u>
Homeostasis energética	<u>SIRT1</u> , <u>PGC1</u>
Otros	<u>NOS3</u> , <u>TCF7L2</u>

Bibliografía

1. Newman B, Selby JV, King MC, et al. Concordance for type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in male twins. *Diabetologia*. 1987;30:763-8.
2. Weir GC, Leahy JL. Pathogenesis of non-insulin-dependant (type II) diabetes mellitus. En: Kahn CR, Weir GC, Pennsylvania, eds. *Joslin's diabetes mellitus*. 13th ed. Malvern: Lea and Febiger; 1994.
3. Warram JH, Martin BC, Krolewski AS, et al. Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in the offspring of diabetic parents. *Ann Intern Med*. 1990;113:909-15.
4. Tattersall RB, Fajans SS. A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people. *Diabetes*. 1975;24:44-53.
5. Tattersall R. Maturity-onset diabetes of the young: a clinical history. *Diabet Med*. 1998;15:11-4.
6. Yamagata K, Furuta H, Oda N, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY1). *Nature*. 1996;384:458-60.
7. Yamagata K, Oda N, Kaisaki PJ, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3). *Nature*. 1996;384:455-8.
8. Malecki MT, Jhala US, Antonellis A, et al. Mutations in NEUROD1 are associated with the development of type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet*. 1999;23:323-8.
9. Bach I, Galcheva-Gargova Z, Mattei MG, et al. Cloning of human hepatic nuclear factor 1 (HNFI) and chromosomal localization of its gene in man and mouse. *Genomics*. 1990;8:155-64.

10. Bach I, Mattei MG, Cereghini S, et al. Two members of an HNF1 homeoprotein family are expressed in human liver. *Nucleic Acids Res.* 1991;19:3553-9.
11. Furuta H, Iwasaki N, Oda N, et al. Organization and partial sequence of the hepatocyte nuclear factor-4-alpha/MODY1 gene and identification of a missense mutation, R127W, in a Japanese family with MODY. *Diabetes.* 1997;46:1652-7.
12. Courtois G, Morgan JG, Campbell LA, et al. Interaction of a liver-specific nuclear factor with the fibrinogen and alpha-1-antitrypsin promoters. *Science.* 1987;238:688-92.
13. Odom DT, Zizlsperger N, Gordon DB, et al. Control of pancreas and liver gene expression by HNF transcription factors. *Science.* 2004;303:1378-81.
14. Tirona RG, Lee W, Leake BF, et al. The orphan nuclear receptor HNF4-alpha determines PXR- and CAR-mediated xenobiotic induction of CYP3A4. *Nature Med.* 2003;9:220-4.
15. Hattersley AT. Maturity-onset diabetes of the young: clinical heterogeneity explained by genetic heterogeneity. *Diabet Med.* 1998;15:15-24.
16. Nishigori H, Yamada S, Kohama T, et al. Frameshift mutation, A263fsinsGG, in the hepatocyte nuclear factor-1beta gene associated with diabetes and renal dysfunction. *Diabetes.* 1998;47:1354-5.
17. Shih DQ, Dansky HM, Fleisher M, et al. Genotype/phenotype relationships in HNF-4alpha/MODY1: haploinsufficiency is associated with reduced apolipoprotein (All), apolipoprotein (CIII), lipoprotein(a), and triglyceride levels. *Diabetes.* 2000;49:832-7.
18. Lindner TH, Njolstad PR, Horikawa Y, et al. A novel syndrome of diabetes mellitus, renal dysfunction and genital

malformation associated with a partial deletion of the pseudo-POU domain of hepatocyte nuclear factor-1beta. *Hum Mol Genet.* 1999;8:2001-8.

19. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med.* 2001;345:971-80.
20. Pearson ER, Velho G, Clark P, et al. Beta-cell genes and diabetes: quantitative and qualitative differences in the pathophysiology of hepatic nuclear factor-1alpha and glucokinase mutations. *Diabetes.* 2001;50:S101-7.
21. Fajans SS, Brown MB. Administration of sulfonylureas can increase glucose-induced insulin secretion for decades in patients with maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Care.* 1993;16:1254-61.
22. Sovik O, Njolstad P, Folling I, et al. Hyperexcitability to sulphonylurea in MODY3. *Diabetologia.* 1998;41:607-8.
23. Herman WH, Fajans SS, Smith MJ, et al. Diminished insulin and glucagon secretory responses to arginine in nondiabetic subjects with a mutation in the hepatocyte nuclear factor-4alpha/MODY1 gene. *Diabetes.* 1997;46:1749-54.
24. Ilag LL, Tabaei BP, Herman WH, et al. Reduced pancreatic polypeptide response to hypoglycemia and amylin response to arginine in subjects with a mutation in the HNF-4alpha/MODY1 gene. *Diabetes.* 2000;49:961-8.
25. Matschinsky FM. Glucokinase, glucose homeostasis, and diabetes mellitus. *Curr Diab Rep.* 2005;5:171-6.
26. Sagen JV, Odili S, Bjorkhaug L, et al. From clinicogenetic studies of maturity-onset diabetes of the young to unraveling complex mechanisms of glucokinase regulation. *Diabetes.* 2006;55:1713-22.

27. Byrne MM, Sturis J, Clément K, et al. Insulin secretory abnormalities in subjects with hyperglycemia due to glucokinase mutations. *J Clin Invest.* 1994;93:1120-30.
28. Bell GI, Pilkis SJ, Weber IT, Polonsky KS. Glucokinase mutations, insulin secretion, and diabetes mellitus. *Annu Rev Physiol.* 1996;58:171-86.
29. Prisco F, Lafusco D, Franzese A, et al. MODY 2 presenting as neonatal hyperglycaemia: a need to reshape the definition of "neonatal diabetes"? *Diabetologia.* 2000;43:1331-2.
30. Njolstad PR, Sovik O, Cuesta-Muñoz A, et al. Neonatal diabetes mellitus due to complete glucokinase deficiency. *N Engl J Med.* 2001;344:1588-92.
31. Ellard S, Beards F, Allen LI, et al. A high prevalence of glucokinase mutations in gestational diabetic subjects selected by clinical criteria. *Diabetologia.* 2000;43:250-3.
32. Habener JF, Stoffers DA. A newly discovered role of transcription factors involved in pancreas development and the pathogenesis of diabetes mellitus. *Proc Assoc Am Physicians.* 1998;110:12-21.
33. Inoue H, Riggs AC, Tanizawa Y, et al. Isolation, characterization, and chromosomal mapping of the human insulin promoter factor 1 (IPF-1) gene. *Diabetes.* 1996;45:789-94.
34. Marshak S, Totary H, Cerasi E. Purification of the beta-cell glucose-sensitive factor that transactivates the insulin gene differentially in normal and transformed islet cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996;93:15057-62.
35. Weng J, Macfarlane WM, Lehto M, et al. Functional consequences of mutations in the MODY4 gene (IPF1) and coexistence with MODY3 mutations. *Diabetologia.* 2001;44:249-58.
36. Naya FJ, Huang HP, Qiu Y, et al. Diabetes, defective pancreatic morphogenesis, and abnormal enteroendocrine differen-

- tiation in BETA2/neuroD-deficient mice. *Genes Dev.* 1997; 11:2323-34.
37. Sagen JV, Baumann ME, Salvesen HB, et al. Diagnostic screening of NEUROD1 (MODY6) in subjects with MODY or gestational diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2005;22:1012-5.
 38. Van den Ouweland JM, Lemkes HH, Ruitenbeek W, et al. Mutation in mitochondrial tRNA(Leu)(UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. *Nat Genet.* 1992;1:368-71.
 39. Maassen JA, Kadowaki T. Maternally inherited diabetes and deafness: a new diabetes subtype. *Diabetologia.* 1996;39: 375-82.
 40. Rau H, Kocova M, O'Rahilly S, et al. Naturally occurring amino acid substitutions at Arg1174 in the human insulin receptor result in differential effects on receptor biosynthesis and hybrid formation, leading to discordant clinical phenotypes. *Diabetes.* 2000;49:1264-8.
 41. George S, Rochford JJ, Wolfrum C, et al. A family with severe insulin resistance and diabetes due to a mutation in AKT2. *Science.* 2004;304:1325-8.
 42. Barroso I, Gurnell M, Crowley VE, et al. Dominant negative mutations in human PPARgamma associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. *Nature.* 1999;402:880-3.
 43. Horikawa Y, Oda N, Cox NJ, et al. Genetic variation in the gene encoding calpain-10 is associated with type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet.* 2000;26:163-75.
 44. Altshuler D, Hirschhorn JN, Klannemark M, et al. The common PPARgamma Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. *Nat Genet.* 2000;26:76-80.
 45. Silander K, Mohlke KL, Scott LJ, et al. Genetic variation near the hepatocyte nuclear factor-4 alpha gene predicts susceptibility to type 2 diabetes. *Diabetes.* 2004;53:1141-9.

46. Schwanstecher C, Schwanstecher M. Nucleotide sensitivity of pancreatic ATP-sensitive potassium channels and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002;51 Suppl 3:S358-62.
47. Grant SF, Thorleifsson G, Reynisdottir I, et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat Genet*. 2006;38:320-3.
48. Yi F, Brubaker PL, Jin T. TCF-4 mediates cell type-specific regulation of proglucagon gene expression by beta-catenin and glycogen synthase kinase-3beta. *J Biol Chem*. 2005;280:1457-64.
49. Da Silva XG, Loder MK, McDonald A, Tarasov AI, Carzaniga R, Kronenberger K, et al. TCF7L2 regulates late events in insulin secretion from pancreatic islet beta-cells. *Diabetes*. 2009;58:894-905.
50. Sladek R, Rocheleau G, Rung J, et al. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature*. 2007;445:881-5.
51. Saxena R, Voight BF, Lyssenko V, et al. Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels. *Science*. 2007;316:1331-6.
52. Zeggini E, Weedon MN, Lindgren CM, et al. Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes. *Science*. 2007;316:1336-41.
53. Scott LJ, Mohlke KL, Bonnycastle LL, et al. A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. *Science*. 2007;316:1341-5.
54. Omori S, Tanaka Y, Takahashi A, et al. Association of CDKAL1, IGF2BP2, CDKN2A/B, HHEX, SLC30A8, and KCNJ11 with susceptibility to type 2 diabetes in a Japanese population. *Diabetes*. 2008;57:791-5.

55. Hertel JK, Johansson S, Raeder H, et al. Genetic analysis of recently identified type 2 diabetes loci in 1,638 unselected patients with type 2 diabetes and 1,858 control participants from a Norwegian population-based cohort (the HUNT study). *Diabetologia*. 2008;51:971-7.

CAPÍTULO V

Obesidad y diabetes

J. GARCÍA ALEGRÍA

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

INTRODUCCIÓN Y CONCEPTO

La obesidad es un problema creciente en los países desarrollados, entre ellos el nuestro, que tiene tintes epidémicos. La OMS calcula que hay más de 300 millones de personas con obesidad y más de 1.000 millones con sobrepeso. Los factores condicionantes han sido los cambios en los estilos de vida de la población mundial, fruto del crecimiento económico, la emigración a las ciudades y la globalización del mercado de alimentos. La ganancia de peso en los individuos es la consecuencia del desbalance energético, con un mayor consumo de calorías, por los alimentos con altos contenidos en azúcares y grasas saturadas, y de una menor actividad física. La obesidad es una condición compleja que afecta a todas las edades y estratos sociales con importantes consecuencias físicas, sociales y psicológicas¹.

En España hay datos epidemiológicos preocupantes de lo que está ocurriendo entre las poblaciones más jóvenes y su creciente incidencia en los adultos. En el estudio enKid, realizado en una población de 2-20 años, la prevalencia de obesidad fue del 13,9% y la de sobrepeso, del 12,4%². En el estudio DORICA se describe una prevalencia de obesidad que va desde el 5,9% en los sujetos de 25-34 años hasta el 28,5% entre los de 55-60 años, y de sobrepeso desde el 28,1% hasta el 39,2% en estos grupos etarios³.

La obesidad se relaciona, de manera directa, con ITG y diabetes, HTA, dislipidemia, ECV, problemas osteomusculares, apnea obstructiva del sueño, insuficiencia venosa, incremento del riesgo tromboembólico, enfermedades digestivas, determinados tipos de cáncer y alteraciones psicosociales. Las consecuencias son una menor esperanza de vida y una importante afectación de la calidad de ésta. Se estima, a partir de los datos del estudio Framingham, que para la población de obesos no fumadores la expectativa de vida se reduce 7,1 años en las mujeres y 5,8 años en los varones⁴.

La obesidad se caracteriza por el exceso de la grasa corporal total. A efectos prácticos, y aun conociendo sus limitaciones, para el diagnóstico de la obesidad se usa el IMC: peso (kg)/talla (m²). Los criterios de la OMS, adaptados por la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad⁵, definen la obesidad en grados según el IMC: a) peso insuficiente: IMC < 18,5; b) peso normal: 18,5-24,9; c) sobrepeso de grado I: 25-26,9; d) sobrepeso de grado II o preobesidad: 27-29,9; e) obesidad de tipo I: 30-34,9; f) obesidad de grado II: 35-39,9; g) obesidad de tipo III o mórbida: 40-49,9 y h) obesidad extrema: ≥ 50.

ESTUDIO DE LA OBESIDAD

Para la evaluación de la obesidad es necesario hacer una aproximación sistemática y rigurosa del paciente⁵⁻⁷ mediante la anamnesis, la exploración y la obtención de datos complementarios.

1. *Anamnesis.* Debe ser completa e incluir los antecedentes personales y familiares, datos sobre la evolución del peso a lo largo del tiempo, hábitos alimentarios y distribución de tomas, consumo de tabaco y alcohol, patrón de sueño, efectos de los embarazos previos, impacto de la menopausia, dietas previas con el grado de éxito obtenido y grado de actividad física. Por otra parte, es necesario conocer el uso de medicamentos,

pues muchos se relacionan con ganancia de peso. Entre ellos, los que la producen con más frecuencia son: los antipsicóticos (haloperidol, olanzapina, clozapina y risperidona), litio, tricíclicos (amitriptilina, imipramina y otros), inhibidores de la recaptación de serotonina (especialmente paroxetina), mirtazapina, anticomociales (valproato, carbamazepina y gabapentina), antidiabéticos (sulfonilureas, glitazonas, glinidas e insulina), antihistamínicos, bloqueadores beta y hormonas esteroideas⁷. Por otra parte, hay que reflejar las enfermedades asociadas: hipertensión, anomalías en la glucosa, hígado graso, síndrome de ovario poliquístico, trastornos del sueño o enfermedades osteomusculares.

2. *Exploración y datos complementarios.* En el obeso se deben buscar los signos que orienten hacia una etiología específica (estrías, hirsutismo, hipogonadismo y baja estatura), registrar el peso con ropa ligera, la talla y la PA. Ésta se debe medir con un manguito adecuado, que en la obesidad moderada será de 14-15 cm y en la obesidad de grado superior, de 16-18 cm. La medida del perímetro abdominal se debe realizar con una cinta milimetrada, en bipedestación, tomando la medida horizontal a la altura de ambas crestas ilíacas en espiración. La medida del índice cintura-cadera no ofrece un beneficio adicional a la del perímetro abdominal aislado. El estudio básico complementario en la obesidad incluye la determinación de glucosa basal, la función renal, los lípidos con el cHDL, los iones, las transaminasas y la hormona tiroestimulante (TSH).

SÍNDROME METABÓLICO Y OBESIDAD

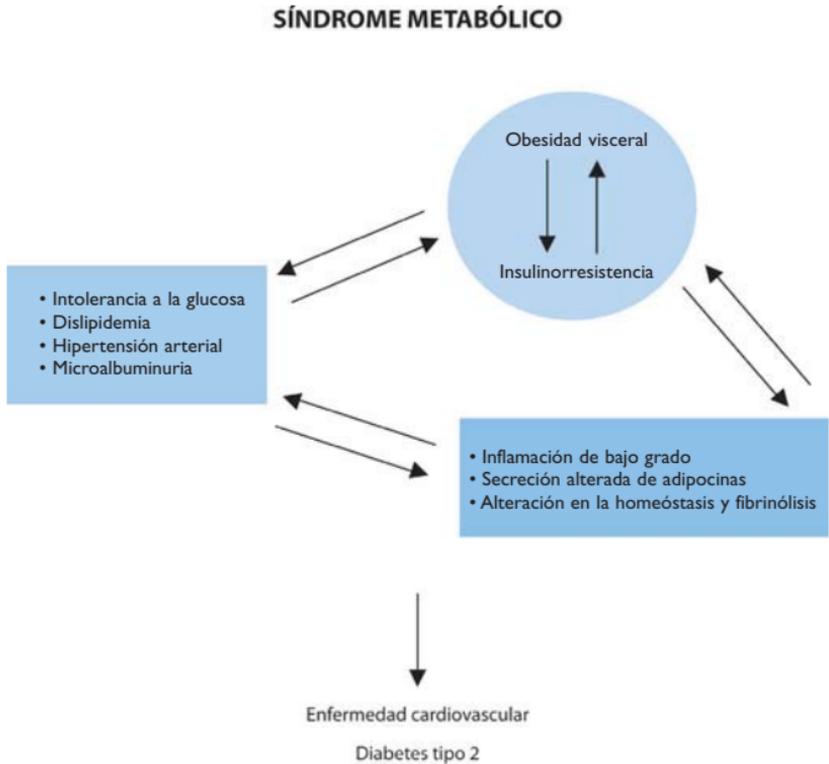
El concepto de SM hace referencia a una constelación de factores de riesgo que se asocian de una manera que excede el azar y que incrementa la probabilidad de desarrollar una ECV o dia-

betes. Entre estos factores de riesgo se encuentran la HTA, la dislipidemia –con elevación de los triglicéridos y descenso del cHDL– y la obesidad, habitualmente central o visceral. La obesidad abdominal, que es la manifestación más prevalente del SM, es un marcador de un tejido adiposo disfuncional y es esencial en su diagnóstico clínico. El tejido adiposo tiene un papel central en la homeostasis metabólica, no sólo de manera directa con el control del almacén de energía, sino también con la secreción de proteínas bioactivas denominadas adipocinas⁸.

Hay un modelo conceptual del SM caracterizado por la sobrecarga lipídica y la acumulación de grasa ectópica. La capacidad de tratar el exceso de calorías, fruto de una dieta hipercalórica y los hábitos sedentarios, cuando es vehiculada hacia la formación de grasa subcutánea sensible a insulina, protege contra el SM. En los casos en donde no hay esta grasa, hay déficit de insulina o resistencia a ésta, las grasas (triacilglicerol) se depositan en lugares no deseables, como el hígado, el corazón o los músculos, y el tejido visceral, lo que da lugar al fenómeno de depósito ectópico de grasa. Los factores que predisponen a ello son la susceptibilidad genética, el tabaquismo y un perfil neuroendocrino de respuesta anómala al estrés⁹. Por tanto, la localización de la grasa condiciona el riesgo metabólico global. La importancia de la obesidad visceral es tal que se ha propuesto que el objetivo de tratamiento de la obesidad sería más reducir la cantidad de grasa visceral y el perímetro abdominal que la pérdida de peso en sí misma¹⁰. El SM se ha considerado una respuesta de la civilización moderna al estrés, y la frecuente asociación entre obesidad y diabetes ha motivado la introducción del término “diabesidad” para su denominación¹¹.

Aunque su fisiopatología no está completamente establecida, se postula que la RI ocupa un eje central y da lugar a un estado proinflamatorio crónico¹⁰ (**Figura 1**). Así, se ha demostrado una alteración de la secreción de adipocinas, como el factor de

Figura 1. Cambios en la homeostasis y la fibrinólisis adicionales a los factores de riesgo vascular en el síndrome metabólico.



Tomada de Van Gaal LF et al.¹⁰

necrosis tumoral alfa (TNF- α), las interleucinas (IL-1 y IL-6), la proteína quimimiotáctica de monocitos (MCP-1) y la PCR, así como de proteínas procoagulantes, como el inhibidor del activador de fibrinógeno (PAI-1), la leptina, que es un importante regulador de la ingesta, y la resistina, que afecta a la función metabólica⁸.

La proteína adiponectina, que deriva del tejido graso y es muy abundante, se opone en su acción a las adipocinas proinflamatorias y está muy reducida en la obesidad, especialmente en la vis-

ceral⁹. Por tanto, en el SM hay una constelación de factores que condicionan un mayor riesgo cardiovascular, un estado proinflamatorio y protrombótico, que implica consecuencias clínicas y una menor expectativa de vida. Diferentes instituciones han propuesto diversos criterios clínicos para el diagnóstico del SM, lo que ha creado un cierto grado de confusión entre los clínicos y una dificultad para disponer de elementos comunes de comparación entre poblaciones. Así, los criterios de la OMS ponen el énfasis en la RI, más dos factores adicionales que incluyen la obesidad, la HTA, la hipertrigliceridemia, el cHDL bajo y la microalbuminuria. Más tarde, el NCEP/ATP-III¹² y la IDF¹³ establecieron unos criterios que se reflejan en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Criterios diagnósticos del síndrome metabólico según el NCEP-ATP III y la IDF

NCEP-ATP III, 2001	International Diabetes Federation (IDF), 2005
<p>Con 3 o más de los siguientes criterios:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Perímetro abdominal ≥ 102 cm en varones o ≥ 88 cm en mujeres 2. Triglicéridos ≥ 150 mg/dl 3. cHDL < 40 mg/dl en varones o < 50 mg/dl en mujeres 4. Presión arterial $\geq 130/85$ mmHg o tratamiento para la hipertensión arterial 5. Glucosa plasmática basal entre 100 y 125 mg/dl 	<p>Presencia de obesidad central, definida por la medida del perímetro de la cintura en población europea ≥ 94 cm en varones y ≥ 80 cm en mujeres, y además 2 o más de los siguientes factores:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Triglicéridos ≥ 50 mg/dl o en tratamiento 2. cHDL < 40 mg/dl en varones y < 50 mg/dl en mujeres o tratamiento específico 3. Presión arterial $\geq 130/85$ mmHg o tratamiento hipotensor 4. Glucosa basal ≥ 100 mg/l o diabetes tipo 2 diagnosticada

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. Tomada de: NCEP-ATP III 2001¹² e International Diabetes Federation (IDF), 2005¹³.

Recientemente, diversas asociaciones científicas se han puesto de acuerdo para armonizar la definición del SM, dejando una puerta abierta para la consideración del perímetro abdominal en función de las distintas poblaciones y países¹⁴. En el documento se reconoce la dificultad para establecer un umbral a partir del cual definir la obesidad abdominal, aunque esto ocurre con cualquier variable continua, como todas las que definen el SM. Asimismo, en este momento hay razones prácticas y económicas para que cada país o sistema sanitario pueda seleccionar una medida de perímetro abdominal de manera temporal, hasta que se disponga de mayor información del riesgo cardiovascular en las distintas poblaciones. La evaluación integral del riesgo cardiovascular debe formar parte del abordaje realizado a los pacientes obesos y se deben usar las tablas de riesgo habituales. Algunos datos indican que la obesidad central (perímetro abdominal e índice cintura/cadera) puede mejorar la capacidad de predicción de la fórmula de Framingham, y ambos son predictores independientes de muerte cardiovascular, en especial en las franjas de bajo riesgo¹⁵. No hay datos acerca de la contribución de la obesidad al riesgo cardiovascular en la población española.

TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

Todos los tratamientos de la obesidad entrañan un riesgo por lo que, antes de iniciarlos, deberemos contestar a las siguientes cuestiones: a) ¿cuáles son los riesgos del tratamiento?; b) ¿es el tratamiento apropiado? y c) ¿cuál es el más apropiado en este paciente en particular?¹⁶. En un programa de abordaje de la obesidad deben incluirse los siguientes apartados¹⁷:

1. Establecimiento de objetivos:

- a. Inicialmente tratar de reducir el peso un 10% desde el peso basal. Si se tiene éxito se puede intentar ir más allá, tras una adecuada evaluación, y si está indicado.

- b. Reducir el peso a razón de 0,5-1 kg por semana durante 6 meses.
- c. Basar las estrategias posteriores en la cantidad de peso perdido.

2.Tratamiento dietético:

- a. Recomendar las dietas bajas en calorías en adultos con sobrepeso u obesidad.
- b. Como una parte de la dieta hipocalórica, la reducción de grasas es una forma práctica de reducir las calorías.
- c. Reducir la grasa de forma aislada, sin disminuir las calorías totales, es insuficiente para perder peso.
- d. Reducir la grasa y los hidratos de carbono en la dieta facilita la disminución calórica.
- e. Una dieta individualizada con un déficit de 500 a 1.000 kcal/día debería ser una parte integral de cualquier programa para lograr una pérdida de peso de 0,5-1 kg por semana.

3.Actividad física:

- a. El ejercicio contribuye de una manera modesta a reducir el peso en los obesos.
- b. Reduce la grasa abdominal.
- c. Incrementa la salud cardiovascular.
- d. Puede ayudar a mantener la pérdida de peso.
- e. Debería ser parte integral de la pérdida de peso y su mantenimiento.
- f. Inicialmente se recomendará una actividad moderada de 30-40 min/día durante 3-5 días/semana.

- g. Establecer un objetivo a largo plazo de acumular al menos 30 min o más de actividad moderada casi todos los días de la semana.

4. *Tratamiento de la conducta:*

- a. La terapia conductual es útil como adyuvante de la dieta y la actividad física.
- b. Se debe evaluar la motivación del paciente y sus posibilidades de seguir un plan de pérdida de peso, y motivarlo para seguir el tratamiento escalonado.
- c. Las estrategias conductuales para promover la dieta y el ejercicio se deberían usar de forma sistemática, pues son útiles para perder peso y para el mantenimiento.

5. *Tratamiento combinado:*

- a. La pérdida de peso y su mantenimiento deberían realizarse mediante una combinación de dieta baja en calorías, incremento de la actividad física y tratamiento conductual. Mediante la combinación de dieta y actividad se consigue:
- Pérdida de peso.
 - Disminución de la grasa abdominal.
 - Mejoría de la salud cardiovascular.

6. *Tratamiento farmacológico:*

- a. La modificación de los estilos de vida debería siempre preceder a la consideración del uso de fármacos.
- b. Los medicamentos antiobesidad aprobados pueden ser usados como parte de un programa global en pacientes con $IMC \geq 30$ sin factores de riesgo o enfermedades o con $IMC \geq 27$ asociado a ellas.

- c. Evitar el uso de fármacos sin cambios en los estilos de vida.
- d. Evaluar de manera permanente la eficacia y la seguridad.
- e. Suspender el uso de un medicamento si es ineficaz para la pérdida o el mantenimiento o si aparecen efectos adversos relevantes.
- f. La farmacoterapia deja de ser eficaz tras su cese.

7. Cirugía:

Es una opción en pacientes cuidadosamente seleccionados con obesidad grave (p. ej., personas con IMC ≥ 40 o con IMC ≥ 35 con comorbilidad cuando otros métodos han fallado y el paciente tiene alto riesgo de morbilidad o mortalidad asociada a la obesidad.

Las recomendaciones dietéticas específicas según el grado de actividad y las necesidades calóricas se pueden encontrar en diversas fuentes bibliográficas¹⁶⁻¹⁹.

A continuación, y de manera resumida, se aborda el tratamiento farmacológico y con cirugía en la obesidad^{5,16-20}.

Fármacos aprobados

El único fármaco disponible y aprobado en España para el tratamiento de la obesidad es orlistat.

Orlistat (Xenical, Alli)

Actúa reduciendo la absorción intestinal de grasa un 30% mediante la inhibición de la lipasa pancreática, que impide la hidrólisis de los triglicéridos de la dieta en AGL y monoglicéridos. Este fármaco ha demostrado su eficacia en obesos, a los 6-12 meses de tratamiento, asociado a la dieta, y puede incrementar la pérdida de peso alrededor de 2,8 kg más que el placebo cuando se usan 120 mg/3 veces al día. Los efectos secundarios más frecuentes son de tipo gastrointestinal: diarrea,

flatulencia, incontinencia fecal, manchado de grasa, meteorismo, dolor abdominal y dispepsia. Tiene la potencialidad de reducir la absorción de vitaminas liposolubles y modificar la acción de algunos fármacos, entre ellos, los anticoagulantes. Dada la presencia frecuente de efectos gastrointestinales, muchas veces visibles, es difícil que en los ensayos se haya podido mantener el ciego por parte de los pacientes.

Otros fármacos

Sibutramina: hace unos meses la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) tomó la decisión de suspender la comercialización de sibutramina por un balance beneficio-riesgo desfavorable. En un artículo reciente se ha descrito la relación de este fármaco con un incremento de infarto de miocardio e ictus no fatal en pacientes obesos con enfermedad cardiovascular preexistente o diabetes tipo 2²¹.

Rimonabant: bloqueante selectivo de los receptores selectivos CBI, fue retirado del mercado tras el informe de la Agencia Europea del Medicamento, en donde se establecía que el balance beneficio-riesgo no era favorable.

Exenatida y Liraglutida: han demostrado una reducción significativa de peso en el tratamiento del paciente diabético obeso^{22,23} y serán referidos en otro apartado de este protocolo.

Cirugía en la obesidad

Realizar una descripción completa de las técnicas quirúrgicas para el tratamiento de la obesidad queda fuera del propósito de esta revisión. Para plantear el tratamiento quirúrgico de pacientes con obesidad mórbida hay que usar unos criterios de selección muy estrictos⁶:

- Edad de 18-60 años.
- IMC ≥ 40 o ≥ 35 con comorbilidad asociada susceptible de mejorar.
- Tiempo de evolución superior a 5 años.
- Fracaso de los tratamientos convencionales supervisados.
- Ausencia de trastornos endocrinos causales.
- Estabilidad psicológica.
- Ausencia de consumo de alcohol o drogas.
- Ausencia de enfermedades psiquiátricas mayores.
- Capacidad de entender objetivos y expectativas razonables.
- Compromiso del paciente con las normas de seguimiento.
- Consentimiento informado.
- Evitar la gestación en el año posterior a la cirugía.

Las técnicas bariátricas más habituales, como el *bypass* gástrico, la gastroplastia vertical, la banda gástrica y las técnicas absortivas biliopancreáticas, han demostrado una pérdida de peso que alcanza el 20% del peso inicial y que se mantiene a lo largo del tiempo. Las complicaciones postoperatorias son relativamente frecuentes y la mortalidad a los 30 días alcanza el 2%, aunque puede mejorar la mortalidad a largo plazo²⁰. No se conoce con precisión cuál de las técnicas es mejor. Para poder plantear un tratamiento quirúrgico son imprescindibles un entrenamiento previo de los cirujanos, una evaluación y un tratamiento integral, una selección meticulosa de los candidatos y un seguimiento multidisciplinario en este tipo de pacientes de alto riesgo.

En resumen, la obesidad es un problema creciente de nuestra sociedad que se asocia a SM y múltiples FRV, con importantes repercusiones en la salud de los individuos y las poblaciones. Al margen de las estrategias poblacionales, que son imprescindibles, la evaluación y el tratamiento integral serán individualizados. En el

abordaje personalizado deben tenerse en cuenta la gravedad del problema, la presencia de otras enfermedades, las características personales, los hábitos nutricionales y las expectativas de beneficio, e implica la colaboración de múltiples colectivos sanitarios.

Tabla 2. Criterios clínicos diagnósticos del síndrome metabólico, 2009

Medida	Puntos de corte
Perímetro abdominal	Ver poblaciones, países y definiciones específicas
Triglicéridos elevados o en tratamiento	≥ 150 mg/dl
cHDL bajo o en tratamiento	< 40 mg/dl en varones < 5 mg/dl en mujeres
Presión arterial elevada	≥ 130 o 85 mmHg
Glucosa plasmática basal elevada o tratamiento hipoglucemiante	≥ 100 mg/dl

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.

*Recomendaciones de medida del perímetro abdominal de obesidad abdominal según las diversas organizaciones**

Población	Organización	Varones	Mujeres
Europeos	IDF	≥ 94 cm	≥ 80 cm
Caucásicos	OMS	≥ 94 cm ≥ 102 cm (mayor riesgo)	≥ 80 cm ≥ 88 cm (mayor riesgo)
Estados Unidos	AHA/NHLBI (ATP-III)	≥ 102 cm	≥ 88 cm
Europeos	Sociedades europeas de enfermedades cardiovasculares	≥ 102 cm	≥ 88 cm

**Para otras poblaciones, véase la referencia bibliográfica original.*

Tomada de: International Diabetes Federation, National Heart, Lung, and Blood Institute, American Heart Association, la World Heart Federation, International Atherosclerosis Society, International association for the Study of Obesity¹⁴.

