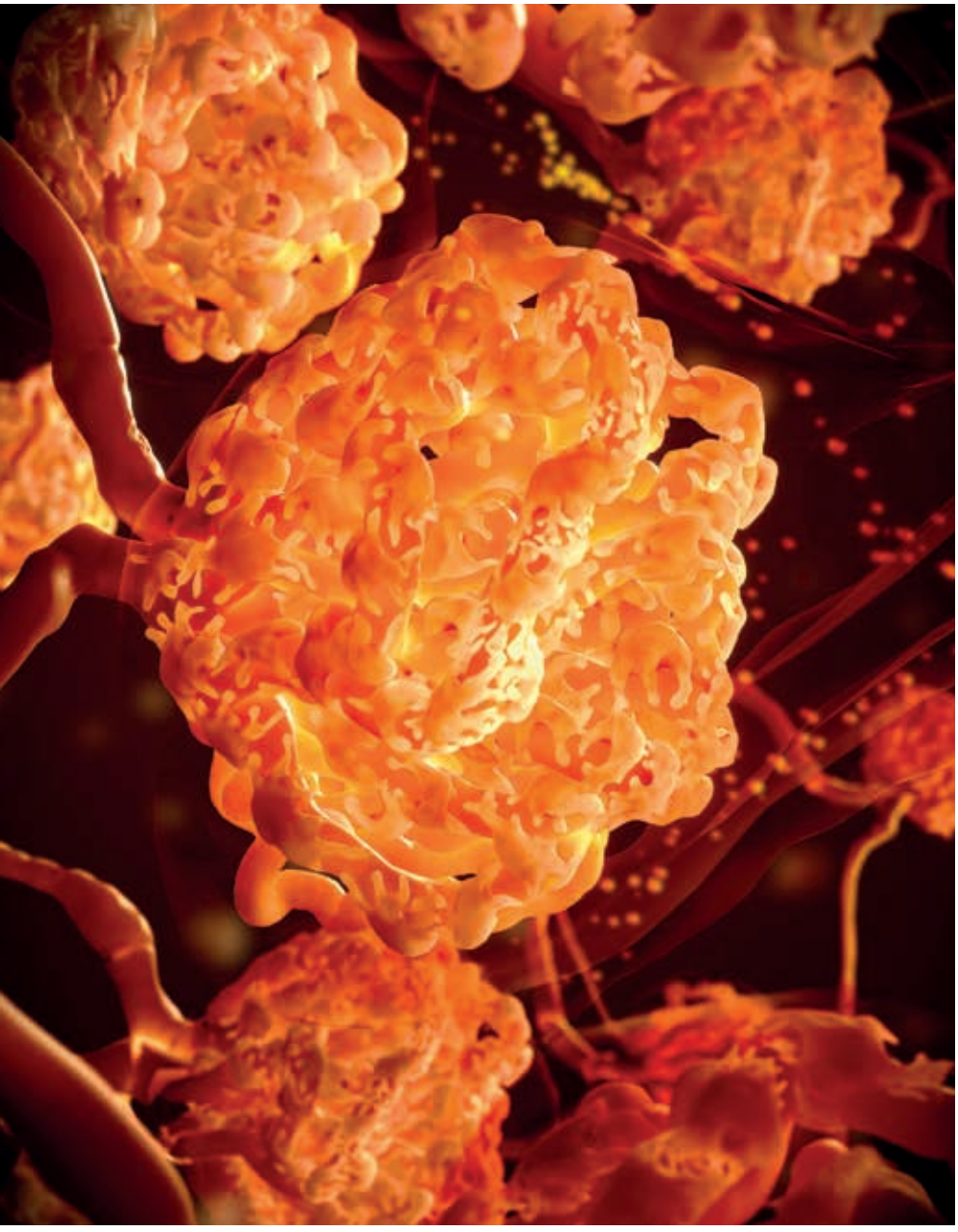
Fundación redGDPS
Comprometidos con la DIABETES

Diabetes práctica

Volumen 09 - Número 03 - 2018
Periodicidad trimestral

Actualización y habilidades en Atención Primaria



01 Editorial
El variable mundo del metabolismo hidrocarbonado. ¿Es posible la remisión de la diabetes mellitus tipo 2?
Manuel Antonio Ruiz Quintero
Página 82

02 El riñón, modulador de la respuesta endocrina
Alberto Tejedor Jorge, Amparo Bravo Malo
Página 88

03 Prescribir ejercicio físico en las personas con diabetes
Serafín Murillo García
Página 100

04 Yo tenía diabetes, pero ¿ya no?
Dimas Igual Fraile
Página 107

05 Estrenamos una nueva sección: Rincón del Rising
Jaime Amor Valero, Carlos Gómez Ruiz, Diego Murillo García, Ane Urbina Juez
Página 110

EUROMEDICE VIVACTIS
Health Care Agency

Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria

Fundación redGDPS

Director:
Pedro Muñoz Cacho

Secretario de redacción:
Josep Franch Nadal
Juan Martínez Candela
José Manuel Millaruelo Trillo

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 2018: De los autores.
© Copyright de la edición 2018: 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, la portada refleja que la capacidad de filtración glomerular renal influye en la elección del tratamiento hipoglucemiante.

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 comunique al e-mail redaccion@redgedaps.org.

SUMARIO:

EDITORIAL

El variable mundo del metabolismo hidrocarbonado. ¿Es posible la remisión de la diabetes mellitus tipo 2? 82
Manuel Antonio Ruiz Quintero

ARTÍCULO DE REVISIÓN

El riñón, modulador de la respuesta endocrina 88
Alberto Tejedor Jorge, Amparo Bravo Malo

HABILIDADES PRÁCTICAS

Prescribir ejercicio físico en las personas con diabetes 100
Serafín Murillo García

CASO CLÍNICO

Yo tenía diabetes, pero ¿ya no? 107
Dimas Igual Fraile

RINCÓN DEL RISING. REFRESCANDO LA DIABETES

Estrenamos una nueva sección: Rincón del Rising 110
Jaime Amor Valero, Carlos Gómez Ruiz, Diego Murillo García, Ane Urbina Juez

El variable mundo del metabolismo hidrocarbonado. ¿Es posible la remisión de la diabetes mellitus tipo 2?

