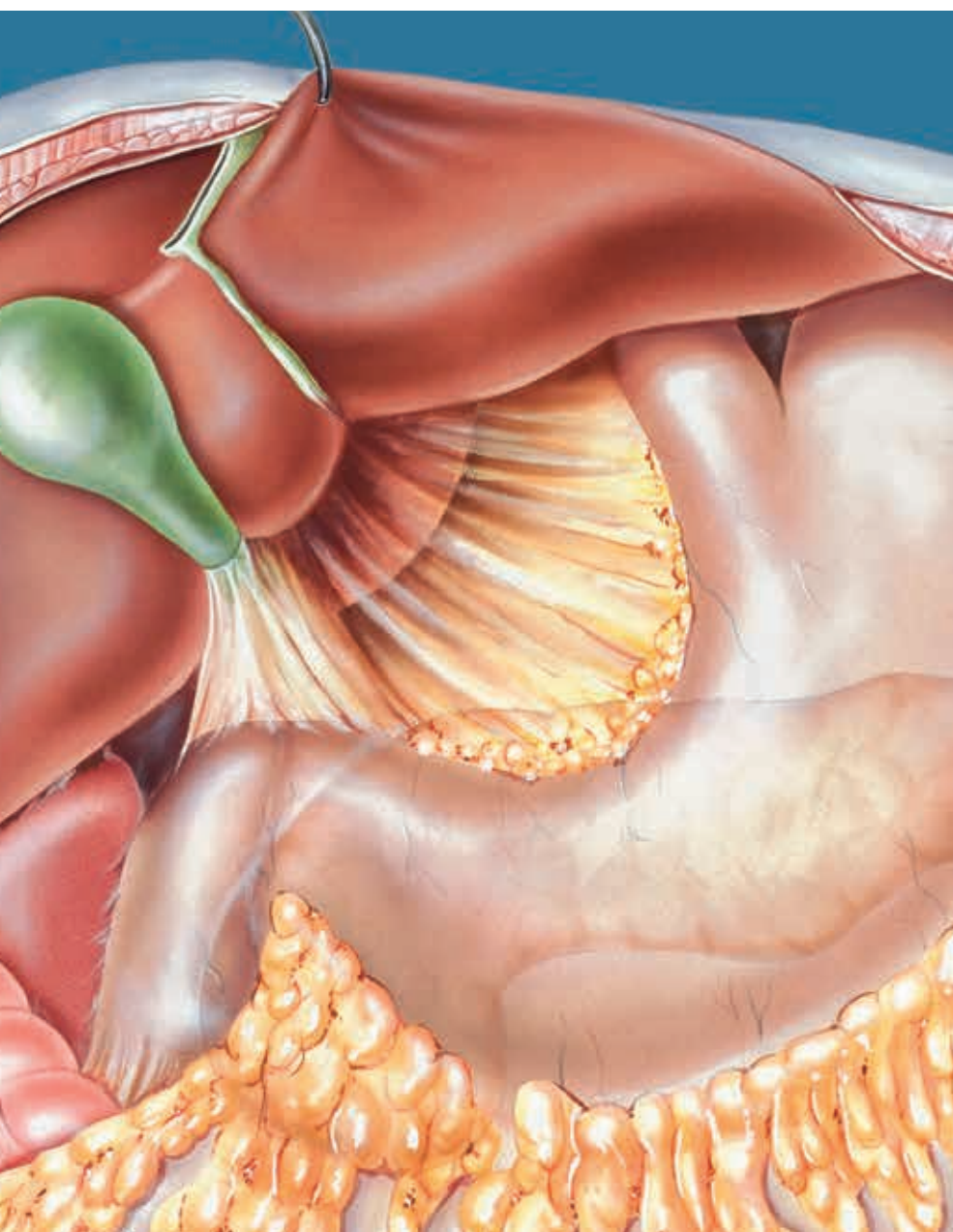


Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria

Volumen 07 - Número 03 - 2016
Periodicidad trimestral



- 01** Editorial
Beneficios de una dieta en la persona con diabetes
Lourdes Carrillo Fernández
Página 114
- 02** La diabetes mellitus y el aparato respiratorio
Albert Lecube Torelló
Página 118
- 03** Determinantes no dietéticos del desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2
Javier Díez Espino
Página 124
- 04** Flor de loto. Un traje a medida para tratar la diabetes mellitus tipo 2
Dimas Igual Fraile
Página 133
- 05** Recopilación de comentarios de artículos del blog de la redGDPS: <http://redgedaps.blogspot.com>
Mateu Seguí Díaz
Página 137
- 06** Grandes estudios que han marcado la evidencia en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2: control glucémico intensivo en la diabetes mellitus tipo 2 (1.ª parte)
Sònia Miravet Jiménez
Página 144



Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria



Director:
Pedro Muñoz Cacho

Secretario de redacción:
Josep Franch Nadal
Juan Martínez Candela

Comité editorial:
Sara Artola Menéndez
Javier Díez Espino
Francisco Javier García Soidán

Asesores:
Patxi Ezcurra Loiola
José Luis Martín Manzano
Manel Mata Cases
Javier Mediavilla Bravo
Jorge Navarro Pérez
Mateu Seguí Díaz
Rosario Serrano Martín

Web redGDPS:
www.redgdps.org

EUROMEDICE VIVACTIS
Health Care Agency

Avda. dels Vents, 9-13, esc. B, 2.º 1.ª
08917 Badalona
euromedice@euromedice.net
www.euromedice.net

Depósito legal: B-15336-2010
ISSN: 2013-7923

© Copyright 2016: De los autores.

© Copyright de la edición 2016: EUROMEDICE, Ediciones Médicas, S.L.
Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa del propietario del copyright.

El editor no acepta ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información contenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto.

Como ilustración general de la temática tratada en esta publicación, en la fotografía de la portada se muestra el páncreas, un órgano retroperitoneal de color blanco rosáceo o marrón claro que se comporta como una glándula de secreción mixta: exocrina (de enzimas digestivas en intestino delgado) y endocrina (de hormonas como insulina, glucagón y somatostatina en el torrente sanguíneo).

Los objetivos de la redGDPS son desarrollar y potenciar actividades formativas y de investigación que contribuyan a aumentar el conocimiento sobre la enfermedad y a mejorar la calidad de la atención a las personas con diabetes.

La redGDPS no promueve ninguna actividad que pueda inducir a la prescripción de fármacos, uso de sistemas de determinación de glucosa o productos dietéticos. En caso de detectarse esta situación, rogamos nos lo comuniquemos al e-mail redaccion@redgedaps.org.

SUMARIO:

EDITORIAL

Beneficios de una dieta en la persona con diabetes 114

Lourdes Carrillo Fernández

ARTÍCULO DE REVISIÓN

La diabetes mellitus y el aparato respiratorio 118

Albert Lecube Torelló

HABILIDADES PRÁCTICAS

Determinantes no dietéticos del desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2 124

Javier Díez Espino

CASO CLÍNICO

Flor de loto. Un traje a medida para tratar la diabetes mellitus tipo 2 133

Dimas Igual Fraile

BIBLIOGRAFÍA

Recopilación de comentarios de artículos del blog de la redGDPS: 137

<http://redgedaps.blogspot.com>

Mateu Seguí Díaz

ESPECIALES

Grandes estudios que han marcado la evidencia en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2: control glucémico intensivo en la diabetes mellitus tipo 2 (1.ª parte) 144

Sònia Miravet Jiménez

Beneficios de una dieta en la persona con diabetes

Lourdes Carrillo Fernández

Médico de familia. Centro de Salud La Victoria de Acentejo. Santa Cruz de Tenerife

INTRODUCCIÓN

La importancia de una correcta intervención nutricional en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) continúa siendo defendida por clínicos, educadores y científicos, y considerada como uno de los aspectos básicos del tratamiento junto con un programa de ejercicio físico y educación diabetológica.

Como contraste a la escasa evidencia de las primeras recomendaciones basadas en estudios observacionales y estudios en animales, en las últimas dos décadas hemos asistido a una mejora en la evidencia a través de estudios metabólicos y ensayos clínicos bien diseñados que han dado mayor rigor a las recomendaciones y han puesto de manifiesto la importancia de nutrientes, alimentos y, especialmente, patrones dietéticos no solo en el tratamiento, sino también en la prevención de la enfermedad¹.

Una cohorte griega que ha seguido durante una media de 11 años a más de 22 200 pacientes ha mostrado una menor incidencia (2330 nuevos casos de DM2) en aquellos pacientes que seguían una dieta mediterránea con bajo índice glucémico². La importancia de la dieta mediterránea en la prevención de la DM2 se ha confirmado en otros estudios³.

El continuo interés de científicos y clínicos no ha permitido hasta el momento definir una dieta única, universal, óptima para todos los pacientes con DM2, y la mayoría de las guías coinciden en la necesidad de individualizar la prescripción⁴⁻⁷.

Los objetivos terapéuticos en pacientes con DM2 incluyen:

- Intentar conseguir y mantener niveles de glucemia plasmática y presión arterial lo más cerca posible al rango de normalidad.
- Mantener un perfil lipídico y de lipoproteínas capaz de reducir el riesgo de enfermedad vascular.

La evidencia nos muestra que un patrón dietético adecuado puede contribuir a conseguir estos objetivos. La inter-

acción se centrará en la promoción de un estilo de vida saludable, especialmente en lo relativo a dieta y ejercicio físico, y la modificación de hábitos alimentarios erróneos.

PROPORCIÓN DE NUTRIENTES EN LA DIETA

Conociendo la importancia de los hidratos de carbono (HC) en la dieta y su influencia sobre la respuesta insulínica y la hiperglucemia posprandial, numerosos estudios se han diseñado con el objetivo de definir los riesgos y beneficios de dietas bajas en HC en el paciente con DM2; y a día de hoy el debate continúa⁸. Tampoco existe consenso sobre la cantidad mínima diaria de HC cuando el riesgo de efectos adversos, como la hipoglucemia, es mínimo.

Por otro lado, se ha sugerido que dietas con alto contenido en proteínas y bajas en calorías podrían tener un importante papel en el tratamiento de la obesidad asociada a la DM2, lo que igualmente ha propiciado múltiples estudios. Las dietas altas en proteínas aportan el 20-30 %, o incluso más, del total diario de calorías en forma de proteínas, y se ha postulado que estas dietas mejoran la adiposidad, la presión arterial y los niveles de triglicéridos, efectos probablemente pequeños comparados con los potenciales efectos secundarios gastrointestinales⁹.

Un reciente metaanálisis que analizó un total de 20 ensayos clínicos con diferentes tipos de dietas en estudio concluye que dietas bajas en HC, la dieta mediterránea y dietas con alto contenido proteico son efectivas en mejorar varios marcadores de riesgo cardiovascular en pacientes con DM2, y se pueden proponer como una intervención adecuada en estos tipos de pacientes¹⁰.

En cuanto al aporte de grasas, parece más importante el tipo de grasa consumida que la cantidad, con beneficios para la grasa monoinsaturada (aceite de oliva de la dieta mediterránea) frente a otros tipos. Se consideran nada saludables las procedentes de la manipulación industrial, como la grasa trans.

SOBREPESO Y OBESIDAD

Dada la estrecha relación entre la DM2 y el sobrepeso o la obesidad, uno de los retos más importantes en el tratamiento dietético del paciente con DM2 es conseguir y mantener un peso adecuado. Hasta el momento ninguna dieta ha mostrado beneficios en el control del sobrepeso u obesidad a largo plazo en el paciente¹.

El aporte total de calorías parece importante a corto plazo y explica el éxito inicial de algunas dietas consideradas no saludables. Sin embargo, en el mantenimiento del peso y prevención cardiovascular seguir un patrón de alimentación saludable parece más relevante que el aporte calórico en sí mismo. Independientemente del balance energético, la calidad de la dieta influye en el riesgo metabólico y en el aumento de la grasa abdominal.

Por otro lado, dado que el tratamiento de la obesidad resulta tan poco exitoso, la prevención primaria resulta más importante¹², y es hacia donde debemos dirigir todos nuestros esfuerzos.

ALIMENTOS O PATRÓN DIETÉTICO

El patrón dietético representa la media del conjunto de alimentos habitualmente consumidos por una persona. Durante mucho tiempo se puso énfasis en los alimentos ingeridos; se llegó incluso a «prohibir» grupos de alimentos como las legumbres ricas en HC por el riesgo de producir una mayor respuesta hiperglucémica posprandial. De igual forma, los huevos fueron discriminados de la alimentación por su alto contenido en grasa, especialmente colesterol. En los últimos años se está dando más importancia al patrón dietético, aceptando que la combinación de alimentos favorece un efecto sinérgico que mejora los beneficios del consumo de cada alimento por separado.

Numerosos patrones dietéticos, con diferentes combinaciones de macronutrientes, como la dieta mediterránea, la vegetariana y dietas con bajo índice glucémico, se han propuesto como beneficiosos para el paciente con DM2, siempre adaptados a las características y preferencias individuales y con un aporte calórico adecuado para reducir-mantener peso.

Los beneficios de la dieta mediterránea se han podido demostrar en numerosos estudios, incluidos beneficios en prevención primaria¹³. En una revisión sistemática de cinco ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con DM2, el control glucémico y la sensibilidad a la insulina fue mayor

en los participantes que hacían una dieta mediterránea frente a otras dietas frecuentemente utilizadas, si bien la magnitud del efecto se debería interpretar con precaución, dada la restricción energética propuesta en algunos de los estudios analizados¹⁴.

Uno de los patrones dietéticos que se han hecho populares en los últimos años es la paleodietas, que hace referencia a un tipo de alimentación habitual hace millones de años. Uno de los beneficios de esta dieta que comparte con la dieta baja en HC es la disminución del consumo de granos refinados, almidones y azúcares, reduciendo así el aporte de HC totales y de alimentos procesados, una de las características de una alimentación saludable¹². La paleodietas recomienda frutas, nueces, pescado y vegetales no almidonados, todo lo cual resulta beneficioso. Sin embargo, recomienda una ingesta libre de carnes rojas, manteca de cerdo y sal, así como evitar legumbres y lácteos¹², por lo que podría resultar deficitaria en algún micronutriente.

NUTRICIÓN PERSONALIZADA

Tras la descripción en 2003 del genoma humano, ciencias como la nutrigenómica y nutrigenética iniciaron un imparable impulso con un interés especial en cuantificar y definir las características de la variación interindividual en la respuesta a la dieta. Algunas interacciones entre genes y dieta están bien documentadas, aunque por el momento se desconoce su relevancia clínica.

De una forma más general, algunos datos parecen sugerir que la respuesta glucémica inducida por HC es menor en mujeres, y que pacientes con DM, glucemia basal alterada o dislipemia aterogénica podrían beneficiarse en mayor medida de una reducción de HC refinados y un aumento de proteínas y grasa vegetal en la dieta.