Bibliografía

1. World Health Organization (WHO). Obesity and overweight [accedido 16 Oct 2009]. Disponible en: http://www.who.int/dietphysicalactivity/media/en/gsf_obe-sity.pdf.
2. Serra-Majem L, Ribas Barba L, Aranceta Bartrina J, et al. Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del estudio enKid (1998-2000). *Med Clin (Barc)*. 2003;121:725-32.
3. Aranceta Bartrina J, Serra Majem L, Pérez Rodrigo C, et al y Grupo Colaborativo SEEDO. Prevalencia de obesidad en España. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:460-6.
4. Westphal SA. Obesity, abdominal obesity and insulin resistance. *Clinical Cornerstone*. 2008;9:23-31.
5. Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, et al. y Grupo Colaborativo de la SEEDO. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)*. 2007;128:184-96.
6. Bray GA. Screening for and clinical evaluation of obesity in adults. *UpToDate*. 2009. En prensa.
7. Bray GA. Etiology and natural history of obesity. *UpToDate*. 2009. En prensa.
8. Bray GA, Clearfield MB, Fintel DJ, et al. Overweight and obesity: the pathogenesis of cardiometabolic risk. *Clin Cornerstone*. 2009;9:30-40.
9. Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006;444:881-7.
10. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*. 2006;444:875-80.
11. Serrano Ríos M. El síndrome metabólico: ¿una versión moderna de la enfermedad ligada al estrés? *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:768-71.

12. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
13. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366:1059-62.
14. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and international association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120:1640-5.
15. Dhaliwal SS, Welborn TA. Central obesity and multivariable cardiovascular risk as assessed by the Framingham prediction scores. *Am J Cardiol*. 2009;103:1403-7.
16. Bray GA. Overview of therapy for obesity in adults. *UpToDate*. 2009. En prensa.
17. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults—the evidence report [accedido 24 Oct 2009]. Disponible en: http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/ob_gdlns.pdf.
18. National Institute for Health and Clinical Excellence, National Collaborating Centre for Primary Care Obesity: the prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children [accedido 24 Oct 2009]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG43Full-Guideline5bv.pdf>.

19. Pereira Cunill JL, Astorga Jiménez R. Tratamiento farmacológico de la obesidad. *Rev Clin Esp.* 2005;205:175-7.
20. Arteburn DE, De Laet DE, Schauer DP. Obesity in adults. *Clinical Evidence.* 2008;1:1-18.
21. James WP, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Van Gaal LF, Maggioni AP; SCOUT Investigators. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med.* 2010; 363: 905-17.
22. Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, Rissanen A, Niskanen L, Al Hakim M; NN8022-1807 Study Group. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet.* 2009; 374:1606-16.
23. Rosenstock J, Klaff LJ, Schwartz S, Northrup J, Holcombe JH, Wilhelm K. Effects of exenatide and lifestyle modification on body weight and glucose tolerance in obese subjects with and without pre-diabetes. *Diabetes Care.* 2010; 33: 1173-5.

CAPÍTULO VI

Complicaciones microvasculares de la diabetes mellitus tipo 2

D. SÁNCHEZ FUENTES

Servicio de Medicina Interna. Complejo Asistencia de Ávila

INTRODUCCIÓN

La DM provoca un deterioro del sistema vascular que termina siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad de los pacientes que la presentan. Este deterioro vascular engloba la alteración de los lechos capilares, causante de las complicaciones microvasculares, y la aceleración del proceso aterotrombótico, que ocasiona las complicaciones macrovasculares.

Las principales manifestaciones de las alteraciones microvasculares relacionadas con la DM son la retinopatía (RD), la nefropatía (NFD) y la neuropatía (NRD).

Factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones microvasculares

La hiperglucemia es la causante de la microangiopatía diabética, y su duración y gravedad son el principal condicionante del riesgo de desarrollarla¹. La HTA es el factor que más contribuye al riesgo²; la dislipidemia, la obesidad y el tabaquismo se consideran factores de riesgo con menor peso. Hay determinantes genéticos que predisponen a su desarrollo, como señalan su mayor incidencia en determinadas etnias y en los pacientes que tienen antecedentes familiares de haberla presentado^{3,4}. La RD suele

empeorar durante la gestación⁵ y, transitoriamente, cuando se inicia un plan de estricto control glucémico con insulina.

Presentar complicaciones microvasculares en un territorio supone un alto riesgo de presentarlas en otro.

PATOGENIA

El proceso fisiopatológico, si es que es el único, por el que se desarrollan las complicaciones microvasculares en la DM no es bien conocido. Sin embargo, sabemos de dos hechos que están implicados, y probablemente interrelacionados, en el daño tisular. En los tejidos hay una acumulación de moléculas producidas en exceso en situaciones de hiperglucemia mantenida, como sorbitol y los productos glucosilados. Además, hay una alteración en los mecanismos de regulación de la microcirculación que provoca isquemia y, como una respuesta reactiva, la formación de nuevos vasos sanguíneos que tienen una permeabilidad aumentada, lo que favorece la exudación y el desarrollo de fibrosis en los tejidos. En la aparición de neovascularización y fibrosis tisular contribuyen los factores de crecimiento, como el factor de crecimiento endotelial o el *insulin-like growth factor-1*^{6,7}.

Sin embargo, los modelos fisiopatológicos propuestos no han sido concluyentes y no se han conseguido respuestas terapéuticas satisfactorias al intervenir farmacológicamente sobre dichos procesos.

RETINOPATÍA DIABÉTICA

La RD, que puede ya estar presente en el momento del diagnóstico de la DM2, tiene una prevalencia que aumenta con el tiempo de evolución de la enfermedad (alcanzando el 60% tras 20 años de evolución) y es la complicación microvascular más frecuente^{4,8}.

Se distinguen dos formas de RD: no proliferativa y proliferativa, según la ausencia o la presencia de neovascularización en la retina. Los hallazgos que suelen aparecer en la forma no proliferativa son: microaneurismas, hemorragias intrarretinianas, exudados duros, manchas algodinosas, anomalías microvasculares intrarretinianas y/o arrosariamiento de las vénulas. La forma proliferativa se caracteriza por la presencia de nuevos vasos y la proliferación del tejido fibroso que les sirve de soporte.

El edema macular es otra lesión que puede acompañar a cualquiera de las formas de RD.

Es habitual clasificar los hallazgos para cada paciente según escalas pronósticas. La escala propuesta por el Early Treatment Diabetic Retinopathy Study⁹ se basa en el análisis de las imágenes obtenidas con pupila dilatada de 7 campos del fondo de cada ojo; es rigurosa y se aplica en ensayos clínicos, pero su laboriosidad dificulta su aplicación en la asistencia cotidiana. Por ello, en este ámbito la norma es aplicar la Escala Internacional de la Retinopatía Diabética¹⁰, detallada en la **Tabla 1**.

La RD se manifiesta con un deterioro de la agudeza visual. La alta prevalencia de la DM y la frecuencia con que los diabéticos desarrollan RD hacen de ésta la principal causa de ceguera en los adultos de las áreas industrializadas. El menoscabo de la agudeza visual suele ser progresivo, aunque puede haber pérdidas agudas cuando se producen hemorragias vítreas o desprendimientos de retina en relación con la neoformación vascular. Salvo que haya edema macular asociado, las fases no proliferativas iniciales suelen ser asintomáticas; por ello, es importante su búsqueda en este período para poder aplicar medidas que frenen su progresión antes de que aparezca deterioro funcional. La presencia de RD supone un marcador de riesgo de desarrollo de complicaciones macrovasculares¹¹⁻¹³.

Tabla 1. Escala internacional de gravedad de la retinopatía diabética

Grado	Signos
Sin retinopatía	Sin signos
Retinopatía no proliferativa leve	Microaneurismas
Retinopatía no proliferativa moderada	Microaneurismas y otras lesiones sin alcanzar grados más avanzados de gravedad
Retinopatía no proliferativa grave	Más de 20 hemorragias intrarretinianas Anomalías microvasculares intrarretinianas
Retinopatía proliferativa	Arrosariamiento de vénulas Neovascularización Hemorragia prerretiniana o vítrea

Wilkinson CP, et al.¹⁰

TRATAMIENTO DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA

Está demostrado que el adecuado control glucémico y de las cifras de PA en los pacientes con HTA reduce la progresión de la RD diabética^{1,2,4,14}. El tratamiento multifactorial intensivo de la DM2 es especialmente eficaz en disminuir la incidencia y la progresión de la RD, del global de las complicaciones microvasculares y macrovasculares, y de la mortalidad^{15,16}. Los objetivos serán una HbA_{1c} < 7% y unas cifras de PA < 130/80 mmHg¹⁷.

Se ha indicado que disminuir las cifras de PA puede contribuir a frenar la progresión de la RD¹⁴ en pacientes normotensos, especialmente con fármacos bloqueadores del SRA, gracias a las acciones específicas en la retina¹⁸⁻²¹, y estos fármacos se han propuesto para pacientes con RD aunque no sean hipertensos²².

Sin embargo, considerando que los estudios referidos tienen algunas limitaciones y que en otros estudios los bloqueadores del SRA no mostraron esta superioridad^{14,23-25}, consideramos que

no hay suficientes pruebas científicas como para recomendarlos de forma generalizada en la RD si no se requieren para normalizar las cifras de PA.

En el estudio FIELD²⁶, fenofibrato comparado con placebo redujo la necesidad de fotocoagulación por RD proliferativa y edema macular en pacientes con DM2. La reducción en la progresión de la RD no guardó relación con las concentraciones de lípidos, por lo que la hipótesis es que los resultados los consiguiera mediante acciones retinianas²². Algunas objeciones a su metodología requieren que sus resultados sean confirmados en nuevos estudios antes de recomendar el uso de fenofibrato para el tratamiento de la RD. En diabéticos tipo 2, el tratamiento con atorvastatina no demostró ser eficaz para reducir la progresión de la RD²⁷.

La antiagregación no tiene efectos sobre la RD²⁸, pero su presencia no supone una contraindicación si está justificada para la prevención cardiovascular.

El tratamiento oftalmológico específico de la RD^{4,22,29} consiste en la fotocoagulación con láser y está indicado en la forma proliferativa, en las formas graves de la no proliferativa y en casos de edema macular sintomático. Cuando la respuesta del edema macular sintomático a la fotocoagulación sea insuficiente, el oftalmólogo puede considerar la necesidad de tratamientos intravítreos con corticoides (triamcinolona); sin embargo, su uso está limitado por la necesidad de inyecciones repetidas y por el riesgo de incrementar la presión intraocular, de infecciones y de acelerar la formación de cataratas.

Algunos estudios han aportado resultados prometedores con inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular (pegaptanib, ranibizumab y bevacizumab) de administración intravítrea, pero esta indicación aún no está autorizada.

Las complicaciones de la RD proliferativa, como la hemorragia vítrea o los desprendimientos retinianos por tracción, pueden requerir una vitrectomía.

NEFROPATÍA DIABÉTICA

La NFD se manifiesta con un aumento de la excreción urinaria de albúmina y alteraciones en la filtración glomerular.

Habitualmente, el signo más temprano es la presencia de microalbuminuria. Aunque ésta puede regresar, bien de forma espontánea o por un adecuado control glucémico y de las cifras de PA, lo habitual es que progrese con una tasa del 2,8% anual a macroalbuminuria, que puede llegar a alcanzar el rango nefrótico. La microalbuminuria, además de suponer una amenaza de desarrollar macroalbuminuria e insuficiencia renal, es un factor de riesgo independiente, y con un peso proporcional a su cuantía, de presentar ECV y de incremento de la mortalidad³⁰⁻³².

Aunque algunos pacientes pueden tener elevaciones de la creatinina sérica antes de que se detecte microalbuminuria, lo habitual en las fases iniciales del proceso es que haya un aumento de la filtración glomerular y que, coincidiendo con la fase de microalbuminuria, empiece un declive progresivo de ésta, que puede terminar en una insuficiencia renal avanzada³⁰⁻³². Cuando hay macroalbuminuria es frecuente que se eleven las cifras de PA, lo que acelera el declive de la filtración glomerular.

La NFD puede ya estar presente en el momento de realizar el diagnóstico de DM2. Su prevalencia aumenta con el tiempo de evolución de la enfermedad, y se estima que a los 10 años oscila entre el 25 y el 40%. Incide más en determinados grupos étnicos, entre los que se encuentran los hispanos^{3,25,30,31}. La alta prevalencia de la DM y la frecuencia con que los diabéticos de-

sarrollan NFD hacen de ésta la principal causa de insuficiencia renal crónica en los países desarrollados.

Las lesiones se caracterizan por la presencia de glomérulos con esclerosis de apariencia nodular por la presencia de depósitos eosinófilos que se tiñen con PAS (enfermedad de Kimmelstiel-Wilson), con proliferación del mesangio, engrosamiento de la membrana basal glomerular y depósitos hialinos en las arteriolas aferentes y eferentes del glomérulo. En el riñón de los pacientes diabéticos también pueden encontrarse atrofia tubular y fibrosis intersticial, que pueden provocar alteraciones en la función del túbulo renal, la más característica de las cuales es la acidosis tubular tipo IV.

El diagnóstico de NFD se basa en detectar albuminuria y/o un descenso en la tasa de filtración glomerular en un paciente con DM^{17,32,33}. La determinación de la albúmina urinaria se realizará mediante una técnica específica, pues las tiras reactivas tienen una sensibilidad muy baja; efectuarla en una muestra aislada de orina, especialmente si se relaciona con la creatinina urinaria, tiene suficiente precisión diagnóstica como para no requerir que se realice de forma sistemática en la orina de 24 h. En la **Tabla 2** se definen las alteraciones en la excreción de albúmina. Hay situaciones, como el ejercicio físico, la fiebre, la presencia de infección en el tracto urinario, las cifras elevadas de PA o la presencia de insuficiencia cardíaca, que pueden provocar microalbuminuria, por lo que el diagnóstico de NFD requiere que su presencia se mantenga en dos o tres determinaciones efectuadas en un período de 3-6 meses. Se recomienda que la tasa de filtrado glomerular se calcule por las fórmulas de Cockcroft-Gault o Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) con los valores de creatinina sérica^{17,33}; sin embargo, ambas infraestiman la tasa de filtración glomerular en diabéticos y se están valorando métodos alternativos, como la determinación de la cistatina C^{32,34,35}.

Tabla 2. Definición de las alteraciones en la excreción de albúmina

Categoría	Creatinina en muestra de orina (µg/mg)	Total de orina de 24 h (mg)
Normal	< 30	< 30
Microalbuminuria	30-299	30-299
Macroalbuminuria	> 300	> 300

La proteinuria y el deterioro del filtrado glomerular pueden tener otras causas diferentes de la DM, pero se admite el diagnóstico de NFD, sin requerirse la biopsia renal, si se presentan en un paciente diabético que no muestre signos adicionales o atípicos que indiquen otra enfermedad renal.

TRATAMIENTO DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

Se ha demostrado que el adecuado control glucémico y de las cifras de PA en los pacientes con HTA reduce la progresión de la NFD^{1,2,14,23,23,36-38}. El tratamiento multifactorial intensivo de la DM2 se ha mostrado especialmente eficaz en disminuir la incidencia y la progresión de la NFD, del global de las complicaciones microvasculares y macrovasculares, y de la mortalidad^{15,16}. El objetivo es mantener unas cifras HbA_{1c} < 7% y de PA < 130/80 mmHg^{17,33}.

Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II) son los hipotensores de primera elección si se consideran las amplias pruebas científicas disponibles, que indican que son los más eficaces para reducir la progresión de la NFD y porque han demostrado prevenir las complicaciones macrovasculares. Sin embargo, la mayoría de los pacientes requieren más de un hipoten-

tensor para lograr el objetivo y, en este supuesto, lo recomendado es asociar diuréticos y/o antagonistas del calcio no dihidropiridínicos. La combinación de ARA II más IECA o aliskiren mostró reducir la excreción de albúmina³⁹⁻⁴³; sin embargo, despierta dudas porque los referidos estudios, con un seguimiento corto, no valoraron los efectos sobre la filtración glomerular y, en un estudio a largo plazo con 25.620 pacientes de alto riesgo cardiovascular, de los que un 37% era diabético, la asociación de ramipril más telmisartán, aunque disminuyó la incidencia de albuminuria, no mejoró los resultados cardiovasculares y aumentó los efectos adversos, el declive de la filtración glomerular y la necesidad de diálisis⁴⁴.

En algunos estudios, el bloqueo de SRA disminuyó el riesgo de progresión de la NFD en pacientes con microalbuminuria considerados normotensos, aunque pocos tenían las cifras < 130/80 mmHg actualmente recomendadas^{14,45}. Aunque con escaso nivel de evidencia, es razonable indicar el uso de IECA o ARA II en pacientes con microalbuminuria y cifras normales de PA. La ingesta de proteínas se restringirá a menos de 0,8 g/kg peso/día¹⁷.

Se recomienda realizar los esfuerzos necesarios para abandonar el tabaquismo porque retrasa la progresión de la nefropatía⁴⁶ y por el efecto beneficioso que tiene sobre la ECV y el estado global de salud.

Cuando la insuficiencia renal se encuentra en fase moderada o avanzada, el tratamiento de la anemia y los trastornos metabólicos, las restricciones en la prescripción de determinados fármacos (entre los que se encuentran la mayoría de los antidiabéticos orales, los IECA y ARA II) y los planteamientos de diálisis o trasplante renal son similares a los realizados en la insuficiencia renal de otra etiología.

NEUROPATÍA DIABÉTICA

La NRD⁴⁷ es un grupo heterogéneo de alteraciones del sistema nervioso periférico que puede expresarse en cualquier localización corporal con alteraciones sensitivas, motoras, autonómicas o mixtas. Puede tener una distribución de polineuropatía o de mononeuropatía, focal o multifocal (múltiple) (**Tabla 3**). A su vez, puede tener un curso agudo o crónico. Según se combinen los criterios anteriores, se han propuesto diferentes clasificaciones.

La mononeuropatía puede implicar a algún nervio craneal, el par III es el más frecuentemente afectado.

Las formas más frecuentes son la polineuropatía sensitivomotora crónica distal de extremidades inferiores y la disfunción autonómica.

La afectación sensitiva tiene síntomas deficitarios, como la hiporreflexia o la hipostesia; esta última puede suponer la pérdida de la sensación protectora, lo que aumenta el riesgo de desarrollar lesiones en los pies. Además, es frecuente la presencia de disestesias o dolor de predominio nocturno y que, en ocasiones, puede resultar discapacitante.

Tabla 3. Expresión clínica de la neuropatía diabética

Según la distribución	Según los síntomas
Mononeuropatía:	Sensitiva
• Periférica	Motora
• Craneal: III, IV,VI	Autonómica:
Polineuropatía	• Cardiovascular
Multineuropatía	• Digestiva
	• Disfunción eréctil
	• Disfunción de vejiga
	Mixta

Según el territorio implicado, la disfunción autonómica puede tener una expresión muy variada. Los trastornos más característicos son las alteraciones en el tránsito gastrointestinal (gastroparesia, diarrea o estreñimiento), disfunción eréctil, disfunción vesical, alteraciones pupilares, alteraciones en la sudación, hipotensión ortostática o la presencia de una frecuencia cardíaca inadecuada. La disfunción autonómica cardiovascular se asocia a un incremento del riesgo de isquemia miocárdica silente y de muerte súbita⁴⁸.

El diagnóstico de NRD no debe basarse exclusivamente en la sintomatología referida porque puede estar presente de forma asintomática. Se recomienda el examen periódico en busca de signos que la indiquen: presencia de amiotrofias, debilidad o hiporreflexia; pérdidas de la percepción de la vibración con diapason de 128 Hz o de la presión con el monofilamento de 10 g; o hallazgos indicativos de disfunción autonómica. Sin embargo, conviene destacar que la afectación del sistema nervioso periférico en un paciente diabético puede deberse a causas diferentes de la DM, como el hipotiroidismo, la insuficiencia renal, el déficit de vitamina B₁₂ o la polineuropatía crónica desmielinizante, que suelen tener una expresión similar a la NRD pero para las que disponemos de tratamientos específicos. Por este motivo, el diagnóstico de neuropatía diabética requiere la exclusión de otras etiologías alternativas.

TRATAMIENTO DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA

En la actualidad no disponemos de ningún medicamento específico y eficaz para la NRD, aunque se ha valorado un gran número de fármacos que actúan sobre los procesos patogénicos. Por tanto, el tratamiento consistirá en mantener glucemias

adecuadas y estables y en el tratamiento de los síntomas. Apenas se ha valorado de manera específica si un estricto control glucémico mejora la evolución de la NRD; en algunos estudios fue una de las variables secundarias analizadas y los resultados fueron negativos^{15,16,49}, probablemente porque no todas las lesiones que se incluyen en la NRD tienen el mismo proceso patogénico.

Sin embargo, está recomendado porque disponemos de pruebas científicas que indican que previene y mejora el resto de complicaciones microvasculares y porque se ha descrito que grandes fluctuaciones glucémicas pueden empeorar los síntomas.

Los pacientes con déficit motor se benefician con programas de rehabilitación. Múltiples fármacos pueden mitigar el dolor de la neuropatía diabética: analgésicos, antiepilépticos (pregabalina, gabapentina, carbamacepina y topiramato) y antidepresivos (tríclicos e inhibidores de la recaptación de serotonina), pero no disponemos de datos concluyentes para categorizar su indicación y en ocasiones es necesario combinarlos. Pregabalina, gabapentina, amitriptilina, imipramina y duloxetina tienen especificada la indicación en el dolor neuropático.

La disfunción eréctil mejora con inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (sildenafil, tadalafilo y vardenafilo).

PREVENCIÓN

En varios estudios se ha demostrado que un control glucémico intensivo desde el inicio produce una reducción significativa del riesgo de desarrollar complicaciones microcirculatorias^{1,15,49} y que sus efectos se mantienen bastantes años después^{16,50}.

Normalizar las cifras de PA en el diabético con HTA también previene el desarrollo de complicaciones microvasculares⁵¹, y están especialmente recomendados los IECA o los ARA II, que han demostrado disminuir el riesgo de desarrollar microalbuminuria^{2,25,52,53}.

En la actualidad no disponemos de suficientes pruebas científicas que indiquen que en diabéticos sin HTA ni microalbuminuria los IECA o ARA II prevengan el desarrollo de microangiopatía^{19,53,54}, y no están recomendados en esta situación, salvo que haya insuficiencia cardíaca.

PROGRAMAS DE SEGUIMIENTO

La búsqueda activa de la microangiopatía diabética es importante si se considera que, en la mayoría de las ocasiones, no es sintomática hasta las fases avanzadas del proceso y que el tratamiento temprano enlentece su progresión y retrasa la aparición de los síntomas y las complicaciones.

En los pacientes con DM2 se efectuarán un examen neurológico, una valoración oftalmológica y una analítica en busca de una posible NFD en el momento del diagnóstico y posteriormente con una periodicidad anual¹⁷.

Las dos últimas también se efectuarán durante el primer trimestre en caso de gestación (**Tabla 4**).

El desarrollo de la teleoftalmología, mediante la cual las imágenes y la información clínica pertinente se obtienen en atención primaria y se remiten para su análisis a los servicios oftalmológicos, ha facilitado el seguimiento del programa recomendado de revisiones por un número mayor de pacientes.

Tabla 4. Búsqueda de microangiopatía en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2

	En el diagnóstico	Frecuencia
Retinopatía diabética: Examen con pupila dilatada por un especialista (posibilidad de teleoftalmología)	Sí	Anual Primer trimestre de gestación
Nefropatía diabética:	Sí	Anual Primer trimestre de gestación
• Cociente albúmina/creatinina urinaria en la orina aislada		
• Creatinina sérica y cálculo del filtrado glomerular		
Neuropatía diabética:	Sí	Anual
• Preguntar por síntomas específicos		
• Trofismo/fuerza muscular		
• ROT		
• Sensibilidad vibratoria (diapasón 128 Hz) y de presión (monofilamento de 10 g)		
• Respuesta pupilar		
• PA decúbito/bipedestación		

PA: presión arterial; ROT: reflejo osteotendinoso.

Bibliografía

1. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998; 352:837-53.

2. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998;317:703-13.
3. Parving HH, Lewis JB, Ravid M, et al. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type 2 diabetes population: the Pathways study. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:219-28.
4. Mohamed A, Gillies MC, Wong TY, et al. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. *JAMA*. 2007;298:902-16.
5. Klein BE, Moss SE, Klein R. Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 1990;13:34-40.
6. Sheetz MJ, King GL. Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications. *JAMA*. 2002;288:2579-88.
7. He Z, King GL. Microvascular complications of diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2004;33:215-38.
8. Frank RN. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med*. 2004;350:48-58.
9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs- an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. *Ophthalmology*. 1991; 98: 786-806.
10. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003;110: 1677-82.
11. Van Hecke MV, Dekker JM, Stehouwer CD, et al. Diabetic retinopathy is associated with mortality and cardiovascular disease incidence: the EURODIAB prospective complications study. *Diabetes Care*. 2005;28:1383-9.

12. Targher G, Bertolini L, Zenari L, et al. Diabetic retinopathy is associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients. *Diabet Med.* 2008;25:45-50.
13. Cheung N, Wong TY. Diabetic retinopathy and systemic vascular complications. *Progr Retin Eye Res.* 2008;27:161-76.
14. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, et al. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int.* 2002;61:1086-97.
15. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2003;348:383-93.
16. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:580-91.
17. ADA. Standards of medical care in diabetes-2009. *Diabetes Care.* 2009;32:S13-61.
18. Chattervedi N, Sjolie AK, Stephenson AM, et al. and the EUCLID Study Group. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. *Lancet.* 1998;351:28-31.
19. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;361:40-51.
20. Chaturvedi N, Porta M, Klein R, et al. Effects of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomized, placebo-controlled trials. *Lancet.* 2008;372:1394-402.
21. Sjolie AK, Klein R, Porta M, et al. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes

- (DIRECT-Protect 2): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372:1385-93.
22. Simó R, Hernández C. Advances in the medical treatment of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2009;32:1556-62.
 23. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, et al. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23 Suppl 2:B54-64.
 24. Matthews DR, Stratton IM, Aldington SJ, et al. Risk of progression of retinopathy and vision loss related to tight blood pressure control in type 2 diabetes mellitus: UKPDS 69. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:1631-40.
 25. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2007;370:829-40.
 26. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2007;370:1687-97.
 27. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:685-96.
 28. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group. Effects of aspirin treatment on diabetic retinopathy. ETDRS report number 8. *Ophthalmology*. 1991;98:757-65.

29. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. ETDRS report number 9. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 1991;98:766-85.
30. Newman DJ, Mattock MB, Dawmay AB, et al. Systematic review on urine albumin testing for early detection of diabetic complications. *Health Technol Asses*. 2005;9:163.
31. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int*. 2003;63:225-32.
32. Radbill B, Murphy B, LeRoith D. Rationale and strategies for early detection and management of diabetic kidney disease. *Mayo Clin Proc*. 2008;83:1373-81.
33. KDOQI. KDOQI Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2007;49:S12-154.
34. Rossing P, Rossing K, Gaede P, et al. Monitoring kidney function in type 2 diabetic patients with incipient and overt diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 2006;29:1024-30.
35. Perkins BA, Nelson RG, Ostrander BE, et al. Detection of renal function decline in patients with diabetes and normal or elevated GRF by serial measurements of serum cystatin C concentration: results of a 4-years follow-up study. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:1404-12.
36. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;354:870-8.
37. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective affect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in

- patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;354:851-60.
38. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001;354: 861-9.
 39. Morgensen CE, Neldam S, Tikkanen I, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ.* 2000;321:1440-4.
 40. Jacobsen P, Andersen S, Rossing K, et al. Dual blockade of the renin-angiotensin system versus maximal recommended dose of ACE inhibition in diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2003;63:1874-80.
 41. Rossing K, Christensen PK, Jensen BR, et al. Dual blockade of the renin-angiotensin system in diabetic nephropathy. *Diabetes Care.* 2002;25:95-100.
 42. Rossing K, Jacobsen P, Pietraszek L, et al. Renoprotective effects of adding angiotensin II receptor blocker to maximal recommended doses of ACE inhibitor in diabetic nephropathy: a randomized double-blind crossover trial. *Diabetes Care.* 2003;26:2268-74.
 43. Parving HH, Persson F, Lewis JB, et al. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2008;358:2433-46.
 44. Mann JFE, Schmieder RE, McQueen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet.* 2008;372:547-53.
 45. Ravid M, Savin H, Jutrin I, et al. Long-term stabilizing effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma crea-

- tinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med.* 1993;118:577-81.
46. Phisitkul K, Hegazy K, Chuahirum T, et al. Continued smoking exacerbates but cessation ameliorates progression of early type 2 diabetic nephropathy. *Am J Med Sci.* 2008;335:284-91.
 47. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2005;28:956-62.
 48. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, et al. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2003;26:1895-901.
 49. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2560-72.
 50. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-years follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359:1577-89.
 51. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-years follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359:1565-76.
 52. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2004;351:1941-51.
 53. Strippoli GF, Craig M, Schena FP, et al. Antihypertensive agents for primary prevention of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:3081-91.
 54. Bilous R, Chaturvedi N, Sjølie AK, et al. Effect of candesartan on microalbuminuria and albumin excretion rate in diabetes. *Ann Intern Med.* 2009;151:11-20.

CAPÍTULO VII

Complicaciones macrovasculares de la diabetes mellitus tipo 2

M. SÁNCHEZ LEDESMA^a E I. CRUZ GONZÁLEZ^b

^aHospital Clínico Universitario. Salamanca

^bServicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario. Salamanca

INTRODUCCIÓN

La DM2, potenciada por los FRCV asociados, está estrechamente vinculada a la enfermedad vascular.

La expresión clínica evolutiva de la DM2, que conduce a una alta morbimortalidad, es consecuencia de su compromiso vascular y, así, la American Heart Association (AHA) afirma que “desde el punto de vista vascular es muy apropiado decir que la diabetes es una ECV”, y el ATP III (Adult Treatment Panel III) considera la DM como “enfermedad de riesgo”, similar a la presencia de ECV.

En los estudios epidemiológicos se ha identificado DM como el mayor factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular¹⁻³. Cerca del 75-80% de los pacientes con DM muere de causa vascular y el pronóstico de los pacientes con DM que desarrollan enfermedad vascular es mucho peor que el de los pacientes sin diabetes^{4,5}. La afectación vascular incide en vasos grandes y pequeños, habitualmente de forma conjunta, pero en relación al vaso afecto y a su selectiva expresión clínica, se clasifica en macrovascular y microvascular.

La afectación macrovascular se refiere al sistema cardiovascular, al SNC y a la EVP.

La DM compromete el sistema vascular a través de mecanismos etiopatogénicos propios, pero la mayoría de las veces compartidos con otros FRCV, que se asocian de forma habitual (HTA, dislipidemia, inflamación, etc.) y actúan conjuntamente.

Los mecanismos patogénicos intervienen de forma simultánea o secuencial en la afectación cardiovascular y pueden resumirse en los siguientes:

1. Resistencia insulínica (RI)^{6,7}. La hiperinsulinemia y la RI aumentan el riesgo de ECV y aterosclerosis en los pacientes con DM2, además de ser un factor de riesgo potencial en el desarrollo de HTA. Los mecanismos por los cuales la hiperinsulinemia o la RI facilitan la aterosclerosis no están demasiado claros. Se han señalado muchas teorías, incluida la retención de sal inducida por la insulina, el aumento de la proliferación de las células musculares lisas (CML) y, de manera indirecta, la regulación de la homeostasis de las células endoteliales por alteración de los factores de crecimiento, las citocinas y la modulación de mecanismos moleculares a veces contrapuestos (activación de la vía PI3K/Akt que facilita la producción de óxido nítrico [efecto antiaterogénico]/activación de la vía RAS-MAP-kinasa que estimula la producción de CML, la proliferación y migración celular y expresión de moléculas de adhesión [efecto proaterogénico]), que son más activos con altas concentraciones de insulina en los estados de RI⁸.