Dr. Manuel Antonio Ruiz Quintero
Médico de Atención Primaria. Centro de Salud de Agost (Alicante). Miembro de la Fundación redGDPS

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2), generalmente percibida como progresiva e incurable, afecta a casi el 14 % de la población mayor de 18 años de nuestro país, y la tasa de cualquier alteración del metabolismo hidrocarbonado es > 30 %; todo ello asociado a unas tasas de obesidad (índice de masa corporal > 30 kg/m^2) del 28,21 % y de sedentarismo del 50,31 %, con un 20,82 % de síndrome metabólico[1]. El promedio de los costes médicos para las personas con diabetes mellitus (DM) son dos a tres veces mayores que el de personas sin DM, emparejadas por edad y sexo[2]. Muchos de estos pacientes desarrollan complicaciones microvasculares y macrovasculares, y su expectativa de vida es hasta seis años más corta que la de la población general[3].

La mayoría de estos pacientes se manejan completamente en Atención Primaria (AP); de hecho, la DM es uno de los motivos principales de nuestra práctica clínica. Asimismo, la AP está presente desde el momento de inicio, tanto de diagnóstico de DM2 como de la presencia de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, lo que Zimmer acuñó como prediabetes, donde nuestro interés debe ser conseguir la normoglucemia, haciendo honor al clásico aforismo hipocrático: «κάλλιον το προλαμβάνειν ήτο θεραπεύειν» (Hipócrates, c. 460 a. C.-c. 370 a. C.)[4], es decir, la prevención es mejor que el tratamiento.

Mi paciente, José Antonio, hace unos seis años, tras comunicarle que tenía una DM2, se levantó airado de la silla y mirándome a los ojos me dijo: «¡Usted se equivoca, yo no tengo diabetes, por mucho que digan los análisis y la *«glicada»* esa, se lo voy a demostrar!…»

Seis meses después apareció de nuevo en consulta. Había perdido 14 kg de peso y 8 cm de perímetro de cintura y me desafió a repetir los análisis. Estos fueron completamente normales, con una hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) del 5,4 %, tras lo cual me exigía que le quitara el diagnóstico de DM2 de su historial. Llegamos al acuerdo de mantenerlo y realizar seguimiento anual. A día de hoy se ha considerado remisión completa y se ha dado el alta en su historial informático, manteniendo, eso sí, su seguimiento anual. Esto me llevó a la reflexión de si la remisión de la DM entra dentro del «objetivo de tratamiento».

CONCEPTO Y CRITERIOS PARA LA REMISIÓN DE LA DIABETES

No hay consenso sobre los criterios para la remisión de la DM.

Los criterios publicados y, por lo tanto, las tasas de remisión informadas varían, pero todos requieren estar por debajo de los criterios diagnósticos de DM de la Organización Mundial de la Salud/American Diabetes Association (ADA) (tabla 1).

Publicaciones más recientes, incluido el gran ensayo Look AHEAD de intervenciones de estilo de vida[5], adoptan los valores del grupo de consenso ADA, que definió los resultados de las pruebas por debajo del umbral de diagnóstico para DM como remisión parcial y por debajo de los niveles de prediabetes como remisión completa.

¿QUÉ PACIENTES PUEDEN SER CANDIDATOS A LA REMISIÓN DE LA DIABETES?

En los pacientes sin diagnóstico de DM, pero con alteraciones del metabolismo de la glucosa (como demostraron los estudios Diabetes Prevention Study [DPS][6] y, posteriormente, Diabetes Prevention Program [DPP][7]), el efecto de la intervención llegó hasta una reducción del 58 % de casos, alcanzando la normoglucemia, con cambios en el estilo de vida, sin fármacos.

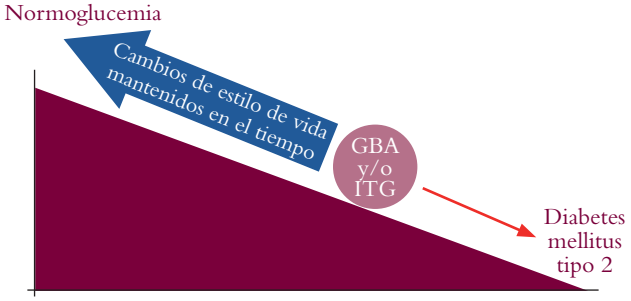
Pero esto se consigue con esfuerzo en los cambios de estilo de vida, y las acciones han de mantenerse en el tiempo, pues la pendiente (el grado de inclinación de la pendiente es individual para cada paciente), la tendencia natural, asociada al tiempo evolutivo, es la progresión a DM2 al avanzar en edad (figura 1).

Tabla 1. Criterios publicados y propuestos para el concepto «remisión de la diabetes»

Criterios de remisión		Confirmación
ADA, grupo de consenso[8]	*Remisión parcial* (ya no tiene diabetes). Cumplir ambas: HbA_{1c} < 6,5 % (< 48 mmol/mol) y glucosa en sangre en ayunas < 100-125 mgl/dl (5,6-6,9 mmol/l), sin fármacos antidiabéticos (no se especifica el tiempo)	Se mantiene durante 1 año
	Remisión completa (ya no tiene prediabetes). Cumplir ambas: HbA_{1c} < 6 % (< 42 mmol/mol) y glucosa en sangre en ayunas < 100 mg/dl (5,6 mmol/l), sin fármacos antidiabéticos (tiempo no especificado)	Se mantiene durante 1 año
Buchwald et al.[9] (revisión sistemática después de la cirugía bariátrica)	HbA_{1c} < 6 % (42 mmol/mol) o glucosa en sangre en ayunas < 100 mg/dl (5,6 mmol/l) sin fármacos antidiabéticos (tiempo no especificado)	**Ninguna**
McCombie et al.[3] (propuesta de estos autores en la práctica diaria)	Diagnóstico previo de DM2 según los criterios de la OMS. HbA_{1c} < 6,5 % (< 48 mmol/mol) o glucosa en sangre en ayunas < 126 mg/dl (< 7 mmol/l) y glucosa posprandial a las 2 horas < 200 mg/dl (11 mmol/l) después de al menos 2 meses sin fármacos antidiabéticos	Dos resultados analíticos con valores no diabéticos, separados al menos por 2 meses y luego revisados anualmente

HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; OMS: Organización Mundial de la Salud.

Figura 1. Evolución-tendencia de los metabolismos alterados de la glucosa con el paso del tiempo



GBA: glucemia basal alterada; ITG: intolerancia a la glucosa (medida por sobrecarga oral de glucosa).
Fuente: Manuel Ruiz Quintero.

En el caso de la DM ya diagnosticada, en los últimos años y respecto al concepto de remisión, que se inició con los resultados de la cirugía bariátrica (en especial tras los análisis de resultados a largo plazo de esta), múltiples ensayos controlados aleatorios han demostrado que los procedimientos quirúrgicos bariátricos dan como resultado mejoras significativas y sostenidas en la glucemia en personas con DM2 preexistente y pueden prevenir la DM en aquellos en riesgo[10].