Por último, es indudable que el medio ambiente desempeña un papel fundamental, y puede también influir sobre la expresión de ciertos genes, de forma que la epigenética podría llegar a explicar el comportamiento diferente de determinadas poblaciones o individuos. Con todo, aún queda mucho camino por recorrer hasta poder aplicar todos estos conocimientos, y los que están por llegar, en la prescripción personalizada de dietas. Hasta entonces, una dieta rica en cereales integrales, frutas, verduras, legumbres y frutos secos; baja en cereales refinados, carnes rojas o procesadas y bebidas azucaradas; y con un consumo moderado de alcohol se ha mostrado efectiva en la reducción del riesgo de DM y en la mejora del control glucémico y lípidos en pacientes con DM2¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ley SH, Hamdy O, Mohan V, Hu FB. Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies. *Lancet* 2014;383:1999-2007.
2. Rosi M, Turati F, Lagiou P, trichopoulos D, Augustin LS, La Vecchia C. Mediterranean diet and glycaemic load in relation to incidence of type 2 diabetes: results from the Greek cohort of the population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Diabetologia* 2013;56:2405-13.
3. Salas-Salvado J, Bulló M, Estruch R, Ros E, Covas MI, Ibarrola-Jurado N, et al. Prevention of diabetes with Mediterranean diets: a subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014;160:1-10.
4. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ, et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care* 2014;37(Suppl 1):S120-43.
5. Pastors JG, Warshaw H, Daly A, Franz M, Kulkarni K. The evidence for the effectiveness of medical nutrition therapy in diabetes management. *Diabetes Care* 2002;25(3):608-13.
6. Franz MJ, Boucher JL, Evert AB. Evidence-based diabetes nutrition therapy recommendations are effective: the key is individualization. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2014;7:65-72.
7. Dyson PA, Kelly T, Deakin T, Duncan A, Frost G, Harrison Z, et al. Diabetes UK Position Statements and Care Recommendations. Diabetes UK evidence-based nutrition guidelines for the prevention and management of diabetes. *Diabet Med* 2011;28:1282-8.
8. Thomas D, Elliott EJ. Low glycaemic index, or low glycaemic load, diets for diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD006296.
9. Santesso N, Akl EA, Bianchi M, Mente A, Mustafa R, Heels-Ansdell D, et al. Effects of higher- versus lower-protein diets on health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr* 2012;66(7):780-8.
10. Ajala O, English P, Pinkney J. Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2013;97(3):505-16.
11. Emadian A, Andrews RC, England CY, Wallace V, Thompson JL. The effect of macronutrients on glycaemic control: a systematic review of dietary randomised controlled trials in overweight and obese adults with type 2 diabetes in which there was no difference in weight loss between treatment groups. *Br J Nutr* 2015;114(10):1656-66.
12. Mozaffarian D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity. *Circulation* 2016;133:187-225.
13. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Pharm D, Corella D, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279-90.
14. Huo R, Du T, Xu Y, Xu W, Chen X, Sun K, et al. Effects of Mediterranean-style diet on glycemic control, weight loss and cardiovascular risk factors among type 2 diabetes individuals: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr* 2015;69:1200-8.

La diabetes mellitus y el aparato respiratorio

Albert Lecube Torelló

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Institut de Recerca Biomèdica de Lleida. Universitat de Lleida. Centro de Investigación en Red en Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) afecta al 12 % de la población mundial de mediana edad, prevalencia que se encuentra en continuo crecimiento impulsada por un ambiente obesogénico, el comportamiento sedentario de la población y su envejecimiento progresivo. Si bien no se considera el pulmón como un órgano diana de las complicaciones tardías de la DM2, hay buenas razones para creer que las mismas alteraciones histológicas y fisiológicas que propician la aparición de complicaciones tardías en otras localizaciones pueden reproducirse también en el pulmón^{1,2}. Así, la abundante vascularización y el contenido en fibras de colágeno y elastina convierten el parénquima pulmonar en un claro objetivo de la hiperglucemia crónica. En las siguientes páginas revisaremos las evidencias que apoyan la asociación entre la DM2 y el deterioro de la función pulmonar.

EVIDENCIA CLÍNICA Y EPIDEMIOLÓGICA

Los estudios poblacionales muestran un descenso significativo de diversos parámetros de la función pulmonar, principalmente la capacidad vital forzada (FVC) y el volumen

espiratorio forzado en un segundo (FEV1), en los sujetos con DM2 respecto a la población general (tabla 1). Esta diferencia se sitúa alrededor del 10 % del valor teórico y se incrementa de forma paralela a la duración de la DM2. Además, existe una relación inversa entre los parámetros de función pulmonar y la glucemia plasmática o la hemoglobina glucosilada. También hay datos que asocian el deterioro de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) con la DM2. Aunque con frecuencia asintomática o clínicamente poco relevante, una disminución del 10 % en el FEV1 predice de forma independiente la mortalidad por cualquier causa en la DM2.

Al analizar si la disminución de los valores espirométricos es más rápida en los sujetos con DM2, aparecen resultados contradictorios. Así, en el Fremantle Diabetes Study y el Atherosclerosis Risk in Communities Study⁹, se observó un mayor descenso de la FVC en los sujetos con DM2 que en la población control, después de siete y tres años de seguimiento, respectivamente. Tanto la duración de la diabetes mellitus (DM) como el mal control glucémico se asociaron directamente con el grado de empeoramiento de la función pulmonar. Asimismo, pudo establecerse que la disminución de la función pulmonar se inició aproximadamente tres años antes

Tabla 1. Estudios poblacionales en los que se compara la función pulmonar en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 con la de la población control

Estudio	N	DM2 frente a control	
		FEV1	CVF
Rancho Bernardo Study ³	1239	↓	↓
Fremantle Diabetes Study ⁴	495	↓	↓
Copenhagen City Heart Study ⁵	12 062	↓	↓
Framingham Heart Study ⁶	3254	↓	↓
British Women Heart and Health Study ⁷	3911	↓	↓
Normative Aging Study ⁸	704	↓	↓
Atherosclerosis Risk in Communities Study ⁹	11 262	↓	↓

CVF: capacidad vital forzada; DM2: diabetes mellitus tipo 2; FEV1: volumen espiratorio forzado en un segundo.

del diagnóstico de DM2. Por contra, no se apreció la anterior diferencia en la trayectoria longitudinal de la función pulmonar en función de la presencia de la DM2 ni en el Copenhagen City Heart Study ni en el Normative Aging Study^{5,8}.

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS SUBYACENTES A LA DISFUNCIÓN PULMONAR EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Los mecanismos responsables del inicio y progresión del deterioro de la función pulmonar en la DM2 todavía no han sido bien esclarecidos. Se han propuesto diversos componentes que, aunque los vamos a describir de forma individualizada, lo más probable es que actúen de forma sinérgica entre ellos.

Resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina (RI) es uno de los principales mecanismos fisiopatológicos que conducen al desarrollo de la DM2, y contribuye de forma independiente al deterioro de los parámetros de función pulmonar, especialmente al FEV1, el flujo espiratorio medio máximo y la CVF¹⁰. Además, la RI se ha descrito también como un predictor independiente de volumen de reserva espiratorio, incluso tras ajustar por diversas medidas de adiposidad. Por lo tanto, las rutas metabólicas relacionadas con la RI serían cruciales en la iniciación de anomalías pulmonares en los pacientes con DM2 y sugieren que se puede considerar el pulmón incluso como un nuevo componente del síndrome metabólico.

Inflamación crónica de bajo grado

Se ha propuesto una posible interacción entre la inflamación sistémica, inherente a la fisiopatología de la DM2, y la función pulmonar. En este sentido, la relevancia del factor de necrosis tumoral α se ha demostrado tanto en un modelo murino de inflamación pulmonar aguda como en mujeres obesas no fumadoras sin enfermedad respiratoria previa¹¹. Estos resultados sugieren que las vías inflamatorias relacionadas con la DM son otro factor patogénico implicado en la disfunción pulmonar, con un efecto deletéreo que puede apreciarse antes incluso del desarrollo de la enfermedad respiratoria clínica.

Resistencia a la leptina

En condiciones normales, la leptina señala a través de la inhibición del sistema nervioso parasimpático de los re-

ceptores muscarínicos en el músculo liso de las vías respiratorias, lo que ocasiona un aumento fisiológico de diámetro bronquial. Esta acción fisiológica puede verse abolida en la DM2, donde la resistencia a la leptina es una alteración común, aumentando el tono parasimpático y facilitando la broncoconstricción. La resistencia a la leptina también se ha relacionado con una mayor actividad de la elastasa de neutrófilos humana, una de las principales proteasas secretadas en el espacio alveolar por los neutrófilos durante diversos procesos pulmonares¹². Cabe comentar también la significativa correlación inversa entre la concentración de leptina y el FEV1 en niños y adolescentes obesos, lo que refuerza la idea de que la resistencia a la leptina es un factor clave en el desarrollo de un patrón pulmonar restrictivo.

Disminución de la fuerza muscular

Tanto la RI como la hiperglucemia crónica son capaces de producir cambios metabólicos y estructurales en el miocito y deteriorar su función contráctil, factor esencial en la función pulmonar. Esos cambios se caracterizan por trastornos metabólicos y estructurales. Así, en el Berlin Aging Study II, tanto la masa muscular como la obesidad abdominal mostraron ser los factores más influyentes en la función pulmonar en sujetos con DM2 y síndrome metabólico.

La glucosilación no enzimática de proteínas de pulmón

La glucosilación no enzimática de las proteínas del tejido conectivo pulmonar, tanto del colágeno como de la elastina y la fibronectina, pueden favorecer el patrón restrictivo observado en la DM2. De hecho, el colágeno que sufre los procesos de glucación tiene mayor rigidez y mayor resistencia a la digestión por la colagenasa y la pepsina que el colágeno no glucosilado. Por otra parte, la unión de los productos finales de la glucación avanzada a su receptor, que se ha descrito en células endoteliales vasculares, músculo liso y parénquima pulmonar, activará diversas cascadas fisiopatológicas, con efectos proinflamatorios y proapoptóticos, que conducirán a la disfunción de dichas células.

El daño microvascular

El pulmón es un órgano ricamente vascularizado, por lo que es lógico asumir que los procesos relacionados con la microangiopatía propia de la DM2 aparecerán

también en la microcirculación pulmonar. Un ejemplo de las consecuencias de esta afectación es el decremento significativo en la DLCO notificado en pacientes con DM2. Más importante aún, la reducción de la DLCO se correlaciona de forma significativa con el grado de la retinopatía diabética y la tasa urinaria de excreción de proteínas.

Deterioro de la capa de surfactante pulmonar y déficit de la concentración de péptido similar al glucagón 1

El surfactante pulmonar, complejo de lípidos y proteínas, reduce la tensión superficial dentro de los alvéolos, evitando así que se colapsen durante la espiración, y colaborando en el mantenimiento de la estabilidad y diámetro de la vía aérea. Cuando la capa de surfactante se daña, sus proteínas más hidrofílicas se filtran en el torrente sanguíneo y pueden evaluarse. Así, un estudio poblacional describió cómo los niveles circulantes de las proteínas del surfactante se asociaron con la presencia de RI y alteraciones del metabolismo hidrocarbonado. Además, en el pulmón se ha descrito la presencia de receptores de péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), y estudios experimentales han demostrado que el GLP-1 participa en la estimulación de la producción de surfactante por los neumocitos¹³. Por lo tanto, el déficit subyacente en la función y concentraciones de GLP-1 que existe en la DM2 podría exacerbar la resistencia de las vías respiratorias observada en estos pacientes. En estos momentos desarrollamos un ensayo clínico dirigido específicamente a responder la pregunta de si el tratamiento con análogos de GLP-1 podría lograr una mejora en los patrones ventilatorios en pacientes con DM2 sin enfermedad pulmonar conocida (ClinicalTrials.gov: NCT02889510).

La neuropatía autónoma

Aunque más implicada en los trastornos respiratorios durante el sueño, la disautonomía diabética también se ha asociado con el aumento de la prevalencia de la disfunción pulmonar en la DM2. Así, los sujetos con DM2 y disautonomía evidenciaron una reducción de la presión inspiratoria estática máxima, junto con una correlación negativa entre la fuerza muscular y la frecuencia cardíaca en reposo o la duración de la DM. Del mismo modo, en adolescentes con DM tipo 1, la presencia de neuropatía autonómica cardiovascular se asocia con el deterioro de las pruebas de función pulmonar, principalmente de los valores del pico de flujo espiratorio máximo, CVF y FEV1.

CAMBIOS HISTOPATOLÓGICOS EN EL PARÉNQUIMA PULMONAR EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Las alteraciones histopatológicas causadas por la DM2 son homogéneas a lo largo de todo el parénquima pulmonar e incluyen el engrosamiento del epitelio alveolar y de la lámina basal del endotelio capilar pulmonar, la disminución del espacio alveolar, un mayor grado de fibrosis, la presencia de lesiones compatibles con enfisema centrolobulillar, la microangiopatía pulmonar y hasta variaciones en la secreción de moco¹⁴.

Engrosamiento de las membranas basales y expansión del espacio intersticial

La lámina basal que separa el capilar del espacio alveolar es aproximadamente un 30 % más gruesa en los sujetos diabéticos que en los sujetos control, y se ha establecido una correlación significativa con el espesor de la lámina basal del túbulo renal y del capilar pulmonar, lo que sugiere un mecanismo patológico similar. Experimentalmente, la DM inducida en ratas mediante la administración de estreptozotocina aumenta la síntesis de colágeno tipo I y tipo II y elastina, que incrementa el espesor del espacio alveolocapilar. Esto va a conducir a la fibrosis e induración del intersticio y del parénquima pulmonar y, de forma paralela, a una reducción simultánea del volumen pulmonar. Por su parte, la glucación no enzimática de colágeno aumenta la rigidez de la matriz y dificulta su digestión por proteasas. Además, los productos finales de la glucación avanzada también son capaces de regular al alza la expresión tisular de citocinas con actividad fibrosante. A este respecto, un tipo específico de fibrosis nodular se ha descrito en el pulmón de sujetos con DM2.

Alteración de la producción de surfactante pulmonar

En el modelo de rata Zucker (un modelo animal de DM2), se ha descrito una alteración morfológica de los neumocitos tipo II, implicados en la producción de surfactante. La menor producción de surfactante podría inducir el colapso parcial del espacio alveolointersticial. De hecho, la observación microscópica de los pulmones de ratas diabéticas muestra alvéolos más pequeños, pero en mayor número, en comparación con el pulmón de los animales sin DM.

Microangiopatía pulmonar

La combinación de una lámina basal capilar engrosada con la acumulación de tejido conectivo en el espacio intersticial

podría inducir un estrechamiento parcial de la luz del capilar pulmonar. A ello se añade el aumento de la permeabilidad vascular en el pulmón descrito en los sujetos con DM2. La consecuencia es un descenso del volumen de sangre capilar, la alteración en la perfusión microvascular y un menor reclutamiento alveolocapilar, de manera que se favorece el deterioro de la difusión de monóxido de carbono y la reducción de la CVE.

INSULINA INHALADA Y FUNCIÓN PULMONAR

Desde hace años se investigan rutas alternativas a la administración subcutánea de insulina, con el fin de superar las limitaciones asociadas con la vía subcutánea. Así, el uso de un dispositivo de inhalación de polvo seco en el que la insulina se combina con un excipiente que se disuelve instantáneamente en el fluido pulmonar ha puesto de manifiesto nuevas perspectivas en la relación entre la DM2 y el pulmón. Especialmente, cuando sabemos que los neumocitos tipo II tienen también receptores de insulina en su superficie. La insulina inhalada actúa como insulina prandial, y su uso se asocia a modestos descensos en el FEV1, si bien debe remarcar que este efecto no es progresivo en el tiempo y revierte cuando el tratamiento se interrumpe.

EL EFECTO NEGATIVO DE LA DIABETES SE EXTIENDE A LA RESPIRACIÓN DURANTE EL SUEÑO

Algunos estudios proponen que la RI y la hiperglucemia crónica podrían contribuir al desarrollo del síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño¹⁵. Así, por ejemplo, las mujeres con síndrome del ovario poliquístico (un trastorno asociado con la RI) presentan mayor prevalencia de síndrome de apnea-hipopnea del sueño y somnolencia diurna, lo que apunta al papel de la RI como mediador de los trastornos del sueño en los seres humanos. De forma similar, en el Sleep Heart Health Study se observó que los sujetos con DM2 manifestaban más episodios de respiración periódica (una anomalía del control central de la ventilación) que la población general. Recientemente, el Sweet Sleep Study ha descrito cómo la presencia de DM2 ocasiona un patrón respiratorio más grave, caracterizado por tasas más altas de apneas del sueño para un mismo índice de apnea-hipopnea¹⁵. La DM2 produce también una excesiva somnolencia diurna, característica que afecta a casi un cuarto de la población diabética¹⁶, y es también un factor de riesgo independiente para la hipoxemia nocturna; se ha descrito que en los pacientes

con DM2 la duración del tiempo de sueño con saturación de oxígeno inferior al 90 % es entre tres y cuatro veces mayor en comparación con sujetos no diabéticos¹⁷. Este resulta un hallazgo relevante, ya que la hipoxia relacionada con el sueño se caracteriza por ser un importante estímulo que conduce al estrés oxidativo y la disfunción endotelial, lo que puede contribuir al aumento del riesgo de eventos cardiovasculares observados en la población diabética.