En el síndrome de RI se asocia una activación del SRA y hay un aumento de PAI-1, dependiente de la concentración de insulina, que facilita la trombosis.

2. Síndrome metabólico (SM). Se asocia en el 80% de los pacientes a DM2, compromete el sistema cardiovascular en múltiples localizaciones y la resistencia a las acciones vasculares de la insulina puede explicar, al menos en parte, las alte-

raciones asociadas con el SM (HTA, ECV, etc.) y sus consecuencias⁹.

3. Hiperglucemia. Ha sido considerada como la primera causa de complicaciones microvasculares en los estudios DCCT y UKPDS^{10,11}, pero también para las ECV la hiperglucemia y sus consecuencias son importantes.

Varios mecanismos pueden contribuir a los efectos adversos de la hiperglucemia sobre las células vasculares (activación de la vía de los polioles, aumento de los productos de glicación no enzimáticos, activación de la cascada DAG-PKC, aumento del estrés oxidativo, incremento de flujo vía metabolismo de la hexosamina, inflamación vascular, alteración de la expresión y las acciones de los factores de crecimiento y las citocinas).

No sorprenden estas múltiples implicaciones, ya que el metabolismo de la glucosa y sus metabolitos pueden afectar a múltiples vías celulares¹².

4. Sistema renina-angiotensina (SRA). Ejerce un amplio grupo de efectos sobre la homeostasis cardiovascular y el control de la PA, puestos de manifiesto por los muy favorables efectos del bloqueo de este sistema.

Los efectos cardiovasculares del SRA son el resultado de la combinación de sus acciones sistémicas y sus acciones locales/intravasculares. Las acciones sistémicas incluyen el control de la PA y los efectos sobre la sensibilidad a la insulina, el control metabólico y los FRCV circulantes. Los efectos intravasculares del SRA afectan a la remodelación vascular, la inflamación, la oxidación, la trombosis, la fibrosis y las funciones endoteliales, incluidas la permeabilidad y la relajación vascular. Aunque el SRA es una diana terapéutica muy importante en las complicaciones microvasculares y macrovasculares del paciente diabético, otros factores adicionales asocia-

dos a la RI, el control metabólico y la inflamación desempeñan un papel importante en el excesivo riesgo cardiovascular asociado a la DM2¹³.

- Alteraciones de la coagulación. La alta prevalencia y la relativamente rápida progresión de las enfermedades coronaria, cerebral y vascular periférica pueden estar facilitadas por: aumento de la reactividad plaquetaria; incremento de la actividad trombótica que indica un aumento de la concentración y la actividad de factores de coagulación y una disminución de la actividad de factores antitrombóticos y de la capacidad del sistema fibrinolítico, que conduce a una sobreexpresión del PAI-I por el tejido hepático, el tejido adiposo y arterial en respuesta a la hiperinsulinemia, la hiperglucemia y la hipertrigliceridemia^{14,15}.

Adicionalmente, la enfermedad macrovascular parece estar acelerada por un desbalance insulino dependiente en la actividad del sistema proteofibrinolítico dentro de las paredes arteriales, que predispone a la acumulación de matriz extracelular y la disminución de migración de las CML durante la evolución del ateroma, así como al desarrollo de la placa vulnerable y su rotura¹⁶.

- Estrógenos. En estudios epidemiológicos se indica que las mujeres premenopáusicas están protegidas frente la enfermedad coronaria respecto a los hombres de la misma edad. Esta “definida protección” se pierde gradualmente después de la menopausia, de manera que, hacia la sexta década, mujeres y hombres tienen la misma incidencia de ECV. Estos datos están justificados por el poder protector de los estrógenos. La diabetes abole esta protección femenina y elimina las diferencias de sexo en el riesgo cardiovascular en las mujeres premenopáusicas.

Los estrógenos mejoran la función endotelial al facilitar la síntesis de óxido nítrico a través de la activación de la

NOSe, disminuyen la endotelina I y las moléculas de adhesión, reducen las concentraciones de fibrinógeno y de anti-trombina III y aumentan la actividad del factor VII. Facilitan el catabolismo y el aclaramiento de lipoproteínas de baja densidad (LDL) a través del aumento del número de receptores en los hepatocitos, disminuyen los receptores hepáticos de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y reducen la actividad de la lipasa hepática al elevar los valores de cHDL y aumentar la excreción biliar de colesterol.

Es posible que modulen negativamente la actividad inflamatoria al modificar algunos marcadores (PCR, MMP-9), que aumentan, y pueden activar, en algunas circunstancias, la coagulación mediante la síntesis de anticoagulantes endógenos^{17,18}.

7. **Obesidad.** Habitualmente se asocia a RI, HTA y ECV¹⁹. La obesidad es un FRCV por sí misma, y más aún la de tipo abdominal, aunque la acumulación característica en la persona obesa de otras alteraciones fisiopatológicas que afectan a la ECV, como HTA, DM, dislipidemia y RI, probablemente con seguridad facilita los mecanismos de riesgo.

El tejido adiposo, como órgano endocrino, desempeña un papel central en la regulación de la comunicación intraintercelular en la inmensa mayoría de los sistemas y órganos humanos. Uno de los fenómenos mejor conocidos es el déficit de adiponectina y su administración contribuye a restaurar la sensibilización a la insulina y prevenir la aterosclerosis, al aumentar la oxidación de los AGL y la excesiva captación de glucosa mediada por la insulina, y disminuir el proceso inflamatorio endotelial asociado al desarrollo de la placa aterosclerótica²⁰.

Hay asociaciones de la obesidad con DM2, SM, RI y comparten, en la disfunción endotelial, vínculos patogénicos (estrés oxidativo, glucotoxicidad, lipotoxicidad e inflamación).

Son múltiples las comorbilidades asociadas a la obesidad; las más relacionadas con el riesgo cardiovascular son las enfermedades endocrinometabólicas (DM2, SM, hipogonadismo hipogonadotrópico, dislipidemia aterogénica, etc.), las ECV (CI, HTA, insuficiencia cardíaca, tromboembolia pulmonar y cardiopatías congénitas) y las enfermedades del aparato respiratorio (HTA pulmonar, Picwick, síndrome de apnea-hipopnea del sueño, etc.).

8. **Aterosclerosis.** Es un proceso inflamatorio crónico y no un proceso degenerativo que inevitablemente progresa con la edad. La rotura de la placa o erosión, y no el grado de obstrucción vascular, es la causa de la mayoría de los eventos cardiovasculares agudos. La diabetes facilita la progresión del proceso inflamatorio crónico característico de la arteriosclerosis, valorado a través de múltiples estudios experimentales.

La diabetes acelera la secuencia de eventos que van desde la estría grasa a la rotura de la placa. Especial importancia tienen la disfunción endotelial, las anormalidades de la función plaquetaria, la coagulación y la fibrinólisis y las anormalidades cualitativas y cuantitativas de las lipoproteínas y su papel en la formación de las células grasas (y en permitir una respuesta humoral con formación de anticuerpos y complejos inmunes), moduladas a través de la DM, la HTA, la dislipidemia, el SM y otros procesos asociados²¹.

9. **Síndrome metabólico.** Es una situación multifactorial compleja caracterizada por la presencia sucesiva o simultánea en el tiempo de alguno de los siguientes fenómenos: RI, hiperinsulinemia compensadora, tolerancia anómala a la glucosa DM2, dislipidemia aterogénica, incremento de triglicéridos, coleste-

rol unido a lipoproteínas de muy baja densidad (cVLDL), partículas pequeñas y densas de cLDL y/o disminución de cHDL, obesidad central o visceral, hiperuricemia, alteraciones de la coagulación y la fibrinólisis, disfunción endotelial y elevación de marcadores inflamatorios²². El concepto de SM, con frecuencia asociado a la DM2, es muy útil en la práctica clínica y una herramienta de trabajo importante en el tratamiento y la prevención de la ECV.

El SM debe diferenciarse de la RI. Ésta es, quizá, el vínculo patológico esencial del SM, pero RI y SM no son equivalentes. La RI se refiere a un mecanismo fisiopatológico. El SM es un término descriptivo de una situación clínica de riesgo cardiovascular y DM2.

- 10. Hipertensión arterial.** Es uno de los factores más importantes del riesgo cardiovascular y es aproximadamente 2 ó 3 veces más frecuente en los pacientes diabéticos que en los no diabéticos y causante del 85% del exceso de riesgo cardiovascular. Por otra parte, los pacientes con HTA son más proclives a tener DM que la población normotensa en proporción 2-3/1.

La HTA es el segundo componente más prevalente del SM comparado con la obesidad central y se asocia habitualmente al síndrome de RI. La HTA tiene unas características peculiares en el paciente con DM2: aumento de sensibilidad a la sal, expansión de volumen, patrón *no dipper*, aumento de la propensión a proteinuria, hipotensión ortostática y aumento de la PAS aislada²³.

- 11. Dislipidemia.** La hipercolesterolemia y la diabetes son frecuentes en los pacientes con enfermedad aterosclerótica sintomática. La mortalidad cardiovascular aumenta marcadamente con la concentración sérica de colesterol en pacientes con diabetes. Los individuos con DM2 tienen un

cHDL reducido junto con la apoproteína AI. Esta apoproteína remueve el exceso del colesterol de las células de la placa aterosclerótica y, más selectivamente, en los macrófagos, y por tanto su reducción tiene importantes consecuencias²⁴.

El cLDL está elevado por disminución del catabolismo y de su recambio, lo que conduce a la alteración cualitativa de partículas LDL pequeñas, densas, ricas en triglicéridos, más aterogénicas y con más fácil oxidación y glucosilación²⁵.

Los triglicéridos están elevados por aumento de la producción y la disminución del catabolismo con partículas VLDL grandes, ricas en triglicéridos y colesterol, fácilmente glucosiladas en la DM.

Los mecanismos intracelulares y moleculares de interacción lipídica (macrófagos, estría grasa, placa vulnerable, etc.) no es posible tratarlos en este apartado.

12. PPAR y su papel emergente en la biología vascular, inflamación y aterosclerosis. Los PPAR son vías de cruce de metabolismo, inflamación y aterosclerosis y señalan la posibilidad de modular respuestas en todas estas vías²⁶. Si la activación o no de los PPAR limita la inflamación y la aterosclerosis todavía está pendiente de confirmar definitivamente.

CARDIOPATÍA ISQUÉMICA EN EL PACIENTE DIABÉTICO

La CI es la primera causa de muerte en el paciente diabético y motivo de una significativa morbilidad²⁷. Globalmente, la CI representa el 50% de las causas de mortalidad, que es de 2 a 5 veces más frecuente que en la población no diabética y de 10 a 12 veces mayor en pacientes diabéticos con CI sintomática. El riesgo relativo de muerte es más frecuente en la mujer.

En un estudio finlandés⁵ se puso de manifiesto que los pacientes con DM no insulino dependientes, sin ECV establecida, tienen un riesgo de morbilidad cardiovascular similar al de los pacientes no diabéticos que han tenido un IAM, y este riesgo era estable tras ajustar por edad, sexo y FRCV. En estudios posteriores se señaló una caracterización no tan selectiva.

Si se asocia nefropatía diabética, aumenta significativamente la prevalencia de la CI.

Antes de aparecer una DM clínicamente sintomática, es preciso recordar que suele haber un largo período de latencia, con distintos factores de riesgo intercurrentes, donde empiezan a desarrollarse las complicaciones macrovasculares; a veces, la CI ya está presente en el momento del diagnóstico de la DM¹¹. En otras ocasiones, la manifestación clínica de una CI es el primer aviso de un paciente diabético. En la DM2, la CI tiene las características clinicobiológicas de ser más frecuente, más temprana, más grave y con mayor morbilidad que en el paciente no diabético, lo que limita su esperanza y calidad de vida.

FORMAS CLÍNICAS DE CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

1. Hay una forma clínica bien definida como CI silente, expresión biológica de enfermedad sin clínica selectiva y a veces con pruebas de registro patológicas. La isquemia miocárdica asintomática y el IAM son más frecuentes en los diabéticos y la prevalencia global se estima en un 10-20% frente al 1-4% de los pacientes no diabéticos²⁸.

Se ha señalado que la isquemia miocárdica silente en el diabético es consecuencia de la aterosclerosis coronaria acelerada y que la proporción de isquemia silente, en relación con la sintomática, no está aumentada en la DM2.

Se han valorado diversas explicaciones para justificar la posible ausencia de dolor en la CI del paciente diabético, incluidos diferentes patrones de sensibilidad al dolor o la presencia de neuropatía autonómica que conduce a la denervación sensitiva.

En relación con su alta prevalencia, se han intentado algunos consensos sin que haya ninguno definido para un cribado ideal de CI en el paciente diabético.

La ADA y la American Heart Association (AHA) diseñaron un consenso para establecer qué pacientes diabéticos deberían estudiarse y cuáles serían las pruebas complementarias que se deberían realizar de cara a la prevención de la CI en función de determinados datos^{29,30}: síntomas cardíacos típicos o atípicos; ECG en reposo con hallazgos indicativos de CI; enfermedad periférica o carotídea oclusiva; estilo de vida sedentario, edad superior a 35 años y posibilidad de realizar ejercicio físico; dos o más de los siguientes factores asociados: colesterol total > 240 mg/dl, cLDL > 160 mg/dl o cHDL < 35 mg/dl; PA > 140/90 mmHg; fumador; historia familiar de enfermedad coronaria prematura; microalbuminuria o macroalbuminuria.

Se ha indicado que en los pacientes diabéticos trasplantados con CI, mayores de 45 años, fumadores o con alguna alteración electrocardiográfica básica se realice un estudio hemodinámico.

2. Angina estable e inestable. Cualquier tipo de angina es más frecuente en los diabéticos; también en ellos es peor la respuesta a los nitritos y resultan más frecuentes las complicaciones³¹.

La angina de esfuerzo es un síndrome común de CI en el diabético, y la clínica y las pruebas complementarias deben utilizarse con los mismos objetivos, aunque éstos sean más estrictos para el paciente diabético. Los objetivos terapéuticos se marcan en la misma forma que el paciente no diabé-

tico, tratando de manera uniforme todos los FRCV. La diabetes es un factor independiente de mal pronóstico en la trombólisis³².

3. Infarto agudo de miocardio. Los síntomas de IAM en la DM son generalmente los clásicos y el dolor torácico es la manifestación predominante. Sin embargo, el IAM indoloro es más frecuente en el diabético o puede manifestarse con sintomatología atípica: malestar, sudación (que puede confundirse con hipoglucemia), náuseas o vómitos, disnea o síncope (el 30-40% en los pacientes diabéticos frente al 6-15% en los enfermos no diabéticos).

Los criterios diagnósticos son los mismos que señalan la OMS, SEC y ACCC: dolor torácico típico o atípico, cambios electrocardiográficos y elevación progresiva de las enzimas cardíacas y la troponina³¹⁻³³.

Las determinaciones enzimáticas seriadas, los estudios de medicina nuclear o la ecocardiografía no han demostrado mayor extensión del infarto en el paciente diabético, aunque la insuficiencia cardíaca y el shock cardiogénico son más frecuentes y graves en los diabéticos.

Muchas veces hay que tener en cuenta la presencia de una miocardiopatía diabética previa, asociada habitualmente a disfunción diastólica.

La mortalidad del IAM es mayor y más temprana en el paciente diabético, no está en relación con el tamaño del infarto y en general es independiente del control de los otros factores de riesgo. La mortalidad media es del 4-6%, frente al 2,5-3% de la población no diabética, y es mayor en la mujer.

En el estudio DIGAMI se demostró en nuestro medio que los factores fundamentales que facilitaban la mortalidad eran la edad, la insuficiencia cardíaca previa y la gravedad del estado metabólico en el momento del ingreso³².

La mortalidad a los 30 días era más alta en los diabéticos tratados con insulina (12,5%) que en los no tratados (9,7%) y los no diabéticos (6,2%) (estudio GUSTO I)³³.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS EN LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

El tratamiento de la CI del paciente diabético es similar al del no diabético, con los siguientes puntos básicos^{29,31,34}:

- Es fundamental el control intensivo de todos los FRCV.
- El control glucémico de la fase aguda con insulina mejora la evolución (atenúa la oxidación de los AGL que comprometen la glicólisis en territorio isquémico y no isquémico).
- Es un tratamiento trombolítico similar aunque con mayor riesgo relativo.
- El control del SRA y, por tanto, el tratamiento con sus inhibidores reduce significativamente la mortalidad en pacientes que sobreviven a un IAM con disfunción ventricular sistólica.
- Los bloqueadores beta son eficaces para reducir el reinfarto y la muerte súbita.
- La aspirina es eficaz en prevención secundaria como antiagregante y probablemente tenga alguna utilidad en algunos supuestos en prevención primaria.
- Los antagonistas de las glucoproteínas IIb/IIIc tienen su valor en el tratamiento de la angina inestable.
- Los pacientes diabéticos en los que se realiza revascularización tienen mayor morbilidad y mortalidad, y este riesgo está más asociado al sexo femenino, la extensión y la gravedad del proceso, la alteración de la función ventricular izquierda y la alteración de la función renal.

MIOCARDIOPATÍA DIABÉTICA

Es una disfunción ventricular que se expresa en los pacientes diabéticos, con independencia de otra causa reconocida, mediada por una serie de factores etiopatogénicos (genéticos, RI, alteraciones biometabólicas, alteraciones estructurales, neuropatía autonómica, etc.) que, por distintos mecanismos, facilitan la disfunción ventricular³⁵.

Su patogenia es incierta pero en su presentación y evolución participan la enfermedad de pequeño vaso, la fibrosis intersticial, los cambios microvasculares, las alteraciones metabólicas y la HTA³⁶.

Son datos indicativos de este proceso el hallazgo, en pacientes diabéticos, de mayor masa ventricular izquierda, el engrosamiento de la pared y la rigidez arterial.

Funcionalmente puede presentarse como insuficiencia cardíaca con disfunción diastólica o disfunción sistólica. La disfunción diastólica es más característica en la mujer y la disfunción sistólica es más frecuente en pacientes jóvenes con historia de CI o HTA mal controlada de forma prolongada³⁷.

En el diagnóstico se valoran los mismos criterios y procedimientos de la insuficiencia cardíaca no diabética.

INSUFICIENCIA CARDÍACA

Representa la vía final común de la alteración cardiovascular diabética y es de 2 a 5 veces más frecuente que en la población normal.

La prevalencia de la insuficiencia cardíaca en el diabético es alta y mucho más frecuente si se relaciona con la CI y la HTA.

La DM es un proceso que facilita la IC, y ésta es, a su vez, un estado de RI que facilita la aparición de DM a través de la acti-

vación del SRA y el sistema nervioso simpático (SNS). En estudios poblacionales se ha demostrado que del 15 al 25% de los pacientes con IC son diabéticos y el 25-30% de los pacientes diabéticos son hospitalizados por esta causa³⁸.

En el estudio Framingham, los pacientes diabéticos varones multiplicaban por dos la presencia de IC y en las mujeres era cinco veces más frecuente comparada con los no diabéticos.

Hay relación con el control metabólico y determinados parámetros biológicos: un 1% de aumento de HbA_{1c} supone un riesgo de IC del 8-12% y un riesgo de hospitalización del 16%.

Las causas asociadas más frecuentes de IC son la CI y la HTA, la duración de la diabetes, la edad, la presencia de enfermedad arterial periférica (EAP), el aumento de la creatinina y la microalbuminuria³⁸⁻⁴⁰.

La IC en la DM se debe con frecuencia a una disfunción combinada, sistólica y diastólica, a veces difíciles de diferenciar clínicamente.

La IC tiene en el diabético peor pronóstico, al menos con similar disfunción sistólica.

No se han demostrado diferencias significativas en el esquema terapéutico de la IC del diabético, aunque hay un mayor beneficio cuando se asocian inhibidores del SRA, bloqueadores beta y antialdosterónicos (estudios PRESERVE Y CHARM). El beneficio parece mayor en términos absolutos con ARA II.

Los IECA deben prescribirse en todos los pacientes con IC y función sistólica deprimida, con independencia del grado de IC, su etiología y la presencia o no de diabetes, ya que mejoran los síntomas, la calidad de vida, el estadio clínico y el riesgo de muerte y hospitalización.

Los bloqueadores beta tienen una gran seguridad y eficacia en pacientes con IC grave, con o sin diabetes, y los bloqueadores beta de tercera generación mejoran la sensibilidad a la insulina y no inducen cambios desfavorables en el perfil glucémico. Todos los pacientes que han experimentado un IAM, con independencia del estado de la función ventricular, deben recibir un bloqueador beta en dosis plenas.

Los diuréticos son esenciales en el tratamiento sintomático de la IC congestiva y el beneficio es muy favorable comparado con los pequeños efectos desfavorables en el paciente diabético. Los antialdosterónicos han demostrado reducir la mortalidad un 15%.

La indicación de digoxina está reservada para pacientes con IC sintomática, tras recibir diuréticos, IECA y bloqueadores beta. La mujer diabética con IC tiene mayor sensibilidad a digoxina.

En la IC con disfunción diastólica deben cumplirse los objetivos de control estricto de la PA y la frecuencia cardíaca. Bloqueadores beta, IECA/ARA II y antagonistas del calcio mejoran los síntomas y no se ha demostrado la utilidad de la digital. El uso de diuréticos queda limitado a la presencia de sobrecarga de volumen o edemas.

Respecto al pronóstico, es peor en la disfunción sistólica y no hay estudios bien definidos de mortalidad en la IC con disfunción diastólica. En general, el pronóstico de la IC en el diabético multiplica por cuatro la mortalidad frente a la población no diabética.

El trasplante cardíaco tiene resultados similares en enfermos diabéticos y no diabéticos.

DIABETES MELLITUS Y ACCIDENTE CEREBROVASCULAR

Tanto la DM1 como la DM2 son importantes factores de riesgo para la ECV en todos sus tipos isquémico (transitorio o establecido), lacunar, trombótico y hemorrágico. Su presencia aumenta el riesgo de un primer episodio vascular o un episodio recurrente dos o tres veces respecto a la población no diabética⁴¹.

Los mecanismos etiopatogénicos que facilitan la afectación macrovascular cerebral son comunes a la enfermedad vascular (ya reseñados) y los factores precipitantes son la afectación cardíaca, la HTA y la presencia de alteraciones vasculares previas (microaneurismas).

La DM predispone a ateromas intracraneales de vasos de grande, mediano y pequeño tamaño. Es un factor de riesgo independiente para el ACV trombótico en todas las edades, observándose con frecuencia en las necropsias engrosamiento de la íntima y la media y estenosis carotídea significativa⁴².

El territorio vascular afectado con más frecuencia es el sistema carotídeo y selectivamente el territorio de la arteria cerebral media. Los infartos lacunares son más frecuentes en los pacientes diabéticos, en especial en el territorio vertebrobasilar.

Las hemorragias más frecuentes se localizan en los núcleos grises de la base y en la zona cerebelosa. Con frecuencia se hacen intraventriculares, lo que aumenta su riesgo.

Con frecuencia, la DM se manifiesta en el seno de un ACV. Está bien definida la relación de DM, ITG y ACV agudo⁴³.

El riesgo de ACV está muy relacionado, como puso de manifiesto el estudio UKPDS, con las cifras de PA, especialmente la PAS.

Clínicamente, en las mismas condiciones, los pacientes con DM2 tienen episodios vasculares cerebrales más frecuentes, más gra-

ves en extensión y en manifestaciones clínicas y de peor pronóstico y recuperación.

El deterioro neurológico puede reflejar una progresión natural del ACV inicial, pero puede estar modificado por el daño isquémico de variables fisiológicas como la glucemia, la temperatura y la PA.

El tratamiento es el mismo que para el paciente no diabético y debe asociar el tratamiento intensivo de todos los FRCV. Es necesario establecer un control glucémico correcto pero, a pesar de la mejoría del control glucémico, puede no observarse una reducción de la progresión del ACV.

Respecto al uso de antidiabéticos orales, se ha observado que el tratamiento oral con metformina redujo la mortalidad por todas las causas un 36% y el ACV un 30%.

El control de la PA en fase aguda del ictus debe ser progresivo y no excesivamente brusco; en pacientes tratados con IECA se ha conseguido una reducción del riesgo de ictus del 12%.

La reducción conjunta de la PA y la hiperglucemia simultáneamente reduce el riesgo de ACV y parece demostrarse que los beneficios del tratamiento antihipertensivo pueden extenderse más allá de un simple control de la PA.

La reducción de la PA con ramipril (10 mg) puede ser modesta, pero el riesgo relativo de cualquier ACV se redujo un 32% y el riesgo de ACV fatal un 61% (estudio HOPE). Algunos IECA, como perindopril asociado al diurético indapamida, reducen el riesgo relativo de ACV un 43% respecto al tratamiento individual, que disminuyó el riesgo en un porcentaje no significativo de un 5% (estudio PROGRESS)^{44,45}.

En pacientes que hayan presentado algún episodio previo de ACV, la indicación de antiagregación es clara y se ha estimado una reducción de ictus sucesivos del 23%.

Si el ACV es de origen cardioembólico, la anticoagulación es obligada, salvo contraindicación selectiva.

En caso de indicar tratamiento trombolítico, el riesgo de hemorragia fatal y no fatal aumenta a los 7 y 10 días de tratamiento.

Respecto a un factor muy definido en el riesgo cardiovascular como es la dislipidemia, no hay datos epidemiológicos consistentes en la asociación DM-dislipidemia-ACV, tanto en su presentación como en su tratamiento, aunque el estudio HPS (20-536 pacientes de 40-80 años aleatorizados a tomar sinvastatina 40 mg/día durante 5 años) pudo demostrar reducción del 25% de eventos cardiovasculares mayores en todos los tipos de pacientes, incluidos los diabéticos⁴⁶.

La DM es un factor mayor de riesgo para el ACV y la demencia postictus, y en los diabéticos es más frecuente la demencia vascular y la enfermedad de Alzheimer, y más aún en los tratados con insulina.

ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA

La EAP se define como el conjunto de signos, síntomas o test anormales invasivos en una o las dos piernas, atribuible a enfermedad arteriosclerótica obstructiva asociada o no a DM.

En varios estudios poblacionales se ha demostrado que la DM es un fuerte factor de riesgo para la EAP y que los pacientes diabéticos desarrollan EAP tres veces más que la población general, y en todos aumenta con la edad⁴⁷.

Las características de la enfermedad arteriosclerótica asociada a la DM en las extremidades inferiores son: afectación arteriosclerótica más temprana, extensa y difusa; mayor presencia de factores de riesgo concomitantes; presencia de isquemia silente o con

menor expresión clínica; mayor impacto de la DM como factor de riesgo en la mujer; afectación microvascular asociada; y peor pronóstico⁴⁸.

Aproximadamente uno de cada tres diabéticos tiene semiología de claudicación intermitente, con una relación no definida entre pacientes sintomáticos, asintomáticos y posibilidades de registro, como se demostró en el estudio UKPDS. La prevalencia fue del 2,7% a los 6 años. En el estudio Framingham, la *odds ratio* (OR) para EAP fue de 2,3 en los diabéticos frente a los no diabéticos, y el riesgo relativo de presentar vasculopatía periférica atribuible a la DM resultó mayor en la mujer diabética, en la que se multiplica por 8 o por 10³. La prevalencia global de la EAP, ajustada por edad y sexo, oscila entre el 5,5 y el 26,7%, y en una población entre 50 y 70 años, fumadores o diabéticos, la prevalencia media es del 27%⁴⁹.

Aproximadamente, el 40-60% de las amputaciones en las extremidades inferiores se realiza en diabéticos y al 85% de éstas le preceden úlceras en el pie (pie diabético), donde se asocian a pérdida de la sensibilidad, disfunción motora, disfunción autonómica y enfermedad microvascular.

La EAP está ligada estrechamente a enfermedad oclusiva en otros territorios arteriales y es un fuerte predictor de morbimortalidad cardiovascular. Los factores de riesgo que se asocian a la EAP, además de la DM, son el tabaco, el SM, la HTA, la dislipidemia, las situaciones de hipercoagulabilidad congénita o adquirida, la homocisteína asociada a déficit de folatos y B₁₂, y la arteriosclerosis evolutiva de extremidades inferiores.

No hay datos absolutos selectivos para definir el curso agresivo de la EAP en el diabético. Sin embargo, un remodelado vascular alterado, la dificultad en la formación de colaterales, la calcificación temprana que altera la expansión compensadora de la pared vascular asociada a la disfunción endotelial, la participación de citocinas, los factores de crecimiento, las moléculas de adhe-

sión y una microcirculación anormal facilitan la afectación vascular temprana y grave del enfermo diabético.

La presentación clínica es una sucesión de signos y síntomas con aumento progresivo de gravedad: claudicación intermitente, dolor en reposo y ulceración, distribuidos en tres categorías: paciente asintomático con pulsos muy débiles, paciente con claudicación y paciente con pie diabético y signos de isquemia crítica con dolor en reposo, úlceras dolorosas y gangrena.

El pie diabético es un proceso frecuente condicionado por la neuropatía periférica y sin consecuencias y por la isquemia arterial periférica. La complicación más importante de la neuropatía diabética es la ulceración del pie⁵⁰.

Representa una de las causas más comunes de ingreso hospitalario de estos pacientes y un 25% requiere control asistencial.

Del 5 al 10% de los pacientes diabéticos tiene un pie ulcerado y un 1% puede requerir amputación, 15 veces más frecuente que en la población no diabética⁵¹.

La exploración clínica habitual y repetida y la exploración neurológica y vascular temprana por métodos tan sencillos como el monofilamento de Semmes-Weinstein o el ITB son básicas en el paciente diabético.

Los factores de identificación de un “pie diabético en riesgo” son úlcera previa, neuropatía periférica somática o autonómica, deformidad del pie, callos en los lugares de presión y la asociación a nefropatía y retinopatía.

Los indicadores clínicos de pie diabético en riesgo son la deformidad del pie, la neuropatía y la isquemia ya referidas.

Es importante identificar procesos asociados que aumentan el problema del pie diabético: infección por hongos de las uñas y la piel, uña incarnata, eccema, psoriasis y ulceración varicosa.

Wagner clasificó las características clínicas de las úlceras del pie para un tratamiento común en grados de 0 a 5 (sin úlcera, úlcera superficial, profunda con celulitis, profunda con afectación ósea o abscesos, gangrena localizada y gangrena difusa) y los factores que se deben valorar en presencia de una úlcera diabética son: lugar, profundidad, exudado, presencia de infección y grado de isquemia⁵².

Se ha de establecer un cuidado multidisciplinario y decidir conjuntamente la indicación quirúrgica⁵³.

El tratamiento médico⁵⁴ implica el tratamiento intensivo de todos los FRCV, comenzando por la modificación de los estilos de vida. Deben recibir también tratamiento antiagregante y, en un intento de aliviar el síntoma principal de dolor y la claudicación, pueden asociarse pentoxifilina y cilostazol.

La revascularización requiere un estudio previo por métodos no invasivos y posterior angiografía.

Otras técnicas (cámara hiperbárica, etc.) están indicadas en casos muy selectivos.

Bibliografía

1. Grundy SM, Benjamin IJ, Chait A. Diabetes and cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 1999;100:1134-46.
2. Third Report of the National Cholesterol Education Program. NCEP Adult Treatment Panel. NIH Publication n.º 1. 3670. 2001.
3. Villar F, Banegas JR, De Mata Donado J, et al. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. Informe SEA 2007. Sociedad Española de Arteriosclerosis.

4. Nathan DM, Meiggs J, Singer DE. The epidemiology of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: how sweet it is or is it? *Lancet*. 1997;350 Suppl 1:S14-9.
5. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, et al. Mortality for coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339:229-34.
6. Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D, et al. for The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. Insulin sensitivity and atherosclerosis. *Circulation*. 1996;93:1809-17.
7. Ruige JB, Ascendelft WJ, Dekker JM, et al. Insulin and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Circulation*. 1998;97:996-1001.
8. Jiang ZJ, He Z, King BL, et al. Characterization of multiple signalling pathways of insulin in the regulation of vascular endothelial growth factor expression in vascular cells and angiogenesis. *J Biol Chem*. 2003;278:31964-71.
9. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome and coronary atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:2696-8.
10. The DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;239:977-86.
11. The UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonilureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-53.
12. Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care*. 1995;18:258-68.