El metanálisis de Anderson et al.[11] mostró que el 60-90 % de la DM2 parece estar relacionada con la obesidad, la cual provoca una inflamación de bajo grado y promueve la resistencia a la insulina, principalmente a través de la acción de leptina, resistina y otras citocinas, como la interleucina 6 y el factor de necrosis tumoral α. Además, en la DM2 se asocia un defecto modesto en la función mitocondrial muscular que también interviene en la fisiopatología de la resistencia a la insulina[12].

También se conoce que una disminución de peso de alrededor del 7 % durante un período de seis meses a través de la reducción calórica y el aumento de la actividad física mejora la sensibilidad a la insulina, la función endotelial y varios marcadores de la inflamación y la coagulación en pacientes obesos con y sin DM[13].

En 2015 Mottalib et al.[14], del Joslin Center en Boston, demostraron que se puede lograr y mantener una mejora importante en el control de la glucemia durante un año después de la intervención intensiva, no quirúrgica, trabajando en el estilo de vida en práctica clínica del mundo real. Obtuvieron una remisión parcial en el 2,3 % y remisión completa en otro 2,3 % de los pacientes (un 4,6 % en total).

Es más probable que la remisión ocurra en pacientes con menor duración de DM (siempre menos de cinco años), con menos de dos fármacos antihiperglucémicos orales y con HbA_{1c} < 8 % al inicio de la intervención. Estos resultados pueden indicar que un subconjunto de pacientes obesos con DM2, especialmente en pacientes de reciente comienzo o de corta evolución, son apropiados para una intervención intensiva en el estilo de vida, teniendo como objetivo inducir la remisión de la DM y evitar el uso de fármacos antihiperglucémicos.

Los estudios de pérdida de peso quirúrgico también habían demostrado que los pacientes con una corta duración de la DM son más propensos a lograr la remisión de la DM después de la cirugía[15]. El estudio Look AHEAD también demostró que la remisión parcial o completa de la DM2 tras una intervención intensiva en el estilo de vida es posible. Así, una reducción media del peso corporal de alrededor del 9 %, después de un año en el grupo de intervención de estilo de vida intensivo, se asoció con una remisión completa o parcial del 11,5 % (intervalo de confianza del 95 % [IC]: 10,1-12,8 %), pero al cuarto año de seguimiento esta bajó al 7,3 %

(IC del 95 %: 6,2-9,4 %)[7]. Pero la remisión completa fue rara (solo del 1,3 %)[16], tal vez porque la media de años de duración de la DM de la muestra del estudio era de más de cinco años.

En pacientes con una corta duración de la DM puede haber una reserva significativa de células β mayor de lo que originalmente se pensaba; así, la hipótesis generada a raíz del UKPDS de que en el momento del diagnóstico existía ya una pérdida de al menos el 50 % de la reserva pancreática, afirmada en el estudio, que no se había diseñado originalmente para evaluar la función de las células β[17], ha sido cuestionada por Ni et al.[18] en pacientes obesos con DM2 (aunque confirmaron su existencia en pacientes delgados), ya que la principal patogénesis de la DM2 en pacientes obesos se relaciona predominantemente con una reducción significativa en la acción de la insulina debido a la resistencia a la insulina. Varios estudios mostraron que la función de las células β se restablece parcial o totalmente después de mejorar la sensibilidad a la insulina[19]. Por ello es posible que la reserva pancreática en los pacientes obesos de reciente diagnóstico sea mayor de la (en principio) supuesta.

También está demostrado que una reducción del peso del 7 % mejora la sensibilidad a la insulina en un 57 %, según lo calculado a través de los mismos modelos matemáticos[20].

La imposibilidad de realizar biopsias pancreáticas a personas que viven con DM2 limita nuestro conocimiento sobre el volumen y la función real de las células β en seres humanos vivos. Aunque se han desarrollado varios métodos indirectos a lo largo de los años, todos tienen limitaciones importantes[21].

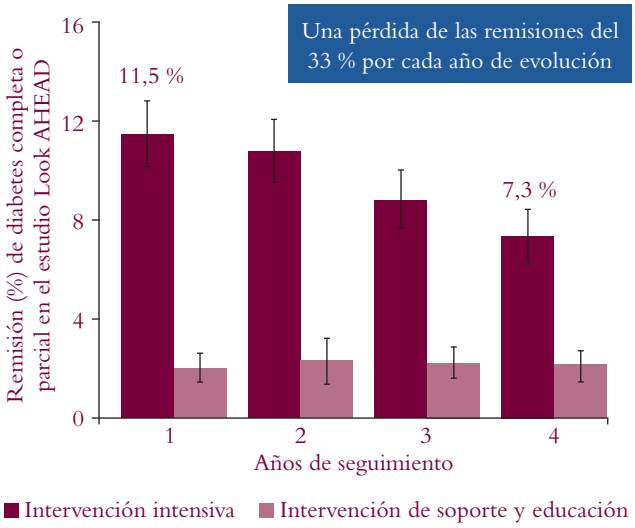
ESTUDIOS RECIENTES

El estudio Look AHEAD es quizás el ensayo aleatorizado controlado más grande de una intervención intensiva en el estilo de vida entre adultos con DM2 hasta la fecha[7]. El ensayo estudió a casi 5000 personas con sobrepeso u obesas con DM2 durante 9,5 años, al ser detenido prematuramente (previsto para 13,5 años). Intervenciones de estilo de vida con el 7 % de pérdida de peso y 175 minutos de actividad física por semana redujeron significativamente la HbA_{1c}, la presión sanguínea y los triglicéridos, así como la necesidad de medicamentos en comparación con intervenciones de soporte y educación. También se observaron beneficios con respecto a las complicaciones de la DM, vida sexual, función psicológica y calidad de vida general. Aunque este estudio estaba diseñado principalmente para examinar el efecto de la pérdida de peso sobre la incidencia de enfermedades cardiovasculares, también fue una oportunidad para examinar el efecto sobre el control y la remisión de la DM2.

En el Look AHEAD la pérdida de peso media fue de 8,6 kg, lo que significó remisiones de la DM2 del 11,5 % al año y del 7,3 % a los cuatro años.

En la figura 2 se aprecia que las remisiones fueron discretas y que se perdía el efecto con el paso de los años.