TEMAS POR RESOLVER

La propagación del concepto de que el pulmón es también un órgano diana entre las complicaciones tardías de la DM2 debería estrechar no solo la relación entre los especialistas en Endocrinología y Neumología, sino también con los médicos de Atención Primaria. Sin embargo, todavía encontramos numerosas controversias y lagunas clínicas que requieren una investigación más prolongada para poder solventarlas. Por ejemplo, una cuestión fundamental es la manera en la que debe realizarse la evaluación de la función pulmonar en los pacientes con DM2: ¿quién?, ¿dónde?, ¿con qué herramientas?, y ¿con qué frecuencia? Y, sobre todo, debemos aprender la manera correcta de interpretar los resultados de un estudio de función pulmonar en un sujeto clínicamente poco o nada sintomático. A lo mejor, incluso puede llegar a modificar nuestro abordaje terapéutico. En este sentido, otro tema que merece ser explorado es discernir el efecto que ocasiona la mejoría del control glucémico sobre la función pulmonar. En este sentido, y como se mencionó anteriormente, los posibles efectos beneficiosos sobre la función pulmonar de las terapias basadas en incretinas se propugna especialmente relevante.

CONCLUSIONES

En resumen, la evidencia acumulada apoya con firmeza el vínculo entre la DM2 y disfunción respiratoria, e indica que la función pulmonar debe ser considerada por todos aquellos que deben atender a las personas diabéticas. La DM2 y su grado de control metabólico están relacionados con la alteración de la función pulmonar. Los mecanismos patogénicos subyacentes en esta relación son diversos, pero parece que las vías metabólicas relacionadas con la RI y la inflamación crónica de bajo grado son cruciales en la iniciación de las anomalías pulmonares. Identificar a los sujetos con DM2 más vulnerables para la disfunción pulmonar será, en los próximos años, uno de nuestros objetivos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Van den Borst B, Gosker HR, Zeegers MP, Schols AMWJ. Pulmonary function in diabetes. A metaanalysis. *Chest* 2010;138:393-406.
2. Lecube A, Sampol G, Muñoz X, Hernández C, Mesa J, Simó R. Type 2 diabetes impairs pulmonary function in morbidly obese women. A case-control study. *Diabetologia* 2010;53:1210-6.
3. Barrett-Connor E, Frette C. NIDDM, impaired glucose tolerance, and pulmonary function in older adults. The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 1996;19:1441-4.
4. Davis TM, Knuiman M, Kendall P, Vu H, Davis WA. Reduced pulmonary function and its associations in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2000;50:153-9.
5. Lange P, Parner J, Schnohr P, Jensen G. Copenhagen City Heart Study: longitudinal analysis of ventilatory capacity in diabetic and nondiabetic adults. *Eur Respir J* 2002;20:1406-12.
6. Walter RE, Beiser A, Givelber RJ, O'Connor GT, Gottlieb DJ. Association between glycemic state and lung function: the Framingham Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:911-6.
7. Lawlor DA, Ebrahim S, Smith GD. Associations of measures of lung function with insulin resistance and Type 2 diabetes: findings from the British Women's Heart and Health Study. *Diabetologia* 2004;47:195-203.
8. Litonjua AA, Lazarus R, Sparrow D, Demolles D, Weiss ST. Lung function in type 2 diabetes: the Normative Aging Study. *Respir Med* 2005;99:1583-90.
9. Yeh HC, Punjabi NM, Wang NY, Pankow JS, Duncan BB, Cox CE, Selvin E, Brancati FL. Cross-sectional and prospective study of lung function in adults with type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetes Care* 2008;31:741-6.
10. Lecube A, Sampol G, Muñoz X, Lloberes P, Hernández C, Simó R. Insulin resistance is related to impaired lung function in morbidly obese women: a case-control study. *Diabetes Metab Res Rev* 2010;26:639-45.
11. Lecube A, Sampol G, Muñoz X, Ferrer R, Hernández C, Simó R. TNF- α system and lung function impairment in obesity. *Cytokine* 2011;54:121-4.
12. Khan AR, Awan FR. Leptin resistance: a possible interface between obesity and pulmonary-related disorders. *Int J Endocrinol Metab* 2016;14:e32586.
13. Vara E, Arias-Díaz J, García C, Balibrea JL, Blázquez E. Glucagon-like peptide-1(7-36) amide stimulates surfactant secretion in human type 2 pneumocytes. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:840-6.
14. Nicolaie T, Zavoianu C, Nuta P. Pulmonary involvement in diabetes mellitus. *Rom J Intern Med* 2003;41:365-74.
15. Lecube A, Sampol G, Hernández C, Romero O, Ciudin A, Simó R. Characterization of sleep breathing pattern in patients with type 2 diabetes: Sweet Sleep Study. *PLoS One* 2015;10:e0119073.
16. Lecube A, Sánchez E, Gómez-Peralta F, Abreu C, Valls J, Mestre O, et al. Global assessment of the impact of type 2 diabetes on sleep through specific questionnaires. A case-control study. *PLoS One* 2016;11:e0157579.
17. Lecube A, Sampol G, Lloberes P, Romero O, Mesa J, Hernández C, et al. Diabetes is an independent risk factor for severe nocturnal hypoxemia in obese patients. A case-control study. *Plos One* 2009;4:e4692.

Determinantes no dietéticos del desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2

Javier Díez Espino

Médico de familia. EAP de Tafalla, Navarra. Servicio Navarro de Salud. Coordinador del Grupo de Estudio de Diabetes en Atención Primaria de Salud de Navarra (GedapsNa)

INTRODUCCIÓN

El incremento de la prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en el mundo se asocia con los rápidos cambios culturales y sociales, el envejecimiento de la población, la urbanización creciente, los cambios en la dieta, la menor actividad física y otros cambios en los estilos de vida y patrones de comportamiento¹. La DM2 se asocia a menudo, pero no siempre, con la obesidad, que por sí misma puede provocar el aumento de la resistencia a la insulina y la elevación de las cifras de glucosa. Entre los factores que se han relacionado con el aumento de su desarrollo se incluyen también: la inactividad física, la edad avanzada, el sexo, la presencia de resistencia a la insulina, la distribución abdominal de la grasa, la predisposición genética e historia familiar de diabetes mellitus (DM), las alteraciones en el desarrollo intrauterino, la etnia, las alteraciones del sueño, la enfermedad mental grave y el uso de neurolépticos, el nivel socioeconómico bajo, el consumo de tabaco, el uso de fármacos o la dieta. Los condicionantes dietéticos se revisaron en un artículo anterior de esta revista².

A continuación revisaremos los principales determinantes no dietéticos del desarrollo de DM2.

OBESIDAD Y SOBREPESO

Las personas obesas acumulan más factores de riesgo cardiovascular que las delgadas. La prevalencia de factores de riesgo cardiovascular ha disminuido en EE. UU. independientemente del índice de masa corporal (IMC), excepto en el caso de la DM2, que ha aumentado de manera global, pero especialmente en el grupo de obesos (probablemente por la intensificación del tratamiento antihipertensivo e hipolipemiente)³.

El incremento de la DM2 está en gran medida ligado al de la obesidad y el sobrepeso⁴, como consecuencia de la

tendencia social a la mayor ingesta calórica y la reducción del gasto energético. Pero los mecanismos que subyacen en las diferencias interindividuales de la predisposición a la obesidad permanecen poco claros.

Un IMC elevado es, probablemente, el factor de riesgo más importante para desarrollar una DM2, como se observó en el Nurses' Health Study⁵ (mujeres mayoritariamente de raza blanca entre 30 y 55 años con un seguimiento de 14 años). El riesgo relativo (RR) ajustado por edad fue 93 veces mayor para aquellas mujeres cuyo IMC era ≥ 35 kg/m² respecto a las que tenían un IMC < 22 kg/m². Pero incluso ligeros aumentos en el IMC (de 22 a 22,9 kg/m² respecto a < 20 kg/m²) multiplicaron por tres el riesgo de DM2. Por otra parte, el aumento de peso en más de 20 kg desde los 18 años de edad produjo un incremento del RR ajustado por edad de 12,3 (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 10,9-13,8), mientras que la pérdida de 5-10,9 kg desde los 18 años redujo el RR a 0,54 (IC del 95 %: 0,40-0,80). La gran importancia del sobrepeso como predictor de DM2 también se apreció en otra cohorte japonesa⁶. Otro estudio realizado sobre la influencia de la modificación del peso y la incidencia de DM en 8545 adultos de la cohorte del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) seguidos durante 19 años⁷ mostró un riesgo atribuible de desarrollar DM2 del 27 % para un incremento ≥ 5 kg sin que los datos difirieran por edad, sexo o raza.

La raza y la obesidad son factores de riesgo independientes de la DM2, como se ha comentado con anterioridad, pero no está claro de qué manera interactúan e influyen en las diferencias existentes en la prevalencia de DM2 entre las diversas razas/etnias. Estas disparidades varían también con los niveles de IMC. Así, en estudios realizados en EE. UU. se observó que los participantes pertenecientes a minorías étnicas tenían una mayor prevalencia de DM2 que los de raza blanca tanto en los grupos de peso normal como en los de sobrepeso⁸.

La pérdida de peso contribuye de manera determinante a prevenir o retrasar el desarrollo de la DM2 y a mejorar su control. En el estudio Look AHEAD⁹, realizado en pacientes obesos con DM2 que pretendía una modificación de estilos de vida con un objetivo centrado en la pérdida de peso y con un seguimiento a cuatro años, el grupo de intervención intensiva consiguió una pérdida media de 6,5 kg, lo que redundó en un mejor control de la hemoglobina glucosilada, presión arterial, colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad y triglicéridos. En el estudio Nurses' Health Study⁵, las mujeres que perdieron más de 5 kg durante un período de 10 años redujeron su riesgo de DM2 en un 50 %. La pérdida de peso intencional también se asoció a una reducción del riesgo de DM2 en el Cancer Prevention Study, un estudio de cohortes¹⁰ con un millón de participantes y un seguimiento de 13 años. En este estudio se observó que la incidencia de DM descendía globalmente en un 25 % entre los que habían perdido peso de manera intencionada (en ambos sexos), y esta reducción era lineal a medida que la pérdida de peso era mayor, de forma que por cada 9,1 kg (20 lb) de pérdida de peso se redujo la prevalencia de DM2 en un 17 % entre de los varones y en un 11 % en el caso de las mujeres.

El incremento del perímetro de la cintura se relaciona con el aumento de la grasa visceral y es un importante predictor independiente en el desarrollo de la DM2, mayor incluso que el índice cintura/cadera y similar al IMC¹¹. El riesgo es todavía mayor para aquellos con IMC y perímetro de cintura altos combinados¹². El índice cintura/estatura, a partir de un valor de 0,50, es un excelente predictor de DM2 y enfermedad cardiovascular, mejor e independiente del IMC¹³, relación que también se ha comprobado en población adulta española¹⁴ y en los participantes del estudio PREDIMED¹⁵.

Las intervenciones sobre los hábitos de vida, dieta y ejercicio físico¹⁶⁻²¹, y orientadas a la pérdida de peso, han logrado reducir el riesgo de desarrollar DM2 hasta en un 50 % en los grupos de intervención y se comentarán más adelante. Cabe destacar que en uno de estos estudios, el de Kosaka et al.¹⁹, la reducción del riesgo se produjo sin lograr una reducción significativa del peso.

SEDENTARISMO

La realización de actividad física favorece la presencia de cambios fisiológicos beneficiosos para la prevención de la DM2, ya que mejora la sensibilidad a la insulina en el hígado y el músculo, la captación y utilización de la glucosa por el músculo y el control glucémico muscular de la glucosa²². La prevalencia de DM2 se asocia inversamente con la realiza-

ción de ejercicio físico tanto en estudios transversales como en prospectivos y de intervención, y presenta una relación directa de dosis respuesta^{12,23,24}. Se ha relacionado el tiempo dedicado a ver televisión con el desarrollo de obesidad y DM2. Así, quienes ven televisión más de 40 horas a la semana tienen tres veces más riesgo de padecer DM2 que los que pasan menos de una hora delante del televisor, efecto que parece ser independiente de la reducción de la actividad física o de los hábitos de alimentación poco saludable relacionados con ver la televisión²⁵. El sedentarismo es favorecedor de la obesidad, pero ambos actúan como factores de riesgo de DM2 independientes y su presencia conjunta presenta una interacción aditiva para el desarrollo de DM2²⁶.

Disponemos también de evidencias sólidas de que programas estructurados¹⁶⁻²¹ que combinan la dieta y el ejercicio son eficaces en la reducción de la incidencia de DM2. No obstante, estas son muy limitadas en lo que respecta a la eficacia únicamente del ejercicio físico, por lo que es difícil cuantificar cuál es la efectividad del ejercicio independiente de la dieta o de la pérdida de peso en la reducción de la incidencia de DM2²⁷.

PREDIABETES

La presencia de glucemia basal alterada o intolerancia a la glucosa, en lo que se viene a llamar actualmente «prediabetes», condiciona un incremento del riesgo de desarrollar DM2. En un metaanálisis²⁸ de 13 estudios la duración de la situación de prediabetes hasta desarrollar DM2 fue de 7,8 años (IC del 95 %: 7,6-8,2). Este período fue más prologado en jóvenes y mujeres y más corto en ancianos y varones. En este mismo trabajo se estimó una mayor mortalidad total en esta situación (RR: 1,26 [IC del 95 %: 1,17-1,34]). El riesgo de desarrollar DM2 fue más elevado entre los que presentaron una glucemia basal alterada (RR: 6,35 [IC del 95 %: 4,87-7,82]), intolerancia a la glucosa (RR: 7,54 [IC del 95 %: 4,63-10,45]) o ambas (RR: 12,13 [IC del 95 %: 4,27-20,00])²⁹⁻³².

La intervención mediante programas específicos de cambio de hábitos de vida, dieta y ejercicio ha demostrado ser capaz de reducir hasta en un 50 % la incidencia de nuevos casos de DM2 en pacientes con glucemia basal alterada o intolerancia a la glucosa¹⁶⁻²¹.

EDAD Y SEXO

En el estudio Di@bet.es³³ se ha observado que la prevalencia de DM2 aumenta con la edad. Es mayor en varones

entre 30 y 69 años y en las mujeres a partir de los 70 años. Se han obtenido datos similares en otras comunidades³⁴.

PREDISPOSICIÓN GENÉTICA E HISTORIA FAMILIAR DE DIABETES MELLITUS TIPO 2

Se han descrito múltiples variantes genéticas que pueden modular la asociación entre el patrón de dieta y la predisposición a padecer DM2, ya sea por condicionar una reducción de la secreción de insulina, por una reducción de la masa de células β , por la disfunción de estas o por un aumento de la resistencia a la insulina por la presencia de obesidad o resistencia a la insulina no debida a esta³⁵⁻³⁷. No obstante, estamos todavía lejos de conocer los detalles últimos de esta relación. Un mayor conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad a través de hallazgos genéticos podría tener una gran importancia en su tratamiento, diagnóstico y seguimiento.