13. Feener EP. The rennin-angiotensin system in diabetic cardiovascular complications. En: Johnston MT, Veves A, eds. Diabetes and cardiovascular disease. Totova NJ: Humana Press; 2001.
14. Yamada T, Sato A, Nishimori T, et al. Importance of hypercoagulability over hyperglycemia for vascular complication in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2000;49:23-31.
15. Sobel BE. Coronary artery disease and fibrinolysis: from the blood to the vessel wall. *Thromb Haemost*. 1999;82:8-13.
16. Doggen CJ, Cats WM, Bertina RM, et al. Interaction of coagulation defects and cardiovascular risk factors. *Circulation*. 1998;24:1037-41.
17. Sullivan JM, Fowlkes LP. The clinical aspects of estrogen and cardiovascular system. *Obstet Gynecol*. 1996;87:36S-43S.
18. Mendelsohn ME. Mechanisms of estrogen action in the cardiovascular system. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2000;74:337-43.
19. Steimberg HO, Chaker H, Learning R, et al. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest*. 1996;97:2601-10.
20. Arner P. Insulinresistance in type 2 diabetes. Role of adiponines. *Curr Mol Med*. 2005;5:333-9.
21. Gerrity RG, Natarajan R, Nadler JL. Diabetes induced accelerated atherosclerosis. *Diabetes*. 2001;50:1654-65.
22. Ferramini E, Haffner SM, Mitschell BD, et al. Hyperinsulinaemia: the key of a cardiovascular syndrome and metabolic syndrome. *Diabetologia*. 1991;34:416-22.
23. Sowers JR, Epstein M, Frohlic ED. Diabetes, hypertension and cardiovascular disease: an update. *Hypertension*. 2001;37:1053-9.

24. Dunn FL. Hyperlipidaemia in diabetes. *Diabetes/Metabolism Rev.* 1990;6:47-61.
25. Anotin MA, Krauss RM. LDL density and diabetes. *JAMA.* 1995;273:115.
26. Kersten S, Desvergne B, Wahli W. Role of PPARs in health and disease: *Nature.* 2000;405:421-4.
27. Kannel WB, McGee D. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham Study. *Diabetes Care.* 1979;2:120-6.
28. Margolis JR, Kannell WS, Feinleib J, et al. Clinical features of unrecognised myocardial infarction-silent and asymptomatic. *Am J Cardiol.* 1983;32:1-7.
29. ADA Consensus Development Conference on the diagnosis of coronary heart disease in people of diabetes. *Diabetes Care.* 1998;2:1551-9.
30. Lager A, Freeman DR, Josse RG, et al. Detection of silent myocardial ischemia in diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 1991; 67:1073-8.
31. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guidelines for management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:970-1062.
32. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, et al. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction. *Circulation.* 1999;99:2626-32.
33. Mack HH, Moliteno DM, Granger CB, et al. Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic area of acute myocardial infarction. GUSTO I investigators. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:171-9.

34. Bestrand ME, Simons M, Fox KA, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST segment elevation. *Eur Heart J.* 2002;23:1809-40.
35. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation.* 2007;115:3213.
36. Ashrafian H, Frenneaux MP, Opie LH. Metabolic mechanisms in heart failure. *Circulation.* 2007;116: 434.
37. Galderisi M. Diastolic dysfunction and diabetic cardiomyopathy: evaluation by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1548.
38. Bertoni AG, Hundley WG, Messing MW, et al. Heart failure prevalence, incidence and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27:699.
39. Timmis AD. Diabetic heart disease: clinical considerations. *Heart.* 2001;85:463-9.
40. Reis SE, Holubkov R, Edmundowicz D, et al. Treatment of patients admitted to the hospital with congestive heart failure: speciality related disparities to practice patterns and outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:733-8.
41. Kannell WB, McGee D. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. *Diabetes Care.* 1979;2:120-6.
42. Wolf PA, Kannel WB, Verter J. Current status of risk factor for stroke. *Neurol Clin.* 1993;1:330-1.
43. Countinho M, Gerstein HC, Wang Y, et al. The relationship between glucose and cardiovascular events. *Diabetes Care.* 1999;22:233-40.
44. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study. *N Engl J Med.* 2000;34:53.

45. PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6.105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet*. 2001;358:1033-41.
46. MCR/BHF Heart Protection Study of Cholesterol lowering with simvastatin in 20.536 high-risk individuals: a randomised placebo controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.
47. García MJ, McNamara PM, Gordon F, et al. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen year follow-up study. *Diabetes*. 1984;23:105-11.
48. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, et al. Peripheral arterial disease in people of diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:3333-41.
49. Adler AI, Neil A, Stratton IM. UKPDS 59. *Diabetes Care*. 2002;25:894-9.
50. Young MJ, Veyes A, Boulton AJM. The diabetic foot: aetiopathogenesis and management. *Diabetes Metab Rev*. 1993;9:109-27.
51. Murria HJ, Boulton AJM. The pathophysiology of diabetes foot ulceration. *Clin Pediatr Med Surg*. 1995;12:1-17.
52. Wagner FW. The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment. *Foot Ankle*. 1991;2:64-122.
53. Giurini JM, Roseblum BI. The role of foot surgery in patients with diabetes. *Clin Pediatr Med Surg*. 1995;12:119-27.
54. Caputo GM, Cavanagh PR, Ulbrecht JS, et al. Assessment and management of foot disease in patients with diabetes. *N Engl J Med*. 1994;331:854-60.

CAPÍTULO VIII

Tratamiento de la hipertensión arterial en la diabetes mellitus tipo 2

D. ABAD PÉREZ, D. REAL DE ASÚA Y C. SUÁREZ

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

EPIDEMIOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2: PREVALENCIA, FISIOPATOLOGÍA E IMPACTO

Cada año, en los estudios de prevalencia de la DM de ámbito mundial se comprueba que las cifras continúan en aumento. Así, si en 1985 se estimaba una prevalencia en torno a los 30 millones de personas en todo el mundo, ya en 2000 esta cifra había crecido hasta unos 171 millones, y cabe esperar que el número de afectados se duplique para 2030. De hecho, según los cálculos de la International Diabetes Federation, cada 10 segundos se diagnostican dos nuevos casos de DM en el mundo¹, y en torno al 6% de las personas entre 20 y 79 años presentan DM. Las causas de este aumento tan alarmante no están claras, aunque se postulan varios motivos: a) envejecimiento de la población; b) dietas poco saludables; c) sobrepeso y d) sedentarismo.

En los países occidentales, alrededor del 85-95% de los diabéticos son de tipo 2; dentro de este grupo, en torno a un 70-80% presentará también HTA en algún momento de su vida², proporción que aumenta en presencia de daño renal. De hecho, en la DM1, donde la prevalencia de HTA se sitúa en torno al 30%³, ésta suele ser secundaria a la nefropatía subyacente y, por lo tanto, dependiente del volumen⁴; por el contrario, en la DM2, la HTA está más relacionada con la presencia de otros FRCV, como la propia hiperinsulinemia, característica de las primeras fases de la DM2. Esto se ha relacionado con un aumento tanto de la reabsorción renal de sodio como de la actividad nerviosa simpática^{5,6}; por otra parte, la propia RI podría causar una menor respuesta vasodilatadora frente a la insulina en el músculo⁷, así como una mayor vasoconstricción.

La interacción entre HTA y DM condiciona el peor pronóstico de estos pacientes. De hecho, los pacientes diabéticos presentan un riesgo cardiovascular total entre dos y siete veces por encima de de la población general, del cual hasta un 75% sería atribuible a la propia HTA⁸. Por tanto, actualmente se considera a los pacientes diabéticos como de alto riesgo cardiovascular, al mismo nivel que los que ya han experimentado un evento previo, por lo que el tratamiento temprano de la HTA es esencial, tanto para prevenir la morbilidad cardiovascular como para minimizar la progresión de la microangiopatía. De hecho, el control estricto de la PA puede aportar incluso mayores beneficios que el control glucémico, como demostró el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), donde por cada 10 mmHg de elevación de la PA sistólica se produjo un incremento del 13% del riesgo de daño microvascular y de un 12% en el combinado de IAM y muerte por todas las causas⁹.

Por último, cabe remarcar que la ECV constituye la principal causa de muerte entre los pacientes diabéticos, con un 86% de los casos¹⁰. Puesto que son ya varios los estudios en los que se ha demostrado la efectividad de los tratamientos antihipertensi-

vos en la reducción de las complicaciones de la propia diabetes^{9,11}, se hace necesario enfrentarnos a este problema de una forma mucho más agresiva, tanto de cara al diagnóstico como en lo referido al tratamiento.

EVALUACIÓN DEL PACIENTE DIABÉTICO CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL: ESTUDIO BÁSICO Y ESTUDIO RECOMENDADO

La medida de la PA debe formar parte de la exploración habitual de cualquier diabético¹². De hecho, desde hace unos años se sabe que el retraso en el diagnóstico y el control de la HTA produce un aumento significativo del riesgo cardiovascular del paciente como consecuencia del desarrollo y la progresión de la lesión del órgano diana (LOD)¹³.

Deben realizarse una buena historia clínica y una exploración general y neurológica. La exploración debe incluir la frecuencia cardíaca, el peso, la talla, el IMC, el perímetro abdominal y la medida de la PA. Esta última debe realizarse de forma estandarizada e incluir el cribado de hipotensión ortostática, puesto que es más frecuente que en la población no diabética, en especial en los pacientes con neuropatía autonómica establecida¹⁴; la medida de la PA tras 2 min de bipedestación debe realizarse tanto en la evaluación diagnóstica como en el seguimiento del tratamiento.

En cuanto a las pruebas complementarias que se deben realizar a los pacientes diabéticos e hipertensos, no hay recomendaciones claras que los diferencien de la población general. En la **Tabla I** se recogen las exploraciones habituales, recomendadas y opcionales según las últimas guías europeas de la SEH/SEC. En el caso del diabético hipertenso, dentro de las pruebas habituales se realizarán las siguientes:

- Analítica: con hemograma, valor de creatinina plasmática para estimación del filtrado glomerular; sodio y potasio, glucemia basal y HbA_{1c}, perfil lipídico (colesterol total, cHDL y cLDL y triglicéridos), excreción urinaria de albúmina, bien en orina de 24 h bien, como alternativa, en la orina de la mañana o de micción espontánea mediante el cociente albúmina/creatinina, y orina elemental con sedimento¹⁵.
- Electrocardiograma, como una de las pruebas con una mejor relación coste-efectividad para el estudio del LOD.
- Fondo de ojo¹⁵: aunque no está claramente establecida como obligatoria en los hipertensos¹⁴, sí lo está en los que además son diabéticos, dada la alta prevalencia de retinopatía diabética, posiblemente agravada en estos casos por la propia HTA.

Tabla 1. Estudios que se deben realizar en el hipertenso

Pruebas habituales	Pruebas recomendadas	Evaluación ampliada (dominio del especialista)
<ul style="list-style-type: none"> • Glucosa plasmática • Colesterol total • cHDL y cLDL • Triglicéridos (ayuno) • Ácido úrico • Creatinina • Potasio • Hemoglobina y hematocrito • FG (Cockroft/MDRD) • Análisis de orina • Microalbuminuria • ECG 	<ul style="list-style-type: none"> • Ecocardiograma • Ecografía carotídea • Proteinuria cuantitativa (si la prueba con tira reactiva es positiva) • Índice tobillo-brazo • Fondo de ojo • SOG (si la glucosa > 100 mg/dl) • AMPA y MAPA • VOP (si está disponible) 	<p>HTA complicada:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pruebas de función cerebral, cardíaca y renal • Buscar HTA secundaria: renina, aldosterona, corticoides, catecolaminas, arteriografía, ecografía renal, suprarrenal, TC, RM cerebral

AMPA: automedida domiciliaria de la presión arterial; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ECG: electrocardiograma; FG: filtrado glomerular; HTA: hipertensión arterial; MAPA: medida ambulatoria de la presión arterial; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada. Tomada de: *J Hipertens.* 2007;25:1105-87.

Dentro de las pruebas recomendadas en el paciente diabético, dos de ellas merecen especial atención. La primera es el ITB, sencilla, segura y barata, que permite establecer el diagnóstico de EAP y cuya realización está recomendada en este grupo de pacientes, con independencia de la presencia o la ausencia de síntomas, dada la asociación entre DM y EAP. La segunda es la medición ambulatoria de la presión arterial (MAPA), cuya realización se recomienda actualmente a todo paciente hipertenso, tanto en el momento del diagnóstico como durante el tratamiento, ya que presenta varias ventajas sobre la medida de la PA clínica (mejor capacidad predictiva de complicaciones e información sobre el período nocturno), con las implicaciones pronósticas que ello comporta. Adicionalmente, hay que recordar que el grado de acuerdo para establecer el diagnóstico de control entre la PA casual y la MAPA es escaso, de forma que la PA clínica con cierta frecuencia conduce a falsos diagnósticos de mal control, pero también, aunque más raramente, de control óptimo.

En el paciente diabético, el control estricto de la PA, como se ha comentado previamente, alcanza una relevancia extrema, por lo que parece aconsejable confirmarlo por técnicas como la MAPA o, como alternativa, la automedida domiciliaria de la PA (AMPA). Además, una de las situaciones clínicas asociadas al patrón no *dipper* es la DM, por lo que el disponer de información del comportamiento de la PA durante la noche, en un intento de aplicar criterios de cronoterapia, puede ser muy relevante.

OBJETIVOS DE CONTROL

Desde 1997, en las diferentes guías se han recomendado unos objetivos de control de PA en el paciente diabético más estrictos que en el no diabético. A partir de entonces, en varios estudios se ha demostrado la posibilidad de disminuir de forma significativa los eventos macrovasculares y microvasculares, de manera que actualmente se ha establecido en 130/80 mmHg, al considerar a los diabéticos como de alto RCV.

Estas recomendaciones están basadas en varios ensayos clínicos clásicos en el tratamiento de la HTA y la DM. De mayor evidencia clínica (nivel 2), el HOT¹⁶ y el UKPDS⁹ sirvieron para establecer el valor de la PA diastólica (PAD) tras comprobar una reducción no sólo de los eventos macrovasculares y microvasculares, sino también de las complicaciones relacionadas con la DM, en los grupos de menor media (81 y 82 mmHg en HOT y UKPDS, respectivamente). Por el contrario, la recomendación para la PAS es de menor nivel de evidencia y está basada fundamentalmente en estudios de cohortes prospectivas¹⁷, con aumentos del riesgo cardiovascular a partir de PAS de 115 mmHg, si bien en la actualidad no se dispone de suficientes pruebas científicas para recomendar un límite máximo menor de 130 mmHg.

En cuanto a los objetivos de control del resto de los FRCV, habitualmente más ambiciosos que para los individuos de bajo riesgo, son los siguientes:

- **Lípidos.** Se basa fundamentalmente en el objetivo de cLDL: según el consenso del ATP III¹⁸, es necesario el uso de una estatina para reducirlo por debajo de los 100 mg/dl en los individuos de alto riesgo, incluidos los diabéticos. Incluso, en los diabéticos con un ECV previo, clasificados como de muy alto riesgo, el obje-

tivo serían los 70 mg/dl. En caso de no alcanzarse los objetivos terapéuticos con una estatina, será necesario valorar el uso de combinaciones.

Aunque menos relevante y, sobre todo, con menor evidencia científica, es deseable acercar los valores de triglicéridos, cHDL y colesterol total lo más posible a la normalidad. Por lo tanto, los triglicéridos deben ser < 150 mg/dl, el cHDL > 50 mg/dl en mujeres y de 40 mg/dl en varones, y el colesterol total, < 175 mg/dl. En cualquier caso, ninguno de éstos sería un objetivo primario y quedan supeditados al control del cLDL. Para ello se puede valorar el uso de niacina o gemfibrozilo.

En el tratamiento del diabético hipertenso es fundamental insistir en los cambios de los hábitos de vida, con pérdida de peso, en caso de que haya sobrepeso, y reducción de la ingesta de sal y grasas saturadas, además de aumento de la actividad física.

- HbA_{1c}. Si bien las guías más recientes para el tratamiento de la DM difieren en los valores máximos de HbA_{1c}, en ninguna de ellas se establecen criterios de control adicional para el caso de los hipertensos. Por lo tanto, el objetivo es común: < 7% según la ADA¹² y < 6,5% según la IDF.
- Resto de FRCV. No se han establecido diferentes objetivos en el tratamiento del resto de los FRCV entre los pacientes diabéticos y los no diabéticos. Por tanto, las recomendaciones habituales (abandono del hábito tabáquico, pérdida de peso, moderación del consumo de alcohol, etc.) son también aplicables.

TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN LA DIABETES MELLITUS

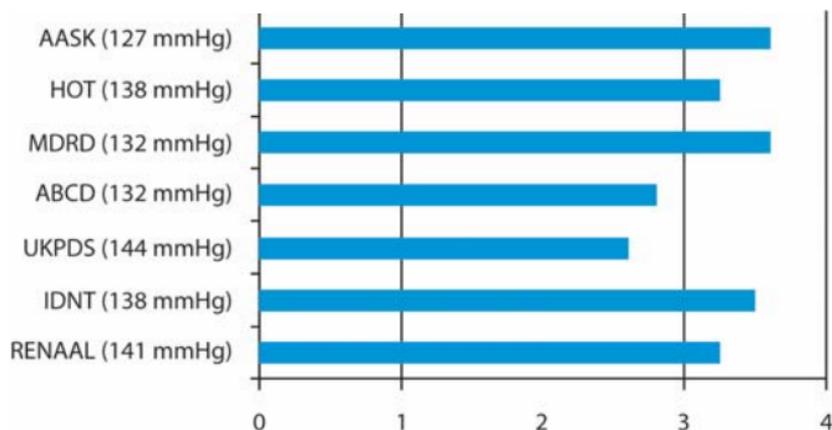
Dado que la presencia de HTA clasifica a los pacientes diabéticos como individuos de alto riesgo vascular, el tratamiento con antihipertensivos está indicado en todos los casos, con independencia de la gravedad de la HTA¹⁴. No se debe olvidar, sin embargo, que las medidas higiénico-dietéticas son también fundamentales. Deben incluir el estricto control ponderal, una dieta rica en frutas y verduras y baja en grasas y sal, la limitación de la ingesta de alcohol y la abstención absoluta de tabaco.

La elección del fármaco antihipertensivo es importante pero no determinante ya que, según la mayoría de los ensayos clínicos, estos pacientes requerirán una media de tres fármacos para alcanzar el objetivo de PA^{19,20}. No obstante, determinados grupos farmacológicos han demostrado un beneficio añadido en cuanto a disminución de morbilidad en la DM. Los bloqueadores del SRA deben formar parte del régimen terapéutico, fundamentalmente por ser nefroprotectores (**Figura 1**).

Monoterapia: bloqueo del sistema renina-angiotensina

El bloqueo del SRA con IECA tiene múltiples beneficios más allá del control tensional. Entre ellos destacan el aumento de la respuesta periférica a la insulina²¹ y el beneficio probado en cuanto a la prevención de las complicaciones microvasculares y macrovasculares²². Como alternativa, los ARA-II tienen virtudes similares, tanto en ausencia de microalbuminuria como en presencia de proteinuria e insuficiencia renal. En la primera situación, disminuye la probabilidad de desarrollo de neuropatía; en la segunda, retrasa o evita su progresión. Otros parámetros de LOD, como la hipertrofia ventricular izquierda, también se han

Figura 1. Número de fármacos utilizados para alcanzar el objetivo en diversos ensayos clínicos.



Adaptada de Khosla N et al.²⁰.

evaluado con resultados favorables, al igual que la prevención de la morbimortalidad cardiovascular en pacientes de alto riesgo.

Por lo tanto, el creciente peso de las pruebas científicas ha convertido el bloqueo del SRA en una pieza esencial e insustituible en el tratamiento de estos pacientes.

Tratamiento combinado

En las últimas recomendaciones de la SEH/SEC¹⁴ se pone el énfasis en la necesidad de aplicar de manera temprana estrategias enérgicas de tratamiento en los pacientes de alto riesgo vascular para conseguir una reducción importante de la PA. Esto, en la mayoría de los casos, es difícil o imposible con monoterapia. De hecho, se calcula que solamente el 30-40% de los hipertensos presenta cifras adecuadas de PA. Pese a este escaso control, hay una mejoría en los últimos años, como demuestra el CONTROLPRES: en 1995, sólo el 13% de los pacientes en aten-

ción primaria y el 28% en atención especializada presentaban un adecuado control tensional; sin embargo, en el año 2003, los porcentajes habían ascendido a un 38 y un 48%, respectivamente. Por ello, en este tipo de pacientes se recomienda realizar un tratamiento combinado de inicio.

Al bloquear varios sistemas reguladores de la PA de forma simultánea se produce una reducción más eficaz de ésta. Aunque, *a priori*, la mayoría de los antihipertensivos puede combinarse entre sí (excepto bloqueadores β y antagonistas del calcio no dihidropiridínicos), no todas las asociaciones son igual de racionales desde el punto de vista fisiopatológico y farmacológico. Podrá hacerse, por tanto, cuando: *a)* presenten mecanismos de acción diferentes y complementarios; *b)* haya pruebas científicas de que el efecto de la combinación sea mayor que el de sus componentes por separado y *c)* la combinación tenga un perfil de tolerancia favorable, de modo que los mecanismos de acción complementarios de sus componentes reduzcan al mínimo los efectos secundarios individuales.

Los antihipertensivos pueden asociarse en combinación libre o fija; esta última es la más adecuada por haber demostrado una mejor adhesión al tratamiento, ya que simplifica la pauta posológica.

Combinación IECA-tiacida

Es la más empleada durante años; ha demostrado sobradamente su efecto protector en el ámbito cardiovascular. Representa un buen ejemplo del efecto sinérgico: la depleción de volumen producida por el diurético provoca una activación refleja compensatoria del SRA para mantener la homeostasis.

La asociación de ambos fármacos permite disminuir la dosis de diurético, con lo que se minimizan sus efectos perniciosos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono y la tendencia a la hiperpotasemia de tiacida y el IECA por separado.

El estudio ADVANCE es el único realizado específicamente en la DM2 para evaluar estrategias de tratamiento antihipertensivo e hipoglucemiante²³. Con 4 años de seguimiento, se demostró una mayor disminución en las cifras de PA en el grupo tratado con la combinación de IECA y tiacida, así como diferencias significativas en la tasa de complicaciones macrovasculares y microvasculares y de mortalidad cardiovascular entre grupos.

Combinación ARA II-tiacida

Constituye uno de los pilares del tratamiento antihipertensivo actual por su eficacia y por la variedad de presentaciones. El bloqueo directo de los receptores de la angiotensina II ha demostrado ser beneficioso en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular. Un buen ejemplo es el estudio LIFE, con una menor incidencia de ictus en el grupo de tratamiento con losartan/tiacida²⁴.

Como ventaja añadida respecto a los IECA, los ARA II tienen mejor tolerancia clínica, con menor incidencia de tos y angioedema, aunque con el inconveniente de un precio más elevado.

Combinación bloqueador β -tiacida

Utilizada con éxito en muchos ensayos controlados, en las últimas guías queda relegada a un segundo plano por la mayor incidencia de ictus y mortalidad en pacientes que inician el tratamiento con bloqueadores β , así como efectos negativos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono. Según las pruebas científicas acumuladas, el uso de bloqueadores β ha quedado actualmente relegado a los pacientes con antecedentes de CI.

Combinación IECA-ARA II

Hay un “fenómeno de escape”, con generación de angiotensina II por vías independientes de la enzima de conversión de la angiotensina, que limitan la eficacia de los IECA a la larga. Por lo tanto, con la combinación podría, teóricamente, evitarse este problema.

Los efectos de esta combinación se exploraron en el ONTARGET sobre más de 6.000 pacientes diabéticos²⁵. No se encontraron diferencias en el objetivo primario (compuesto por muerte cardiovascular, IAM, ictus u hospitalización por insuficiencia cardíaca) entre los grupos. En cambio, sí se observó un aumento de los efectos adversos en el grupo que recibió la combinación, a expensas de más episodios de hiperpotasemia moderada. Por ello, actualmente no se recomienda la combinación IECA/ARA II para el tratamiento de la HTA, salvo en pacientes particulares en busca de nefroprotección.

Combinación bloqueo del SRA-antagonista del calcio

Puede hacerse con IECA, ARA II o un inhibidor directo de la renina, asociado a un antagonistas del calcio dihidropiridínico o no. Todas ellas comparten una serie de ventajas comunes:

1. Mecanismo de acción complementario: los antagonistas del calcio inhiben la entrada de calcio al interior del músculo liso vascular y producen vasodilatación arteriolar. Esto activa secundariamente el sistema simpático y, como consecuencia, el SRA. Por último, se produce un aumento de la actividad de la renina plasmática y la producción de angiotensina II, que limita el efecto hipotensor de los antagonistas del calcio. Al bloquear simultáneamente el SRA se contrarresta este estímulo.
2. Efecto de protección vascular.
3. Efecto neutro sobre el metabolismo lipídico y de los hidratos de carbono.
4. Efecto nefroprotector: la combinación ofrece la capacidad de dilatar ambas arteriolas renales.
5. Capacidad de reducir la incidencia de edemas secundarios al uso de antagonistas del calcio por la acción venodilatadora de los inhibidores del SRA.

6. Mayor capacidad de reducir la morbimortalidad de los hipertensos de alto riesgo cuando se compara con la asociación bloqueo del SRA-tiacida. En el estudio ACCOMPLISH²⁶, la combinación de IECA-antagonistas del calcio fue superior a IECA-diurético en cuanto a la reducción de ECV, con una llamativa reducción relativa de la mortalidad, del 21%.

OTROS TRATAMIENTOS

Como ya se ha comentado, es imprescindible considerar la DM como una enfermedad global al enfocar su tratamiento, para evitar ceñirse únicamente al control de la glucemia. De hecho, según el STENO-2²⁷, resulta más beneficioso realizar una intervención, aunque sea modesta, sobre todos los FRCV que actuar de manera intensiva sobre uno solo de ellos.

Hay dos tipos de fármacos que están indicados en los pacientes hipertensos diabéticos: la aspirina y la estatina.

Antiagregación

Aunque recientemente en varios ensayos clínicos^{28,29} se ha puesto en duda el papel de la antiagregación con aspirina (AAS) en dosis bajas en la prevención primaria de la ECV en la DM, según las últimas recomendaciones de la American Diabetes Association¹² estaría indicada en los pacientes mayores de 40 años y con otros FRCV, así como en los pacientes con riesgo de ECV > 3% a 5 años; por el contrario, no lo estaría en los menores de 30 años sin ECV previa. Clopidogrel constituye una alternativa adecuada en los pacientes alérgicos a AAS, mientras que su combinación es necesaria durante el primer año tras la colocación de un *stent*. En el diabético hipertenso en prevención primaria, es importante recordar la necesidad de retrasar su administración hasta que la PA no esté contro-

lada por el aumento del riesgo incrementado de hemorragia cerebral en caso de que la HTA no esté controlada.

Tratamiento hipolipidemiante

La administración de una estatina en los pacientes diabéticos, y particularmente los diabéticos hipertensos, al igual que en el resto de los pacientes de alto riesgo cardiovascular, está indicada siempre y cuando el LDL esté por encima de 100 mg/dl o de 70 mg/dl en los de muy alto riesgo. Como ya se ha comentado previamente, el objetivo terapéutico se basa fundamentalmente en el control de las cifras de LDL, con idea de mantenerlas por debajo de los 100 mg/dl; como alternativa, especialmente en aquellos casos con grandes dificultades para la reducción de las cifras, podría ser suficiente con una disminución del 30-40% sobre el valor basal. En la **Tabla 2** se recogen las principales recomendaciones para el tratamiento del diabético hipertenso.

CONCLUSIÓN

Como conclusión, la frecuente coexistencia de HTA y DM aumenta de forma notable el riesgo cardiovascular. Estos pacientes deben recibir un tratamiento antihipertensivo agresivo desde el inicio. Entre los distintos grupos farmacológicos destacan los bloqueadores del SRA por su papel nefroprotector y su efecto metabólico neutro en dicho escenario. Sus combinaciones con otros antihipertensivos son actualmente la piedra angular del tratamiento. De especial interés es la asociación de bloqueadores del SRA y antagonistas del calcio por su buena tolerabilidad, su alto grado de control de la PA y la reducción de la morbi-mortalidad cardiovascular.

Tabla 2. Tratamiento hipertensivo en los diabéticos

El bloqueo del SRA debe formar parte del régimen antihipertensivo y debe ser el de elección si la monoterapia es suficiente

La presencia de microalbuminuria indica el tratamiento farmacológico incluso cuando la presión arterial es normal-alta. El bloqueo del SRA es de elección

La estrategia terapéutica debe considerar la actuación sobre todos los factores de riesgo cardiovascular, incluida la administración de una estatina

Dada la alta probabilidad de hipertensión ortostática, la presión arterial debe medirse también en posición erecta

SRA: sistema renina-angiotensina.
Tomada de *J Hipertens.* 2007;25:1105-87.

Por otro lado, está indicada la antiagregación con AAS en dosis bajas en los diabéticos con ECV establecida, así como en los mayores de 40 años con FRCV añadidos. Asimismo, también es un objetivo terapéutico el control de las cifras de cLDL, mediante el uso de una estatina en la mayoría de los casos, con indicaciones muy similares a las de la antiagregación. El control del resto de los factores de riesgo es también mandatorio.

Bibliografía

1. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes.* 2008;32 Suppl 1:S1-S201.
2. Kannel WB, Wilson PW, Zhang TJ. The epidemiology of impaired glucose tolerance and hypertension. *Am Heart J.* 1991;121:1268-73.

3. Nishimura R, LaPorte RE, Dorman JS, et al. Mortality trends in type 1 diabetes: the Allegheny County (Pennsylvania) Registry 1965-1999. *Diabetes Care*. 2001;24:823-7.
4. DeChaatel R, Weidmann P, Flammer J, et al. Sodium, renin, aldosterone, catecholamines and blood pressure in diabetes mellitus. *Kidney Int*. 1977;12:412-21.
5. DeFronzo RA, Cooke RC, Anders R, et al. The effects of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium and phosphate in man. *J Clin Invest*. 1976;55:845-55.
6. Rowe JW, Young JB, Minaker KL, et al. Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normal man. *Diabetes*. 1981;30:219-25.
7. Laakso M, Edelman SV, Breditel G, et al. Decreased effect of insulin to stimulate skeletal muscle blood flow in obese man. *J Clin Invest*. 1990;85:1844-52.
8. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. *Hypertension*. 2001; 37:1053-9.
9. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998;317:703.
10. Wingard DL, Barrett-Connor E. Heart disease and diabetes. En: *Diabetes in America*. Washington DC: US Govt. Printing Office; 1995. p. 429-48 (NIH publ. no. 95-1468).
11. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560-72.
12. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2009. *Diabetes Care*. 2009;32:S13-61.

13. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet*. 1999;353:611-6.
14. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2007;28:1462.
15. Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P. The treatment of hypertension in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:134-47.
16. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial: HOT Study Group. *Lancet*. 1998;351:1755-62.
17. Orchard TJ, Forrest KY, Kuller LH, et al. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. Lipid and blood pressure treatment goals for type 1 diabetes: 10-year incidence data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care*. 2001;24:1053-9.
18. Grundy SM, Cleeman Jr, Baird Merz N, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-39.
19. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344:1343.

20. Khosla N, Bakris GL. Pharmacologic treatment of hypertension. En: Comprehensive clinical nephrology. 3rd ed. London: Mosby Elsevier ed.; 2007.
21. Alkharouf J, Nalinkumari K, Corry, D, et al. Long-term effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor captopril on metabolic control in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Hypertens.* 1993;6:337.
22. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: Results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. *Lancet.* 2000;355:253.
23. MacMahon S, Chalmers J, Neal B, et al. Effect of a fixed combination of perindopril and indapamida on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370:829.
24. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet.* 2002; 359:1004.
25. The ONTARGET investigators. Telmisartan, ramipril or both for patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008;358:1547.
26. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. for the ACCOMPLISH trial investigator. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2008;359:2417.
27. Gaede P, Vedel P, Larsen N. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2003;348:383-93.

28. Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al. The prevention of progression of arterial asymptomatic peripheral arterial disease and antioxidants in patients with diabetes and randomised placebo controlled trial of aspirin disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial. *BMJ*. 2008;337:a1840.
29. Ogawa H, Nakayama M. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patient with type 2 diabetes. *JAMA*. 2008;300:2134-41.