Figura 2. Evolución de las remisiones con el paso del tiempo



Recientemente, se han aportado unos sorprendentes resultados de un ensayo abierto, aleatorizado por grupos: el Diabetes Remission Clinical Trial Study (estudio DiRECT)[22]. Su objetivo era evaluar si el manejo intensivo del peso dentro de la AP lograría la remisión de la DM2.

Se llevó a cabo en 49 centros de AP en Escocia y en la región de Tyneside (en Inglaterra), con individuos de entre 20 y 65 años a los que se les había diagnosticado DM2, con menos de seis años de evolución (149 en el grupo de intervención y 149 en el grupo control) y un índice de masa corporal de 27-45 kg/m². El peso medio de la cohorte fue de alrededor de 100 kg (índice de masa corporal en torno a 35 kg/m²). La duración media de la DM fue de tres años y los individuos no recibían insulina.

En la intervención tras la retirada de fármacos antidiabéticos y antihipertensivos, se ofreció el reemplazo total de alimentos con suplementos dietéticos nutricionalmente equilibrados (aproximadamente 800 kcal por día) a pacientes con DM2 por un período de 12 semanas. Esto fue seguido por una fase de reintroducción de alimentos de cuatro semanas y otra fase de mantenimiento de peso de hasta dos años, utilizando programas de dieta y ejercicio para tratar de prevenir la recuperación de peso. 12 meses de seguimiento muestran resultados notables: el 24 % del grupo de intervención

perdió 15 kg o más y el 50 % perdió 10 kg o más. La pérdida de peso promedio fue de 10 kg en la intervención y de 1 kg en el control. Del grupo de intervención, el 46 % tuvo remisión de su DM, HbA_{1c} < 6,5 % (< 48 mmol/mol), después de al menos dos meses de ausencia de todos los fármacos antidiabéticos, desde el inicio hasta los 12 meses, en comparación con el 4 % del grupo de control. La remisión estuvo estrechamente asociada con el grado de pérdida de peso y ocurrió en 31 de los 36 pacientes (86 %), que perdieron 15 kg o más, en un 73 % de aquellos que redujeron su peso en 10 kg.

La participación en el estudio fue alta, y 128 (86 %) participantes en el grupo de intervención y 147 (99 %) participantes en el grupo control completaron los 12 meses de evaluación.

Se informó de nueve eventos adversos en siete participantes (dos en un mismo paciente, cólico biliar y dolor abdominal) en el grupo de intervención y dos en el grupo de control. La calidad de vida mejoró en el grupo de intervención de forma significativa (medida por el EuroQol 5-D).

Lo importante de este estudio es que se demuestra que se pueden implementar programas con restricción calórica y pérdida de peso con resultados de remisión en la DM2 desde la AP, o sea, desde nuestras consultas.

Las posibles explicaciones fisiopatológicas a estos excelentes resultados se desarrollan en una reciente publicación[23], donde se atribuye a la pérdida de grasa peripancreática y hepática la recuperación de la función de la célula β.

La remisión de la DM (parcial o completa) es claramente alcanzable para algunos pacientes, pero actualmente se logra raramente. Se necesita una mayor concienciación, documentación y vigilancia de las remisiones a fin de mejorar los resultados de salud y reducir los costes de la atención médica.

La terapia de nutrición para las personas con DM2 debe fomentar un patrón de alimentación saludable, una ingesta de energía reducida, actividad física regular, educación y apoyo como estrategias principales de tratamiento.

Además, durante las últimas décadas, el interés de los científicos en nutrición ha cambiado, desde nutrientes aislados hasta patrones de dieta.

La dieta mediterránea (con un alto consumo de vegetales, legumbres y aceite de oliva, consumo moderado de pescado, productos lácteos, aves de corral y bajo consumo de carne roja o procesada) resultó ser la causa no solo de la pérdida de peso, sino también de beneficios cardiometabólicos para pacientes con DM2.

BIBLIOGRAFÍA

1. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. Diabetologia 2012;55:88-93.
2. Diabetes UK. Cost of diabetes report. 2014. Disponible en: https://www.diabetes.org.uk/resources-s3/2017-11/diabetes%20uk%20cost%20of%20diabetes%20report.pdf.
3. McCombie L, Leslie W, Taylor R, Kennon B, Sattar N, Lean MEJ. Beating type 2 diabetes into remission. BMJ 2017;358:j4030.
4. Paschou SA, Anagnostis P, Goulis DG. Weight loss for the prevention and treatment of type 2 diabetes. Maturitas 2018;108:A1-A2.
5. Gregg EW, Chen H, Wagenknecht LE, Clark JM, Delahanty LM, Bantle J, et al.; Look AHEAD Research Group. Association of an intensive lifestyle intervention with remission of type 2 diabetes. JAMA 2012;358:2489-96.
6. Tuomilehto J, Lindstrom 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.
7. Diabetes Prevention Research Group. Reduction in the evidence of type 2 diabetes with life-style intervention or metformin. N Engl J Med 2002;346:393-403.
8. Buse JB, Caprio S, Cefalu WT, Ceriello A, Del Prato S, Inzucchi SE, et al. How do we define cure of diabetes? Diabetes Care 2009;32:2133-5.
9. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. Am J Med 2009;122:248-56.e5.
10. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, Ahlin S, Andersson-Assarsson J, Anveden Å, et al. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. JAMA 2014;311:2297-304.
11. Anderson JW, Kendall CWC, Jenkins DJA. Importance of weight management in type 2 diabetes: review with meta-analysis of clinical studies. J Am Coll Nutr 2003;22:331-9.
12. Taylor R. Insulin resistance and type 2 diabetes. Diabetes 2012;61:778-9.
13. Hamdy O, Ledbury S, Mullooly C, Jarema C, Porter S, Ovalle K, et al. Lifestyle modification improves endothelial function in obese subjects with the insulin resistance syndrome. Diabetes Care 2003;26:2119-25.