La presencia de historia familiar de DM en los progenitores confiere un mayor riesgo para el desarrollo de DM2 cuando lo es uno de los progenitores (RR: 3,5 [IC del 95 %: 2,3-5,2]) y mucho mayor cuando lo son ambos (RR: 6,1 [IC del 95 %: 2,9-13]). Se ha descrito en algunos estudios una mayor preeminencia del antecedente materno sobre el paterno³⁸⁻⁴⁰. Por otra parte, en gemelos monocigóticos la concordancia es mayor que en los heterocigóticos^{41,42}, aunque ello ha sido puesto en duda por otros autores⁴³.

ETNIA

Las diferencias entre diversos grupos étnicos en la incidencia de DM2 tienen su origen, probablemente, en los factores de riesgo comunes de la enfermedad, pero no se pueden explicar totalmente con las diferencias raciales o étnicas en la prevalencia de dichos factores de riesgo⁴⁴. La etnia es un factor de riesgo independiente de la DM2, incluso tras ajustar por IMC y posición socioeconómica^{45,46}. En un análisis de los datos del NHANES (1971-2004)⁸, se observó un 227,3 % de incremento de la prevalencia total de DM2 entre los individuos con sobrepeso (IMC: 25-29 kg/m²) de origen mexicano respecto a los que tenían normopeso, seguido de un 60,0 % en el caso de los de raza negra y un 33,3 % en los de raza blanca. Las diferencias entre razas/etnias en el grupo de obesos y muy obesos fueron mínimas. En otro estudio retrospectivo sobre población ≥ 65 años atendida a través de Medicare, el mayor incremento en la incidencia se produjo en los grupos de hispanos y asiáticos. Esta desproporción podría estar relacionada con una alta prevalencia de obesidad, especialmente abdominal, en los grupos minoritarios de EE. UU.⁴⁷. En un seguimiento de 20 años de la cohorte del

Nurses' Health Study⁴⁸, se halló que el incremento de 5 kg de peso entre los 18 años de edad y el año del inicio del estudio en 1980 se traducía en un aumento del riesgo del 84 % (IC del 95 %: 58-114) en las asiáticas, del 44 % (IC del 95 %: 26-63) en las hispanas, del 38 % (IC del 95 %: 28-49) en mujeres de raza negra y del 37 % (IC del 95 %: 35-38) en mujeres de raza blanca; el consumo elevado de cereales integrales y de grasas poliinsaturadas y bajo de grasas trans fue mucho más beneficioso en el caso de las pertenecientes a minorías (RR 0,54; [IC del 95 %: 0,39-0,73]) que en las de raza blanca (RR: 0,77 [IC del 95 %: 0,72-0,84]). En el estudio realizado como parte del Insulin Resistance Atherosclerosis Study⁴⁹ en individuos no diabéticos, se observó una mayor resistencia a la insulina entre los participantes de raza negra e hispanos que en los blancos no hispanos tras el ajuste por el IMC, por la distribución de la grasa corporal y por variables de comportamiento. A ello podemos sumar otros factores, como la pérdida de raíces culturales de las poblaciones inmigrantes, el tiempo transcurrido desde la migración, el paso de la vida rural a la urbana (con la adopción de unos hábitos de vida diferentes), una dieta occidentalizada con mayor consumo de grasas animales, azúcares y harinas refinadas y menos ejercicio⁵⁰⁻⁵³. Una teoría, *the carnivore connection*^{54,55}, postula que la escasez de hidratos de carbono, más que la de energía procedente de los alimentos (teoría de los genes ahorradores), a lo largo de la evolución humana está íntimamente relacionada con el riesgo poblacional de padecer DM2. La hipótesis se basa en que una dieta baja en hidratos de carbono y elevada en proteínas en la Edad del Hielo pudo suponer una selección positiva de la resistencia intrínseca a la insulina como una ventaja de reproducción y supervivencia. En el contexto histórico del desarrollo de la agricultura, con un suministro más regular de alimentos (especialmente de hidratos de carbono) y la disminución de los períodos de hambruna, estos genes han ido diluyéndose en la población de los países desarrollados a lo largo de generaciones, lo que no ha ocurrido en los países menos desarrollados. Esto podría explicar la relativamente menor susceptibilidad de los europeos frente a la DM2 (entre los que aparece en las edades medias de la vida) que en otras poblaciones, en las que aparece con más frecuencia en edades más jóvenes, lo que condicionaría una mayor tasa de supervivencia⁵⁶ y justificaría el llamativo incremento de la DM2 en poblaciones que occidentalizan su dieta.

DIABETES GESTACIONAL Y SÍNDROME DEL OVARIO POLIQUÍSTICO

La DM gestacional es una de las complicaciones médicas más frecuentes durante el embarazo. Se define por una intolerancia de grado variable a los hidratos de carbono de inicio

o detección durante el embarazo. En el 90 % de los casos se resuelve tras el embarazo, pero el riesgo de desarrollar DM2 es mayor en mujeres con antecedentes de DM gestacional (RR: 7,43 [IC del 95 %: 4,79-11,51])⁵⁷ y se relaciona con la existencia de obesidad, edad gestacional temprana en el momento del diagnóstico y la intensidad de tratamiento requerido para su control durante el embarazo⁵⁸.

La presencia del síndrome del ovario poliquístico (que se define como un síndrome de disfunción ovárica), junto con la presencia de hiperandrogenismo y la morfología de ovario poliquístico, tiene un riesgo aumentado de DM2 (*odds ratio*: 4,00 [IC del 95 %: 1,97-8,10])⁵⁹.

ENFERMEDAD MENTAL GRAVE

Los pacientes con enfermedad mental grave (psicosis, trastorno bipolar, etc.) tienen un mayor riesgo de desarrollar obesidad y DM2⁶⁰. Por las propias características de su enfermedad, actuar tanto de manera preventiva como desde el punto de vista terapéutico sobre los factores de riesgo cardiovascular y de DM2 es difícil. Además, el empleo de antipsicóticos atípicos como la olanzapina y la clozapina en estos pacientes se asocia con mayor riesgo de desarrollar DM2^{61,62}.

ALTERACIÓN DEL PATRÓN DE SUEÑO

La alteración del sueño, tanto cuantitativa (< 5-6 horas o > 8-9 horas por noche) como cualitativamente (dificultad para conciliar el sueño o para mantenerlo), se relaciona con un aumento del riesgo de DM2⁶³.

CONSUMO DE TABACO

El consumo de tabaco se asocia directamente al riesgo de padecer DM2 de manera dependiente de la dosis mayor para grandes fumadores (más de 20 cigarrillos/día; RR: 1,61 [IC del 95 %: 1,43-1,80]) que para aquellos que tenían un consumo menor (RR: 1,29 [IC del 95 %: 1,13-1,48]) o un consumo ocasional (RR: 1,23 [IC del 95 %: 1,14-1,33])⁶⁴. Se han propuesto diversos mecanismos para explicar este fenómeno, por la toxicidad directa de los productos del humo del tabaco sobre la célula β , la disminución de la sensibilidad a la insulina, el aumento de marcadores inflamatorios, la lipotoxicidad por incremento de los niveles de triglicéridos, la hipercortisolemia o la activación del sistema nervioso simpático. También se ha relacionado con riesgos derivados de los hábitos de vida poco saludables asociados a

su consumo, el estrés o la alteración del crecimiento fetal en hijos de madre fumadora durante el embarazo⁶⁵. El cese del hábito tabáquico podría incrementar el riesgo de DM2 de manera transitoria durante 3-6 años, quizá por el aumento, también transitorio, del peso que se puede observar tras el abandono y la persistencia de inflamación sistémica⁶⁶. La exposición al humo del tabaco de forma pasiva también se ha asociado a una mayor incidencia de DM2 en no fumadores, con una relación dependiente de la dosis, de forma que más de 4 horas de exposición en casa y en el trabajo tienen un riesgo aumentado de DM2 (*hazard ratio*: 1,96 [IC del 95 %: 1,21-3,19])⁶⁷.

CONSUMO DE FÁRMACOS

El empleo de β -bloqueantes y diuréticos tiazídicos, de uso muy extendido en pacientes con hipertensión o problemas cardiovasculares, bien en monoterapia o en combinación, se relaciona con una mayor incidencia de nuevos casos de DM2, probablemente en relación con el aumento de la resistencia a la insulina que inducen⁶⁸. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y los antagonistas del receptor de la angiotensina II podrían tener un efecto protector, más evidente en el caso de los primeros⁶⁹.

También se ha relacionado el empleo de estatinas con un aumento de la incidencia de DM2. Se trata de un hallazgo sorprendente, dado lo extendido de su uso en prevención primaria y secundaria de enfermedad cardiovascular. En un estudio realizado en mujeres posmenopáusicas⁷⁰ se observó este incremento, que se mantuvo tras al ajuste por posibles factores de confusión (*hazard ratio*: 1,48 [IC del 95 %: 1,38-1,59]) y para todos los tipos de estatinas. Estos hallazgos se han corroborado en un reciente metaanálisis de cinco estudios de intervención en el que, además, se observó que el riesgo era mayor con un tratamiento intensivo con estatinas que cuando estas se empleaban en dosis bajas⁷¹.

Como se ha mencionado anteriormente, los fármacos antipsicóticos se asocian con el desarrollo de DM2^{61,62}, pero también los glucocorticoides, anticonceptivos orales, ciclosporina, tacrolimús, antirretrovirales (inhibidores de la proteasa), ácido nicotínico, clonidina, pentamida y hormonas agonistas de la gonadotropina, entre otros^{72,73}.

BAJO PESO AL NACER Y LACTANCIA MATERNA

El bajo peso al nacer es un factor de riesgo reconocido para desarrollar intolerancia a la glucosa y DM2 en la edad

adulto^{74,75}. En muchas poblaciones, aunque no en todas, parece existir una relación inversa entre el bajo peso al nacer y el riesgo de DM2 (*odds ratio*: 0,75 [IC del 95 %: 0,70-0,81]) por cada kilo más en el peso del recién nacido, lo que sugiere que la insuficiente nutrición fetal (bien como un mecanismo de supervivencia en momentos de hambruna, bien como deterioro en el metabolismo de los hidratos de carbono) puede ser importante para el desarrollo futuro de DM2^{76,77}. Entre los gemelos tanto mono como heterocigóticos, el bajo peso al nacer es más frecuente, y también lo es la prevalencia de obesidad abdominal, y la resistencia a la insulina y la incidencia de DM2 en comparación con la de los hermanos no gemelares, lo que pone en duda que solo la genética influya en el desarrollo de DM2 en los gemelos⁴³.

Haber recibido lactancia materna reduce el riesgo de DM2. En un metaanálisis se obtuvo una *odds ratio* combinada de 0,60 (IC del 95 %: 0,44-0,85)⁷⁸.

NIVEL SOCIOECONÓMICO

En nuestro país el nivel socioeconómico bajo parece tener un papel predictor tanto de padecer DM2 como de la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular y su peor control y, como consecuencia, una mayor frecuencia de complicaciones, y todo ello a pesar de que los pacientes con un nivel socioeconómico bajo acuden más a las consultas de Atención Primaria que los de niveles socioeconómicos altos⁷⁹.

En un reciente metaanálisis internacional⁸⁰ llevado a cabo sobre 23 estudios, un nivel bajo educativo y un nivel bajo ocupacional y de ingresos económicos se relacionó con un mayor riesgo de DM2 (RR: 1,41 [IC del 95 %: 1,28-1,51] y RR: 1,40 [IC del 95 %: 1,04-1,88], respectivamente), independientemente del nivel adquisitivo de los países. Cabe destacar que el número de estudios en países de nivel adquisitivo bajo era escaso.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Prevention of diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group. Geneva: World Health Organization; 1994.
2. Díez Espino J. Dieta y Diabetes tipo 2. *Diabetes Práctica* 2013;4(2):47-66.
3. Gregg EW, Cheng YJ, Cadwell BL, Imperatore G, Williams DE, Flegal KM, et al. Secular trends in cardiovascular disease risk factors according to body mass index in US adults. *JAMA* 2005;293:1868-74.
4. Laaksonen MA, Knekt P, Rissanen H, Härkänen T, Virtala E, Marniemi J, et al. The relative importance of modifiable potential risk factors of type 2 diabetes: a meta-analysis of two cohorts. *Eur J Epidemiol* 2010;25:115-24.
5. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995;122:481-6.
6. Sasai H, Sairenchi T, Iso H, Irie F, Otaka E, Tanaka K, et al. Relationship between obesity and incident diabetes in middle-aged and older Japanese adults: the Ibaraki Prefectural Health Study. *Mayo Clin Proc* 2010;85:36e40.
7. Ford ES, Williamson DF, Liu S. Weight change and diabetes incidence: findings from a national cohort of US adults. *Am J Epidemiol* 1997;146:214-22.
8. Zhang Q, Wang Y, Huang ES. Changes in racial/ethnic disparities in the prevalence of type 2 diabetes by obesity level among US adults. *Ethn Health* 2009;14:439-57.
9. Look AHEAD Research Group, Wing RR. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial. *Arch Intern Med* 2010;170:1566-75.
10. Will JC, Williamson DF, Ford ES, Calle EE, Thun MJ. Intentional weight loss and 13-year diabetes incidence in overweight adults. *Am J Public Health* 2002;92:1245e8.
11. Wang Y, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men. *Am J Clin Nutr* 2005;81:555-63.
12. Rana JS, Li TY, Manson JE, Hu FB. Adiposity compared with physical inactivity and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2007;30:53-8.
13. Browning LM, Hsieh SD, Ashwell M. A systematic review of waist-to-height ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 0.5 could be a suitable global boundary value. *Nutr Res Rev* 2010;23:247-69.
14. Rodríguez Pérez MC, Cabrera De León A, Aguirre-Jaime A, Domínguez Coello S, Brito Díaz B, Almeida González D, et al. El cociente perímetro abdominal/estatura como índice antropométrico de riesgo cardiovascular y de diabetes. *Med Clin (Barc)* 2010;134:386-91.
15. Guasch-Ferré M, Bulló M, Martínez-González MA, Corella D, Estruch R, Covas MI, et al. Waist-to-height ratio and cardiovascular risk factors in elderly individuals at high cardiovascular risk. *PLoS One* 2012;7(8):e43275.
16. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997;20:537-44.

17. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V; Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP). The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* 2006;49:289-97.
18. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al.; 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.
19. Kosaka K, Noda M, Kuzuya T. Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention: a Japanese trial in IGT males. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;67:152-62.
20. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
21. Saaristo T, Moilanen L, Korpi-Hyövälti E, Vanhala M, Saltevo J, Niskanen L, et al. Lifestyle intervention for prevention of type 2 diabetes in primary health care: one year follow-up of the Finnish National Diabetes Prevention Program (FIN-D2D). *Diabetes Care* 2010;33:2146-51.
22. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C. Physical activity/exercise and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2518-39.
23. Orozco LJ, Buchleitner AM, Giménez-Pérez G, Roqué I, Figuls M, Richter B, Mauricio D. Exercise or exercise and diet for preventing type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;3:CD003054.
24. Mozaffarian D, Kamineni A, Carnethon M, Djoussé L, Mukamal KJ, Siscovick D. Lifestyle risk factors and new-onset diabetes mellitus in older adults: the cardiovascular health study. *Arch Intern Med* 2009;169:798-807.
25. Hu FB, Li TY, Colditz GA, Willett WC, Manson JE. Television watching and other sedentary behaviors in relation to risk of obesity and type 2 diabetes mellitus in women. *JAMA* 2003;289:1785-91.
26. Qin L, Knol MJ, Corpeleijn E, Stolk RP. Does physical activity modify the risk of obesity for type 2 diabetes: a review of epidemiological data. *Eur J Epidemiol* 2010;25:5-12.
27. Yates T, Khunti K, Bull F, Gorely T, Davies MJ. The role of physical activity in the management of impaired glucose tolerance: a systematic review. *Diabetologia* 2007;50:1116-26.
28. Bertram MY, Vos T. Quantifying the duration of pre-diabetes. *Aust N Z J Public Health* 2010;34:311-4.
29. Meigs JB, Muller DC, Nathan DM, Blake DR, Andres R; Baltimore Longitudinal Study of Aging. The natural history of progression from normal glucose tolerance to type 2 diabetes in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Diabetes* 2003;52:1475-84.
30. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Meigs JB, et al.; Bruneck study. Population-based incidence rates and risk factors for type 2 diabetes in white individuals: the Bruneck study. *Diabetes* 2004;53:1782-9.
31. Rasmussen SS, Glümer C, Sandbaek A, Lauritzen T, Borch-Johnsen K. Progression from impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance to diabetes in a high-risk screening programme in general practice: the ADDITION Study, Denmark. *Diabetologia* 2007;50:293-7.
32. Gerstein HC, Santaguida P, Raina P, Morrison KM, Balion C, Hunt D, et al. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;78:305-12.
33. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* 2012;55:88-93.
34. Lerman IG, Villa AR, Martínez CL, Cervantes Turrubiátez L, Aguilar Salinas CA, Wong B, et al. The prevalence of diabetes and associated coronary risk factors in urban and rural older Mexican populations. *J Am Geriatr Soc* 1998;46:1387-95.
35. McCarthy MI. Genomics, type 2 diabetes, and obesity. *N Engl J Med* 2010;363:2339-50.
36. Qi L, Liang J. Interactions between genetic factors that predict diabetes and dietary factors that ultimately impact on risk of diabetes. *Curr Opin Lipidol* 2010;21:31-7.
37. Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, Monda KL, Thorleifsson G, Jackson AU, et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet* 2010;42:937-48.
38. Klein BE, Klein R, Moss SE, Cruickshanks KJ. Parental history of diabetes in a population-based study. *Diabetes Care* 1996;19:827-30.
39. Alcolado JC, Alcolado R. Importance of maternal history of non-insulin dependent diabetic patients. *BMJ* 1991;302:1178-80.
40. Papazafiropoulou A, Sotiropoulos A, Skliros E, Kardara M, Kokolaki A, Apostolou O, et al. Familial history of diabetes and clinical characteristics in Greek subjects with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord* 2009;9:12.
41. Newman B, Selby JV, King MC, Slemenda C, Fabsitz R, Friedman GD. Concordance for type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in male twins. *Diabetologia* 1987;30:763-8.
42. Kaprio J, Tuomilehto J, Koskenvuo M, Romanov K, Reunanen A, Eriksson J, et al. Concordance for type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in a population-based cohort of twins in Finland. *Diabetologia* 1992;35:1060-7.
43. Poulsen P, Grunnet LG, Pilgaard K, Storgaard H, Alibegovic A, Sonne MP, et al. Increased risk of type 2 diabetes in elderly twins. *Diabetes* 2009;58:1350-5.

44. Resnick HE, Harris MI, Brock DB, Harris TR. American Diabetes Association Diabetes diagnostic criteria, advancing age, and cardiovascular disease risk profiles: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2000;23:176-80.
45. Davidson MB. The disproportionate burden of diabetes in African-American and Hispanic populations. *Ethn Dis* 2001;11:148-51.
46. Robbins JM, Vaccarino V, Zhang H, Kasl SV. Socioeconomic status and type 2 diabetes in African American and non-Hispanic white women and men: evidence from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Public Health* 2001;91:76-83.
47. Li C, Ford ES, McGuire LC, Mokdad AH. Increasing trends in waist circumference and abdominal obesity among US adults. *Obesity (Silver Spring)* 2007;15:216-24.
48. Shai I, Jiang R, Manson JE, Stampfer MJ, Willett WC, Colditz GA, et al. Ethnicity, obesity, and risk of type 2 diabetes in women: a 20-year follow-up study. *Diabetes Care* 2006;29:1585-90.
49. Haffner SM, D'Agostino R, Saad MF, Rewers M, Mykkanen L, Selby J, et al. Increased insulin resistance and insulin secretion in nondiabetic African-Americans and Hispanics compared with non-Hispanic whites. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 1996;45:742-8.
50. Hara H, Egusa G, Yamakido M. Incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus and its risk factors in Japanese-Americans living in Hawaii and Los Angeles. *Diabet Med* 1996;13(Suppl 6):S133-42.
51. Ebrahim S, Kinra S, Bowen L, Andersen E, Ben-Shlomo Y, Lyngdoh T, et al.; Indian Migration Study group. The effect of rural-to-urban migration on obesity and diabetes in India: a cross-sectional study. *PLoS Med* 2010;7(4):e1000268.
52. Sundquist J, Winkleby M. Country of birth, acculturation status and abdominal obesity in a national sample of Mexican-American women and men. *Int J Epidemiol* 2000; 29:470-7.
53. Barcenas CH, Wilkinson AV, Strom SS, Cao Y, Saunders KC, Mahabir S, et al. Birthplace, years of residence in the United States, and obesity among Mexican-American adults. *Obesity* 2007;15:1043-52.
54. Brand-Miller JC, Colagiuri S. The carnivore connection: dietary carbohydrate in the evolution of NIDDM. *Diabetologia* 1994;37:1280-6.
55. Brand-Miller JC, Griffin HJ, Colagiuri S. The carnivore connection hypothesis: revisited. *J Obes* 2012;2012:258624.
56. Dowse G, Zimmet P. The thrifty genotype in noninsulin dependent diabetes. *BMJ* 1993;306:532-3.
57. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:1773-9.
58. Baptiste-Roberts K, Barone BB, Gary TL, Golden SH, Wilson LM, Bass EB, et al. Risk factors for type 2 diabetes among women with gestational diabetes: a systematic review. *Am J Med* 2009;122(3):207-14.
59. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010;16:347-63.
60. Regenold WT, Thapar RK, Marano C, Gavirneni S, Kondapavuluru PV. Increased prevalence of type 2 diabetes mellitus among psychiatric inpatients with bipolar I affective and schizoaffective disorders independent of psychotropic drug use. *J Affect Disord* 2002;70:19-26.
61. Smith M, Hopkins D, Peveler R, Holt R, Woodward M, Ismail K. First versus second generation antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2008;192:406-11.
62. Kessing LV, Thomsen AF, Mogensen UB, Andersen PK. Treatment with antipsychotics and the risk of diabetes in clinical practice. *Br J Psychiatry* 2010;197:266-71.
63. Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2010;33:414-20.
64. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;298:2654-64.
65. Eliasson B. Cigarette smoking and diabetes. *Prog Cardiovasc Dis* 2003;45:405-13.
66. Yeh HC, Duncan BB, Schmidt MI, Wang NY, Brancati FL. Smoking, smoking cessation, and risk for type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Ann Intern Med* 2010;152:10-7.
67. Ko KP, Min H, Ahn Y, Park SJ, Kim CS, Park JK, et al. A prospective study investigating the association between environmental tobacco smoke exposure and the incidence of type 2 diabetes in never smokers. *Ann Epidemiol* 2011;21:42-7.
68. Bangalore S, Parkar S, Grossman E, Messerli FH. A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2007;100:1254-62.
69. Scheen AQJ. Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 1. *Diabetes Metab* 2004;30:487-96.
70. Culver AL, Ockene IS, Balasubramanian R, Olendzki BC, Sepavich DM, Wactawski-Wende J, et al. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2012;172:144-52.
71. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305:2556-64.
72. O'Byrne S, Feely J. Effects of drugs on glucose tolerance in non-insulin-dependent diabetics (Part I). *Drugs* 1990;40:6-18.
73. O'Byrne S, Feely J. Effects of drugs on glucose tolerance in non-insulin-dependent diabetics (Part II). *Drugs* 1990;40:203-19.

74. Ravelli AC, Van der Meulen JH, Michels RP, Osmond C, Barker DJ, Hales CN, et al. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. *Lancet* 1998;351:173-7.
75. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991;303:1019-22.
76. Whincup PH, Kaye SJ, Owen CG, Huxley R, Cook DG, Anazawa S, et al. Birth weight and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA* 2008;300:2886-97.
77. McCance DR, Pettitt DJ, Hanson RL, Jacobsson LTH, Knowler WC, Bennett PH. Birth weight and non-insulin dependent diabetes: thrifty genotype, thrifty phenotype, or surviving small baby genotype? *BMJ* 1994; 308:942-5.
78. Owen CG, Martin RM, Whincup PH, Smith GD, Cook DG. Does breastfeeding influence risk of type 2 diabetes in later life? A quantitative analysis of published evidence. *Am J Clin Nutr* 2006;84:1043-54.
79. Larrañaga I, Arteagoitia JM, Rodríguez JL, González E, Esnaola S, Piniés JA; Sentinel Practice Network of the Basque Country. Socio-economic inequalities in the prevalence of type 2 diabetes, cardiovascular risk factors and chronic diabetic complications in the Basque Country, Spain. *Diabet Med* 2005;22:1047-53.
80. Agardh E, Allebeck P, Hallqvist J, Moradi T, Sidorchuk A. Type 2 diabetes incidence and socio-economic position: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2011;40:804-18.

Flor de loto. Un traje a medida para tratar la diabetes mellitus tipo 2

Dimas Igual Fraile

Médico de familia. Centro de Salud Manuel Encinas, Cáceres. Miembro de la redGDPS

RESUMEN

J. K. es un paciente varón de 43 años de edad, de origen chino, con grandes problemas de comunicación por dificultades con el idioma, que presentó una grave descompensación metabólica que nos obligó a iniciar un tratamiento antihiper glucemiante de una manera muy heterodoxa y que, afortunadamente, presentó una evolución muy favorable.

ANTECEDENTES

Conocimos inicialmente a J. K. por acudir en diversas ocasiones a nuestra consulta acompañando a sus padres (quienes pasados los años regresaron a China), con los que podíamos comunicarnos los días de vacaciones escolares cuando los acompañaba su nieto (de unos 8-9 años), hijo de J. K., que nos servía de intérprete. Los días lectivos escolares la comunicación con ellos resultaba imposible, de forma que se producía una grave alteración en la dinámica de la consulta cuando acudían a ella. A pesar de ello, «cosechamos» algunos aciertos diagnósticos y terapéuticos con ellos (urgencia hipertensiva, reagudización de enfermedad pulmonar obstructiva crónica) que conllevó una gran confianza (puede que excesiva) en el quehacer profesional de su médico de cabecera.

Respecto a nuestro paciente, presenta una larga y abigarrada historia de: rinoconjuntivitis primaveral, cefaleas, mareos, dolores cervicales y lumbares, «miedo a tener algo malo en la cabeza», etc. Distintos cuadros de sintomatología poco clara y difícil anamnesis que nos han llevado a realizar interconsultas con neurología, otorrinolaringología, oftalmología y rehabilitación, así como a la realización de diferentes exploraciones y pruebas complementarias sin hallazgos de interés. En las sucesivas analíticas aparecían ligeras elevaciones de las glucemias basales y alguna hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) que, como veremos más adelante, no supimos valorar adecuadamente.

HISTORIA ACTUAL

En una de las ocasiones en que J. K. acudió a nuestra consulta por un cuadro de vías respiratorias altas, y tras atenderle de esta demanda, nos comentó una sintomatología que nos pareció de disuria y urgencia miccional, y que interpretamos como posible infección del tracto urinario inferior, por lo que solicitamos analítica general y urocultivo. Pocos días después volvió a consulta continuando con la misma sintomatología. En la analítica encontramos un urocultivo negativo, con una orina elemental normal salvo glucosuria de 1000 mg/dl, con una glucemia basal de 302 mg/dl y una HbA_{1c} del 13,01 %. Ante estos hallazgos decidimos reinterrogar de nuevo y detenidamente al paciente, y hallamos que, realmente, presentaba sintomatología diabética cardinal (poliuria y polidipsia) y no sintomatología del tracto urinario.

Nos encontramos, pues, en medio de una de nuestras habituales consultas a demanda, con una animada sala de espera, con un paciente con plurisintomatología difícil de filiar, con grandes dificultades de comunicación, en situación de descompensación hiperglucémica al que, de acuerdo con las guías y recomendaciones, deberíamos insulinar de manera inmediata. Planteamos esta posibilidad al paciente, pero este se negó de manera rotunda. Planteamos también la derivación al hospital, pero tampoco aceptó.

El paciente nos confesaba tener miedo, no quería ir al hospital, quería que lo tratáramos nosotros. En cambio, sí nos ofrecía la posibilidad de acudir a nuestra consulta por las mañanas tan a menudo como fuera necesario (incluso a diario).

Nos planteamos la posibilidad de iniciar insulino terapia con dosis bajas de insulina basal o con dosis bajas de sulfonilurea (glimepirida) para minimizar el riesgo de hipoglucemia, pero resultaba imposible tener seguridad de que entendiera mínimamente los conceptos básicos para reconocer y tratar una posible hipoglucemia.

Ante esta tesitura y ante la ausencia de cetonuria, decidimos iniciar tratamiento con 50 mg de sitagliptina más 1000 mg de metformina (un comprimido en el desayuno y a los tres días el paciente debía añadir otro en la cena). A la vez, la enfermera inició una ingente labor para conocer y modificar hábitos y horarios de comidas. Monitorizamos, inicialmente a diario, la glucemia basal y tras el desayuno, así como la glucosuria y cetonuria. En la tabla 1 presentamos el registro de estos parámetros, donde se puede apreciar la favorable evolución analítica del proceso, en sintonía con la buena evolución clínica que observábamos día a día en el paciente. En la tabla 2 presentamos los valores de HbA_{1c} previos, durante y posteriores al proceso de descompensación.

Hemos intentado, sin éxito, conocer la causa de la descompensación, aunque, probablemente, dado que el paciente estuvo un largo período de tiempo sin acudir a consulta, puede que esta fuera progresiva sin un desencadenante inmediato claro.

DISCUSIÓN

Deberíamos haber insulinizado a un paciente con descompensación hiperglucémica con sintomatología cardinal, pero la idiosincrasia del paciente, las dificultades de comunicación, la adherencia de este con nosotros, la disponibilidad de monitorización clínica y analítica diarias y la ausencia de cetonuria nos decidieron a iniciar una terapéutica muy he-

terodoxa, con la seguridad de poder actuar con rapidez en caso de una evolución no deseada.

Igualmente, una vez tomada la decisión de no insulinar, probablemente deberíamos haber iniciado tratamiento con una sulfonilurea de las recomendadas actualmente. De hecho, el primer planteamiento reflejado en la hoja de evolución fue comenzar con 2 mg de glimepirida, pero cambiamos posteriormente de opinión, probablemente por el miedo a producir una hipoglucemia, posibilidad muy remota partiendo de cifras tan altas de glucemia y con dosis bajas de fármaco, pero nos resultaba imposible enseñar al paciente los síntomas de aquella y la actuación en caso de su aparición, así como la necesidad de no obviar ninguna comida.

Sabemos que, cada día más, en las guías y consensos se nos recomienda, para fijar el objetivo de control glucémico, adaptarnos a las características/deseos del paciente, aunque en nuestro caso no se trataba de conseguir un objetivo de control glucémico, sino de iniciar el tratamiento antihiper-glucemiante¹⁻⁶.