CAPÍTULO IX

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

A. MICHÁN DOÑA^a Y J. ESCRIBANO SERRANO^b

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

^bCentro 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)

INTRODUCCIÓN

Pocos profesionales sanitarios pondrán en duda que tanto la dieta como el ejercicio físico son dos pilares básicos y fundamentales del tratamiento del paciente con DM2; tanto es así que hasta su denominación está cambiando, y la palabra “dieta”, siempre acompañada de un halo de castigo, se está sustituyendo por el término “tratamiento médico nutricional” (TMN), según las recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica de la ADA¹.

Pero, asimismo, pocos profesionales sanitarios estarán en desacuerdo con la idea de que la alimentación y el ejercicio son sistemáticamente minusvalorados, o incluso “olvidados”, en la mayoría de las actuaciones cotidianas en el tratamiento de estos enfermos. La suma de muchos factores está aquí implicada, desde la formación de los profesionales hasta la confianza del paciente, pero siempre pasando por un factor esencial: el tiempo que necesita el médico/enfermero para involucrar a ese paciente

concreto en un cambio radical de su propio estilo de vida. No podemos olvidar que estamos hablando de pacientes con DM2, casi irremediamente asociada a la obesidad, conseguidas ambas después de años de sedentarismo y alimentación “mala”, que pretendemos convertir en personas que practiquen ejercicio y una comida saludable de forma habitual.

En efecto, en varios estudios se ha demostrado una baja adhesión a estas recomendaciones terapéuticas (cerca del 40% en el caso del TMN y el 15% en el del ejercicio)^{2,3} en pacientes con DM2, a pesar de que, por ejemplo, “en la calle” es un hecho bien conocido que la dieta es uno de los principales factores para alcanzar un correcto control glucémico. Según una reciente encuesta de la Confederación Española de Organizaciones de Amas de Casa, Consumidores y Usuarios (CEACCU), el 74% de los participantes declara estar preocupado por llevar una dieta sana, pero tan sólo el 6,6% alcanza los objetivos de alimentación higiénica respecto a frutas, verduras, pescado y legumbres, y apenas una cuarta parte de los españoles toma a diario un desayuno completo⁴.

También es probable que la amplitud creciente de conocimientos en estos campos implique la necesidad de una especialización en ellos, lo que conllevaría una deficiente formación de los médicos y enfermeros. Esto, unido a la ya citada escasez del tiempo necesario para su ejecución, hace muy difícil su implementación en la práctica clínica diaria.

Dejemos constancia desde ahora de que, en muchas ocasiones, el abordaje correcto de estos pacientes requeriría, además del concurso de dietistas, educadores en diabetes, fisioterapeutas y/o entrenadores personales, la conveniencia de que las sociedades científicas de referencia, la ADA⁵ y la European Association for the Study of Diabetes (EASD)⁶, sean capaces de emitir recomendaciones de forma unánime (p. ej., en la actualidad, que la ADA 2008 recomienda < 3 g/día de sodio, mientras que la EASD

2004 indica < 6 g/día, o el consumo de pescado 2 veces por semana para ADA y diario para EASD).

En el presente trabajo pretendemos aportar una serie de ideas básicas, sin ánimo de exhaustividad, para el tratamiento no farmacológico del paciente con DM2, concretamente con respecto a la dieta y el ejercicio, de modo que, si hemos sido eficaces, deberían ser la invitación para profundizar en estos capítulos “menospreciados” del conocimiento del tratamiento de la DM2.

Queremos reseñar que las modificaciones de los estilos de vida incluyen más actuaciones que no vamos a abordar en este trabajo, aspectos como el tabaquismo, el control ponderal, la ingesta salina, el consumo de alcohol o de café, etc., contenidos que cada vez adquieren más importancia si consideramos que la DM2 es una enfermedad “vascular” en lugar de “metabólica”.

TRATAMIENTO MÉDICO NUTRICIONAL EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

El término “tratamiento médico nutricional” fue introducido en 1994 por la American Dietetic Association para articular mejor el proceso de uso de las modificaciones nutricionales específicas para el tratamiento de una enfermedad, lesión o condición.

El TMN debe realizarse de una forma similar al tratamiento farmacológico; las recomendaciones no son iguales para todo el mundo, ya que debemos diseñarlo de acuerdo con las necesidades de cada individuo. Tampoco debe ceñirse exclusivamente a la composición de los alimentos, sino más bien a las facilidades o dificultades que tiene el paciente con DM2 para elegir estos alimentos, cómo repercute esto en sus objetivos y cómo podemos modificar los hábitos que no sean beneficiosos. Por tanto, se precisa unos objetivos generales, que describimos a continuación.

Objetivos

Clásicamente, los objetivos del tratamiento nutricional en los pacientes con DM2 se describían con el esquema ABC (acrónimo en inglés de HbA_{1c}, *Blood pressure* y *LDL-Cholesterol*) centrándonos en el control glucémico (medido mediante glucohemoglobina HbA_{1c} y objetivo < 7%), de PA (objetivo < 130/80 mmHg) y lipídico (medido por colesterol unido a cLDL y objetivo < 100 mg/dl, óptimo < 70 mg/dl).

Sin embargo, desde hace varios años la ADA^{7,8} ha ido ampliando sus recomendaciones, de modo que el TMN no sólo debe conseguir y mantener: *a)* un excelente control metabólico con valores de glucemia lo más cercanos a la normalidad (dentro de la máxima seguridad evitando las hipoglucemias) para prevenir o reducir el riesgo de complicaciones microvasculares y macrovasculares; *b)* unos valores de PA cuya consecución ha demostrado la disminución de complicaciones específicas y *c)* un perfil lipídico (tanto en el cLDL como en el cHDL y de triglicéridos) adecuado para reducir las enfermedades vasculares.

También debe: *a)* proporcionar las calorías necesarias para conseguir y mantener un peso corporal y una circunferencia de cintura en parámetros aceptables; *b)* evaluar el control glucémico bajo el prisma de las medicaciones empleadas (hipoglucemiantes orales o insulina); *c)* ajustarse a las limitaciones que imponen las complicaciones de la diabetes (nefropatía, gastroparesia, etc.) o la presencia de comorbilidades; *d)* adaptarse a situaciones especiales: mujeres embarazadas o lactantes, ancianos, dificultad de visión, etc. y *h)* evaluar y adaptarse a las necesidades individuales (“la comida es una cosa muy seria y hay que comérselo todo porque ya está todo pagado”), las preferencias personales y culturales (aspectos importantísimos para unas generaciones de españoles que han sobrevivido a la hambruna de la posguerra civil o bien han sido educadas en la necesidad de comérselo todo

y devolver el plato vacío, o bien profesan distintas religiones y hacen el Ramadán), el deseo o no de cambio (“es más fácil cambiar de religión que de dieta”), manteniendo el “placer de comer” (“doctor, si me quita usted de fumar, de comer y no puedo de lo “demás”, ¿qué me queda?, ¿qué es vivir para mí?”), etc., con lo que queda clara de forma meridiana la necesidad de diseñar un esquema nutricional personalizado a cada paciente concreto con DM2 en el que se valoren de forma meditada los objetivos y las estrategias para su consecución.

Recomendaciones

Las recomendaciones sobre el TNM para la salud global de los pacientes con DM2 son las mismas que se aplican a las personas sanas: la definición de un objetivo de peso saludable, el consumo de cereales (especialmente integrales), diversas frutas y verduras a diario, la ingesta de una dieta baja en grasas saturadas y colesterol y moderada en grasas totales, favoreciendo las monoinsaturadas o insaturadas, y la elección de alimentos de bajo contenido sódico y una cantidad adecuada de fibra, especialmente la soluble.

Hay que considerar cinco aspectos clave en el TNM de la DM2:

1. Ingesta calórica.
2. Alcance/mantenimiento del peso correcto.
3. Estabilidad de la composición en hidratos de carbono de las comidas.
4. Contenido nutritivo de los alimentos.
5. Horario de comidas.

Ingesta calórica

A su vez depende de varios factores, fundamentalmente del peso del paciente en relación con su peso ideal, su historia ponderal,

su distribución de la grasa (circunferencia de cintura), su masa muscular, su herencia, su grado de control glucémico medido mediante glucohemoglobina, etc.

Por todo ello se hace necesario el cálculo del peso ideal (basándonos, p. ej., en el IMC óptimo entre 18,5 y 24,9) para poder ajustar las necesidades calóricas a la velocidad de pérdida de peso.

Alcance/mantenimiento del peso correcto

En primer lugar recordemos que los dos factores mayores determinantes del peso, restricción calórica y ejercicio físico, ejercen distinto efecto en función del sexo, y así, en obesos, en general, cualquiera de los dos de forma aislada condiciona una pérdida ponderal en varones, mientras que en mujeres es necesaria la coexistencia de los dos. La mejoría del control glucémico condicionada por la merma de peso se asocia a una corrección de las dos alteraciones fisiopatológicas mayores de la DM2: RI y secreción deficiente de ésta⁹.

En la mayoría de las ocasiones, la importancia de la obesidad es tal que tenemos que convencer a nuestros pacientes de que su principal problema no es “el azúcar, la presión o el colesterol”, sino que “la fuente de sus males es el exceso de peso”, de modo que pérdidas limitadas conllevan grandes beneficios de control metabólico y cardiovascular (en algunos estudios, con un tercio de pérdida se consiguen hasta dos tercios de beneficios)¹⁰⁻¹³. Inversamente, en diabéticos tipo 2 “delgados”, la introducción de dietas de intercambio (véase más adelante) no ofreció ventajas respecto al peso, los valores de las glucemias basales o de colesterol, los episodios de hipoglucemias, etc., durante un seguimiento de 2 años con respecto a su dieta “habitual previa”¹⁴.

En efecto, en un estudio prospectivo con cerca de 5.000 pacientes y de 12 años de duración, la pérdida intencionada de peso (superior a 30 libras, más de 13 kg) conllevó una reducción del

25% de la mortalidad total, con una disminución del 28% en la mortalidad cardiovascular y secundaria a la DM2¹⁵.

Quedan fuera del alcance de esta revisión narrativa las estrategias para perder peso, de mayor dificultad en pacientes con DM2¹⁶ mediante restricción calórica, menús prefabricados, sistema de intercambio, plan de platos pequeños servidos en la mesa (“coma la mitad”), recuento de calorías^{17,18}, etc., con un programa de ejercicio que ampliaremos más adelante, sin incidir en la medicación específica o la cirugía bariátrica.

Pero sí queremos resaltar la influencia que tienen en el peso varios fármacos usados en la DM2. Es bien conocida la ganancia ponderal que provocan tanto la insulinización, que puede alcanzar hasta 8,7 kg en 6 meses¹⁹ (aunque uno de los nuevos análogos de insulina, insulina detemir, ha demostrado una menor ganancia ponderal con similar control metabólico [valor de HbA_{1c}]²⁰ sin que haya una clara explicación²¹), como algunos fármacos orales (sulfonilureas y glitazonas, estas últimas asociadas a la retención hídrica que condicionan), como el efecto beneficioso/neutro de metformina^{22,23}, pero aún están menos difundidos los prometedoros efectos de los medicamentos implicados en el sistema incretínico²⁴.

Estabilidad de la composición en hidratos de carbono de las comidas

La importancia del tipo y la cantidad de hidratos de carbono es tema más controvertido. Mientras la EASD recomienda controlar en gramos la cantidad y valorar los conceptos, el índice glucémico/carga glucémica, como imagen de la calidad⁶, la ADA, en sus más recientes recomendaciones, considera que el control de la cantidad de hidratos de carbono es una estrategia clave para alcanzar el control glucémico (evidencia A), mientras que la valoración del índice/carga queda como un beneficio modesto⁵.

Contenido nutritivo de los alimentos

Si consideramos al paciente con DM2 como un “enfermo vascular”, las recomendaciones no sólo deben centrarse en el contenido glucémico de los alimentos, sino también en su composición grasa y proteínica (especialmente en pacientes con nefropatía), contenido en sal (no olvidemos que, por definición, el hipertenso diabético, el hipertenso anciano o el hipertenso de raza negra americano son considerados los prototipos de hipertensos sensibles a la sal), cantidad de fibra que incluyen, así como otras consideraciones: alcohol, café, etc.

Hasta el 70% de la ingesta diaria de calorías debe provenir de hidratos de carbono y grasas monoinsaturadas, considerando la situación del perfil lipídico y la necesidad de pérdida de peso. Hay que tomar pescado dos o más veces a la semana, y disminuir las grasas saturadas y la ingesta de colesterol y de grasas trans. En pacientes con función renal normal, no hay pruebas para aconsejar una disminución de la ingesta de proteínas menor que en la de población general (15-20%).

Regularidad del horario de comidas

Es básica, en especial cuando se emplean secretagogos o insulina. Queremos anotar que, en pacientes con horario errático, deben considerarse la pauta bolo-basal o los secretagogos de acción rápida.

TRATAMIENTO MÉDICO NUTRICIONAL EN NUESTRO PAÍS

En la Guía de Práctica Clínica sobre DM2 2008 presentada por el Sistema Nacional de Salud²⁵ se hacen unas recomendaciones generales, muy en consonancia con las preconizadas por la ADA, que se resumen en una afirmación con un grado de evi-

dencia A: “Se deben implantar programas estructurados que combinen ejercicio físico con asesoramiento dietético: con reducción de la ingesta de grasa (< 30% de energía diaria), contenidos de hidratos de carbono del 55-60% de la energía diaria y consumo de fibra de 20-30 g. En pacientes con sobrepeso u obesidad, la dieta debe ser hipocalórica”. A ello podemos añadir distintas recomendaciones²⁵, sin una gran diferencia con las poblaciones generales y muy cercanas a nuestra dieta mediterránea, y que pueden resultar beneficiosas para el paciente con DM2:

- Un patrón que incluya hidratos de carbono a partir de frutas, verduras, cereales, legumbres y leche baja en grasa favorece la buena salud.
- Las dietas con un alto contenido en fibra y una proporción de HC del 55-60% son más eficaces en el control glucémico que las dietas con una moderada proporción de HC y bajo contenido en fibra.
- Las dietas basadas en alimentos con bajos índices glucémicos muestran una tendencia favorable en el control glucémico.
- El contenido en grasas debe basarse en ácidos grasos insaturados que mejoran el perfil lipídico con diabetes y se relacionan con una disminución de la mortalidad coronaria.
- En pacientes con sobrepeso u obesidad, una modesta disminución del peso se ha asociado a una mejora de la RI.
- Se recomienda una reducción de la ingesta de sal diaria a menos de 6 g, o incluso menor si se asocia HTA.

- El consumo moderado de alcohol se asocia a una disminución del riesgo de morbilidad cardiovascular, sin influencia directa en el control glucémico.
- Se recomienda distribuir la ingesta de HC a lo largo del día con el objetivo de facilitar el control glucémico, ajustándola al tratamiento farmacológico.

Pruebas científicas

En primer lugar, en dos estudios clásicos: el Finish Diabetes Prevention Study²⁶ y el Diabetes Prevention Program²⁷, se demostró el efecto de la modificación de los estilos de vida en sujetos de alto riesgo para presentar DM2 al reducir el riesgo de desarrollarla. En ambos casos se realizaban en el grupo de intervención unas modificaciones del estilo de vida que consistían en una dieta baja en calorías con ingesta grasa inferior al 30% y en la práctica de actividad física regular, con el objetivo de conseguir una pérdida moderada de peso. Por tanto, las modificaciones dietéticas con una reducción global del aporte calórico diario y una disminución del aporte de grasas son eficaces para disminuir el riesgo de presentar DM2 (nivel de evidencia A)⁵.

Tras una revisión sistemática, Pastors et al.^{28,29} concluyen que “los resultados de los estudios aleatorizados y controlados han documentado que el TMN produce disminuciones en la HbA_{1c} del 1% en pacientes recién diagnosticados de DM1, del 2% en pacientes recién diagnosticados de DM2 y reducciones del 1% en el pacientes con DM2 con una duración promedio de 4 años”.

Más recientemente, en diversos estudios³⁰⁻³² realizados en la población española e italiana se han puesto de manifiesto los beneficios de la “dieta mediterránea”, tanto para disminuir el riesgo de presentar diabetes en personas de alto riesgo de de-

sarrollarla como para reducir la necesidad de tratamiento en pacientes ya diagnosticados.

Estrategias

Todas estas recomendaciones nutricionales deben ser adaptadas a las características, los conocimientos y la comprensión de nuestro paciente. Diversos autores³³⁻³⁶ han destacado el importante papel de los conocimientos del paciente sobre el control de su diabetes, su grado de alfabetización y comprensión de aritmética (*literacy* y *numeracy*, definidos como la habilidad para utilizar materiales impresos o escritos, y números y otros conceptos matemáticos), que deben ser tenidos en cuenta a la hora de preparar la estrategia con nuestro paciente concreto. Hay diferentes métodos para ello²⁵:

- Método de la pirámide o del semáforo: sencilla representación gráfica de los alimentos que deben ser consumidos con mayor o menor frecuencia (pirámide) o que son más o menos aconsejados (semáforo).
- Método con menús estandarizados: diseño de comidas que se adapten a los gustos del paciente, utilizando medidas de alimentos y preparaciones de éstos, durante un tiempo. Es fácil y sencillo pero no mejora su educación ni su efecto se prolonga en el tiempo.
- Método de recuento de HC: en términos de control metabólico, el recuento de los hidratos de carbono se considera básico en los aspectos educativos relacionados con la dieta. Una ración equivale a 10 g de HC. El sistema de enseñanza de este método a los pacientes consta de tres niveles. En el primer nivel o básico se introduce el concepto de HC. En el segundo se instruye al paciente para conocer las causas de la hiperglucemia

en respuesta a las variables de ejercicio, ingesta de HC o tratamiento farmacológico y para realizar modificaciones en la dieta. El tercer nivel se centra en las personas con bombas o multidosis de insulina. Se instruye en el ajuste de la dosis de insulina de acuerdo con el valor de glucemia y la cantidad de raciones que se van a ingerir.

- Método de intercambio: este sistema se basa en la diferenciación de tres grupos de alimentos principales: el grupo de los HC (féculas, fruta, leche y verduras), el grupo de la carne y pescados (proteínas) y el grupo de las grasas. Se aportan tablas de alimentos en las que se recoge la proporción por 100 g de los diferentes principios activos. Los alimentos con valores de nutrientes semejantes se enumeran juntos y pueden intercambiarse por cualquier otro de la misma lista. Se enumeran los tamaños habituales de cada alimento, con su peso en gramos. Las listas de intercambio se utilizan para lograr un aporte uniforme de nutrientes y ofrecer variedad al planificar las comidas.

EJERCICIO EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

El sedentarismo tiene un efecto deletéreo en la salud de las personas. En la población general está considerado un factor de riesgo vascular mayor y en los sujetos con alto riesgo de presentar DM2 como un condicionante principal para su aparición. Por último, en la población con DM2, la falta de actividad física es, además, un factor que presagia una mala evolución.

El mayor efecto beneficioso del ejercicio en la DM2 se realiza a través de la mejoría de la sensibilidad al uso de la insulina por los tejidos periféricos. Debemos separar los efectos del ejercicio sobre la DM2 a corto y a largo plazo.

A corto plazo, las consecuencias del ejercicio dependen del tipo de tratamiento que reciba el paciente con DM2. En general, los que reciben tratamiento oral con secretagogos tienden a disminuir su concentración de glucosa sanguínea, pero este efecto puede depender del horario de su última comida; puede que no se observen cambios durante el ayuno y que se aprecie un descenso en el período posprandial³⁷.

En pacientes en tratamiento insulínico bien controlados se produce un descenso de la glucemia, más acusado que en sujetos sanos (efecto más acentuado si la administración ha sido reciente o ha sido en la extremidad que se ejercita), o bien un ascenso paradójico si hay un mal control metabólico (glucemia superior a 250 mg/dl), hecho mediado en parte por la incapacidad de bloqueo de la producción hepática de glucosa condicionada por las hormonas contrarreguladoras liberadas durante el ejercicio: cortisol, catecolaminas, hormona del crecimiento, etc.³⁸.

Los efectos a largo plazo del ejercicio en la DM2 están condicionados por la limitación funcional de estos pacientes (con obesidad, edad avanzada, visión disminuida, hiposensibilidad, alteraciones del pie, eventual neuropatía autonómica, disfunción ventricular izquierda subyacente, vasodilatación alterada por efecto de la adiponectina, etc.)^{39,40}.

Pruebas científicas

En los resultados del metaanálisis de Boule et al. se concluye que la práctica de ejercicio de forma planificada (una media de 3,4 sesiones por semana con una media de 49 min por sesión) y de al menos 8 semanas de duración ha demostrado disminuir la HbA_{1c} un promedio del 0,7% (el 8,31 frente al 7,65%) en diferentes grupos étnicos que reciben medicamentos distintos (ninguno, hipoglucemiantes orales o insulina), con variadas intervenciones dietéticas y sin que se alcancen cambios en el IMC⁴¹.

En otro metaanálisis se concluye que todas las formas de ejercicio (aeróbico, de resistencia o combinado) producen un beneficio idéntico en la reducción de la HbA_{1c}⁴². En una revisión sistemática se muestra que los programas de ejercicio físico producen una disminución de la HbA_{1c}, una reducción de los triglicéridos y una mejora de la sensibilidad a la insulina, todo ello a pesar de no observarse reducciones del peso, el colesterol o la PA⁴³.

Añadiéndose al efecto sobre el control glucémico, en varios estudios se ha demostrado una disminución importante de los eventos cardiovasculares, tanto como en la población general⁴⁴⁻⁴⁷.

El ejercicio en las guías de práctica clínica

En la Declaración de Consenso sobre Actividad Física y Diabetes 2006 de la ADA⁴⁸ se recomienda, con un grado de evidencia A, que: “para mejorar el control glucémico, ayudar al mantenimiento del peso y reducir el riesgo de ECV deben realizarse por lo menos 150 min/semana de actividad física aeróbica de moderada intensidad (el 70% de frecuencia cardíaca máxima) y/o por lo menos 90 min/semana de ejercicio aeróbico vigoroso (el 70% del ritmo cardíaco máximo). La actividad física debe ser distribuida en al menos 3 días de la semana y con no más de 2 días consecutivos sin actividad física”.

En la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2 2008 del Sistema Nacional de Salud²⁵ se recomienda, con un grado de evidencia A, “en pacientes con DM2:” la realización de ejercicio físico regular y continuado, de intensidad aeróbica o anaeróbica, o preferiblemente una combinación de ambas. La frecuencia recomendada es de 3 sesiones semanales en días alternos, progresivas en duración e intensidad, y preferiblemente supervisadas”.

En los Estándares de Cuidados para la Diabetes 2009 de la ADA¹, asimismo se recomienda, también con un grado de evidencia A: “las personas con diabetes deben ser aconsejadas a realizar al menos 150 min/semana de actividad física aeróbica con intensidad moderada (el 50-70% de la frecuencia cardíaca máxima). En ausencia de contraindicaciones, las personas con DM2 deben ser aconsejadas a combinar entrenamiento de resistencia (anaeróbico) 3 veces por semana”.

Pero también la realización de ejercicio puede tener efectos secundarios. Por ejemplo, la posible hipoglucemia ya citada, generalmente en pacientes tratados con insulina o secretagogos y que no tienen una adecuada ingesta de HC; como medida preventiva hay que programar la toma de HC previa al ejercicio si las glucemias son < 100 mg/dl o llevarlos encima al realizarlo.

Y además puede tener sus contraindicaciones⁴⁹: en caso de retinopatía avanzada no se aconsejan los ejercicios intensos ni de resistencia. En caso de neuropatía periférica hay una disminución de la sensación de dolor y pueden pasar inadvertidas lesiones, roces o infecciones de la piel (importantísimas si hay un pie diabético). En caso de neuropatía autonómica pueden producirse hipotensiones, mala respuesta cardíaca al ejercicio e incluso ausencia de respuesta a la isquemia cardíaca. Incluso se ha descrito el incremento de forma transitoria de la excreción urinaria de albúmina. Asimismo, se recomienda tener las siguientes precauciones⁴⁹, entre otras:

- Programar el tipo de ejercicio con intensidad creciente y con horario, duración e intensidad constantes.
- Mantener una adecuada hidratación antes, durante y después de éste.
- Medir la glucemia basal en caso de ejercicios intensos y, ante cifras superiores a 250 mg, demorar su práctica.
- Revisar y tratar los pies tras el ejercicio.

- Valorar la reducción de la dosis de insulina, el lugar de administración y/o el aporte extra de HC, antes y cada media hora de ejercicio; la causa más frecuente de hipoglucemia es el aporte insuficientes de éstos.

Bibliografía

1. Executive summary: standards of medical care in diabetes 2009. *Diabetes Care*. 2009;32:S6-12.
2. Koivisto, VA. Diabetes in the elderly: what role for exercise? *Geriatrics*. 1981;36:74.
3. Henriksson J. Effects of physical training on the metabolism of skeletal muscle. *Diabetes Care*. 1992;15:1701.
4. CEACCU. Estudio para la valoración de los hábitos saludables en España 2009 [accedido Sep 2009]. Disponible en: www.ceaccu.org.
5. American Diabetes Association Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31:S61-78.
6. Mann JI, De Leeuw I, Hermansen K, et al. Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association. Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2004;14:373-94.
7. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, et al. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care*. 2002;25:148-98.
8. American Diabetes Association. Nutrition principles and recommendations in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care*. 2004;27:S36-46.

9. Henry RR, Schaeffer L, Olefsky JM. Glycemic effects of intensive caloric restriction and isocaloric refeeding in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;61:917.
10. Wing RR, Jeffrey RW. Effect of modest weight loss on changes in cardiovascular risk factors: are there differences between men and women or between weight loss and maintenance? *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1995;19:67.
11. Pasanisi F, Contaldo F, De Simone G, et al. Benefits of sustained moderate weight loss in obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2001;11:401.
12. Wei M, Gibbons LW, Mitchell TL, et al. The association between cardiorespiratory fitness and impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus in men. *Ann Intern Med.* 1999;130:89.
13. Williamson DF, Thompson TJ, Thun M, et al. Intentional weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes. *Diabetes Care.* 2000;23:1499.
14. Abaira C, De Bartolo M, Myscowski JW. Comparison of unmeasured versus exchange diabetic diets in lean adults. Body weight and feeding patterns in a 2-year prospective pilot study. *Am J Clin Nutr.* 1980;33:1064.
15. Williamson DF, Thompson TJ, Thun M, et al. Intentional weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes. *Diabetes Care.* 2000;23:1499.
16. Wei M, Gibbons LW, Mitchell TL, et al. The association between cardiorespiratory fitness and impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus in men. *Ann Intern Med.* 1999;130:89.

17. The Diabetes Prevention Program (DPP): description of lifestyle intervention. *Diabetes Care*. 2002;25:2165.
18. Ryan DH, Espeland MA, Foster GD, et al. Look AHEAD (Action for Health in Diabetes): design and methods for a clinical trial of weight loss for the prevention of cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Control Clin Trials*. 2003;24:610.
19. Henry RR, Gumbiner B, Ditzler T, et al. Intensive conventional insulin therapy for type II diabetes: metabolic effects during a 6-mo outpatient trial. *Diabetes Care*. 1993;16:21.
20. Fajardo Montañana C, Hernández Herrero C, Rivas Fernández M. Less weight gain and hypoglycaemia with once-daily insulin detemir than NPH insulin in intensification of insulin therapy in overweight Type 2 diabetes patients: the PREDICTIVE BMI clinical trial. *Diabet Med*. 2008;25:916-23.
21. McAdam-Marx C, Bouchard J, Aagren M, et al. Analysis of glycaemic control and weight change in patients initiated with human or analog insulin in US ambulatory care setting. *Diab Obes Metab*. 2009. En prensa.
22. Belcher G, Lambert C, Edwards G, et al. Safety and tolerability of pioglitazone, metformin, and gliclazide in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005;70:53.
23. Sáenz A, Fernández-Esteban I, Mataix A, et al. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005.
24. Poon T, Nelson P, Shen L, et al. Exenatide improves glycemic control and reduces body weight in subjects with type 2 diabetes: a dose-ranging study. *Diabetes Technol Ther*. 2005;7:467.
25. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. *Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2*.

- Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA N° 2006/08. Disponible en: http://aunets.isciii.es/ficherosproductos/246/e_06_06_Diabetes%20tipo%202_Guia_Rapida.pdf.
26. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al, Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344:1343-50.
 27. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346:393-403.
 28. Pastors JG, Warshaw H, Daly A, et al. The evidence for the effectiveness of medical nutrition therapy in diabetes management. *Diabetes Care*. 2002;25:608-13.
 29. Pastors JG, Franz MJ, Warshaw H, et al. How effective is medical nutrition therapy in diabetes care? *J Am Diet Assoc*. 2003;103:827.
 30. Martínez-González MÁ, De la Fuente-Arrillaga C, Núñez-Córdoba JM, et al. Adherence mediterranean diet and risk developing diabetes: prospective cohort study. *BMJ*. 2008;336:1348-51.
 31. Esposito K, Maiorino MI, Ciotola M, et al. Effects of a mediterranean-style diet on the need for antihyperglycemic drug therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;151:306-14.
 32. Esposito K, Maiorino MI, Di Palo C, et al. Campanian Postprandial Hyperglycemia Study Group. Adherence to a mediterranean diet and glycaemic control in type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2009;26:900-7.

33. Cavanaugh K, Huizinga MM, Wallston KA, et al. Association of numeracy and diabetes control. *Ann Intern Med.* 2008;148:737-46.
34. Schillinger D, Grumbach K, Piette J, et al. Association of health literacy with diabetes outcomes. *JAMA.* 2002;288:475-82.
35. Jeppesen KM, Coyle JD, Miser WF. Screening questions to predict limited health literacy: a cross-sectional study of patients with diabetes mellitus. *Ann Fam Med.* 2009;7:24-31.
36. Cavanaugh K, Wallston KA, Gebretsadik T, et al. Addressing literacy and numeracy to improve diabetes care: two randomized controlled trials. *Diabetes Care.* 2009. En prensa.
37. Poirier P, Tremblay A, Catellier C, et al. Impact of time interval from the last meal on glucose response to exercise in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2860.
38. Berger M, Berchtold P, Cuppers HJ, et al. Metabolic and hormonal effects of muscular exercise in juvenile type diabetics. *Diabetologia.* 1977;13:355.
39. Fang ZY, Sharman J, Prins JB, et al. Determinants of exercise capacity in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28:1643.
40. LeBrasseur NK, Ruderman NB. Why might thiazolidinediones increase exercise capacity in patients with type 2 diabetes? *Diabetes Care.* 2005;28:2975.
41. Boule NG, Haddad E, Kenny GP, et al. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA.* 2001;286:1218.

42. Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2006;29:2518.
43. Thomas DE, Elliott EJ, Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3: CD002968.
44. Wei M, Gibbons LW, Kampert JB, et al. Low cardiorespiratory fitness and physical inactivity as predictors of mortality in men with type 2 diabetes. *Ann Intern Med*. 2000;132:605.
45. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon C, et al. Physical activity and risk for cardiovascular events in diabetic women. *Ann Intern Med*. 2001;134:96.
46. Tanasescu M, Leitzmann MF, Rimm EB, et al. Physical activity in relation to cardiovascular disease and total mortality among men with type 2 diabetes. *Circulation*. 2003;107:2435.
47. Gregg EW, Gerzoff RB, Caspersen CJ, et al. Relationship of walking to mortality among US adults with diabetes. *Arch Intern Med*. 2003;163:1440.
48. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, et al. Physical activity/exercise and type 2 diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2006;29:1433-8.
49. Amaya Baro ML, Huerga Domínguez JC, Hernández López T. Hábitos nutricionales y de ejercicio físico en la prevención de la Diabetes Mellitus. En: Soria B, ed. *Abordaje integral de la diabetes 2006*. Madrid: Pfizer; 2006. p. 15-29.

CAPÍTULO X

Los antidiabéticos orales en la diabetes mellitus tipo 2

J. C. BUREO DACAL
Servicio de Medicina Interna.
Hospital Infanta Cristina. Badajoz

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se caracteriza por dos defectos metabólicos cardinales, la resistencia de los órganos diana a la acción de la insulina (resistencia insulínica), que tiene lugar, sobre todo, en el músculo y en el hígado, y una secreción insuficiente de insulina por las células β pancreáticas (disfunción de las células β)¹.