14. Mottalib A, Sakr M, Shehabeldin M, Hamdy O. Diabetes remission after nonsurgical intensive lifestyle intervention in obese patients with type 2 diabetes. J Diabetes Res 2015;2015:468704.
15. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Leccesi L, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. N Engl J Med 2012;366:1577-85.
16. Kyithar MP, Dinneen SF. ACP journal club: an intensive lifestyle intervention increased remission from type 2 diabetes in overweight adults. Ann Intern Med 2013;158:JC4.
17. UK prospective study of therapies of maturity-onset diabetes. I. Effect of diet, sulphonylurea, insulin or biguanide therapy on fasting plasma glucose and body weight over one year. Diabetologia 1983;24:404-11.
18. Ni TC, Ader M, Bergman RN. Reassessment of glucose effectiveness and insulin sensitivity from minimal model analysis: a theoretical evaluation of the single-compartment glucose distribution assumption. Diabetes 1997;46:1813-21.
19. Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Goico J, Ochoa C, Marroquin A, et al. Pharmacological treatment of insulin resistance at two different stages in the evolution of type 2 diabetes: impact on glucose tolerance and β-cell function. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:2846-51.
20. Monzillo LU, Hamdy O, Horton ES, Ledbury S, Mullooly C, Jarema C, et al. Effect of lifestyle modification on adipokine levels in obese subjects with insulin resistance. Obes Res 2003;11:1048-54.
21. Cernea S, Dobreanu M. Diabetes and beta cell function: from mechanisms to evaluation and clinical implications. Biochem Med (Zagreb) 2013;23:266-80.
22. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. Lancet 2017;391:541-51.
23. Taylor R, Al-Mrabeh A, Zhyzhneuskaya S, Peters C, Barnes AC, Aribisala BS, et al. Remission of Human Type 2 Diabetes Requires Decrease in Liver and Pancreas Fat Content but Is Dependent upon Capacity for β Cell Recovery. Cell Metab 2018. [Epub ahead of print.]

El riñón, modulador de la respuesta endocrina

Alberto Tejedor Jorge[1], Amparo Bravo Malo[2]

[1] Jefe de Sección del Servicio de Nefrología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. Profesor titular de la Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. [2] Médico de familia. Directora del Centro de Salud Palma Universidad. Madrid

DIABETES Y RIÑÓN. ¿QUÉ SABEMOS DE LO QUE OCURRE EN LA NEFROPATÍA DIABÉTICA?

La nefropatía diabética es un cuadro metabólico, hemodinámico y estructural característico que se desarrolla progresivamente en los pacientes con diabetes mellitus (DM) tipo 1 o 2 o en las DM juveniles de inicio tardío. La historia clínica de la nefropatía diabética es similar en la DM tipo 1 (DM1) y DM tipo 2 (DM2), lo que permite suponer que los mecanismos implicados en ella son similares en ambos tipos de DM[1].

Probablemente, los dos hallazgos más difíciles de explicar en la nefropatía diabética hasta el momento son:

- Es prácticamente imposible ver nefropatía diabética sin observar de modo simultáneo la existencia de retinopatía, vasculopatía o cardiopatía, hasta el punto de que el diagnóstico de nefropatía diabética es cuestionable si no se dan otros hallazgos[2]. Y, además, nefropatía, vasculopatía, retinopatía y cardiopatía diabéticas son específicas para esta enfermedad. Aunque en la mayoría de los pacientes hay hipertensión, los hallazgos renales, retinianos, endoteliovasculares y endomiocárdicos son distintos de los observados en pacientes hipertensos sin DM.
- Aunque la nefropatía, vasculopatía, retinopatía y cardiopatía se asocian a DM y hay acuerdo general en que la hiperglucemia y los productos de glucosilación avanzados representados por la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) son esenciales en el desarrollo de estas, no hay en absoluto explicación de por qué se siguen viendo en presencia de un buen control glucémico y de por qué, sin embargo, no se ven en el 100 % de los pacientes cuando dicho control glucémico no es el adecuado.

Porque, en efecto, en nuestro medio la nefropatía diabética se observa en el 20-30 % de los pacientes con DM1 o DM2, siempre después de un período de evolución de 10-15 años[3]. Este porcentaje tiende a ser mayor entre los miembros de familias afectadas, en ciertas comunidades étnicas o en grupos en los que no existe un buen control metabólico. Cuando no se sigue una monitorización estricta o tratamientos dirigidos a objetivos, la incidencia de la nefropatía puede llegar a ser próxima al 50 %[3,4].

Si después de 20 años de evolución de la DM el paciente no presenta signos de nefropatía, la posibilidad de desarrollarla es inferior al 1 %[4].

¿Cómo es posible conciliar en un solo esquema patogénico todos los hallazgos observados en una enfermedad que parece escapar continuamente a nuestro conocimiento?

Antes de avanzar nuevas teorías fisiopatológicas, la comprensión de la historia natural y los hallazgos anatomopatológicos de la nefropatía diabética pueden ser de utilidad.

HISTORIA NATURAL

Durante los primeros años tras el diagnóstico de DM puede observarse un aumento del filtrado glomerular en el 25-50 % de los casos, tanto en la DM1 como en la DM2[5,6]. La hiperfiltración marca la existencia de hipertrofia glomerular y aumento del peso de ambos riñones[7] y se considera la principal responsable de la proteinuria característica de esta enfermedad.

Hiperfiltración

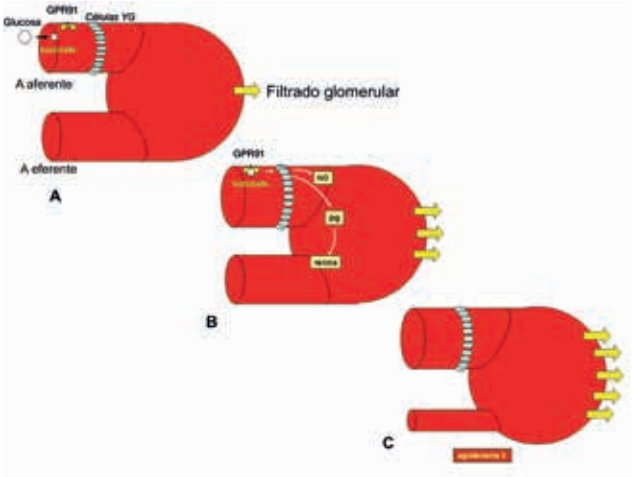
La subida de azúcar posprandial en los pacientes con prediabetes basta para que se produzca un aumento en el filtrado glomerular de un 5 %, detectable, y reversible cuando la glucemia vuelve a la normalidad[8].

Cuando la hiperglucemia se perpetúa, incluso en niveles considerados «metabólicamente seguros» (intentar rebajar más dichos niveles comienza a elevar significativamente el riesgo de hipoglucemia), puede observarse un aumento del filtrado glomerular en el 25-50 % de los pacientes, tanto si tienen DM1 como DM2[5,6].

En su estudio del filtrado glomerular a lo largo de cuatro años en una población de indios nativos americanos, Nelson et al. encontraron que el filtrado glomerular se incrementaba un 14 % en los pacientes sin DM clínica pero con intolerancia a los carbohidratos; aumentaba un 18 % en los pacientes con diagnóstico de DM pero sin microalbuminuria; era similar cuando tenían microalbuminuria y descendía un 35 % a lo largo de los cuatro años de seguimiento, en los que presentaban proteinuria[9]. Según sus datos, una vez aparece la proteinuria, la pérdida de filtrado glomerular (si no se llevan a cabo medidas de contención) es de 0,93 ml/min/mes[9]. La restricción proteica, el control tensional, el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) o el control estricto de la glucemia han mostrado poder enlentecer esta velocidad de progresión.