CONCLUSIONES

La **comunicación eficaz** es fundamental en cualquier encuentro clínico. En este caso, a pesar de existir una relación de buena sintonía entre paciente y médico, las dificultades de comunicación verbal condicionaron la valoración de

Tabla 1. Evolución de parámetros glucémicos y urinarios

Fecha	12 de marzo de 2013	21 de marzo de 2013	27 de marzo de 2013	2 de abril de 2013	10 de abril de 2013	13 de mayo de 2013	22 de septiembre de 2013	Marzo de 2016
Glucemia basal capilar (mg/dl)	302 (Lab)	268	158	112	118	131	82 (Lab)	94 (Lab)
Glucemia capilar tras el desayuno (mg/dl)		325	107	84	106	100		
Glucosuria (mg/dl)	> 1000 (Lab)	++++	++++	Negativa	Negativa	+	Negativa (Lab)	Negativa (Lab)
Cetonuria	Negativa (Lab)	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa (Lab)	Negativa (Lab)

Tabla 2. Evolución de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) antes, durante y después del cuadro de descompensación metabólica

Fecha	9 de septiembre de 2009	10 de octubre de 2010	13 de marzo de 2013	13 de abril de 2013	13 de mayo de 2013	13 de septiembre de 2013	14 de enero de 2014	15 de septiembre de 2015	16 de marzo de 2016
HbA _{1c} (%)	6,2	6,3	13,1	11,3	8,2	5,5	5,1	5,4	5,6

las alteraciones iniciales, cuyo tratamiento adecuado podría haber evitado la aparición del cuadro analizado.

Igualmente, las dificultades de comunicación verbal y la idiosincrasia del paciente han condicionado el manejo del proceso.

En el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 hemos de hacer «**un traje a medida**», intentando respetar las reco-

mendaciones de los consensos y las guías, pero adaptándolas a las características de cada paciente, respetando sus deseos y minimizando, en la medida de lo posible, los riesgos.

Es importante destacar que las **situaciones reales de trabajo** de los médicos de cabecera pueden condicionar la toma de decisiones a pesar de conocer las recomendaciones de las guías clínicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Approaches to Glycemic Treatment. Diabetes Care 2016;39(Suppl.1):s52-9.
2. Alemán JJ, Artola S, Franch J, Mata M, Millaruelo JM, Sangrós J, et al. Recomendaciones para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2: control glucémico. Diabetes Práctica 2014;05:18-21.
3. Menéndez Torre E, Lafita Tejedor J, Artola Menéndez S, Millán Núñez-Cortés J, Alonso García A, Puig Domingo M, et al. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. Av Diabetol 2010;26:331-8.
4. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. Ann Intern Med 2011;154:554-9.
5. Gómez R, Díez-Espino J, Formiga F, Lafita J, Rodríguez L, González-Sarmiento E, et al. Tratamiento de la diabetes tipo 2 en el anciano. Conferencia de consenso. Med Clin (Barc) 2013;140:134-45.
6. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2013 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. Can J Diabetes 2013;37(Suppl 1): S1-212.

Recopilación de comentarios de artículos del blog de la redGDPS: <http://redgedaps.blogspot.com>

Mateu Seguí Díaz

Médico de familia. Unidad Básica de Salud Es Castell. Menorca

Estar de pie o caminar intermitentemente tras la ingesta disminuye los niveles de glucemia e insulina en mujeres con predisposición a presentar diabetes mellitus tipo 2

El estado sedente, más que el ejercicio físico, se ha relacionado con diversos problemas metabólicos de la esfera del síndrome metabólico. En un metaanálisis de Wilmot et al. publicado en 2012 sobre 794 577 personas, se evidenció que el estado sedente mantenido frente a lo mismo pero por poco tiempo generaba un incremento del riesgo relativo de 2,12 (intervalo de confianza del 95 %: 1,61-2,78) de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), y un riesgo relativo de 2,47 (intervalo de confianza del 95 %: 1,44-4,24) de enfermedad cardiovascular.

Biswas A et al., por su parte, en un estudio con más objetivos y que evaluaba la asociación del tiempo sentado y las hospitalizaciones, la mortalidad, la enfermedad cardiovascular, la DM2 y el cáncer en adultos, y todo ello con independencia del grado de actividad física, señaló que el sedentarismo prolongado es un factor independiente asociado a peores resultados de salud.

En el estudio de Ryu et al., en el que se evaluaron el estado sedente y la actividad física y la prevalencia del hígado graso no alcohólico en 139 056 individuos con normopeso de Corea mediante ecografía, se mostró que existía una correlación entre el tiempo en estado sedente y la reducción de la actividad física, con la mayor prevalencia de hígado graso no alcohólico en individuos coreanos de edad media y, lo más importante, con normopeso.

Henson et al. analizaron si interrupciones del estado sedente con sesiones cortas de pie o caminando pueden mejorar los marcadores posprandiales del síndrome cardiometabólico en mujeres ($66 \pm 4,7$ años) con alto riesgo de DM2. Se trata de un estudio sobre 22 mujeres posmenopáusicas con obesidad/sobrepeso y disglucemia (intolerancia a la glucosa o hemoglobina glucosilada entre el 5,7 y el 6,4 %) que fueron aleatorizadas a dos tipos de intervenciones, o un estado sedente (7,5 horas) o estado sedente

prolongado con interrupciones manteniéndose levantadas o caminando 5 minutos cada media hora con una autopercepción de escasa intensidad (5 minutos cada 30 minutos).

En estas se calculó el incremento del área debajo de la curva (iAUC) de los niveles de glucemia, insulina, ácidos grasos no esterificados (NEFA) y triglicéridos para cada grupo de intervención. Al día siguiente todas las participantes estuvieron obligadas a permanecer sentadas 7,5 horas según el protocolo.

En comparación con mantenerse sentada de manera prolongada (iAUC de $5,3 \pm 0,8$ mmol/l por hora), tanto mantenerse de pie intermitentemente (iAUC de $3,5 \pm 0,8$ mmol/l por hora) como caminar (iAUC de $3,8 \pm 0,7$ mmol/l por hora) redujeron significativamente el iAUC de glucemia ($p < 0,05$ para ambos). Cuando se comparaban con el estado sedente prolongado, los niveles de insulina ($548,2 \pm 71,8$ mUI/l por hora) también se redujeron significativamente tanto en la situación de estar de pie ($437,2 \pm 73,5$ mUI/l por hora) como al caminar ($347,2 \pm 78,7$ mUI/l por hora) ($p < 0,05$ para ambos). Del mismo modo, tanto estar de pie ($21,0 \pm 0,2$ mmol/l por hora) como caminando ($20,8 \pm 0,2$ mmol/l por hora) redujeron los niveles de NEFA cuando se comparaban con el estado sedente prolongado ($21,5 \pm 0,2$ mmol/l por hora) ($p < 0,05$ para ambos). Sin embargo, no hubo efectos significativos sobre la iAUC de los triglicéridos. Los efectos sobre la glucemia (de pie o caminando) y la insulina (solo caminando) persistieron en los días siguientes.

Concluyen que caminar intermitentemente o estar de pie intermitentemente mientras se está sentada frente a permanecer sentada sin moverse reduce la glucemia posprandial, la insulina y los NEFA en mujeres con alto riesgo de comenzar con DM2. Estas conclusiones nos dan información para

aconsejar pequeños cambios (levantarse o caminar 5 minutos cada media hora) en el comportamiento de personas obesas o con sobrepeso, lo que puede generar efectos beneficiosos en nuestro metabolismo al menos hasta 24 horas después. Y se hace notar la pequeña diferencia entre caminar y estar de pie, por lo que las diferencias no se deben al consumo calórico; así, estar de pie reduce la glucemia posprandial un 34 % ($p = 0,22$), mientras que caminar un 28 % ($p = 0,009$), algo que se mantuvo hasta un día después.

- Biswas A, Oh PI, Faulkner GE, Bajaj RR, Silver MA, Mitchell MS, et al. Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;162(2):123-32.

- Henson J, Davies MJ, Bodicoat DH, Edwardson CL, Gill JM, Stensel DJ, et al. Breaking up prolonged sitting with standing or walking attenuates the postprandial metabolic response in postmenopausal women: a randomized acute study. *Diabetes Care* 2016;39(1):130-8.
- Ryu S, Chang Y, Jung HS, Yun KE, Kwon MJ, Choi Y, et al. Relationship of sitting time and physical activity with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2015;63(5):1229-37.
- Wilmot EG, Edwardson CL, Achana FA, Davies MJ, Gorely T, Gray LJ, et al. Sedentary time in adults and the association with diabetes, cardiovascular disease and death: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2012;55 (11):2895-905.

La terapia con oxígeno hiperbárico aporta poco a los cuidados habituales en las úlceras del pie diabético

Las úlceras del pie diabético (UPD) son muy comunes, pues el 15-25 % de los pacientes afectados de diabetes mellitus tipo 2 padecen esta complicación. Las UPD alteran la calidad de vida de quien la sufre y son el principal riesgo de amputación (25-90 % tienen el antecedente) y de muerte prematura. Por todo ello, no es un asunto baladí. Como es conocido, los tres factores implicados en la UPD son: la neuropatía periférica (pérdida de la sensibilidad protectora), la arteriopatía periférica (alteración del flujo sanguíneo) y las anomalías estructurales del pie (alteración de la movilidad, deformidades, etc.).

Las UPD recurrentes que no se curan son causa de riesgo de gangrena, infección local, infección sistémica, sepsis e incluso son causa de muerte. El tratamiento de estas, como hemos visto en otras ocasiones, se basa en identificar la posible causa infecciosa (cultivo y antibiograma) y, a partir de ahí, poner tratamiento. Con todo, como vimos, la Cochrane no encontró excesivas evidencias sobre qué antibióticos debían ser más efectivos, de manera que debería iniciarse un tratamiento antibiótico empírico según la gravedad y sospecha de gérmenes implicados (de amplio espectro en infecciones graves) al tiempo que practicar pruebas de imagen para descartar una osteomielitis subyacente.

Al margen de la antibioterapia, existen otras intervenciones en forma de curas con desbridaje de los restos necróticos, apósitos *ad hoc*, etc. Dentro de estas intervenciones se encuentra la terapia mediante oxígeno bajo presión en cámara hiperbárica (TOH), un tratamiento coadyuvante en UPD crónicas con dificultades para su curación.

Las evidencias que se tienen sobre su efectividad se basan en estudios de cohortes en ensayos clínicos aleatorizados (ECA) no enmascarados. Una terapia cara que demanda tiempo y paciencia por parte del paciente, pues precisa de 30-60 sesiones de TOH (200-250 kPa). Este hecho, el cumplimiento terapéutico y su coste en lugares donde no está financiado, ha producido grandes sesgos en los estudios observacionales publicados, de tal modo que no queda claro que los beneficios del TOH en pacientes con UPD se deban a este tratamiento o a otro realizado concomitantemente. En dos ECA con escasos pacientes (8 en uno y 49 en otro frente a placebo), los resultados fueron positivos en la curación de las UPD, pero no en la reducción de amputaciones. En un estudio retrospectivo sobre 700 pacientes no se hallaron beneficios e incluso aumentó el riesgo de amputaciones en los pacientes con TOH.

El estudio que traemos aquí se trata de un estudio prospectivo, un ECA de pacientes con UPD crónicas con un tratamiento convencional en Atención Primaria y que recibieron tratamiento con TOH. Los objetivos primarios fueron evaluar la eficacia del TOH en la reducción en las indicaciones de amputación (más que las amputaciones en sí mismas) en pacientes con diabetes mellitus y UPD crónicas en las extremidades inferiores y determinar si la TOH mejora significativamente los indicadores específicos de curación. Para ello se incluyó a pacientes diabéticos con lesiones en el pie (grados 2-4 de Wagner) de al menos cuatro semanas de duración. En estos, al margen de los cuidados habituales de las UPD, los participantes fueron asignados a recibir 30 sesiones diarias de 90 minutos con

TOH (oxígeno respirable a 244 kPa) o simulado (aire respirable a 125 kPa).

Los pacientes, médicos e investigadores no conocían la asignación de los grupos.

A las 12 semanas tras la aleatorización de los pacientes, estos fueron evaluados según criterios de amputación por un cirujano vascular y sobre la cicatrización de las lesiones. De los 157 pacientes elegibles, 107 fueron asignados para la aleatorización y 103 fueron al final los estudiados. Según los criterios de amputación, estos se presentaron en 13 de 54 pacientes del grupo simulado y en 11 de 49 del grupo de la TOH (*odds ratio* de 0,91 [intervalo de confianza del 95 %: 0,37-2,28; $p = 0,846$]). En cuanto a la curación de la UPD, 12 (22 %) del grupo simulado y 10 (20 %) del grupo de la TOH sanaron (*odds ratio* de 0,90 [intervalo de confianza del 95 %: 0,35-2,31; $p = 0,823$]). Otros índices de curación no fueron estadísticamente significativos entre los grupos. Concluyen que, según este estudio, la TOH no aportaría una ventaja adi-

cional al tratamiento habitual de las heridas en pie diabético en cuanto a la prevención de amputaciones y mejoría de las lesiones de pacientes con diabetes mellitus y UPD crónicas.

Hay que decir que la cantidad de pacientes es pequeña y podrían existir variaciones en la gravedad de las UPD o las condiciones de los pacientes que hicieran variar los resultados. Con todo, es un dato más que se suma a las escasas evidencias de esta costosa terapia.

- Fedorko L, Bowen JM, Jones W, Oreopoulos G, Goeree R, Hopkins RB, et al. Hyperbaric oxygen therapy does not reduce indications for amputation in patients with diabetes with on healing ulcers of the lower limb: a prospective, double-blind, randomized controlled clinical trial. *Diabetes Care* 2016;39(3):392-9.
- Selva Olid A, Solà I, Barajas-Nava LA, Gianneo OD, Bonfill Cosp X, Lipsky BA. Systemic antibiotics for treating diabetic foot infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;9:CD009061.

Una consumición de vino al día puede ser beneficiosa para el paciente con diabetes mellitus tipo 2

El tema del consumo moderado de alcohol es un tema controvertido. Se ha pasado de los efectos cardiosaludables de este a que cualquier ingesta de alcohol aumenta el riesgo oncológico. Los umbrales cardiovasculares también cada vez son más ajustados. La asociación entre el consumo de alcohol y la mortalidad por cardiopatía isquémica describe una curva en U: consumos modestos podrían ser beneficiosos, consumos altos son claramente perniciosos.

La relación entre el consumo de alcohol y la diabetes mellitus tipo 2 lo tratamos el año pasado en forma de un análisis *post hoc* del clásico estudio Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified-Release Controlled Evaluation (ADVANCE) y estudiando la posible relación entre el consumo de alcohol y las lesiones micro y macrovasculares. Y es que no cabe duda de que el consumo de alcohol tiene alguna relación con la ateromatosis, la inflamación sistémica, la dislipemia, la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico. En este, que comentamos, se definió el consumo de alcohol en nulo, consumo importante (más de 21 consumiciones por semana en varones y 14 en mujeres) y consumo moderado (por debajo de dicha cantidad). Hubo que aplicar un modelo de regresión múltiple de Cox ajustado por diferentes factores confusores que suelen acompañar al hábito alcohólico, como el hábito tabáquico, el sedentarismo, la mayor ingesta calórica, etc. En los pacientes

con consumo moderado (frente al consumo nulo) hubo menos eventos cardiovasculares, *hazard ratio* (HR) ajustada de 0,83 (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,72-0,95; $p = 0,008$); menos complicaciones microvasculares, HR de 0,85 (IC del 95 %: 0,73-0,99; $p = 0,03$); y menor mortalidad por cualquier causa, HR de 0,87 (IC del 96 %: 0,75-1,00; $p = 0,05$).

El estudio que traemos aquí evalúa los efectos cardiometabólicos de la ingesta moderada de alcohol y según las diferentes clases de vino en personas con diabetes mellitus tipo 2. El estudio CARDiovaSCulAr Diabetes & Ethanol (CASCADE) es un ensayo clínico aleatorizado de dos años de duración realizado en la Universidad de Ben-Gurion, en Israel, sobre pacientes con diabetes mellitus tipo 2 bien controlados y abstemios. Los pacientes fueron aleatorizados en noviembre del 2009 a ingerir o 150 ml de agua (83), vino blanco (68) o vino tinto (73) con la cena durante dos años. Todos los pacientes siguieron una dieta mediterránea sin restricción calórica. Se determinaron como objetivos primarios los perfiles glucémicos y lipídicos. A su vez, se hicieron evaluaciones genéticas (cuestionario) sobre la enzima alcohol deshidrogenasa, la presión arterial, biomarcadores hepáticos, utilización de medicación, sintomatología y calidad de vida. Se hizo un seguimiento del comportamiento de la arteriosclerosis y de la grasa mediante ecografía y resonancia magnética.