Además del músculo, el hígado y la célula β (los que DeFronzo denominó el triunvirato), también ejercen papeles importantes en el desarrollo de la intolerancia a la glucosa en los diabéticos tipo 2 el adipocito (lipólisis acelerada), el tracto gastrointestinal (deficiencia/resistencia de incretinas), las células β pancreáticas (hiperglucagonemia), el riñón (reabsorción de glucosa aumentada) y el cerebro (resistencia insulínica). Colectivamente, estas ocho dianas componen el "octeto siniestro"², y los tratamientos actuales, y en desarrollo, están dirigidos hacia estas dianas fisiopatológicas.

Desde la publicación de grandes estudios, como el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)³, se sabe que gran parte de la morbilidad asociada a las complicaciones crónicas de la DM2 pueden ser reducidas en gran medida con intervencio-

nes terapéuticas que consigan mantener los valores de glucemia cercanos al intervalo de normalidad.

Se ha demostrado que la pérdida de peso y el ejercicio reducen en un 0,7% la HbA_{1c} y constituyen la base del tratamiento de la DM2⁴. Sin embargo, en la mayoría de los casos, dada la naturaleza progresiva de la enfermedad, el tratamiento inicial con modificación de estilos de vida no es suficiente, por lo que hay que iniciar tratamiento con antidiabéticos orales (ADO).

La disfunción de las células β pancreáticas ocurre más precozmente y es mucho más grave de lo que previamente se pensaba, calculándose que, en el momento del diagnóstico, se ha perdido un 80% de las células β pancreáticas. Por eso, asociaciones como la American Diabetes Association (ADA) y la European Association for the Study of Diabetes (EASD) recomiendan la rápida iniciación de fármacos cuando los objetivos glucémicos no sean conseguidos o mantenidos⁵.

Las intervenciones farmacológicas dirigidas a corregir la hiperglucemia y la deficiencia insulínica, en los pacientes con DM2, se centran en enlentecer la absorción intestinal de hidratos de carbono, aumentar la sensibilidad insulínica e incrementar la capacidad secretora de las células β pancreáticas, directamente o mediante la estimulación del efecto incretina⁶.

La fisiopatología de la DM2 tiene importantes implicaciones sobre el tratamiento:

1. Se requieren múltiples fármacos, usados en combinación, para corregir los múltiples defectos fisiopatológicos.
2. Debe basarse en las anormalidades patogénicas conocidas, no sólo en la simple disminución de la HbA_{1c}.
3. Debe iniciarse precozmente en la historia natural de la diabetes para prevenir el fallo progresivo de las células β pancreáticas.

Actualmente disponemos de seis tipos de fármacos hipoglucemiantes orales (ADO), dirigidos a corregir una o más de las alteraciones metabólicas subyacentes en la DM2: metformina (biguanidas), sulfonilureas, secretagogos de acción rápida (glinidas), tiazolidindionas, inhibidores de las alfa-glucosidasas y los potenciadores de incretinas (inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, o gliptinas) (**Tabla I**).

En el grupo de potenciadores de incretinas se incluyen los análogos GLPI que son de administración por vía subcutánea. Para establecer sus analogías y diferencias con los IDPP-4 que se administran por vía oral se incluyen en este capítulo.

METFORMINA

Metformina es efectiva únicamente en presencia de insulina, aumentando la sensibilidad a ésta en el hígado, donde reduce la producción basal de glucosa al disminuir la glucogenólisis (degradación del glucógeno a glucosa) y la gluconeogénesis (síntesis de glucosa, por su efecto antilipolítico, que disminuye la concentración sérica de ácidos grasos libres), y en los tejidos periféricos, sobre todo en el músculo, donde aumenta la captación y la utilización tisular de la glucosa.

Aunque no se conoce bien su mecanismo de acción, parece actuar a través de la activación de la proteincinasa AMP-activada (AMK).

Está indicada sobre todo en pacientes con sobrepeso, sin embargo, el documento de consenso de la ADA y EASD considera metformina como el fármaco de primera elección, haciendo énfasis en que el inicio del tratamiento con metformina debería coincidir en el tiempo con las modificaciones en el estilo de vida⁵.

Su eficacia es similar a la de las sulfonilureas, consiguiendo reducciones de la glucemia basal de un 20% (entre 60 y 70 mg/dl) y de

Tabla 1. Antidiabéticos orales autorizados en España⁷

Principio activo	Nombre comercial	Presentación (mg)	Dosis inicial (mg)	Dosis máxima (mg)	DDD	Euros/DD
BIGUANIDAS						
Metformina	Dianben Metformina EFG	850	500 (1.700)	2.000(3.000)	2.000	0,13 0,11
SULFONILUREAS						
Clorpropamida	Diabinese Daonil Euglucon	250 5	250 (2,5)-5	500 15-(20)	375 10	0,11 0,09 0,09
Glibenclámda	Glucolon Norglicem					0,06 0,05
Gliclazida	Diamicron	80	40-80	320	160	0,16
Gliclazida de liberación modificada	Uni Diamicron	30	30	120	60	0,39
Glimepirida	Amaryl Glimepirida EFG Roname	1, 2, 3, 4 y 6	1	4-6	2	0,15 0,13 0,15
Glipizida	Minodiab	5	2,5-5	20-(40)	10	0,11
Gliquidona	Glurenor	30	15	180	60	0,15
Glisentida	Staticum	5	2,5-5	20	10	0,09
SECRETAGOGOS DE ACCIÓN RÁPIDA (GLINIDAS)						
Nateglinida	Starlix	60, 120 y 180	180	540	360	0,87
Repaglinida	Novonom Prandin	0,5, 1 y 2	1,5	16	4	0,44

Tabla 1. (cont).

Principio activo	Nombre comercial	Presentación (mg)	Dosis inicial (mg)	Dosis máxima (mg)	DDD	Euros/BD
Tiazolidindionas (glitazonas)						
Pioglitazona	Actos	15 y 30	1 5-30	45	30	1,99
Rosiglitazona	Avandia	4 y 8	4	8	6	1,49
Rosiglitazona + metformina	Avandamet	500 y 2 1000 y 2 1000 y 4	2000 y 4	2000 y 8	-	-
Rosiglitazona + glimepirida	Avaglim	4 y 4 4 y 8	4 y 4	4 y 8	-	-
Pioglitazona + metformina	Competact	15 y 850	15/850	-	30	1,9
Inhibidores de las alfa glucosidasas						
Acarbosa	Glucobay Glumida	50 y 100	50 (150)	600	300	0,66
Miglitol	Diastabol Plumarol	50 y 100	150	300	300	0,64
Potenciadores de incretinas						
Sitagliptina	Januvia, Tesavel y Xelevia	100	100	100	100	2
Vidagliptina	Galvus	50	50	50	50	-
Sitagliptina + metformina	Janumet	50 y 1000	25/500	-	100	-
Vidagliptina + metformina	Eucreas	50 y 1000	25/500	-	50	-

la HbA_{1c} entre el 1,5 y el 2%, pero, al contrario que aquéllas, sin producir ganancia de peso, hipoglucemias ni hiperinsulinemia. Además, se ha observado una reducción de la presión arterial, los triglicéridos y el colesterol total y el colesterol-LDL.

Es el único ADO que ha demostrado una reducción significativa de las complicaciones macrovasculares en el grupo de pacientes con sobrepeso en el estudio UKPDS⁸ y en una revisión sistemática de fármacos antidiabéticos, insulina, dieta o placebo demostró un descenso de la mortalidad total y de la tasa de infarto de miocardio⁹.

Metformina puede utilizarse en monoterapia o en combinación con otros hipoglucemiantes (sulfonilureas, glitazonas, inhibidores de la DPP-4 e insulina).

Los efectos adversos más frecuentes son los gastrointestinales, sobre todo la diarrea, que acontece en un 30% de los pacientes, minimizándose si se escala la dosis y se administra con los alimentos.

El efecto adverso más grave es la acidosis láctica, que puede ser mortal en el 50% de los casos, pero que afortunadamente es muy rara, aparece en individuos con insuficiencia renal o respiratoria, en los que metformina, de por sí, está contraindicada. Por ese motivo, metformina debe ser suspendida antes de cualquier procedimiento quirúrgico o que precise administración de contraste intravenoso yodado o en situaciones de hipoxia tisular.

También se ha observado una disminución en la absorción intestinal de vitamina B₁₂, pero sin llegar a provocar anemia megaloblástica.

Metformina, al igual que las sulfonilureas, no ejerce un efecto protector sobre la función de las células β pancreáticas, y al cabo de un tiempo, los pacientes tratados con metformina experimentan un deterioro progresivo del control glucémico, precisando la adición de otras terapias hipoglucemiantes¹⁰.

La dosis inicial de metformina es de 500 mg/día, y en caso de tolerarse, se aumenta progresivamente durante 1-2 meses, hasta la máxima dosis efectiva (2.000-2.500 mg/día).

SECRETAGOGOS

Dos clases de ADO actúan estimulando la liberación de insulina desde las células β pancreáticas, las sulfonilureas y las meglitinidas; son útiles únicamente en pacientes en los que persiste alguna función de las células β pancreáticas.

Sulfonilureas

Son los ADO con mayor experiencia de uso.

Su mecanismo de acción se basa en su interacción con los canales de potasio de la membrana de las células β pancreáticas¹¹, actuando sobre el receptor SUR1 y dando lugar al cierre de los canales de potasio dependientes de ATP, lo que pone en marcha la liberación de insulina. El inconveniente de este mecanismo es que actúa, incluso con valores bajos de glucemia, lo que posibilita el desarrollo de hipoglucemia, el efecto secundario más importante de este tipo de fármacos (sobre todo con el uso de sulfonilureas de vida media larga, como clorpropamida y glibenclamida).

También han demostrado, sobre todo glimepirida (una sulfonilurea de segunda generación), un aumento de la utilización periférica de la glucosa, actuando sobre el transportador de glucosa GLUT4 en la membrana celular de los tejidos diana, es decir, que tienen, también, un efecto sensibilizante de la insulina¹², disminuyendo la resistencia periférica a la insulina, aunque la importancia clínica de este efecto parece ser mínima.

Las sulfonilureas son efectivas, tanto en monoterapia como en combinación con otros antidiabéticos orales. Reducen la gluce-

mia basal en un 20% (entre 50 y 60 mg/dl) y la HbA_{1c} entre el 1,5 y el 2%. Las sulfonilureas son equipotentes entre sí y frente a repaglinida y glitazonas¹³.

En el estudio UKPDS, las sulfonilureas demostraron una reducción de las complicaciones microvasculares semejante a la obtenida con insulina. En este mismo estudio se observó una pérdida de la eficacia (elevación del HbA_{1c}) con el transcurso del tiempo, concluyéndose que las sulfonilureas (al igual que metformina) no protegían las células β pancreáticas de su deterioro progresivo. Algunas de las sulfonilureas (tolbutamida y glibenclamida) han demostrado que potencian la apoptosis de células β pancreáticas; esto no ocurre con glimepirida (sulfonilurea de segunda generación). Recientemente, el estudio ADVANCE ha demostrado que la intensificación del tratamiento con sulfonilureas (glicazida) fue eficaz en reducir la HbA_{1c} y la tasa global de eventos macrovasculares y microvasculares en un 10%¹⁴.

Las sulfonilureas más utilizadas en España son glibenclamida, glicazida y glimepirida. Glibenclamida es la más potente y, por tanto, la que presenta un mayor riesgo de hipoglucemias e hiperinsulinemia. Glimepirida y glicazida de liberación prolongada permiten el uso de una sola toma al día y no están contraindicadas en la insuficiencia renal leve-moderada.

El algoritmo para el tratamiento de la DM2, propuesto por la ADA y la EASD¹⁵, coloca los secretagogos de insulina en un segundo escalón, cuando la administración de metformina no consigue mantener un control metabólico adecuado.

Los efectos secundarios más frecuentes son la hipoglucemia (ya descrita anteriormente) y la ganancia de peso, en probable relación con el aumento de la secreción de insulina y su efecto lipogénico.

Algunos estudios iniciales (como el realizado con la sulfonilurea de primera generación, tolbutamida, por el University Group Diabetes Study¹⁶) sugirieron que las sulfonilureas podrían estar asociadas con un peor pronóstico tras un infarto agudo de miocardio (IAM). Sin embargo, el UKPDS no mostró un aumento en la mortalidad de pacientes, en tratamiento con sulfonilureas, en el momento del IAM¹⁷. A pesar de la existencia de receptores de sulfonilureas en los miocardiocitos y en el músculo liso vascular (SUR2A y SUR2B) y el posible papel fisiológico protector de los canales de potasio dependientes de ATP en respuesta a situaciones de isquemia, no se han encontrado evidencias clínicas que indiquen un efecto perjudicial de las sulfonilureas sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular; además, las nuevas sulfonilureas (glicazida y glimepirida) son selectivas para los receptores pancreáticos de las sulfonilureas (SURI) y no actúan sobre los receptores de las células cardíacas o vasculares¹⁸.

Metiglinidas

Las metiglinidas (repaglinida y nateglinida) son secretagogos de acción rápida, con una eficacia similar a las sulfonilureas, pero con un inicio de la acción y eliminación más rápidas. Son estructuralmente diferentes a las sulfonilureas y ejercen su acción sobre diferentes receptores, pero también interaccionan con los canales de potasio ATP-dependientes de las células β pancreáticas.

Su eficacia es similar a la de las sulfonilureas¹⁹, pero controlan mejor la hiperglucemia posprandial, presentando teóricamente menor riesgo de hipoglucemias y menor incremento de peso que las sulfonilureas, aunque no se disponen de estudios a largo plazo que muestren su efectividad en la reducción de complicaciones macro- o microvasculares.

Inhibidores de las alfa-glucosidasas

Actúan inhibiendo, de forma competitiva y reversible, las enzimas alfa-glucosidasas, presentes en las microvellosidades intestinales, que convierten los hidratos de carbono en monosacáridos; de esta forma, estos fármacos enlentecen la absorción de hidratos de carbono complejos y disminuyen el pico glucémico posprandial.

Actualmente están comercializados dos fármacos de este grupo, acarbosa y miglitol, y descienden la HbA_{1c} un 0,7%.

Acarbosa demostró, en pacientes con tolerancia alterada a la glucosa (estudio STOP-NIDDM)²⁰, una reducción significativa del riesgo de diabetes, a expensas de importantes efectos adversos gastrointestinales (flatulencia y diarrea) y pobre cumplimiento. En este estudio se apreció una reducción del riesgo cardiovascular, sobre todo del IAM y del desarrollo de hipertensión arterial. Estos hallazgos han sido confirmados por un metaanálisis²¹.

La dosis de inicio es de 50 mg, 3 veces al día, tomada al inicio de las comidas.

Tiazolidindionas (glitazonas)

Las glitazonas (rosiglitazona y pioglitazona) actúan activando los receptores nucleares PPAR- γ (receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas), que regulan la expresión de diversos genes implicados en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos²². Mejoran la sensibilidad a la insulina al incrementar la captación de glucosa por el músculo liso y el tejido graso y reducen la lipólisis (aminoran la síntesis de ácidos grasos, son potentes inhibidores de la lipólisis y movilizan la grasa de músculo e hígado, por lo que bajan la lipotoxicidad) y, en menor grado, la gluconeogénesis hepática, por lo que mejoran la sensibilidad a la insulina por un mecanismo distinto a metformina (las glitazonas

actúan a través de la señalización de la insulina y metformina a través de la AMP-cinasa), lo que hace que la combinación de estos dos fármacos tenga un efecto aditivo para reducir la HbA_{1c}, sin provocar hipoglucemia, al no aumentar la secreción de insulina.

Su uso se ha asociado a un deterioro más lento del control glucémico al mejorar y preservar la función secretora de las células β pancreáticas²³, a diferencia de otros antidiabéticos orales (metformina y sulfonilureas), además de tener otros efectos cardiometabólicos saludables, como la reducción de la masa grasa, el descenso de los factores proinflamatorios y la mejoría de biomarcadores asociados con la aterosclerosis²⁴.

En pacientes con tolerancia alterada a la glucosa, las glitazonas previenen la progresión a DM2. El estudio DREAM²⁵ (Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication) demostró un descenso del 62% en el desarrollo de DM2 en los pacientes que tomaron rosiglitazona; el estudio ACT NOW²⁶ (Actos Now for Prevention of Diabetes) mostró una reducción del 81% en la conversión de tolerancia alterada a la glucosa a DM2 en los pacientes que tomaron pioglitazona.

Descienden la glucemia basal de 40 a 65 mg/dl y la HbA_{1c} en torno al 1-1,5%. El beneficio del control metabólico es comparable al de metformina. No producen hipoglucemia en monoterapia y sólo son efectivos en presencia de valores adecuados de insulina.

Pioglitazona, que también activa los PPAR- α , tiene un efecto más favorable sobre el perfil lipídico, produciendo un aumento de los valores de colesterol-HDL y una disminución de los triglicéridos; por el contrario, rosiglitazona, que únicamente activa los PPAR- γ , se asocia a un incremento de los valores de colesterol total, colesterol-HDL y colesterol-LDL²⁷.

Pioglitazona, en el estudio PROactive, demostró un descenso, estadísticamente significativo, del objetivo secundario (muerte, infarto de miocardio e ictus) y de un 10% en el objetivo primario (compuesto de mortalidad total, infarto de miocardio, ictus, síndrome coronario agudo, intervención quirúrgica en arterias coronarias o de las piernas o amputación), aunque sin significación estadística (probablemente por incluir la variable de amputación)²⁸.

En estudios de regresión de placa, pioglitazona ha demostrado (estudio CHICAGO²⁹ [Carotid Intima-Media Thickness in Atherosclerosis Using Pioglitazone]) que disminuye o detiene la progresión de la aterosclerosis carotídea y la aterosclerosis coronaria (estudio PERISCOPE³⁰ [Pioglitazone Effecto on Regresión of Intravascular Sonographic Coronary Obstruction Prospective Evaluation]) en pacientes con DM2.

Ambas han sido asociadas con varios efectos adversos: ganancia de peso, aumento de la incidencia de fracturas, retención de líquido y un incremento de dos veces el riesgo de insuficiencia cardíaca.

Las glitazonas pueden causar retención hidrosalina y edema (probablemente por activación de los PPAR- γ en la nefrona), lo que podría contribuir a la aparición o exacerbación de signos o síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva. También provocan un aumento moderado de peso, atribuible a la retención hidrosalina y a la redistribución de la grasa corporal. Asimismo, han demostrado, en mujeres, un aumento del riesgo de fracturas óseas, sobre todo distales en extremidades³¹.

Ambas, rosiglitazona y pioglitazona, han sido asociadas con insuficiencia cardíaca congestiva³², y rosiglitazona con IAM. Un metaanálisis reciente³³, de 42 estudios aleatorizados, comparando rosiglitazona con placebo y otros tratamientos, encontró un aumento significativo del riesgo de IAM y un aumento de la mor-

talidad cardiovascular. Sin embargo, muchos de estos estudios no estaban publicados, el número de eventos fue relativamente bajo y un análisis bayesiano de los datos originales no encontró un aumento significativo del riesgo de infarto de miocardio y de mortalidad cardiovascular con rosiglitazona³⁴. Además, el estudio RECORD³⁵ demostró que la adición de rosiglitazona a otros tratamientos hipoglucemiantes no incrementaba el riesgo de morbilidad o mortalidad cardiovascular, comparada con el tratamiento estándar; en este estudio sí se apreció un aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca y de fracturas, sobre todo en mujeres.

Recientemente se ha publicado un estudio poblacional que compara los efectos adversos cardiovasculares en 39.736 pacientes que toman rosiglitazona o pioglitazona y demuestra que el tratamiento con rosiglitazona se asocia, de una forma clínicamente significativa, a un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca y muerte que el tratamiento con pioglitazona, no habiendo encontrado diferencia en el riesgo de IAM³⁶.

Terapias basadas en el “efecto incretina”

Hace varias décadas se observó que la ingesta oral de alimentos estimulaba la secreción de insulina de una manera más potente que la administración intravenosa de glucosa, que producía unas concentraciones similares de glucemia, lo que ha sido denominado como “efecto incretina”³⁷. Este fenómeno se debe al incremento, después de la ingesta, de dos péptidos: el GLP-1 (*glucagon-like peptide*) y el GIP (*Glucose-Dependent Insulinotropic Peptide*), que ejercen su efecto estimulador de la secreción de insulina a través de la interacción con un receptor específico de las células β pancreáticas, que son rápidamente degradadas (en 1-2 min) por la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4)³⁸. Estos péptidos son responsables de entre el 50 y el 70% de la secreción posprandial de insulina y tienen las siguientes características:

- Las hormonas incretinas GLP-I y GIP son componentes esenciales del control glucémico normal.
- GLP-I posee varias actividades glucorreguladoras que pueden ser favorables para mejorar el control glucémico.
- La acción estimulante de GLP-I sobre la secreción de insulina es dependiente de la glucosa y requiere la presencia de concentraciones normales o altas de ésta.
- En ausencia de glucosa, la señal de GLP-I tiene poco efecto sobre la secreción de insulina.
- La rápida inactivación por DPP-4 limita la utilidad terapéutica de GLP-I (2 min).

Se han desarrollado agentes que imitan las acciones de GLP-I y son resistentes a la degradación de DPP-IV (**análogos de GLP-I**) o prolongan las actividades de la GLP-I endógena (**inhibidores de DPP-IV**).

Las diferencias entre análogos de GLP-I (An GLP-I) y los inhibidores de la DPP-4 (IDPP-4) son las siguientes:

- Los An GLP-I estimulan la liberación de insulina exclusivamente vía GLP-I. Los IDPP-4 probablemente no.
- Los An GLP-I mantienen la contrarregulación por glucagón en situación de hipoglucemia. No está probado para los IDPP-4.
- Los An GLP-I inhiben la motilidad digestiva y no los IDPP-4.
- Los An GLP-I disminuyen el peso corporal y los IDPP-4 son neutros.
- Los An GLP-I producen frecuentemente náuseas como efecto adverso inicial siendo excepcional en los IDPP-4.
- Los An GLP-I inducen formación de anticuerpos que no producen los IDPP-4.

- La administración de los primeros es por vía subcutánea y los IDPP-4 por vía oral.

Análogos de GLP-I

Estos fármacos actúan como agonistas del receptor de GLP-I, siendo resistentes a su rápida degradación fisiológica.

Exenatida es un fármaco de amplio uso en EE.UU. y comercializado en España en noviembre de 2008. Comparte un 50% de identidad con el GLP-I humano, potencia el efecto de la célula β pancreática, se ha demostrado en modelos animales que puede aumentar la masa celular, reduce significativamente el peso y controla la glucemia, preferentemente la posprandial, y el riesgo de hipoglucemias es muy bajo.

Su administración es subcutánea dos veces al día. Cinco años de experiencia en la práctica clínica (en EE.UU. se comercializó en 2005) en pacientes diabéticos han demostrado claramente el excelente control de la glucemia basal y posprandial, el control de la obesidad, el bajo riesgo de hipoglucemias y cómo modula también factores de riesgo cardiovascular como el control lipídico y una discreta acción sobre la presión arterial³⁹.

Recientemente se ha publicado un meta análisis sobre efectos cardiovasculares que agrupó 12 ensayos clínicos terminados en el que se demuestra que el riesgo de acontecimientos cardiovasculares no aumenta en los pacientes tratados con exenatida en comparación con el grupo de pacientes tratados con placebo o insulina.

Serían indicaciones para exenatida diabéticos tipo 2 con obesidad, si la pérdida de peso es una consideración mayor; insuficiente control con antidiabéticos orales; en aquellos pacientes con hipoglucemias indeseables por diversas circunstancias con

factores de riesgo cardiovascular asociado y en pacientes con reserva pancreática.

Liraglutida, ya aprobado por la EMEA ha demostrado a través del programa LEAD, comparando este producto con terapias usadas de forma habitual en la DM tipo 2 excepto con metformina, que:

Mejora todos los parámetros glucémicos con un efecto prolongado sobre la HbA_{1c} y un bajo riesgo de hipoglucemia, reduce el peso corporal, estabiliza y mejora la función de las células β y reduce la presión arterial discretamente antes de que se produzcan efectos sobre el peso. Este producto se administra por vía subcutánea una vez al día.

Comparando ambos productos los dos consiguen similar reducción de peso. Exenatida produce anticuerpos en relación con su analogía con los GLP-I y liraglutida no y ninguno de los dos se puede usar combinado con insulina.

Estudios clínicos recientes demuestran que, de forma similar a exenatida, liraglutida controla también otros factores de riesgo cardiovascular.

Inhibidores de la DPP-4 (gliptinas)

Estos fármacos que tienen un mecanismo de acción diferente a los incretín-miméticos ya reseñados (análogos de GLP I) potencian el efecto de las incretinas al frenar su degradación mediante la inhibición de la enzima DPP-4; son los llamados “inhibidores de la DPP-4” o “gliptinas”⁴⁰, de los que actualmente disponemos de sitagliptina y vildagliptina, autorizadas en combinación con metformina, glitazonas (sitagliptina y vildagliptina) o sulfonilureas (vildagliptina) y en monoterapia (sitagliptina), y, próximamente, de saxagliptina.

Estos fármacos tienen otros efectos beneficiosos: suprimir la secreción de glucagón (inhibiendo la producción hepática de glucosa), mejorar la sensibilidad a la insulina, reducir la ingesta (por la producción de saciedad temprana), no aumentar el peso (efecto neutro frente a los incretín-miméticos) y enlentecer el vaciamiento gástrico. Bajo riesgo de hipoglucemias, al actuar con un mecanismo glucosa-dependiente y, en estudios animales, preservan la célula β pancreática ya que aumentan la proliferación y disminuyen la apoptosis de las mismas⁴¹.

En monoterapia descienden la HbA_{1c} un 0,5-1% y en terapia combinada con metformina hasta un 2,9%. Tienen una incidencia mucho más baja de hipoglucemias que las sulfonilureas.

Se han publicado varios estudios en monoterapia y terapia combinados con resultados uniformes.

La discrepancia respecto a su posicionamiento en los distintos algoritmos de las pautas de tratamiento de la DM tipo 2 es objeto de discusión pero es presumible que alcancen un lugar idóneo en el segundo escalón asociados a metformina aunque faltan estudios a largo plazo que lo puedan confirmar.

CONCLUSIONES

La ADA y la EASD publicaron en 2006 un documento de consenso para el manejo de la glucemia en la DM2, que ha sido revisado en 2009^{5,42}. Dada la dificultad de alcanzar y sostener un objetivo de glucemia y una significativa pérdida de peso, el grupo de consenso concluye que el tratamiento con metformina debe ser iniciado, al mismo tiempo que la intervención sobre el estilo de vida, en el momento del diagnóstico.

Las opciones terapéuticas para los pacientes que no alcanzan los objetivos con metformina son añadir un segundo antidiabético oral o un antidiabético inyectable (incretín-mimético o insulina).

Recientemente se han publicado otras actualizaciones de guías de tratamiento para pacientes con DM2, tales como las guías británicas del National Institute for Health and Clinical Excellence⁴³, o las canadienses⁴⁴, presentando bastantes similitudes e incluyendo los nuevos fármacos desarrollados para el tratamiento de la DM2.

Otros autores, como DeFronzo, recomiendan un algoritmo terapéutico basado en las alteraciones fisiopatológicas que acontecen en la diabetes mellitus tipo 2. Este algoritmo, al igual que todos los demás, inicia el tratamiento con las medidas higiénico-dietéticas de modificación del estilo de vida, pero, desde el diagnóstico, utilizan una triple combinación en la que asocian fármacos que mejoran la sensibilidad a la insulina (glitazonas y metformina) y fármacos que han demostrado preservar la función de la célula β (glitazonas y exenatida) con el objetivo de alcanzar una HbA_{1c} del 6% o inferior.

Bibliografía

1. DeFronzo RA. Lilly Lecture: The triumvirate: β -cell, muscle, liver: a collusion responsible for NIDDM. *Diabetes*. 1988; 37:667-87.
2. DeFronzo RA. Banting Lecture: from the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58:773-95.
3. A non intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-53.
4. Nutrition Subcommittee of diabetes Care Advisory Committee of Diabetes UK. The implementation of nutritional advice for people with diabetes. *Diabetic Med*. 2003;20:786-807.

5. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2006;49:1711-21 y *Diabetes Care*. 2006;29:1963-72.
6. Del Prato S, Bianchi C, Marchetti P. Beta-cell function and anti-diabetic pharmacotherapy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2007;23:518-27.
7. Del Olmo E, Carrillo M, Aguilera S. Actualización del tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*. 2008; 32:3-16.
8. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352:854-64.
9. Sáenz, A, Fernández-Esteban, I, Mataix, A, et al. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD002966.
10. Turner RC, Cull CA, Frighi V, et al. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. Progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *JAMA*. 1999;281:2005-12.
11. Aguilar-Bryan L, Nichols CG, Wechsler SW, et al. Cloning of the beta cell high-affinity sulfonylurea receptor: a regulator of insulin secretion. *Science*. 1995;268:423-6.
12. Haupt A, Kausch C, Dahl D, et al. Effect of glibenpiride on insulin-stimulated glycogen synthesis in cultured human skeletal muscle cells. A comparison to glibenclamide. *Diabetes Care*. 2002;25:2129-32.

13. Bolen S, Feldman L, Vassy J, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2007;147:386-99.
14. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2560-72.
15. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. Update regarding thiazolidindiones: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2008;31:173-5.
16. Cornfield J. The University Group diabetes Program. A further statistical analysis of the mortality findings. *JAMA.* 1971;20:1676-87.
17. Stevens RJ, Coleman RL, Adler AI, Stratton IM, Matthews DR, Holman RR. Risk factors for myocardial infarction case fatality and stroke case fatality in type 2 diabetes: UKPDS 66. *Diabetes Care.* 2004;27:201-7.
18. Bell DS. Do sulfonylurea drugs increase the risk of cardiac events? *CMAJ.* 2006;174:185-6.
19. Wolffenbuttel BH; Landgraf R. A 1-year multicenter randomized double-blind comparison of repaglinide and glyburide for the treatment of type 2 diabetes. Dutch and German Repaglinide Study Group. *Diabetes Care.* 1999;22:463-7.
20. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet.* 2002;359:2072-7.
21. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, et al. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic

- patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J*. 2004;25:10-6.
22. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med*. 2004;351:1106-18.
 23. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 2006;355:2427-43.
 24. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, et al. Comparison of pioglitazone vs glymeperide on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299:1561-73.
 25. The Dream (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2006;368:1096-105.
 26. DeFronzo RA, Banerji MA, Bray G, et al. ACTos NOW for the prevention of diabetes (ACT NOW) study. Late breaking abstract presented at the 68th Annual Meeting of the American Diabetes Association, 6-10 June 2008, San Francisco, California.
 27. Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA, et al. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care*. 2005;28:1547-54.
 28. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA et al. on behalf of the PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive study (Prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1279-89.

29. Mazzone T, Meyer PM, Feinsein SB, et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA*. 2006;296:2573-81.
30. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, et al, PERISCOPE Investigators. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299:1561-73.
31. Ministerio de Sanidad y Consumo. Agencia Española del Medicamento. Rosiglitazona y pioglitazona: incremento de riesgo de fracturas en mujeres. Nota informativa. Madrid, 19 de abril de 2007.
32. Singh S, Love YK, Furberg CD. Thiazolidinediones and heart failure: a teleo-analysis. *Diabetes Care*. 2007;30:2148-53.
33. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356:34.
34. Diamond GA, Kaul S. Rosiglitazone and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2007;357:938-9.
35. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet*. 2009;373:2125-35.
36. Juurlink DN, Gomes T, Lipscombe L, et al. Adverse cardiovascular events during treatment with pioglitazone and rosiglitazone: population based cohorte study. *BMJ*. 2009;339:b2942.
37. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab*. 2006;3:153-65.

38. Drucker DJ. Biologic actions and therapeutic potential of the proglucagon-derived peptides. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2005;1:22-31.
39. Bunck MC, Diamant M, Cornér A, et al. One year treatment with exenatide improves β -cell function, compared with insulin glargine, in metformin-treated type 2 diabetic patients: a randomized, controlled trial. *Diabetes Care* [En prensa].
40. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidil peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet.* 2006;368:1696-705.
41. Drucker DJ. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26:2929-40.
42. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32:193-203.
43. NICE short clinical guideline 87. Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes. 2009. www.nice.org.uk.
44. Canadian Diabetes Association 2008 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes.* 2008;32(Suppl 1):S1-S201.