No hay datos ni sistemáticos ni fiables sobre los valores de hiperfiltración, debido a que la intensidad del tratamiento, el tipo de fármaco usado, las cifras diana de control metabólico o la propia estimación de la hiperfiltración no son homogéneos entre estudios. Lo que sí parece común en todos los casos es que esta hiperfiltración (figura 1):

Figura 1. Hemodinámica intraglomerular en relación con la hiperglucemia. Papel del succinato circulante en la hiperfiltración[10]



A) La hiperglucemia condiciona el aumento en la síntesis local cortical de succinato (figura 4). La vasculatura preglomerular dispone de un receptor endotelial específico para el succinato, el GPR91. B) La ocupación del receptor por succinato aumenta la síntesis local de NO por la célula endotelial y de prostaglandinas (PG) capaces de estimular la síntesis de renina por el aparato yuxtaglomerular (YG). La vasodilatación preglomerular que acompaña a la hiperglucemia e inicia la hiperfiltración es dependiente de NO. C) La hiperfiltración final observada desde las primeras fases de la nefropatía diabética obedece, además, a la acción de la angiotensina II. Esta angiotensina II procede en parte de la renina aparecida en B, pero además su síntesis aumenta con el incremento de presión intraabdominal condicionado por la obesidad visceral progresiva de la diabetes mellitus tipo 2.

- Se debe en su inicio a una vasodilatación aferente dependiente de la síntesis local de óxido nítrico e independiente del eje renina-angiotensina.
- Precede en el tiempo a la vasoconstricción eferente, cuya aparición se suma a la vasodilatación aferente para aumentar aún más la hiperfiltración.
- No está contrarrestada adecuadamente por el *feedback* tubuloglomerular. Cuando hay un aumento de flujo por cualquier causa en la nefrona distal (por ejemplo, por hiperfiltración), la zona de la nefrona distal adyacente a la arteriola aferente (mácula densa) debería cerrarla, devolviendo a lo normal el filtrado aumentado[11]. Este fenómeno no se da en la DM, pero la inhibición del transporte renal de glucosa a través del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) lo restaura[12].
- Esta hiperfiltración se observa para cualquier nivel de filtrado glomerular, no solo para filtrados > 90 ml/min. Así, un paciente con un filtrado de 50 ml/min y una nefropatía diabética probablemente tiene un filtrado de 35-40 ml/min. El resto es hiperfiltración debido a la hemodinámica intraglomerular descrita.
- Esta hiperfiltración está ausente en la glucosuria familiar benigna, en la que hay una mutación inactivadora del transportador renal de glucosa SGLT2.

Microalbuminuria

Aunque inicialmente la hiperfiltración no tiene ninguna manifestación clínica, en poco tiempo la hipertensión intraglomerular aumenta la pérdida de proteínas por el glomérulo. Cuando se pierden más proteínas de las que es capaz de reabsorber el túbulo proximal, comienza a aparecer proteína en la orina. La primera proteína que aparece es la más pequeña: la albúmina. La microalbuminuria se define por la detección de cifras de albúmina en orina en el rango de 30-300 mg/24 horas, o de 20-200 µg/min o de 30-300 mg/g de creatinina.

El significado inicial de la microalbuminuria es la existencia de un aumento de presión en el interior del ovillo glomerular. Por eso, si se desciende dicha presión con un vasodilatador eferente como IECA o ARA II[13,14] o evitando la vasodilatación aferente[12], se reduce o desaparece la microalbuminuria. Por el contrario, las consecuencias de una microalbuminuria persistente son nefastas: la albúmina es tóxica para las células del epitelio tubular renal y para los podocitos del glomérulo. En ambos, la albúmina es capaz de inducir muerte celular por apoptosis[15]. La muerte del podocito causa una esclerosis segmentaria y focal, que forma parte (aunque no explica la totalidad) de la glomerulopatía diabética. La muerte del túbulo proximal va a resultar central en la nefropatía diabética. Pero la albúmina no es la única responsable.

Glomeruloesclerosis

Aunque la hiperfiltración y el daño glomerular secundario a la albúmina están ampliamente descritos en otras enfermedades que van desde infecciones hasta inmunopatías, la progresión clínica que se ve en la nefropatía diabética no se observa en ninguna otra enfermedad.

La evolución hacia la insuficiencia renal terminal se puede ver en el 4-17 % de los pacientes tras 20 años de evolución de la enfermedad, o en el 16 % a los 30 años[16,17]. Estas cifras son similares en la DM1 o la DM2[1]. A día de hoy, la insuficiencia renal terminal secundaria a nefropatía diabética es la principal causa de inicio de hemodiálisis en los países desarrollados[18].

Nefropatía establecida: metadiabetes

Antes de que comience a caer el filtrado glomerular por debajo de los 60 ml/min, se observan fenómenos proliferativos en el mesangio, aumenta el diámetro glomerular y el depósito de colágeno en el intersticio renal, hay infiltración inflamatoria intersticial y mesangial y se incrementa la masa renal a expensas de un aumento en el tamaño (hipertrofia) del túbulo proximal[19,20]. Se ha descrito la reversión parcial de la hiperfiltración y la hiperplasia mesangial con tratamiento intensivo con insulina[7] o con octreótido[21]. En este último estudio, el octreótido no modificó los niveles de glucosa, de hormona de crecimiento ni de glucagón, pero redujo los niveles de factor de crecimiento insulínico 1, que es sintetizado por el riñón en respuesta a la hiperglucemia. La infusión experimental del factor de crecimiento insulínico 1 en el ser humano o en el animal de experimentación puede provocar vasodilatación preglomerular y aumento del filtrado[22] e hipertrofia renal a largo plazo[23].