De los 224 pacientes (40-75 años, 69 % varones, hemoglobina glucosilada del 6,9 %) que fueron aleatorizados al inicio del estudio, el 94 % siguió al año y el 87 % a los dos años de iniciado este. Con respecto al grupo del agua, el grupo del vino tinto incrementó significativamente el colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad en un 2,0 mg/dl (IC del 95 %: 1,6-2,2 mg/dl; $p < 0,001$) y la apolipoproteína A en 0,03 g/l (IC del 95 %: 0,01-0,06 g/l; $p = 0,05$), y disminuyó la ratio colesterol total/colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad en 0,27 (IC del 95 %: -0,52 a -0,01; $p = 0,039$). En ambos grupos frente al grupo del agua disminuyeron los niveles de glucosa, y ambos mejoraron los niveles de triglicéridos.

Los metabolizadores lentos del etanol (o portadores de los alelos de la alcohol deshidrogenasa [ADH1B*1]) se beneficiaron significativamente de los efectos de ambas clases de vinos en su control metabólico (glucosa basal, hemoglobina glucosilada y modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina) con respecto a los metabolizadores rápidos (personas homocigotas a los alelos de ADH1B*1).

En los tres grupos no se observaron diferencias en la presión arterial, la adiposidad, la función hepática, terapia farmacológica, sintomatología o calidad de vida, con la excepción de la mejoría en la calidad del sueño en ambos grupos de vino en comparación con el grupo del agua ($p = 0,040$).

En general, comparando los cambios con el grupo del agua, el grupo del vino tinto es el que reduce más los componentes relacionados con el síndrome metabólico, en un 0,34 (IC del 95 %: -0,68 a -0,001; $p = 0,049$).

Con la limitación de que los participantes a la hora de la aleatorización supieron a qué grupo se les asignaba, este estudio sugiere que una ingesta moderada de vino (preferentemente vino tinto) en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 bien controlados, dentro de una dieta mediterránea, es aparentemente segura y reduce levemente los elementos del síndrome cardiometabólico.

Estas conclusiones sobre resultados intermedios irían en la línea del estudio de Blomster et al., ya comentado, sobre resultados finales.

- Blomster JI, Zoungas S, Chalmers J, Li Q, Chow CK, Woodward M, et al. The relationship between alcohol consumption and vascular complications and mortality in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37(5):1353-9.
- Gepner Y, Golan R, Harman-Boehm I, Henkin Y, Schwarzfuchs D, Shelef I, et al. Effects of initiating moderate alcohol intake on cardiometabolic risk in adults with type 2 diabetes: a 2-year randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2015;163(8):569-79.

Más sobre las consecuencias de la ingesta de bebidas azucaradas en la salud

El consumo de bebidas con azúcar ha aumentado de manera exponencial en el mundo occidental. El término «azúcar» (*sucrose*, sacarosa en español), como se sabe, es un principio inmediato, un disacárido compuesto de una molécula de glucosa y una de fructosa. Su consumo excesivo se ha relacionado con el incremento del peso corporal, de las enfermedades cardiovasculares (ECV), de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), de las enfermedades relacionadas con el ácido úrico, etc. La fructosa, en concreto, como hemos visto en otros posts, es causa de síndrome metabólico, obesidad y DM2.

La relación entre la obesidad y la DM2 no explicaría enteramente las variaciones de la prevalencia de la DM2 en los distintos países, como vimos en un post anterior, utilizando un modelo ecométrico y transversal sobre 175 países. El azúcar añadido (por ejemplo, en forma de jarabe de fructosa) contribuye al aumento de la prevalencia de DM2 independientemente del incremento de la obesidad. Por cada incremento de 150 kcal de azúcar por persona y día (un refresco diario) se aumentaba la prevalencia de DM2 en

un 1,1 % (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,48-1,7; $p < 0,001$). Una revisión sistemática y un metaanálisis sobre estudios prospectivos que analiza si el consumo habitual o no de bebidas azucaradas, sean artificiales (refrescos) o naturales (zumos), podría estar asociado con la incidencia de la DM2 (y todo ello ajustándolo con la adiposidad y que comentamos en otro post) mostraron que un consumo de azúcar por refrescos edulcorados se asoció con un 18 % mayor riesgo de DM2 por cada consumo diario (IC del 95 %: 9-28 %; I^2 por heterogeneidad de los estudios del 89 %) y un 13 % (IC del 95 %: 6-21 %; $I^2 = 79 %$), tras ajustar el análisis por la adiposidad. Según esto y añadiendo la fracción poblacional atribuible, de 20,9 millones de casos de DM2 estimados durante 10 años en EE. UU. (tasa absoluta del 11,0 %), 1,8 millones se podrían atribuir al consumo de bebidas refrescantes azucaradas (fracción poblacional atribuible del 8,7 %; IC del 95 %: 3,9-12,9).

Con todo, es un tema en continua revisión. En este caso se diseñó un modelo global y regional con el que

estudiar la carga de enfermedad asociada al consumo de bebidas azucaradas según la edad y el sexo en el año 2010. Los datos del consumo de bebidas azucaradas se obtuvieron y se agruparon a partir de encuestas dietéticas nacionales de todo el mundo.

Los efectos de la ingesta de bebidas azucaradas sobre el índice de masa corporal, la DM2, la ECV y el cáncer se obtuvieron de cohortes prospectivas.

Los datos de mortalidad y morbilidad se sacaron del Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010. A partir de ahí se calcularon las fracciones atribuibles por causas específicas según el consumo de bebidas azucaradas, las cuales se multiplicaron por las causas específicas de morbimortalidad con las que calcular las estimaciones de muerte e incapacidad atribuibles al consumo de bebidas azucaradas. El análisis se realizó por país, edad y sexo.

Según el modelo aplicado, se estima que en el mundo 184 000 (IC del 95 %: 161 000-208 000) muertes por año son atribuibles al consumo de bebidas azucaradas: 133 000 (126 000-139 000) por la DM2, 45 000 (26 000-61 000) por ECV y 6450 (4300-8600) por el cáncer. Asimismo, se considera que el consumo de una o dos raciones diarias generó un 26 % de riesgo suplementario de DM2. Según países, el 5 % ocurre en países de bajos ingresos, el 70,9 % en países de ingresos medios y el 24,1 % en países de ingresos altos. La mortalidad proporcional atribuible a las bebidas azucaradas varió del menos del 1 % entre los japoneses mayores de 65 años al 30 % entre los mexicanos menores de 45 años. Según los países con mayor población, México tuvo el mayor número absoluto de muertes (405 fallecimientos/millón de

adultos) o un 12,1 % de los fallecimientos debidos a las bebidas azucaradas. Un total de 8,5 (2,8-19,2) millones de años de vida ajustados por incapacidad se relacionaron con la ingesta de bebidas azucaradas. En concreto, un 4,5 % fueron años ajustados por incapacidad relacionados con la DM2.

Concluyen que la ingesta de bebidas azucaradas, un componente de la dieta, es causa de muerte e incapacidad en las personas adultas de los países independientemente de sus ingresos económicos. Un componente que al ser modificable puede ser el objetivo de programas de prevención en salud pública.

- Basu S, Yoffe P, Hills N, Lustig RH. The relationship of sugar to population-level diabetes prevalence: an econometric analysis of repeated cross-sectional data. *PLoS One* 2013;8(2):e57873.
- Imamura F, O'Connor L, Ye Z, Mursu J, Hayashino Y, Bhupathiraju SN, et al. Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. *BMJ* 2015;351:h3576.
- Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Després JP, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2010;33(11):2477-83.
- Singh GM, Micha R, Khatibzadeh S, Lim S, Ezzati M, Mozaffarian D; Global Burden of Diseases Nutrition and Chronic Diseases Expert Group (NutriCoDE). Estimated global, regional, and national disease burdens related to sugar-sweetened beverage consumption in 2010. *Circulation* 2015;132(8):639-66.

Escasa desintensificación terapéutica en pacientes ancianos con bajos valores de presión arterial y hemoglobina glucosilada

Según han ido indicando las principales guías de práctica clínica, los valores recomendados en pacientes diabéticos sin aspectos que obliguen a objetivos específicos han sido conseguir una hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) del 7,0 % y una presión arterial (PA) de 140/90 mmHg, a partir de los que se ha instado a una intensificación del tratamiento prescrito. Estos objetivos han ido aparejados con un descenso en el infratratamiento y, por consiguiente, con un riesgo de sobretatamiento en el paciente diabético, como ya comentamos en un post anterior. El sobretatamiento puede tener como consecuencia un aumento del

riesgo de efectos secundarios de los fármacos utilizados, tal como dio cuenta el estudio Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) en el grupo del tratamiento de la PA inferior 120 mmHg y de aumento de la mortalidad cuando se conseguía un objetivo de HbA_{1c} inferior al 6 %. Algo que, como se vio en dicho estudio, es especialmente preocupante en pacientes evolucionados, mayores y polimedicados. Esto ha hecho que existan iniciativas en EE. UU. de «elegir sabiamente» (*choosing wisely*) que propugnen ser menos estrictos en los tratamientos de las personas mayores o aquellas con una esperanza de vida

reducida, yendo los objetivos glucémicos del 7,5 al 8 %. De la misma forma, las recomendaciones del Eighth Joint National Committee sobre el tratamiento de la hipertensión arterial aconsejan fijar como objetivo en PA sistólica en pacientes añosos que esta sea inferior a 150 mmHg. Estos objetivos más laxos conllevan reducir la cantidad de medicación (desintensificación) que se utiliza, lo que no es fácil, pues obliga al galeno a desdecirse de lo dicho sin caer en el descrédito de lo anteriormente recomendado. Un tema poco conocido, ya que no se sabe con qué frecuencia se produce y sobre quién se aplica. El estudio que comentamos intenta averiguar la frecuencia de este fenómeno entre personas mayores con diabetes mellitus (tanto tipo 1 como 2) que, probablemente, son proclives a un sobretratamiento. Del mismo modo, se evalúa si las personas con escasa esperanza de vida tienen más o menos probabilidades de beneficiarse del proceso de desintensificación.

Para ello se utilizaron las base de datos del U.S. Department of Veterans Affairs en dos cohortes: una que evaluaba la desintensificación de la medicación en el control glucémico y la otra en la PA. Las cohortes incluyeron a 211 667 pacientes diabéticos de 70 o más años que acudían a la Atención Primaria y recibían tratamiento por una o ambas situaciones entre enero y diciembre de 2012. A los pacientes de ambas cohortes se les había realizado al menos una determinación de PA o de HbA_{1c} en 2012. Se excluyó a los pacientes fallecidos dentro de los 180 días, que tuvieran insuficiencia cardíaca o cirrosis. Se excluyó a los pacientes con tratamiento con metformina únicamente (no hipoglucemia).

Se definió una PA baja cuando la PA sistólica fue menor de 120 mmHg o la PA diastólica fue inferior a 65 mmHg, moderadamente baja entre 120 y 129 mmHg e inferior a 65 mmHg, no baja cuando la PA estuvo en 130 mmHg o 65 mmHg o superior y alta cuando la PA fue superior a 140/90 mmHg. La HbA_{1c} fue baja cuando estuvo por debajo del 6,0 %, moderada entre el 6,0 y el 6,4 %, no baja mayor del 6,5 % y alta superior al 7,5 %. Los pacientes elegidos para el proceso de desintensificación

fueron aquellos con PA o HbA_{1c} baja en la última medida de 2012. Se definió como desintensificación medicamentosa la interrupción o disminución de la dosis de la medicación tras los seis meses de la medición de dichos parámetros. La cohorte de PA incluyó a 211 667 pacientes, la mitad de los que tuvieron unos niveles de PA entre moderados y muy bajos. De los 104 486 pacientes con niveles de PA no bajos, en el 15,1 % se llevó a cabo la desintensificación. De los 25 955 con PA moderadamente baja, el 16,0 % desintensificaron. De los 81 226 con PA muy baja, el 18,8 % desintensificó su medicación. De los pacientes con niveles de PA muy bajos en los que su tratamiento no se desintensificó, solo un 0,2 % tuvo un seguimiento de su PA.

La cohorte de HbA_{1c} incluyó a 179 991 pacientes, de los que en 143 305 su HbA_{1c} no fue baja. Estos recibieron desintensificación de su medicación en un 17,5 %. De los 23 769 con una HbA_{1c} moderadamente baja, el 20,9 % desintensificó. Entre los 12 917 con una HbA_{1c} con niveles muy bajos, el 27 % desintensificó su tratamiento. Del mismo modo, solo el 0,8 % de estos que no desintensificaron tuvo un seguimiento de su HbA_{1c}.

Concluyen que en pacientes ancianos en los que los niveles de PA o de HbA_{1c} se encuentran en un rango muy bajo, hubo un 18,8 y un 27 % de desintensificación de su medicación antihipertensiva o antidiabética, respectivamente, lo que es a todas luces insuficiente y una oportunidad perdida para reajustar el tratamiento y evitar riesgos innecesarios en este tipo de pacientes. Se constató poca asociación entre la baja esperanza de vida y la desintensificación en los pacientes mayores con HbA_{1c} o PA bajos. En fin, da que pensar, y existe un campo enorme en este sentido.

- Sussman JB, Kerr EA, Saini SD, Holleman RG, Klamerus ML, Min LC, et al. Eates of deintensification of blood pressure and glycemic medication treatment based on levels of control and life expectancy in older patients with diabetes mellitus. *JAMA Intern Med* 2015;175(12):1942-9.

Hasta a un 60 % de los pacientes con diabetes estable se le realizan demasiados controles de hemoglobina glucosilada

En el cuidado del paciente con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), como en el manejo de muchas enfermedades crónicas, se corre el riesgo de sobreintervenir, de sobretratar. Es un tema conocido en la utilización de las tiras reactivas, que su generalización ha producido un abuso y algún efecto secundario, pero también es posible que se

haya producido en otros controles que el equipo médico/enfermería propone. En muchas ocasiones estos han sido incentivados activamente por la empresa sanitaria dentro de un programa de calidad con medición de indicadores de proceso y de resultados. En el caso de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), un indicador de control metabólico,

se recomienda en las principales guías de práctica clínica (GPC) que, al margen de su individualización según las características del paciente, se encuentre en una horquilla que va del 6,5 al 8 %. Sin embargo, desde el momento en que el paciente se halla en el rango de buen control metabólico y sin complicaciones que lo justifiquen (hipoglucemias, por ejemplo), los controles, según estas GPC, se deben hacer cada seis meses. No obstante, puede suceder que estos controles se realicen en demasía sin ningún fundamento. Esto genera un aumento de la carga de trabajo, costes económicos y efectos secundarios debidos a los ajustes de la medicación, con sobretratamiento y riesgo de hipoglucemia.

No hay muchos estudios al respecto. Uno de los más sobresalientes es el de Laxmisan et al., dentro de la U.S. Department of Veterans Affairs en pacientes con diabetes mellitus de reciente diagnóstico (nuevamente diagnosticados), que mostró que, tras el diagnóstico, al 38 % de los pacientes se le realizó la HbA_{1c} al menos tres veces al año y a un 4,2 % al menos en cinco ocasiones.

El estudio que comentamos estima las frecuencias de las HbA_{1c} solicitadas y las consecuencias de los tratamientos de los pacientes con DM2 de Medicare Advantage de EE. UU. que alcanzaron el buen control metabólico sin la utilización de insulina.