CAPÍTULO XI

Insulinoterapia en la diabetes mellitus tipo 2

R. GÓMEZ HUELGAS

Servicio de Medicina Interna. Hospital Carlos Haya. Málaga

INTRODUCCIÓN

La DM2 es una enfermedad crónica de carácter progresivo, caracterizada desde el punto de vista fisiopatológico por un estado de RI y una disfunción gradual de las células β que conducen a una situación de insulinopenia relativa o absoluta. En consecuencia, el tratamiento con insulina es, para muchos pacientes con DM2, la única opción disponible para alcanzar los objetivos terapéuticos.

La insulina no sólo es el fármaco antidiabético más antiguo, sino también el más efectivo. Es el único fármaco antidiabético con una potencia hipoglucemiante ilimitada, lo que nos permite normalizar cualquier valor de HbA_{1c} y la convierte en un tratamiento insustituible en situaciones de descompensación o en pacientes sin reserva pancreática. A diferencia de otros antidiabéticos, no hay una dosis máxima de insulina; su única limitación es la hipoglucemia.

En la práctica clínica hay una importante resistencia a iniciar la insulinización del paciente con DM2 debido a factores atribuibles al paciente (impacto en la calidad de vida, ganancia de peso, miedo a las inyecciones, necesidad de autocontroles, modificación de

hábitos, necesidad de revisiones frecuentes y estigmatización social) y al propio médico (miedo a la hipoglucemia, inercia terapéutica y sobrecarga asistencial¹). Muchos estudios indican que los médicos sólo nos decidimos a insulinar tras períodos largos de mal control metabólico por fracaso de los ADO, con una HbA_{1c} que a menudo es > 9%.

Por otro lado, la DM2 es una enfermedad heterogénea que afecta a un amplio espectro de pacientes. Por tanto, los objetivos y el plan terapéutico deben individualizarse en función de las características del paciente (edad, peso, HbA_{1c}, tiempo de evolución de la diabetes, comorbilidad, nivel educativo, apoyo sociofamiliar, expectativas y preferencias)².

¿CUÁNDO INSULINIZAR? INDICACIONES DE INSULINOTERAPIA EN LA DIABETES TIPO 2

Debemos iniciar la insulino terapia cuando no podamos alcanzar los objetivos terapéuticos (en general, cuando la HbA_{1c} sea > 7-7,5%) con la modificación del estilo de vida y los fármacos antidiabéticos. En pacientes con DM2 asintomáticos, clínicamente estables, el tratamiento con insulina se contempla, en general, como tercer escalón cuando no se consiguen los objetivos terapéuticos con dos fármacos antidiabéticos. La alternativa de añadir un tercer ADO consigue una eficacia similar a corto plazo, pero a mayor coste y con peor perfil lipídico^{3,4}.

El consenso conjunto de la ADA-EASD contempla, por primera vez, la utilización de la insulina como segundo escalón, considerándola la opción más eficaz, y recomienda expresamente introducir una insulina basal si la HbA_{1c} es > 8,5% en pacientes (tanto con normopeso como obesos) tratados con modificación del estilo de vida y metformina⁵.

Tabla I. Indicaciones de insulinización en la DM2

PERMANENTE

- Hiperglucemia no controlada previamente con dieta, ejercicio y ADO (fracaso secundario)
- Insulinopenia
- Insuficiencia renal o hepática graves

TRANSITORIA

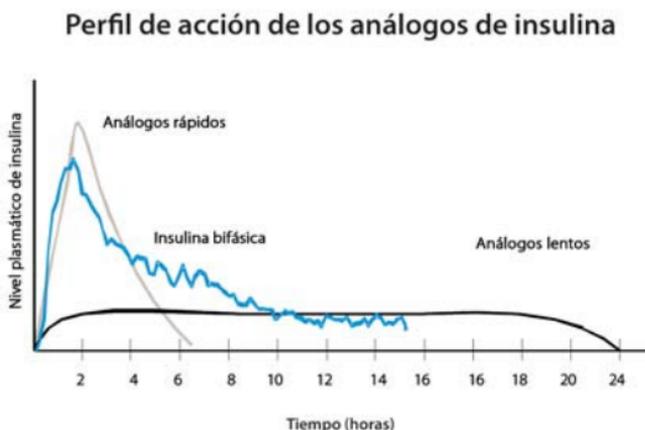
- Descompensación por enfermedad intercurrente
- Cirugía mayor
- Gestación (diabetes gestacional)
- Tratamiento con glucocorticoides
- Mayor aporte calórico en pacientes con pérdida de peso

Las indicaciones de tratamiento permanente o transitorio con insulina en la DM2 se resumen en la **Tabla I**. También puede contemplarse la insulinización temprana si la HbA_{1c} está muy elevada (> 9-9,5%), puesto que los fármacos antidiabéticos no suelen bajarla más de dos puntos.

¿CON QUÉ INSULINIZAR? TIPOS DE INSULINA

Actualmente, todas las insulinas se obtienen mediante técnicas de ingeniería genética (ADN recombinante) que consiguen reproducir la estructura de la insulina humana (“insulinas humanas”) o alterar la secuencia de aminoácidos de la insulina humana para modificar su farmacocinética (“análogos de insulina humana”). Un aspecto destacable es la amplia variabilidad interindividual, incluso intraindividual, en los perfiles farmacocinéticos de las distintas insulinas. Los nuevos análogos de insulina parecen tener un perfil más estable y predecible que las insulinas

Figura 1. Perfil de acción de los análogos de insulina



humanas (**Figura 1**). Desde un punto de vista práctico, podemos clasificar las insulinas en tres grupos: rápidas, basales (intermedias y lentas) y bifásicas. En la **Tabla 2** se recogen los distintos tipos de insulina comercializados en España (a fecha de agosto de 2009).

Tabla 2. Insulinas comercializadas en España (agosto 2009)

Perfil de acción	Tipo de insulina	Nombre comercial
Insulinas rápidas		
Humana	Regular o cristalina	Actrapid vial 10 ml
		Actrapid Innolet Humulina Regular vial 10 ml
Análogos	Aspártica	NovoRapid FlexPen
	Lispro	Humalog vial 10 ml Humalog Kwikpen
	Glulisina	Apidra vial 10 ml Apidra Optiset Apidra Solostar

Tabla 2. Insulinas comercializadas en España (agosto 2009) (cont).

Perfil de acción	Tipo de insulina	Nombre comercial
Insulinas intermedias		
Humana	NPH	Insulatard vial 10 ml Insulatard FlexPen Humulina NPH vial 10 ml Humulina NPH Pen
Análogos	SILP	Humalog basal Kwikpen
Insulinas de acción prolongada		
Análogos	Glargina	Lantus vial 5 y 10 ml Lantus Optiset (2-40 UI) Lantus Opticlick (1-80 UI) Lantus SoloSTAR (1-80 UI)
	Detemir	Levemir Innolet (1-50 UI) Levemir FlexPen (1-60 UI)
Insulinas bifásicas		
Humanas	Regular 30%-NPH 70%	Mixtard 30 vial 10 ml Mixtard 30 Innolet Humulina 30/70 vial 10 ml Humulina 30/70 Pen
Análogos	Aspart (30%-50%-70%)-NPA	NovoMix 30 FlexPen NovoMix 50 FlexPen NovoMix 70 FlexPen
	Lispro (25%-50%)-SLIP	Humalog Mix 25 Kwikpen Humalog Mix 50 Kwikpen

Insulinas rápidas

Insulina rápida, regular, soluble o cristalina

Es una insulina humana sin retardantes añadidos. Está constituida por hexámeros de insulina que rodean un núcleo de cinc. Cuando se administra por vía subcutánea, tiene un inicio de acción rápido (30-60 min), una concentración máxima a las 2-4 h y una duración máxima de acción de 6 h (entre 5 y 10 h). Suele administrarse 20-30 min antes de las comidas, aunque este tiempo puede demorarse o acortarse si la glucemia preprandial está elevada o baja, respectivamente. El perfil farmacocinético de insulina regular (comienzo de acción relativamente lento y duración excesiva) se adapta mal a la secreción fisiológica de insulina posprandial, por lo que hay riesgo de hipoglucemia posprandial tardía, que puede minimizarse recomendando la ingesta de un suplemento alimentario a las 3-4 h de la inyección de insulina.

Insulina regular es la única insulina que puede administrarse por vía intravenosa, bien en bolo o, bien en infusión continua, y es la insulina de elección en situaciones agudas. Por vía intravenosa tiene un inicio de acción en pocos minutos, una acción máxima en 1-2 h y una duración de 3-4 h.

Análogos de insulina rápida (ultrarrápidas)

Incluyen insulinas lispro, aspártica y glulisina. Tienen en común que no se agregan en hexámeros cuando se inyectan por vía subcutánea, por lo que los monómeros de los análogos rápidos se absorben directamente acortándose de manera considerable el inicio de su acción (5-15 min), su efecto máximo (30-90 min) y su duración (4-6 h). Su perfil farmacocinético se adapta mejor a la excursión de la glucemia posprandial y consigue tanto un mejor control de ésta como una reducción del riesgo de hipoglucemias posprandiales tardías⁶⁻⁸. Debe enfatizarse que, con los análogos rápidos, los controles posprandiales deben realizarse a los 60-90 min de la

ingesta. Dado que su inicio de acción es muy rápido, pueden administrarse en el mismo momento de la ingesta, lo que permite una mayor flexibilidad en individuos con horarios irregulares de comidas. Incluso pueden administrarse al final de la comida o posprandialmente en las situaciones clínicas en las que no está garantizada la cuantía de la ingesta oral (pacientes con demencia, hiporexia, náuseas o intolerancia alimentaria) o si la glucemia preprandial es baja.

Sus principales inconvenientes respecto a insulina regular son su mayor coste y, en algunos casos, el no poder administrarse por vía intravenosa (glulisina). El empleo de insulinas aspart y lispro está autorizado en embarazadas.

Insulinas basales

Insulinas intermedias

- Insulina NPH o isofánica (*Neutral Protamina Hagedorn*). La adición de protamina a la insulina humana regular le confiere una absorción más lenta, con un inicio de acción a las 2-4 h, un pico máximo a las 4-8 h y una duración máxima de 14-18 h, aunque habitualmente la duración efectiva es de 12 h.
- Análogos de insulina intermedia. Insulina SILP (*Suspensión de Insulina Lispro Protamina*). Es el resultado de añadir protamina al análogo de insulina lispro. Tiene un perfil farmacocinético similar a NPH.
- Análogos de insulina de acción prolongada. Incluyen insulina glargina e insulina detemir. Insulina glargina sólo es soluble en medio ácido, por lo que, al precipitar en microcristales tras su administración subcutánea, se enlentece su absorción. Insulina detemir tiene una elevada afinidad por la albúmina, lo que facilita su liberación de manera constante. Los análogos basales se caracteri-

zan por tener un perfil fármacocinético más estable y reproducible que NPH, con una curva de acción más plana y prolongada que reproduce mejor la secreción basal fisiológica de insulina. Insulina glargina inicia su efecto a las 4-6 h, con una duración de 20-24 h que permite su administración en dosis única. Insulina detemir tiene un comienzo de acción a las 4-6 h y una duración de efecto de 18-20 h. La duración de acción de insulina detemir es dependiente de la dosis, y es de 12 h para dosis de 0,2 U/kg y de 24 h para dosis de 0,4 U/kg. En aproximadamente un tercio de los pacientes será preciso administrar dos dosis de detemir para cubrir de forma adecuada las 24 h. Insulina detemir tiene menor variabilidad intraindividual que glargina y requiere mayores dosis (20-30% más) que insulinas glargina y NPH⁹.

Generalmente, los análogos basales se administran en una dosis única nocturna (*bed time*). Algunos pacientes se controlan mejor con una dosis matutina¹⁰. Si se presentan hipoglucemias nocturnas, es preferible administrarlas por la mañana. Los análogos basales no se ha demostrado que proporcionen un mejor control glucémico que insulina NPH^{11,12}. Su principal ventaja es su menor incidencia de hipoglucemias, sobre todo nocturnas¹³⁻¹⁷. Insulina detemir, por un mecanismo aún no bien conocido, induce menor ganancia de peso que glargina y NPH¹⁸⁻²⁰. Por su facilidad de administración (dosis única, titulación sencilla de la dosis), los análogos basales han contribuido a simplificar el tratamiento²¹. Entre sus inconvenientes cabe destacar su mayor precio y que su uso en embarazadas no está soportado por su ficha técnica.

Insulinas bifásicas (mezclas fijas)

Son preparados comerciales de distintas mezclas de insulinas rápidas (humana o análogos ultrarrápidos) con insulinas intermedias humanas (NPH) o análogos (SILP, NPA). Existen comercializadas mezclas con una proporción de insulina rápida del 30% y de aná-

logos ultrarrápidos del 25, el 30, el 50 y el 70%. Con frecuencia, las mezclas de insulinas humanas no consiguen un adecuado control de hiperglucemia posprandial temprana (por la lentitud de inicio de insulina regular) y pueden inducir hipoglucemia posprandial tardía, entre 4 y 6 h después de la ingesta (al superponerse los picos de acción de insulina regular y NPH). Por ello, las mezclas de insulinas humanas están siendo sustituidas por mezclas fijas con análogos ultrarrápidos que, por su acción más rápida y corta, permiten un mejor control de la glucemia posprandial con menos riesgo de hipoglucemia. Es previsible que, en un plazo relativamente corto, las mezclas humanas vayan desapareciendo.

En comparación con la pauta basal-bolo, las pautas con mezclas fijas tienen como principal ventaja su mayor comodidad al requerir menos inyecciones. Sus inconvenientes son su menor flexibilidad y el mayor riesgo de hipoglucemias si intentamos un control intensivo. Por tanto, constituyen una opción razonable para los pacientes que no requieran un control glucémico estricto.

A la hora de individualizar el tratamiento insulínico, deberemos plantearnos, en función de los objetivos terapéuticos y las características del paciente, no sólo la pauta de insulinoterapia más adecuada, sino también el dispositivo más ajustado a las necesidades del paciente (p. ej., en pacientes que requieran ajustes finos de dosis, evitando dispositivos de insulina que no admiten dosis impares; o soslayando dispositivos complejos en pacientes ancianos, con déficit visual o sin apoyo sociofamiliar).

¿CÓMO INSULINIZAR? PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA DE INSULINA

Fisiológicamente, la secreción pancreática de insulina se divide casi por igual en dos componentes: basal (cantidad de insulina necesaria para evitar la hiperglucemia de ayuno) y prandial (insu-

lina precisa para cubrir las comidas sin desarrollar hiperglucemia posprandial). La mayoría de los pacientes con DM2 tiene cierta reserva pancreática que le permite cubrir parte de sus necesidades fisiológicas de insulina mediante su secreción endógena. Sin embargo, algunos pueden acabar desarrollando un estado de insulinopenia similar al de la DM1. Algunas características clínicas que pueden indicar la presencia de deficiencia de insulina en la DM2 son:

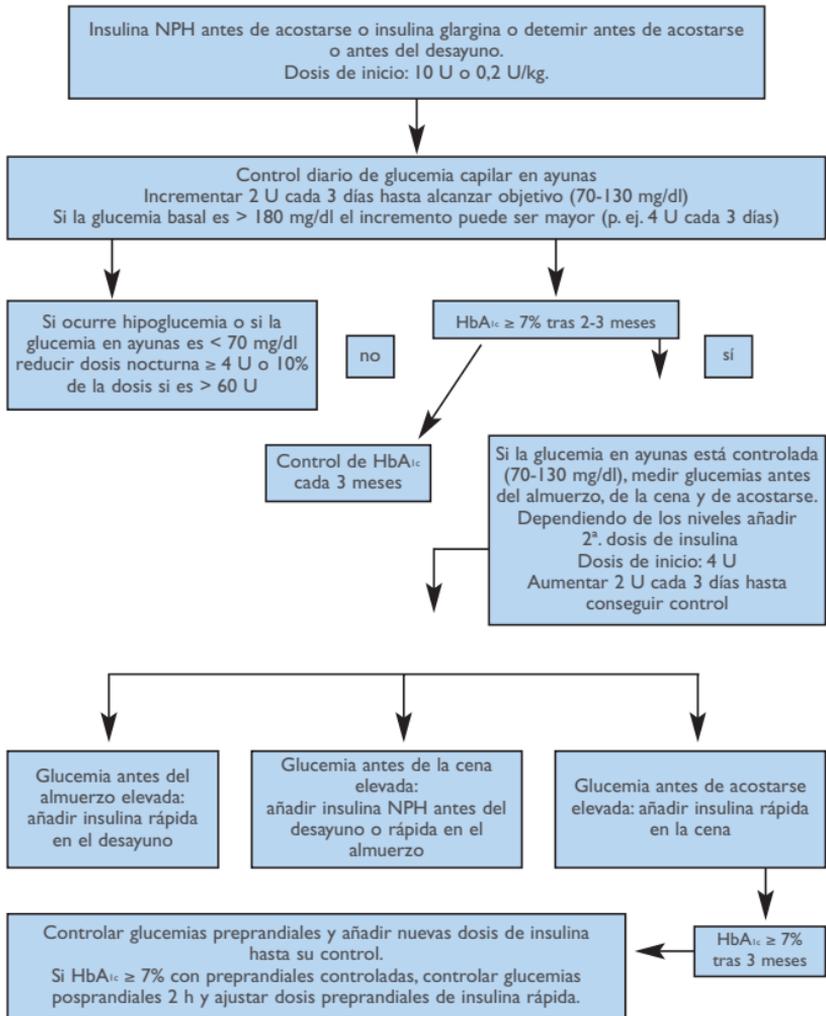
- Antecedentes de pancreatocetomía o disfunción pancreática.
- Historia de fluctuaciones amplias en las concentraciones plasmáticas de glucosa.
- Antecedentes de cetoadicidosis diabética.
- Necesidad de insulina durante más de 5 años y/o diabetes de más de 10 años de evolución.
- Pérdida espontánea de peso.

Son pocos los estudios que analizan de manera directa qué pauta inicial de insulinización es la de elección^{22,23}. En cualquier caso, las pautas de insulinización deben individualizarse según el paciente y sus circunstancias. En la **Figura 2** se recoge el algoritmo propuesto por la ADA-EASD para el inicio y el ajuste del tratamiento con insulina en la DM2⁵.

Tratamiento combinado o BOT (Basal Oral Therapy)

Habitualmente, la insulinización se inicia con una dosis nocturna de insulina basal (NPH, glargina, detemir). En algunas circunstancias (pacientes con HbA_{1c} > 8,5%, glucemias basales > 250 mg/dl, glucemia casual > 300 mg/dl, cetonuria o síntomas cardinales), la pauta de insulina basal puede ser insuficiente y pueden requerirse dos dosis de insulina, una pauta bifásica o incluso un tratamiento basal-bolo²².

Figura 2. Inicio y ajuste de la insulinoterapia en la diabetes tipo 2.



HbA_{1c}: hemoglobina glicosilada; NPH: insulina intermedia humana.

Adaptado de: Nathan DM, et al. *Diabetes Care*. 2009;32:193-203. El algoritmo sólo es una recomendación básica, que deberá adaptarse al estilo de vida y horarios del paciente, así como a los objetivos individualizados. Las mezclas no son recomendables durante el ajuste de dosis. Pueden usarse, generalmente antes del desayuno y/o cena, si la dosis de insulina rápida e intermedia es similar a las mezclas fijas.

En la mayoría de las guías se recomienda mantener el tratamiento con metformina cuando vaya a iniciarse la insulización, pues disminuye los requerimientos insulínicos y reduce los efectos adversos de la insulina (hipoglucemias, ganancia de peso)²⁴⁻²⁹. La combinación de insulina con otros ADO es más controvertida. El uso combinado de sulfonilureas e insulina se acepta por la Canadian Diabetes Association³⁰ y la NICE³¹, pero la ADA-EASD⁵ la desaconseja, dado el mayor riesgo de hipoglucemias y la mayor ganancia ponderal.

La combinación de glitazonas e insulina es desaconsejable porque induce mayor retención hidrosalina, más riesgo de insuficiencia cardíaca, mayor ganancia ponderal y, posiblemente, un incremento del riesgo cardiovascular en algunos pacientes. El uso combinado de inhibidores de la DPP-4 con insulina parece prometedor, pero está poco estudiado y aún no aparece en ficha técnica. No disponemos de suficientes pruebas científicas que soporten la asociación de insulina a otros antidiabéticos (glinidas, inhibidores de las alfa-glucosidasas, análogos de GLP-1) aunque algunas de estas combinaciones se utilizan en la práctica clínica.

La dosis única nocturna de insulina basal suele preferirse porque proporciona un mejor control de la glucemia en ayunas que la insulina en dosis única matutina. La pauta clásica inicial de insulización con insulina NPH en dosis única nocturna tiene el inconveniente de asociarse a frecuentes hipoglucemias nocturnas y requerir con frecuencia dos dosis por la corta semivida de NPH. En general, si la dosis nocturna de NPH es mayor de 20-30 U, el riesgo de hipoglucemia nocturna es elevado, por lo que suele ser necesario, en caso de insuficiente control glucémico, pautar NPH en dos dosis, repartiendo el 60% de la dosis diaria antes del desayuno y el 40% antes de la cena^{32,33}.

Hay una tendencia a sustituir insulina NPH por los nuevos análogos basales de acción prolongada (glargina, detemir), que tienen

un efecto más predecible (con menor variabilidad), más estable (con menos pico) y más prolongado que NPH, proporcionando una mayor seguridad clínica (podemos pautar dosis nocturnas más elevadas que con NPH y producen un 25-50% menos de hipoglucemias que ésta, sobre todo nocturnas) y facilidad posológica (en general, sólo precisan una dosis diaria)¹³⁻¹⁷. Sin embargo, dos estudios recientes realizados en pacientes con DM2 encuentran que NPH frente a glargina en pacientes ambulatorios³⁴ y la pauta NPH-regular frente a detemir-aspart en pacientes hospitalizados³⁵ proporcionan un similar control glucémico sin mayor riesgo de hipoglucemias.

A diferencia de los pacientes con DMI, que, en ausencia de estrés médico o cambios importantes en el estilo de vida, suelen requerir una dosis de insulina bastante predecible (entre 0,5 y 1 U/kg/día), las necesidades insulínicas del diabético tipo 2 presentan un intervalo más amplio, dependiendo del peso corporal, su reserva pancreática, el grado de insulinoresistencia y su ingesta calórica. La dosis de inicio recomendada para las insulinas basales es de 10 U o 0,15-0,2 U/kg (0,1 U/kg en sujetos no obesos o en ancianos). A la hora de iniciar la insulinización, la clave es comenzar con dosis bajas e ir ajustándolas con frecuencia hasta conseguir el objetivo de control o hasta que aparezcan hipoglucemias. Las hipoglucemias son el único límite de la dosis de insulina. Un algoritmo práctico consiste en la determinación de al menos tres glucemias en ayunas a la semana. Si la media de las tres glucemias es superior a 110-130 mg/d, se aumentan 2 U de insulina; si las glucemias en ayunas están muy elevadas (> 180 mg/dl), el incremento de dosis puede ser mayor (p. ej., 4 U). Si alguna glucemia es inferior a 70 mg/dl, se bajan 2 U (o el 10% de la dosis de insulina si es > 60 U/día). En pacientes ancianos o con comorbilidad grave asociada, el objetivo puede ser más conservador.

Las dosis final suele estar en torno a 0,3-0,7 U/kg/d, aunque en obesos puede llegar a 1,5 U/kg/d. Los ancianos pueden requerir

dosis finales más bajas (0,2 U/kg/día). Hay que tener en cuenta que la dosis de análogos suele ser un 30% superior que la de NPH.

En un paciente con buena adhesión a las medidas higiénico-dietéticas y una correcta técnica de inyección (rotación, cambio de agujas), el fracaso de la pauta BOT puede deberse a dos circunstancias:

1. Aparición de hipoglucemias que impiden incrementar la dosis de insulina para normalizar la glucemia en ayunas. En este supuesto, tenemos varias opciones: a) en caso de utilizar NPH, cambiar a análogo basal; b) pautar la insulina basal en dos dosis (el 60% de la dosis antes del desayuno y el 40% antes de la cena); o c) si lo consideramos conveniente, realizar un perfil de 6 puntos de glucemia y plantearse una pauta insulínica más compleja.
2. Conseguimos objetivos de glucemia en ayunas, pero el paciente continua con $HbA_{1c} > 7\%$. En este supuesto, la cuestión prioritaria es decidir si es necesario mejorar el control metabólico en función de las características del paciente (edad, comorbilidad, expectativa de vida, grado de colaboración y preferencias del paciente). Si decidimos intensificar el tratamiento pasaríamos a otra pauta insulínica más compleja que mejore el control de las glucemias posprandiales: a) tratamiento basal-plus; b) premezclas 2-3 veces al día; y c) insulino terapia intensiva (tratamiento basal-bolo).

Insulina prandial

Consiste en iniciar la insulinización administrando, en vez de la pauta habitual de insulina basal, una o varias dosis de insulina rápida (generalmente un análogo rápido antes del almuerzo). Aunque es una pauta popular en algunos países europeos, es poco utilizada en nuestro medio.

Tratamiento basal plus

En pacientes tratados con insulina basal, que continúan con HbA_{1c} elevadas a pesar de presentar glucemias en ayunas controladas, el objetivo debe ser controlar la hiperglucemia posprandial. Un paso intermedio, antes de plantear una terapia basal-bolo, sería el administrar una dosis de insulina rápida antes de la comida que se asocia a una mayor hiperglucemia posprandial. Generalmente se opta por un análogo rápido antes del almuerzo.

Insulina bifásica

La administración de 2 dosis de insulina bifásica, antes del desayuno y la cena, es una alternativa útil en diabéticos tipo 2 que no tienen indicación de control glucémico estricto (p. ej., pacientes seniles o con elevada comorbilidad). Con esta pauta, puede ser difícil controlar la glucemia posprandial del almuerzo. Si se considerase preciso, puede ser necesario añadir una tercera dosis de insulina (bien un análogo rápido, bien una insulina bifásica). Frecuentemente se opta por usar mezclas altas (el 50 o el 70% de análogo rápido) antes del desayuno y el almuerzo y una mezcla en dosis baja (el 25 o el 30% de rápida) antes de la cena para reducir el riesgo de hipoglucemia nocturna y asegurar un mejor control de la glucemia en ayunas.

Las mezclas de insulina (en dos o tres dosis) pueden mejorar el control glucémico respecto a las pautas de insulina basal a costa de incrementar las hipoglucemias y la ganancia de peso^{22,36-39}. En comparación con dos dosis de mezclas bajas (30% de análogos rápidos), tres dosis de mezclas altas ofrecen un mejor control glucémico posprandial con menos riesgo de hipoglucemias nocturnas⁴⁰. Las pautas insulínicas con mezclas altas (el 50 y el 70% de análogos rápidos) administradas tres veces al día, antes de las comidas, son una alternativa de intensificación fácil, y con menos

inyecciones diarias se proporciona una eficacia y una seguridad comparables al tratamiento basal-bolo⁴¹ (**Figuras 3 y 4**).

Figura 3. Pauta con tres análogos bifásicos de insulina.

Pauta con tres análogos bifásicos de insulina

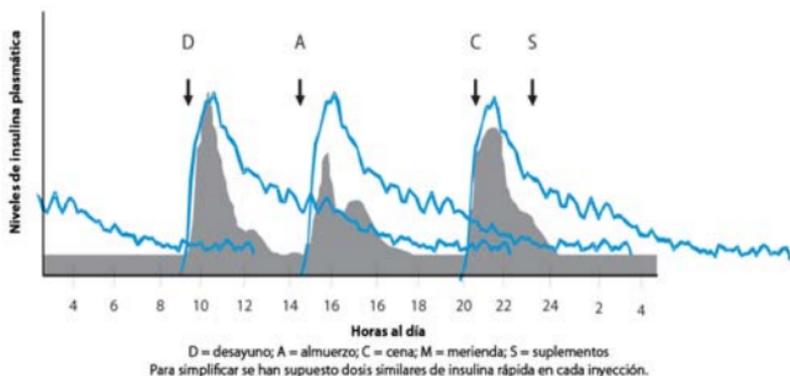
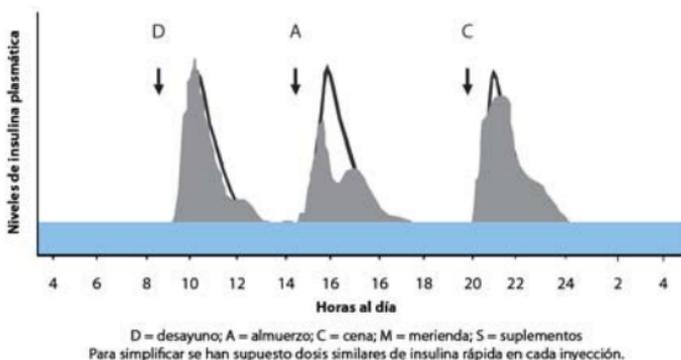


Figura 4. Tratamiento basal: bolo. Pauta con análogo basal y rápido de insulina.

**Terapia basal-bolo
 Pauta con análogo basal y rápido de insulina**



Tratamiento intensivo. Tratamiento basal-bolo

Es la pauta de elección en los pacientes con DMI y en aquellos con DM2 en los que nos planteemos un control glucémico estricto.

También es el tratamiento recomendado en pacientes diabéticos tipo 2 hospitalizados⁴². Consiste en administrar una insulina basal (NPH, SILP o, preferentemente, un análogo lento) con bolos preprandiales de insulina rápida (en general, un análogo rápido).

Las pautas de insulinoterapia intensiva precisan cuatro o cinco dosis diarias de insulina más múltiples autocontroles glucémicos. Requieren una alta implicación del paciente y un buen nivel de educación diabetológica. Su ventaja radica en su mayor flexibilidad y en su mejor perfil fisiológico, que permiten alcanzar un control glucémico más riguroso.

Es práctico considerar el “pentálogo de ajuste” de la dosis de insulina:

1. Nunca se cambiará la dosis antes de comprobar que la variación no es debida a alteraciones de la dieta, el ejercicio o errores de administración.
2. Una determinación aislada no es suficiente. Antes de hacer un cambio, debe comprobarse la presencia de una tendencia.
3. Nunca hay que cambiar la dosis en más de una inyección del día, salvo situaciones particulares.
4. Se debe iniciar el ajuste tratando de adecuar la glucemia en ayunas y después, controlar las glucemias posprandiales.
5. Todos los cambios deben ser pequeños y prudentes.

En la **Figura 5** se muestra cómo realizar los ajustes de insulina con pautas bifásica y basal-bolo.

Figura 5. Ajuste de dosis de insulina con pauta bifásica y bolo-basal.

Ajuste de dosis de insulinas bifásicas

Se ajusta cada dosis de insulina según las siguientes glucemias:

Glucemia	Desayuno		Almuerzo		Cena		Modificación de la dosis
	Pre	Pos	Pre	Pos	Pre	Pos	
Insulina antes del desayuno		●	●				Aumentar la dosis
Insulina antes del almuerzo				●	●		Reducir la dosis
Insulina antes de la cena	●					●	Cambiar a mezcla más alta

Posprandial	Preprandial siguiente	Modificación de la dosis
↓	↓	Aumentar la dosis
↓	↓	Reducir la dosis
↓	↓	Cambiar a mezcla más alta
↓	↓	Cambiar a mezcla más baja

Ajuste de dosis de pauta basal-bolo

3 dosis preprandiales de análogo rápido y 1 dosis *bed-time* de insulina basal

Glucemia	Desayuno		Almuerzo		Cena	
	Pre	Pos	Pre	Pos	Pre	Pos
Insulina antes del desayuno		●				
Insulina antes del almuerzo				●		
Insulina antes de la cena						●
Insulina basal <i>bed-time</i>	●					

PROBLEMAS CLÍNICOS FRECUENTES

Tránsito entre pautas

- Pasar de NPH a glargina. Si reciben una dosis diaria de NPH, hay que mantener la dosis de glargina. Si pasamos de dos dosis de NPH a una dosis de glargina, se debe reducir la dosis un 20-30%.
- Pasar de NPH a detemir: mantener la misma dosis.
- Pasar de NPH a SILP: mantener la misma dosis.
- Pasar de una dosis de insulina basal a dos dosis de mezclas: repartir el 50% de la dosis antes del desayuno y la cena, comenzando a las 24 h de haber recibido la última dosis de insulina basal; si se sospecha hipoglucemia, reducir la dosis total un 20%.