Analíticamente, no es excepcional encontrar cifras de creatinina normales hasta bien entrada la enfermedad (recuérdese que, aunque se reduce el filtrado «normal», persiste una fracción de hiperfiltración que oculta la verdadera magnitud del daño renal). La microalbuminuria suele existir, pero no es llamativa. La glucemia en ayunas y la HbA_{1c} pueden no estar llamativamente elevadas. En este período de calma antes de la tempestad, sin embargo, llaman la atención varios hallazgos:

- Comienza a elevarse la presión arterial. No mucho, 5-10 mmHg la sistólica y 2-6 mmHg la diastólica. Pero es una hipertensión difícil de controlar. Con frecuencia hay antecedentes familiares similares si se trata de una DM2, y se atribuye a hipertensión arterial esencial «coincidente» con la DM.
- Aunque el lipidograma puede presentar alteraciones discretas, si se efectúa una ecografía del hígado se observa la aparición de una esteatosis incipiente que puede ser importante. No hay publicados datos sistemáticos de fibroscan que permitan conocer la situación de la fibroesteatosis en este período.
- El paciente comienza una lenta espiral ascendente de progresivo empeoramiento en su control metabólico con ganancia de peso a pesar de no aumentar especialmente su hambre ni su ingesta calórica. Se elevan los requerimientos de antidiabéticos orales o de insulina necesarios para mantener controlados los parámetros metabólicos del sujeto. Incluso si se trata de una DM1, pueden aumentar los requerimientos de insulina al tiempo que el paciente gana peso.
- Se incrementan los parámetros inespecíficos de inflamación.
- Si se realiza un test de resistencia a la insulina, los resultados tienden a mostrar cada vez mayor resistencia.
- Sorprendentemente, la glucosuria no aumenta, sino que tiende a reducirse y puede llegar a ser indetectable.
- En este período clínico, hay una disminución progresiva en la tasa de filtrado glomerular paralela a un aumento en la proteinuria[9].

Progresión hacia la insuficiencia renal avanzada

Uno de los factores que más entorpecen el establecimiento de la progresión, además de la existencia de hiperfiltración ya mencionada, es que, al caer el filtrado glomerular por debajo de 45 ml/min, la masa nefronal reducida en casi un 70 % va catabolizando cada vez menos insulina: la insulina inyectada dura más, la insulina endógena dura más[24]. La cifra de albuminuria corregida por creatinina urinaria muestra que la proteinuria va en ascenso, claro indicativo de la progresión lesiva de la glomeruloesclerosis. Pero si solo se mide la albuminuria, el valor absoluto puede reducirse al caer el filtrado glomerular. En no pocos estudios este hecho ha llevado a afirmar que la lesión renal mejora porque se reduce la albuminuria.

En su última fase, la proteinuria se hace franca y aparece un síndrome nefrótico florido, con filtrados glomerulares por debajo de 35-40 ml/min[2].

Independientemente del control tensional y del índice de masa corporal, es característico en este período que el paciente comience a presentar episodios subintrantes de **insuficiencia cardíaca** de difícil diagnóstico y asignación etiopatogénica, ya que los edemas se pueden atribuir a la proteinuria; la insuficiencia respiratoria, a la obesidad; y la insuficiencia cardíaca, a la hipertensión. En este momento, la realización de un ecocardiograma suele mostrar una fracción de eyección conservada o no reducida (excepto si se han producido ya

eventos isquémicos), con patrón restrictivo que se atribuye a la hipertensión arterial. Pero este patrón es específico de la DM y diferente del de la hipertensión: la resonancia magnética o la biopsia miocárdica muestran que no hay pérdida de miofibrillas, sino depósito de colágeno I y colágeno III intercelular, así como una actividad inflamatoria perivascular de baja intensidad. La dilatación de la aurícula izquierda sin valvulopatía subyacente es característica y marca la posible aparición de episodios de fibrilación auricular, con una asociación inesperada a muertes súbitas y muertes isquémicas en pacientes con insuficiencia renal avanzada[25], muertes para las que no se encuentra explicación suficiente ni en las sobrecargas de volumen ni en los cambios electrolíticos ni hemodinámicos durante la diálisis.

La última característica clínica de la nefropatía diabética es la aparición de una forma peculiar de arteriosclerosis: la calcificación de la media, que ocurre independientemente de la formación de aterosclerosis. Su predominio distal y la rigidez que imprime a los vasos distales en extremidades inferiores hacen que con frecuencia no haya flujo arterial durante la diástole, lo que facilita la aparición de isquemias arteriales y úlceras de difícil curación y evolución tórpida. El parámetro más útil para el seguimiento de esta condición es el índice de presiones tobillo/brazo y los registros segmentarios de presión.

BASES FISIOPATOLÓGICAS DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA (FIGURA 2)

Diabetes y proteinuria: ¿es todo activación de la angiotensina II?

Cuando aumenta la glucemia, ya sea por déficit de insulina o por resistencia a esta, se dilatan las arteriolas preglomerulares y el riñón incrementa el filtrado glomerular. Este efecto es autolimitado, en la medida en que la hiperglucemia sea transitoria[8]: el exceso de glucosa filtrada satura los transportes proximales de glucosa (SGLT2, transportador de 1 glucosa:1 Na, responsable del 90 % del transporte apical de glucosa; cotransportador de sodio-glucosa tipo 1 [SGLT1], transportador de 1 glucosa: 2 Na, responsable del 10 % del transporte apical de glucosa [figura 3]). El excedente de glucosa aumenta la cantidad de orina que alcanza la mácula densa en el túbulo distal y activa el *feedback* tubuloglomerular, cuyo resultado es la vasoconstricción de la arteriola aferente previamente dilatada[11]. Por tanto, mientras la elevación de glucosa sea moderada e intermitente, la hiperfiltración es transitoria y sirve como desahogo, colaborando para devolver la hiperglucemia a la normalidad.

Pero cuando la hiperglucemia se mantiene en el tiempo, incrementa la expresión y la actividad del SGLT2 proximal[26], de manera que aumenta la reabsorción de glucosa y se reduce la glucosuria que debería existir para ese nivel concreto de hiperglucemia. Este comportamiento, eminentemente de ahorro energético, tiene dos efectos inesperados:

- El riñón devuelve a la circulación más glucosa (hasta cuatro veces más glucosa, aproximadamente 500 g/día en exceso) y, cuanto mayor es la carga filtrada, más y más glucosa va siendo recuperada desde el riñón hacia la circulación, de forma que aumenta lenta pero inexorablemente la oferta energética y las demandas de insulina.
- Hay menos llegada distal de fluido tubular a la mácula densa de lo esperado, con lo que el *feedback* tubuloglomerular no se activa y no se impide la dilatación aferente y la hiperfiltración.