Se trata de un análisis retrospectivo de los datos provenientes de los pacientes con DM2 mayores de 18 años y con un control estable de su HbA_{1c} (dos valores consecutivos inferiores al 7 % en 24 meses), sin utilización de insulina, incluidos en esta base de datos de EE. UU. entre 2001 y 2013. Ninguno de ellos tenía historia de hipoglucemia grave o de hiperglucemia y no se incluyeron mujeres embarazadas. La HbA_{1c} excesiva se midió dentro de los 24 meses tras la segunda medición de esta. Con ello se clasificó la frecuencia en la petición de la HbA_{1c} recomendada según las GPC (≤ 2 veces/año), frecuente (3-4 veces/año) y excesiva (≥ 5 veces/año). Los cambios realizados en el tratamiento se determinaron en un plazo de tres meses a partir de la HbA_{1c} índice.

De los 31 545 pacientes incluidos en el estudio (edad media de 58 años y una HbA_{1c} media índice del 6,2 %), la determinación de la HbA_{1c} excesiva fue de un 6 % y frecuente en un 55 %.

Por ello, a pesar del buen control glucémico al inicio, el tratamiento se intensificó con la adición de otros fármacos antidiabéticos orales o insulina en el 8,4 % de los pacientes. Así ocurrió en un 13 % en HbA_{1c} excesivas, un 9 % en las frecuentes y un 7 % en las ajustadas a las recomendaciones de las GPC ($p < 0,001$). De ahí que, en comparación con las

recomendaciones de las GPC, la determinación excesiva de la HbA_{1c} se asoció con una intensificación del tratamiento (*odds ratio* de 1,35 [intervalo de confianza del 95 %: 1,22-1,50]).

Por otro lado, las tasas excesivas de determinación de la HbA_{1c} permanecieron invariables entre los años 2001 y 2008, pero cayeron significativamente a partir de 2009. En este aspecto, el riesgo probable de realizar más HbA_{1c} cayó un 46 % en el 2011 frente al período de 2001-2002.

Puede concluirse que al 60 % de los pacientes con DM2 estable en tratamiento antidiabético oral de esta aseguradora estadounidense se le realizan demasiadas HbA_{1c}, y ello tiene consecuencias en sus tratamientos, que se intensificaron hasta en un 35 % en comparación con los pacientes que se hicieron las HbA_{1c} recomendadas.

Destacan como limitaciones que este estudio, aun siendo poblacional, no representa a la totalidad de los pacientes con DM2 de EE. UU., solo a aquellos que estaban asegurados por esta aseguradora y que tenían un control estable de su DM2 y no utilizaban insulina. Probablemente en el resto de grupos los resultados sean peores. Del mismo modo, no se estudió la infrautilización de la HbA_{1c}. Hubo variaciones geográficas de los resultados, y se encontró la mayor prevalencia de determinaciones excesivas en el noreste de EE. UU. (8,9 %) y menos en el Medio Oeste (4,0 %).

Las causas de estos resultados son variables, pero se podrían achacar a la falta de longitudinalidad en la atención del paciente con DM2, ya que, frente a una fragmentación de la asistencia o continuidad asistencial garantizada por sanitarios distintos, se tiende a repetir las pruebas por falta de confianza. Así, se encontró una correlación directa con el número de sanitarios que atendieron al paciente; por cada sanitario añadido se incrementó la probabilidad de un nuevo test en un 14 % (*odds ratio* de 1,14).

Apuntan otro aspecto, como es la deformación profesional en la atención especializada, que tiende a utilizar los mismos patrones en la atención, ya sean pacientes con diabetes mellitus tipo 1, cada tres meses, o pacientes con DM2.

- Hayward RA. Excessive testing of adults with type 2 diabetes. *BMJ* 2015;351:h6549.
- Laxmisan A, Vaughan-Sarrazin M, Cram P. Repeated hemoglobin A1C ordering in the VA Health System. *Am J Med* 2011;124(4):342-9.
- McCoy RG, Van Houten HK, Ross JS, Montori VM, Shah ND. HbA1c overtesting and overtreatment among US adults with controlled type 2 diabetes, 2001-13: observational population based study. *BMJ* 2015;351:h6138.

Grandes estudios que han marcado la evidencia en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2: control glucémico intensivo en la diabetes mellitus tipo 2 (1.ª parte)

Sònia Miravet Jiménez

Medicina Familiar y Comunitaria. Equipo de Atención Primaria Martorell Urbano. Institut Català de la Salut. Martorell (Barcelona)

«INTENSIVE BLOOD-GLUCOSE CONTROL WITH SULPHONYLUREAS OR INSULIN COMPARED WITH CONVENTIONAL TREATMENT AND RISK OF COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES (UKPDS 33)»¹ Y «EFFECT OF INTENSIVE BLOOD GLUCOSE CONTROL POLICY WITH METFORMIN ON COMPLICATIONS IN TYPE 2 DIABETES PATIENTS (UKPDS 34)»²

Objetivo

Analizar los efectos del control glucémico intensivo sobre el riesgo de complicaciones en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) comparando el uso de fármacos hipoglucemiantes con el tratamiento convencional (dieta y ejercicio).

Diseño

Ensayo clínico controlado aleatorizado multicéntrico (Reino Unido). Seguimiento a 14 años.

Objetivo primario combinado: mortalidad relacionada con la DM2, infarto de miocardio no fatal, insuficiencia cardíaca o angina, accidente cerebrovascular no fatal, amputación, fallo renal, fotocoagulación retinal o hemorragia vítrea, faquectomía o ceguera de un ojo.

Intervención

Participación de 5102 pacientes con diabetes mellitus (DM) de diagnóstico reciente que, después de tres meses con dieta, mantenían una glucemia basal entre 109,9 y 270 mg/dl. Estos pacientes se aleatorizaban a:

- UKPDS 33: terapia intensiva con sulfonilurea (clorpropamida, glibenclamida o glipizida; N = 1573) o insulina (N = 1156).

- UKPDS 34: terapia con metformina (N = 342).
- Ambos se comparaban con terapia convencional con dieta (N = 1138).

Resultados

La media de edad de los pacientes incluidos fue de 53 años, la glucemia plasmática en ayunas media de 207,18 mg/dl y la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) del 9,1 %. Tan solo el 39 % de los pacientes tenía hipertensión arterial.

El control glucémico intensivo mantenía un nivel de HbA_{1c} 0,9 % inferior durante el seguimiento de aquellos pacientes con DM2 de 10 años o más de evolución, reduciendo el riesgo hasta el 12 % para cualquier objetivo relacionado con la diabetes ($p = 0,029$), un 25 % para eventos microvasculares ($p = 0,0099$), un 16 % para infarto de miocardio ($p = 0,052$), un 33 % para albuminuria a 12 años ($p = 0,000054$) y un 21 % para retinopatía a 12 años ($p = 0,015$).

En el UKPDS 33, la reducción de HbA_{1c} y de riesgo fue similar en los tres grupos de tratamiento analizados. El tratamiento con sulfonilurea no evidenció efecto deletéreo en el infarto de miocardio, muerte súbita o mortalidad relacionada con la DM. La terapia con insulina no mostró más enfermedad ateromatosa.

En el UKPDS 34, el tratamiento con metformina en pacientes con sobrepeso en comparación con la terapia convencional proporcionaba un 32 % de reducción de riesgo para cualquier objetivo relacionado con la DM ($p = 0,0023$), un 42 % de reducción de mortalidad por DM ($p = 0,017$), un 36 % de reducción en mortalidad por cualquier causa ($p = 0,011$) y un 39 % de reducción en infarto de miocardio ($p = 0,01$).

Conclusiones

El UKPDS ha demostrado que el control intensivo de la glucosa con sulfonilureas o insulina reduce el riesgo de complicaciones microvasculares, pero no macrovasculares. Solo el tratamiento con metformina en pacientes con sobrepeso proporcionó una reducción significativa en infarto de miocardio y mortalidad total.

«MULTIFACTORIAL INTERVENTION AND CARDIOVASCULAR DISEASE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES»³. STENO STUDY

Objetivo

Comparar la eficacia de una intervención multifactorial intensiva sobre los factores de riesgo modificables de enfermedad cardiovascular en los pacientes con DM2 con el tratamiento convencional.

Diseño

Ensayo clínico abierto y paralelo (Dinamarca). Seguimiento a 7,8 años.

El principal criterio de valoración del estudio es el objetivo combinado de mortalidad de causa cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, cirugía de revascularización coronaria, amputación o cirugía vascular por enfermedad arterial periférica.

Dos análisis principales:

- **Análisis microvascular:** desarrollo de retinopatía diabética, neuropatía periférica y nefropatía diabética después de cuatro años de intervención⁴.
- **Análisis macrovascular:** enfermedad macrovascular después de ocho años de intervención. Finaliza en diciembre de 2001.

Intervención

Se estratificaron 160 pacientes con albuminuria persistente:

- 80 pacientes eran seguidos y recibían tratamiento convencional por su médico de Atención Primaria (con posibilidad de consultar con otras especialidades) según las guías nacionales.
- 80 pacientes de las mismas características eran seguidos cada tres meses durante los ocho años del estudio

por médicos, enfermeras y nutricionistas, y recibían tratamiento intensivo con:

- Modificaciones de comportamiento y estilo de vida: dieta baja en grasas, suplemento vitamínico, ejercicio físico (30 minutos de tres a cinco veces por semana como mínimo de ejercicio leve-moderado) y cese del tabaquismo.
- Terapia farmacológica dirigida para tratar los diferentes factores de riesgo cardiovascular:
 - Hiperglucemia: inicialmente, metformina (1 g/12 h) en obesos y gliclazida (160 mg/12 h) en delgados o no tolerantes a metformina. Si no se conseguía el objetivo de control, se combinaban fármacos orales y, si la HbA_{1c} era > 7 %, se comenzaba con insulina NPH (*neutral protamine Hagedorn*) al acostarse.
 - Hipertensión y microalbuminuria: captopril (50 mg/12 h) o losartán (50 mg/12 h). Si no se lograban los objetivos de control se utilizaba una combinación de tiazidas, antagonistas del calcio y β -bloqueantes.
 - Dislipemia: atorvastatina (hasta 80 mg/día) o equivalente y fibratos en caso de hipertrigliceridemia pura para conseguir un objetivo de control de colesterol total < 190 mg/dl, inicialmente, y < 175 mg/dl en el año 2000, y triglicéridos < 150 mg/dl.
 - Ácido acetilsalicílico (150 mg/día) como prevención secundaria de enfermedad cardiovascular.
- Tenían unos objetivos de control más estrictos que el grupo de tratamiento convencional, los cuales se modificaron (según las guías) durante el seguimiento (tabla 1).

Resultados

La edad media de los pacientes analizados fue de 55,1 años. El descenso de los niveles de HbA_{1c}, presión arterial sistólica y diastólica, colesterol plasmático, triglicéridos y microalbuminuria fue significativamente superior en el grupo de terapia intensiva. Estos pacientes también mostraron una disminución significativa del riesgo de enfermedad cardiovascular (*hazard ratio* [HR]: 0,47; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,24-0,73), nefropatía (HR: 0,39; IC del 95 %: 0,17-0,87), retinopatía (HR: 0,42; IC del 95 %: 0,21-0,86) y neuropatía autonómica (HR: 0,37; IC del 95 %: 0,18-0,79). Las curvas de tiempo hasta el primer evento, para la variable combinada primaria, permanecían divergentes durante el seguimiento (figura 1), así como la reducción en el riesgo de las complicaciones microvasculares. Este estudio sugiere que se debería tratar a cinco pacientes durante este tiempo para evitar un evento cardiovascular.

Grandes estudios que han marcado la evidencia en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2: control glucémico intensivo en la diabetes mellitus tipo 2 (1.ª parte)

Tabla 1. Objetivos de control utilizados en el estudio

Variable	Terapia convencional		Terapia intensiva	
	1993-1999	2000-2001	1993-1999	2000-2001
Presión arterial sistólica (mmHg)	< 160	< 135	< 140	< 130
Presión arterial diastólica (mmHg)	< 95	< 85	< 85	< 80
HbA _{1c} (%)	< 7,5	< 6,5	< 6,5	< 6,5
Colesterol total (mg/dl)	< 250	< 190	< 190	< 175
Triglicéridos (mg/dl)	< 195	< 180	< 150	< 150
Tratamiento con IECA	No	Sí	Sí	Sí
Ácido acetilsalicílico				
Isquemia conocida	Sí	Sí	Sí	Sí
EAP	No	No	Sí	Sí
Sin EAP ni enfermedad coronaria	No	No	No	Sí

Adaptada de Gaede et al.³.
EAP: enfermedad arterial periférica; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

Conclusiones

La intervención intensiva multifactorial, a largo plazo, dirigida a unos objetivos determinados e individualizados, disminuye en aproximadamente el 50 % el riesgo cardiovascular y los eventos microvasculares, sobre todo en aquellos pacientes con microalbuminuria, que ven incrementado su riesgo de complicaciones micro y macrovasculares. Estos hallazgos tienen implicaciones importantes en el tratamiento de la DM2.

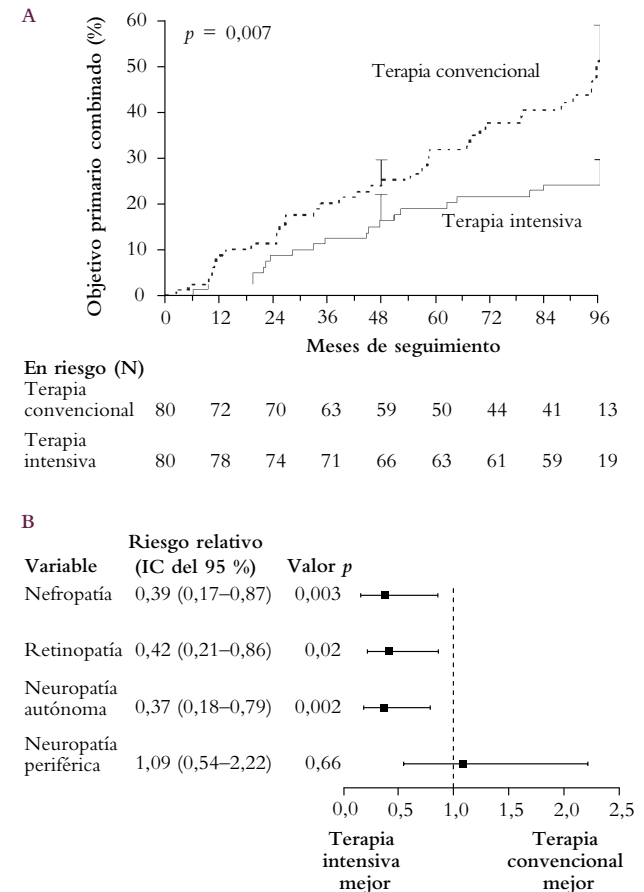
Comentario final

En los pacientes con DM2, el control glucémico intensivo es importante, pero la intervención sobre la presión arterial

BIBLIOGRAFÍA

1. UK Prospective Diabetes Study 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. Effect of intensive blood glucose control policy with metformin on complications in type 2 diabetes patients (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.

Figura 1. A) curva de Kaplan-Meier en ambas terapias; B) riesgo relativo de desarrollo o progresión de complicaciones microvasculares en ambas terapias



IC: intervalo de confianza.
Adaptadas de Gaede et al.³.

terial y los lípidos proporciona una mayor reducción de las complicaciones, sobre todo macrovasculares. La estrategia para tratar esta enfermedad en Atención Primaria debe ser la educación y la motivación continua de nuestros pacientes con DM y una intervención multifactorial, para disminuir su morbilidad cardiovascular.

3. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving H-H, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.
4. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999;353:617-22.