Insulinización transitoria

La hiperglucemia crónica disminuye la secreción pancreática de insulina e incrementa la RI. Este efecto glucotóxico puede revertirse con un adecuado control glucémico. En determinadas situaciones clínicas (pacientes con DM2 de corta evolución mal controlada o DM2 descompensada por procesos intercurrentes) podemos plantearnos una insulinización transitoria. Si, una vez estabilizado el paciente, requiere una dosis total de insulina menor de 0,3 U/kg/d, podríamos valorar la posibilidad de suspender la insulina y pasar a ADO.

Efectos adversos

- Hipoglucemia. El principal riesgo del tratamiento con insulina es la hipoglucemia, aunque el riesgo hipoglucemia grave (definida como la que requiere asistencia de otras personas) es mucho menor en la DM2 (1-3/100 pacientes-año en los ensayos clínicos que perseguían objetivos de $HbA_{1c} < 7\%$) que en la DM1 (61/100 pacientes-año en el DCCT)⁴³⁻⁴⁵. Los análogos rápidos reducen el riesgo de hipoglucemias respecto a insulina regular⁶⁻⁸; esta reducción es más modesta con los análogos basales respecto a NPH¹².
- Ganancia de peso. El tratamiento con insulina se asocia a una ganancia de 2-4 kg de peso debido a su acción anabólica, la corrección de la glucemia y la reducción de la glucosuria. Las hipoglucemias frecuentes pueden incrementar la ganancia de peso por el “picoteo defensivo”. La asociación de metformina²⁴⁻²⁹ y el uso de detemir¹⁸⁻²⁰ pueden paliar en parte este problema.
- En pacientes muy mal controlados ($HbA_{1c} > 9-10\%$), no es recomendable una rápida mejoría del control glucé-

mico, sobre todo si presentan retinopatía proliferativa o si tienen un riesgo cardiovascular alto, puesto que una rápida consecución de la normoglucemia puede empeorar la retinopatía diabética⁴⁶ e incrementar la morbimortalidad cardiovascular.

- Otras complicaciones poco frecuentes son las lipodistrofias, las alergias (locales y generalizadas), los anticuerpos antiinsulina y los edemas por insulinización.

CONCLUSIONES

La DM2 se caracteriza por un deterioro progresivo de la función de las células β . Es importante explicar al paciente que la insulinización no representa un fracaso, sino que puede formar parte de la historia natural de la enfermedad.

Las recomendaciones actuales sobre la insulinoterapia en la DM2 incluyen los siguientes puntos: a) tendencia a la insulinización temprana para revertir la glucotoxicidad y preservar la masa funcional de células β ; b) emplear tratamiento combinado de insulina con otros antidiabéticos, especialmente con metformina; c) recomendación general de emplear análogos de la insulina por su mayor perfil de seguridad que las insulinas humanas y permitir un ajuste de dosis más rápido y seguro que éstas y d) individualizar las pautas de insulina y los objetivos de control según las características y las preferencias del paciente.

Bibliografía

1. Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T, et al. Resistance to insulin therapy among patients and providers. Results of the cross-national Diabetes Attitudes, Wishes, and Needs (DAWN) study. *Diabetes Care*. 2005;28:2673-9.

- American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes-2009. *Diabetes Care*. 2009;32 Suppl 1:S13-61.
- Schwartz S, Sievers R, Strange P, et al. Insulin 70/30 mix plus metformin versus triple oral therapy in the treatment of type 2 diabetes after failure of two oral drugs: efficacy, safety, and cost analysis. *Diabetes Care*. 2003;26:2238-43.
- Rosenstock J, Sugimoto D, Strange P, et al. Triple therapy in type 2 diabetes: insulin glargine or rosiglitazone added to combination therapy of sulfonylurea plus metformin in insulin-naive patients. *Diabetes Care*. 2006;29:554-9.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care*. 2009;32:193-203.
- Banerjee S, Tran K, Li H, et al. Short-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of cost-effectiveness. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.
- Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2): CD003287.
- Dailey G, Rosenstock J, Moses RG, et al. Insulin glulisine provides improved glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:2363-8.
- Heise T, et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2004;53:1614-20.
- Fritsche A. Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bed-

time insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2003;138:952-9.

11. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 2:CD005613.
12. Long-acting insulin analogues for the treatment of diabetes mellitus: meta-analyses of clinical outcomes. Update of CADTH Technology Report No. 92. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.
13. Rosenstock J. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28:950-5.
14. Schreiber SA, Haak T. Insulin glargine benefits patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral antidiabetic treatment: an observational study of everyday practice in 12,216 patients. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9:31-8.
15. Riddle MC, et al. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2003;26:3080-6.
16. Hermansen K, 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29:1269-74.
17. Philis-Tsimikas A. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. *Clinical Therapeutics.* 2006;28:1569-81.
18. Fritsche A, Häring H. At last, a weight neutral insulin? *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28 Suppl 2:S41-6.

19. Meneghini LF, Rosenberg KH, Koenen C, et al. Insulin detemir improves glycaemic control with less hypoglycaemia and no weight gain in patients with type 2 diabetes who were insulin naive or treated with NPH or insulin glargine: clinical practice experience from a German subgroup of the PREDICTIVE study. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9:418-27.
20. Lüddecke HJ, et al. PREDICTIVE- a global, prospective observational study to evaluate insulin detemir treatment in types 1 and 2 diabetes: baseline characteristics and predictors of hypoglycaemia from the European cohort. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9:428-34.
21. Davies M, et al. Improvement of glycemic control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes: comparison of two treatment algorithms using insulin glargine. *Diabetes Care.* 2005;28:1282-8.
22. Holman RR, Thorne KJ, Farmer AJ. Addition of biphasic, prandial or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2007;357:1716-30.
23. McMahon GT, Dluhy RG. Intention to treat: initiating insulin and the 4-T study. *N Engl J Med.* 2007;357:1759-61.
24. Yki-Järvinen H. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1999;130:389-96.
25. Goudswaard AN, Furlong NJ, Rutten GE, et al. Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(4):CD003418.
26. Douek IF, Allen SE, Ewings P, et al. Continuing metformin when starting insulin in patients with type 2 diabetes: a dou-

- ble-blind randomized placebo-controlled trial. *Diabet Med.* 2005;22:634-40.
27. Janka HU, Plewe G, Riddle MC, et al. Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28:254-9.
 28. Kvapil M, Swatko A, Hilberg C, et al. Biphasic insulin aspart 30 plus metformin: an effective combination in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2006;8:39-48.
 29. Goudswaard AN, Stolk RP, Zuithoff P, et al. Starting insulin in type 2 diabetes: continue oral hypoglycemic agents? A randomized trial in primary care. *J Fam Pract.* 2004;53:393-9.
 30. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes.* 2008;3 Suppl 1:S1-S201.
 31. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians; 2009.
 32. Moradian AD, Bernbaun M, Albert SG. Narrative review: a rational approach to starting insulin therapy. *Ann Intern Med.* 2006;145:125-34.
 33. Raskin P, Allen E, Hollander P. Initiating insulin therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2008; 28:260-5.
 34. Esposito K, et al. Addition of neutral protamine lispro insulin or insulin glargine to oral type 2 diabetes regimens for patients with suboptimal glycemic control: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2008;149:531-9.

35. Umpierrez GE, Hor T, Smiley D, et al. Comparison of inpatient insulin regimens with detemir plus aspart versus neutral protamine Hagedorn plus regular in medical patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:564-9.
36. Janka HU. Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28:254-9.
37. Raskin P. Initiating insulin therapy in type 2 diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care.* 2005;28:260-5.
38. Goudswaard AN, Furlong NJ, Rutten GE, et al. Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(4):CD003418.
39. Levy P. Insulin analogs or premixed insulin analogs in combination with oral agents for treatment of type 2 diabetes. *Med Gen Med.* 2007;9:12.
40. Clements M, Thivolet C, Ligthelm RJ, et al. Improved glycaemic control of thrice-daily biphasic insulin aspart compared with twice-daily biphasic human insulin; a randomized, open-label trial in patients with type 1 or type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2008;10:229-37.
41. Ligthelm RJ, Mouritzen U, Lynggaard H, et al. Biphasic insulin aspart given thrice daily is as efficacious as a basal-bolus insulin regimen with four daily injections: a randomised open-label parallel group four months comparison in patients with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2006;114:511-9.
42. Inzucchi SE. Management of hyperglycemia in hospital setting. *N Engl J Med.* 2006;355:1903-11.

43. Abaira C, Johnson N, Colwell J, et al. Veterans Affairs Cooperative Study on glycemic control and complications in type II diabetes (VA CSDM). Results of the feasibility trial. Veterans Affairs Cooperative Study in Type II Diabetes. Diabetes Care. 1995;18:1113-23.
44. Zammitt NN, Frier BM. Hypoglycemia in type 2 diabetes: pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. Diabetes Care. 2005;28:2948-61.
45. Miller CD, Phillips LS, Ziemer DC, et al. Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus. Arch Intern Med. 2005;161:1653-9.
46. De Witt DE, Hirsch MIB. Outpatient insulin therapy in type I and type 2 diabetes mellitus. JAMA. 2003;289:2254-64.

CAPÍTULO XII

Diabetes y salud pública. Cribado, prevención, organización de cuidados y problemas sociales

J. R. CALABUIG ALBORCH

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario La Fe. Valencia

INTRODUCCIÓN

La diabetes es un problema de salud pública por su frecuencia¹ (la padecen más de 246 millones de personas en el mundo), por sus consecuencias (mueren más de 4 millones al año) y por su progresiva incidencia. La Organización de Naciones Unidas la califica como la primera enfermedad no transmisible, no infecciosa, y de graves consecuencias para la salud mundial.

Es, además, un problema de salud pública porque se asocia a una arteriosclerosis generalizada² y a un estado pretrombótico, lo que aumenta el riesgo de presentar un infarto de miocardio, una insuficiencia cardíaca o un ACV, entre otras complicaciones frecuentes.

El 75% de los diabéticos muere de ECV. El 43% de los ingresados en los hospitales de Estados Unidos es diabético y los costes médicos derivados de ellos suponen más de 150.000 millones de dólares, además de la consiguiente pérdida de productividad.

La ADA ha estimado que, si el 80% de los pacientes con DM2 consiguiera los siguientes objetivos terapéuticos: hemoglobina glucosilada < 7%; PA de 130/80 mmHg; cLDL < 100 mg/dl; cHDL > 40 mg/dl y tomase 80 mg de ácido acetilsalicílico, diariamente habría 5 millones menos de infartos de miocardio, 1,2 millones menos con insuficiencia renal, 1,8 millones menos con ceguera y 1,8 millones menos de muertes prematuras.

En esta enfermedad, los antecedentes familiares y la genética desempeñan un papel muy importante en su aparición, pero hay otros factores que contribuyen al incremento de la prevalencia y la incidencia. Entre estos factores cabe destacar el envejecimiento y el cambio en el estilo de vida de la población, que conlleva un aumento de la obesidad³, el sedentarismo y las dietas hipercalóricas, ricas en grasas saturadas, azúcares refinados y con bajo contenido de fibra.

La manera de manifestarse es gradual y progresiva; por cada diabético que conoce su enfermedad y recibe tratamiento hay otro que ignora que la presenta. Casi el 50% lleva ya 10 años de evolución cuando es diagnosticado.

En los últimos años se ha fomentado su diagnóstico y tratamiento temprano, con lo que han disminuido notablemente las complicaciones como la hipoglucemia, pero a pesar de ello sigue siendo la primera causa de ceguera, insuficiencia renal crónica y amputaciones no traumáticas de extremidades inferiores, y cuadruplica el riesgo de infarto de miocardio. Todas estas complicaciones tienen relación con el tiempo de evolución de la enfermedad y su control inadecuado; de ahí la importancia de realizar un diagnóstico temprano mediante cribados en determinados grupos de riesgo poblacionales con el fin de poder prevenir y retrasar la aparición de la enfermedad y sus complicaciones, apoyándose en programas de educación y concienciación social.

CRIBADO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Cribado

En la DMI el cribado no está recomendado por la ausencia de una efectividad estratégica preventiva. En cambio, en la DM2 es muy beneficioso, tanto para el individuo como para la sociedad, por su gran prevalencia y porque se diagnostica tras una larga fase de complicaciones irreversibles.

Hasta la fecha no hay indicación para el cribado de la enfermedad en la población general, ya que sólo se ha demostrado un claro beneficio en los que presentan un riesgo de ECV.

Los criterios de la ADA⁴ de 2008 para investigar la presencia de diabetes y prediabetes en sujetos asintomáticos son:

- I. Adultos con sobrepeso (IMC > 25) y factores de riesgo adicionales, como:
 - Antecedentes de trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono.
 - Inactividad física.
 - Antecedentes de ECV.
 - Mujeres con antecedentes de hijos macrosómicos (> 4 kg), diabetes gestacional o síndrome de ovario poliquístico.
 - Otras enfermedades asociadas a la RI (obesidad abdominal o acantosis nigricans).
 - Hipertensión arterial (140/90 mmHg).
 - Dislipidemia (cHDL < 35 mg/dl o triglicéridos > 250 mg/dl).
 - Historia familiar en primer grado de DM2.

- Grupos étnicos con alta prevalencia de diabetes (indios y afroamericanos, latinos, asiáticos y caribeños).
2. En sujetos sin riesgo se comenzará a investigar a partir de los 45 años.
 3. Evaluar nuevamente al menos cada 3 años.
 4. En niños asintomáticos, cuando presenten sobrepeso y más de dos factores de riesgo, como:
 - Historia familiar en primer o segundo grado de DM2.
 - Grupo étnico de alta prevalencia de diabetes.
 - Madre con diabetes o diabetes gestacional.
 - Signos de resistencia insulínica o enfermedad asociada a ésta.

Se inicia el cribado a los 10 años o al comienzo de la pubertad mediante determinación de la glucemia basal cada 2 años.

Criterios para el diagnóstico de diabetes

1. Síntomas de diabetes y una glucemia al azar > 200 mg/dl.
2. Glucemia plasmática en ayunas > 126 mg/dl tras 8 h sin ingesta calórica.
3. Prueba de tolerancia oral a la glucosa: glucemia > 200 mg/dl tras 2 h de la ingesta de 75 mg de glucosa anhidra disuelta en agua.

Diagnóstico de prediabetes

La ADA distingue dos categorías (ADA, 2005):

1. Alteración de la glucosa en ayunas. Glucemia basal > 100 y < 126 mg/dl.

2. Intolerancia a la glucosa. Glucemia > 140 y < 200 mg/dl a las 2 h de la sobrecarga oral.

Se prefiere el test de glucemia basal porque es más sencillo, rápido de realizar, barato y fácilmente reproducible. Si hay dudas, el test de sobrecarga servirá para confirmar el diagnóstico.

La determinación de la hemoglobina glucosilada es útil para el control de la diabetes, pero no se recomienda para el cribado o el diagnóstico de esta enfermedad. Mide el promedio de la glucemia en los últimos 3 meses.

Las determinaciones de glucemia capilar son imprecisas y pueden utilizarse con fines de autocontrol, pero no diagnósticos.

PREVENCIÓN DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

La magnitud del problema sanitario y socioeconómico de esta enfermedad exige establecer programas de prevención y control con el fin de realizar una intervención temprana.

Como toda enfermedad crónica, hemos de reconocer la presencia de tres tipos de intervención: prevención primaria, secundaria y terciaria.

Prevención primaria

Abarca las medidas necesarias para reducir la incidencia de la enfermedad en la población general y, en especial, en todas las personas con factores de riesgo.

Se deben promover hábitos higiénico-dietéticos^{5,6} adecuados y ejercicio físico, sin olvidar que muchos de estos pacientes tienen, además, obesidad, hipertensión y dislipidemia y son portadores ya de complicaciones arterioscleróticas.

La administración de dietas hipocalóricas con disminución de grasas saturadas y azúcares refinados mejora la RI y la tolerancia glucídica.

El ejercicio físico⁷ mejora la sensibilidad a la insulina al actuar en diversos ámbitos: flujo vascular, transportadores del GLUT-4, actividad de la glucogenosintetasa, etc. La realización sistemática de ejercicio se ha comprobado que, en sujetos con ITG, reduce la incidencia de diabetes.

Prevención secundaria

Consiste en procurar un diagnóstico y un tratamiento tempranos de la enfermedad con el objeto de revertirla o retardar su progresión, así como evitar las recaídas en pacientes que ya habían conseguido la remisión. Para ello hay que hacer un cribado en las poblaciones de riesgo y la posterior confirmación diagnóstica.

Tuomilehto⁸, director del Diabetes Prevención Study, indica que, si queremos prevenir la DM2, más que medir la glucemia lo que hay que hacer es reducir los factores de riesgo aunque la glucemia sea normal.

Las medidas terapéuticas en esta fase son: recomendar nuevos hábitos dietéticos y la realización de ejercicio físico, junto con el empleo de fármacos que mejoren la RI o que aumenten la secreción de insulina, tales como metformina⁹, acarbosa¹⁰, rosiglitazona¹¹, etc., con buenos resultados clínicos.

Prevención terciaria

Consiste en evitar la aparición y el desarrollo de las complicaciones¹² específicas de la enfermedad (nefropatía, retinopatía, impotencia, neuropatía, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca, insuficiencia vascular periférica y ACV), así como las discapacidades derivadas del fracaso orgánico o tisular.

Las medidas que deben utilizarse son las específicas de cada complicación; se ha demostrado su utilidad desde los estudios del UKPDS¹³ en 1983 y se ha confirmado con otros muchos estudios, como el ADVANCE¹⁴, con una disminución de la insuficiencia renal.

En el VADT¹⁵ se ha observado que, con un control más estricto de la glucemia y la HTA, disminuyen los eventos cardiovasculares debido a la relación entre la RI¹⁶ y la HTA esencial, pero no con la hipertensión secundaria.

Ello es debido a que la angiotensina II^{17,18} inhibe la acción de la insulina en el tejido muscular esquelético y vascular mediante la estimulación de la actividad Rhoa y el estrés oxidativo.

En Europa, para la prevención de la DM2 se ha diseñado el proyecto IMAGE¹⁹, uno de los más importantes en salud pública, con una duración de 3 años y cuatro objetivos fundamentales:

- Desarrollo de una guía para la prevención primaria de la DM2 en adultos, niños y adolescentes.
- Establecimiento de un currículum europeo para la formación de “gestores de prevención”.
- Desarrollo de estándares europeos para el control continuo de la calidad y la evaluación de los programas.
- Creación de un portal en internet para mejorar la disponibilidad de información sobre salud para los profesionales sanitarios y un sistema de créditos que certifique el desarrollo profesional continuo.

Con todo ello se espera reducir la progresión ascendente de personas con DM2 existente en la actualidad.

La International Diabetes Federation (IFD)²⁰ ha publicado, en mayo de 2009, el último consenso para la prevención de la DM2 insistiendo en la prevención temprana mediante la pérdida de

peso y la realización diaria de ejercicio, y lo que es más novedoso, advierte a los gobiernos de la necesidad de implicarse realizando cambios legislativos que afecten a la industria alimentaria, la educación, la publicidad, el urbanismo, etc., ya que de lo contrario tendrán problemas económicos en el futuro para financiar el aumento de la obesidad y la diabetes.

ORGANIZACIÓN DE CUIDADOS

Las personas con una enfermedad crónica^{21,22}, como la diabetes, necesitan acceder a una amplia gama de servicios sanitarios: médicos, de enfermería, dietéticos, podológicos, psicológicos, etc.

Todos sabemos que, en los pacientes diabéticos, un adecuado control y la detección temprana de las lesiones oculares y renales, así como el cuidado de los pies, pueden prevenir las complicaciones correspondientes y, sobre todo, los eventos cardiovasculares y cerebrales.

Por desgracia, a pesar de los avances tecnológicos y la preocupación social, el control de los diabéticos no es como debería y, por eso, continuamente se proponen métodos para la organización y provisión de cuidados médicos y de enfermería con el fin de asegurar la calidad de la prestación sanitaria en estos pacientes.

Es necesario hacer un registro de todos y cada uno de los procedimientos realizados con el fin de conocerlos y efectuar periódicamente una valoración estadística para prosperar en el control tanto de la enfermedad como de sus complicaciones. En los diferentes países se han creado programas específicos, de los que citaremos algunos. El más utilizado es el DIAB CARE²³, con sus actualizaciones periódicas, que establece tres instrumentos: la Hoja Básica Diab Care, el programa informático Diab Care y la llamada Care Card de la diabetes, cuya finalidad es:

1. Constatar la presencia de una formación específica y continuada de los profesionales del equipo, con un reparto de funciones siguiendo un protocolo consensuado y asumido.
2. Controlar las historias clínicas con el número de visitas al médico y al personal de enfermería, así como las visitas de contenido educativo y la relación de los procedimientos utilizados para detectar los factores de riesgo y/o las complicaciones existentes.
3. Elaborar una relación de los pacientes en los que se ha explorado el fondo de ojo, se han realizado un examen de pies (pulsos, trofismo y sensibilidad), una medición del peso, la talla, la cintura abdominal, la PA, el ECG y el ITB y si son o no fumadores, así como la ingesta diaria de alcohol y la periodicidad con que se realiza.
4. Hacer determinaciones analíticas de colesterol total, cLDL y cHDL, triglicéridos, hemoglobina glucosilada y microalbuminuria.
5. Conocer los pacientes que realizan autoanálisis de la glucemia capilar y, sobre todo, los que modifican su tratamiento en función de las cifras encontradas.

Es muy importante saber el número de pacientes con control de los parámetros clínicos y de laboratorios citados, así como la frecuencia con que acuden al servicio de urgencias o son hospitalizados. Es importante conocer las bajas laborales que han tenido por su enfermedad y las complicaciones microvasculares o macrovasculares que han desarrollado.

Todos los datos recogidos se envían a un centro coordinador, que elabora las estadísticas de cada centro y de todos los centros colaboradores con el fin de obtener una estadística general en la que se estudien y analicen los resultados anualmente y se creen propuestas de mejoría.

Anualmente, la ADA edita una guía de práctica clínica que incluye nuevas actualizaciones.

En Inglaterra se ha creado el DESMOND^{24,25} (Diabetes Educational and Self-Management for Ongoing and Newly Diagnosed), que es un programa educativo nacional para la DM2, de 6 meses de duración, y que ha demostrado, tras su aplicación, que los pacientes consiguen una mejor control de la glucemia, la PA y el peso y presentan menores grados de depresión y tabaquismo.

Por su parte, el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)²⁶ ha publicado una actualización de su guía terapéutica, publicada en mayo de 2008, en la que estructura el tratamiento del paciente con DM2 en 14 apartados. En cualquier caso, lo importante es concienciarse de la necesidad de organizar los cuidados tanto clínicos y analíticos como estadísticos con el fin de poder valorar y progresar en su cumplimiento.

PROBLEMAS SOCIALES

El diagnóstico y el tratamiento de la DM2 origina un problema social^{27,28} de consecuencias diferentes para el individuo, su familia y la sociedad, que abordaremos diferenciadamente, señalando aspectos particulares en los inmigrantes.

Para el individuo²⁹ supone, o debería suponer, un cambio en su manera de vivir. Debe abandonar el tabaco y moderar las comidas y bebidas, sobre todo las de relación social. Tiene que aprender a comer renunciando o al menos moderando la ingesta de alimentos que debe conocer que son perjudiciales. Debe realizar ejercicio físico, por lo menos andar 30 min cada día, y saber que puede presentar complicaciones (impotencia, neuropatía, pérdida de visión, etc.), que es posible que le afecten no sólo físicamente, sino también psíquicamente, y que pueden alterar su

estado de ánimo y conducirle a una depresión³⁰, más frecuente en las mujeres³¹ (28%) que en los varones (18%) y que, a su vez, empeorara la diabetes debido a que la ansiedad aumenta la secreción de cortisol y, con ello, la glucemia.

Es importante que desde el primer momento no oculte la enfermedad a sus familiares y amigos con el fin de que conozcan la presencia de los síntomas de las hipoglucemias y las hiperglucemias y qué deben administrar al paciente para evitarle situaciones graves, cómo ayudarles a seguir la dieta y comprender mejor sus comportamientos sociales.

Para la familia es una situación nueva e inesperada, ya que conlleva la carga emocional propia de una enfermedad crónica y que no se cura, que necesita un tratamiento continuo y un cambio en los hábitos dietéticos que le afectará, sobre todo si ya presenta complicaciones.

Con frecuencia son pacientes mayores en edad de jubilación y con una economía disminuida. En diferentes estudios se demuestra que cuanto más bajo es el nivel socioeconómico familiar³², más frecuente es la obesidad y peor el control metabólico y la instrucción diabetológica.

La preocupación social por esta enfermedad es tan grande que no hay estamento político: OMS, Comunidad Europea, gobierno estatal³³ o autonómico³⁴ que no haya diseñado planes integrales de educación y asistencia al diabético, tanto para prevenir la enfermedad como la obesidad, sobre todo en la infancia, con programas escolares de promoción de la alimentación saludable y la prevención del sedentarismo. La Unión Europea consume el 2-7% de su presupuesto sanitario en esta enfermedad y en España³⁵, el 5-7%.

La repercusión económica de la diabetes en el paciente es, quizá, uno de los temas con menos sensibilización por parte de las

autoridades sanitarias. Los fármacos antidiabéticos son baratos, pero no así la medicación para evitar sus complicaciones (antihipertensivos, hipolipemiantes, etc.), que es cara y el motivo por el que muchos pacientes no la toman y no realizan la correcta prevención de las complicaciones.

El gasto económico y social de estas enfermedades crónicas, en ocasiones invalidantes, no es sólo de costes directos por su cronicidad y gravedad, sino también indirectos originados por pérdida de productividad, bajas laborales, jubilaciones anticipadas y muertes prematuras, además de la consiguiente disminución en la calidad de vida del paciente y la familia.

Un problema nuevo para nosotros es la atención a la población inmigrante³⁶, que tanto ha aumentado en España en los últimos años. La DM2 tiene una gran prevalencia debido a su etnia y a sus hábitos alimenticios, lo que nos exige una atención personalizada con dicha población.

Es importante que les informemos y eduquemos, creando programas específicos para ellos sobre la DM2³⁷, con el fin de que tomen sus propias decisiones; no se trata de que cambiemos sus conductas habituales sino que, respetando sus costumbres, creencias y estilo de vida, conozcan cómo prevenir la enfermedad y su importancia, ya que sus consecuencias en el futuro pueden ser graves, aunque a corto plazo no les produzca ninguna molestia.

La educación del paciente³⁸ sobre su propia enfermedad sigue siendo fundamental para el control de la diabetes. En muchas ocasiones, el paciente tiene una baja percepción de su salud y cree que la información que le proporcionan los profesionales es insuficiente; por ello, los profesionales debemos escuchar, dialogar y fomentar la educación para conseguir la participación de los pacientes en la toma de decisiones dirigidas al autocuidado.

Bibliografía

1. Mayer-Davis EJ, Beyer J, Bell RA, et al. Diabetes in African American youth: prevalence, incidence, and clinical characteristics: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*. 2009;32 Suppl 2:S112-22.
2. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, et al. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults in the population. *Diabetes Care*. 2006;29:1263-8.
3. Gerstein HC. Dysglycemia and cardiovascular risk in the general population. *Circulation*. 2009;119:773-5.
4. Hossain P, Kawar B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world—a growing challenge. *N Engl J Med*. 2007;356:213-5.
5. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2008;31 Suppl 1:S55-S60.
6. Yamaoka K, Tango T. Efficacy of lifestyle education to prevent type 2 diabetes. A metaanalysis of randomised controlled trials. *Diabetes Care*. 2005;28:2780-6.
7. Physical activity/exercise in diabetes. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2004;Suppl 1:S4-S36.
8. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344:1343-50.
9. Conget I, Pellitero S. Metformina y prevención de la diabetes mellitus. Actualización de metformina en el síndrome metabólico. *Med Clin (Barc)*. 2004;5:23-7.
10. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose can prevent the progression of

impaired glucose tolerance of type 2 diabetes: results of a randomized clinical trial. *Lancet*. 2002;359:2072-7.

11. The DREAM trial investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controllet trial. *Lancet*. 2006;368:1096-105.
12. Diabetes y Riesgo Vascular. Recomendaciones del Grupo de trabajo "Diabetes y Enfermedad Cardiovascular" de la Sociedad Española de Diabetes. *Avances Diabetol*. 2004;20:13-22.
13. UK Prospective diabetes Study Grup. Thigt blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *BMJ*. 1998;317:703-13.
14. The advance Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:380-91.
15. Duckworth MD, Abraira C, Moritz T, et al. For the VADT investigation. *N Engl J Med*. 2009;360:129-33.
16. Shmamoto H, Ura N. Mechanismes of insulina resistance in hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens*. 2006;28:543-52.
17. Lauren VS, Longyhore S. Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the Renin-Angiotensin System. *Drugs*. 2004;64:2537-65.
18. González Sarmiento E, Fernández Galante I, Fernández Martínez I, et al. Resistencia a la insulina, síndrome metabólico y metabolismo de la glucemia en pacientes con hipertensión esencial. *Hipertensión*. 2009;26:145-50.
19. Gruhl U, Hall M, Tuomilehto Y, et al. El proyecto IMAGE: prevención de la diabetes tipo 2 en Europa. *Diabetes Voice*. 2008;53:1-3.

20. Silink M. International Federation of Diabetes (IDF). Diabetes Voice. 2009;54:1-2.
21. Skovlund SE, Peyror M. On behalf of the DAWN International Advisory Panel: The Diabetes Attitudes, Wishes and NEEDS (DAWN) program: a new approach to improving outcomes of diabetes care. Diabetes Spectrum. 2005;18:79-83.
22. Clinical practice recommendations. American Diabetes Association. Diabetes Care. 2005;28:S1-2.
23. Szecsenyi J, Roseman T, Joos S, et al. German diabetes management programs appropriate for restructuring care. According to the Chronic Care Model. Diabetes Care. 2008;6:1150-4.
24. Davis MJ, Heller S, Skinner TC, et al. Education and autocontrol of diabetic patients. BMJ. 2008;336:491-5.
25. Campbell S, Reeves D, Kontopantelis E, et al. Quality of primary care in England with the introduction of pay for performance. N Engl J Med. 2007; 357:181-90.
26. The management of type 2 diabetes. National Institute for Health and Clinical excellence. Clinical guidelines, London 2008. Disponible en: www.nice.org.uk.
27. Norris SL. Health related quality of life among adults with diabetes. Curr Diab Reports. 2005;5:124-30.
28. Pinthas-Hamiel D, Zeitler P. Acute and chronic complications of the type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. Lancet. 2007;369:1823-31.
29. ¿Cómo se percibe la diabetes? Resultados de la encuesta DAWN YOUTH. Diabetes Voice. 2008;53:1-5.
30. Lloyd CE, Johnson MRD, Sturt J, et al. The effect of diabetes on the depression and depression on the diabetes. Diabetes Voice. 2008;53:23-6.

31. Shee L, Owens-Gary M. Depresión y mujeres. *Diabetes Voice*. 2009;54:8-10.
32. Ruiz M, Escolar A, Mayoral E, et al. La diabetes en España: mortalidad, prevalencia, incidencia, costes económicos y desigualdad. *Gac Sanit*. 2006;20 Suppl:15-24.
33. Guía de Práctica Clínica sobre diabetes tipo 2. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008.
34. Diabetes y nutrición y Sociedad Valenciana de Medicina Familiar y Comunitaria. Guía clínica de actuación en diabetes y riesgo cardiovascular. Sociedad Valenciana de Endocrinología. Valencia; Generalitat Valenciana; 2006.
35. Oliva J, Lobo F, Molina B, et al. Direct health care costs of diabetes patients in Spain. *Diabetes Care*. 2004;47:1519-27.
36. Pertiñez J, Franch J. Diabetes tipo 2 e inmigración. Barcelona: SCM; 2008.
37. Al-Arouj M, Bouguerra R, Buse J, et al. Recommendations for management of diabetes during Ramadan. *Diabetes Care*. 2005;28:2305-11.
38. Anderson RM, Funnell MM. The art and science of diabetes education: a culture out of balance. *Diabetes Educ*. 2008;34: 109-17.