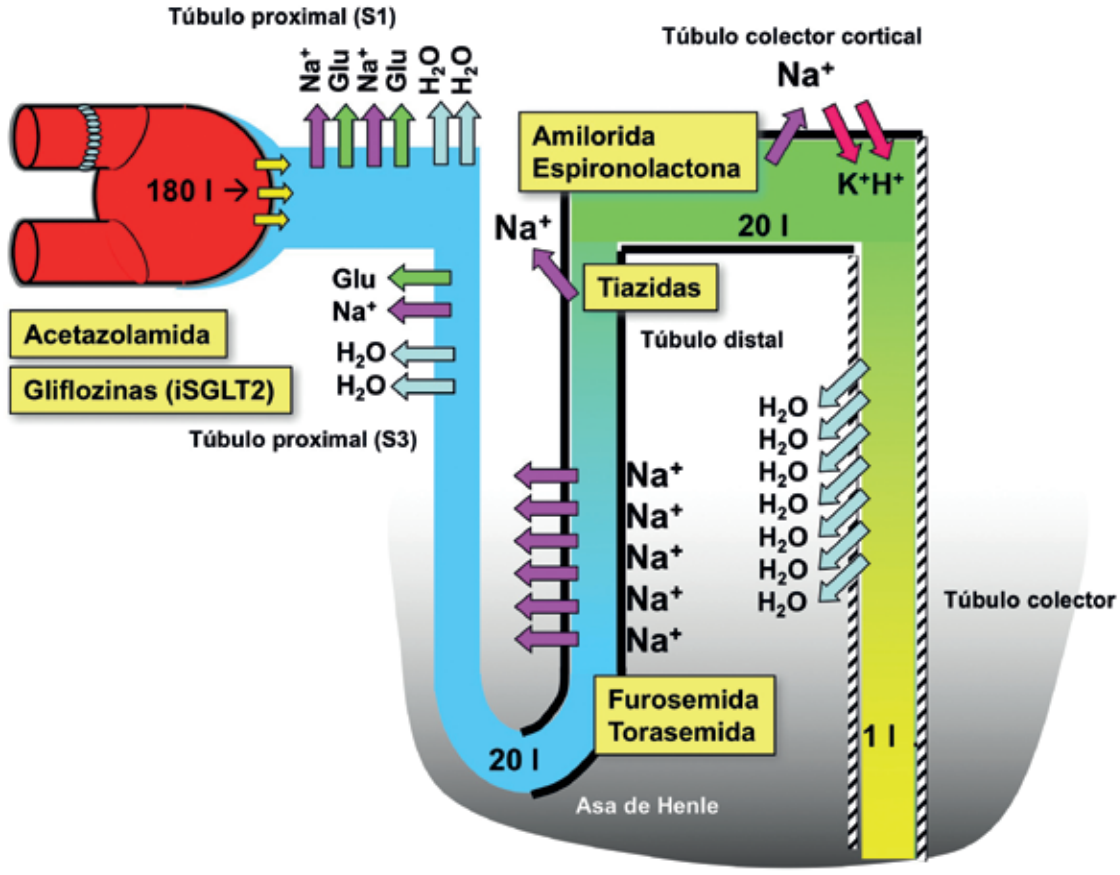
Sin embargo, el juego de presiones aferente/eferente no es el único factor implicado en la hiperfiltración, en la microalbuminuria y en la esclerosis glomerular de la nefropatía diabética. Cuando se estudia la glomeruloesclerosis asociada a obesidad, se observan hallazgos similares a los de la glomeruloesclerosis diabética[27], como son el aumento en el volumen glomerular y la esclerosis segmentaria y focal. No obstante, lo que más llama la atención es que la densidad de podocitos respecto a capilares está muy disminuida, lo que dificulta el efecto barrera del podocito. Cuando se analiza qué parámetros están detrás de esta menor densidad de podocitos, ni el índice de masa corporal; ni la circunferencia de la cintura; ni la relación cintura/cadera; ni la tensión arterial, el colesterol o sus fracciones ni los triglicéridos guardan relación con el daño observado. Sin embargo, la glucemia en ayunas, la insulinemia y la resistencia a la insulina son los factores independientes y significativamente relacionados con la reducción en el número y densidad relativa de podocitos[27].

Por tanto, considerar que la albuminuria es el resultado de una hiperfiltración por vasoconstricción eferente dependiente de la angiotensina II es, de lejos, una hipersimplificación del problema. El exceso de entrada de glucosa en la célula tubular renal, la vasodilatación aferente y la resistencia a la insulina son los nuevos actores directamente implicados en la hiperfiltración, que vienen a sumarse al efecto clásico y conocido de la angiotensina II.

Diabetes y daño renal directo: ¿es todo hiperfiltración?

Durante años, la hemodinámica intraglomerular alterada responsable de la hiperfiltración se ha considerado la única (o al menos principal) causa de la nefropatía diabética. Es

Figura 2. Representación esquemática de una nefrona para identificar los movimientos de agua, sodio y glucosa



Los riñones filtran 180 litros diarios de ultrafiltrado del plasma, para acabar excretando solo 1 litro de orina concentrada. Es decir, la totalidad del plasma (~3 litros) se filtra diariamente no menos de 60 veces. En el litro de orina excretado van los residuos de esas 60 depuraciones diarias del plasma. La mayor parte del filtrado se reabsorbe en el túbulo proximal, ya que la nefrona distal solo admite 20 litros al día. El ajuste final del volumen de diuresis depende del agua que se reabsorba en el túbulo colector.

Los diuréticos inhiben el transporte de sodio en distintas zonas de la nefrona: acetazolamida en la zona proximal, furosemida y torasemida en el asa de Henle, tiazidas e indapamida en el túbulo distal y diuréticos ahorradores de potasio y antialdosterónicos en el colector cortical.

Para una concentración de glucosa de 1 g/l, la cantidad de glucosa filtrada es de 180 g/día. El 90 % se reabsorbe en el S1 del túbulo proximal. El 10 % restante, en el segmento 2 (no representado) y el S3 del túbulo proximal. Solo tiene capacidad de transporte de glucosa el túbulo proximal. Nada de glucosa alcanza la horquilla del asa de Henle, y mucho menos el túbulo colector.

Al elevarse de modo mantenido la concentración plasmática de glucosa ocurren los fenómenos siguientes:

- Aumenta la cantidad de glucosa filtrada en 180 litros.
- Además, el filtrado se incrementa entre un 25 y un 35 %. La carga filtrada es mucho mayor.
- El túbulo proximal, el único con capacidad de transporte de glucosa, aumenta la síntesis de transportadores de glucosa y sodio, al menos cuatro veces.
- Además de haber más transportadores, ahora la concentración de glucosa intratubular es mayor, por lo que la actividad de cada unidad aumenta (esto es cierto para el cotransportador de sodio-glucosa tipo 2, pero no para el tipo 1, que se satura muy rápidamente).

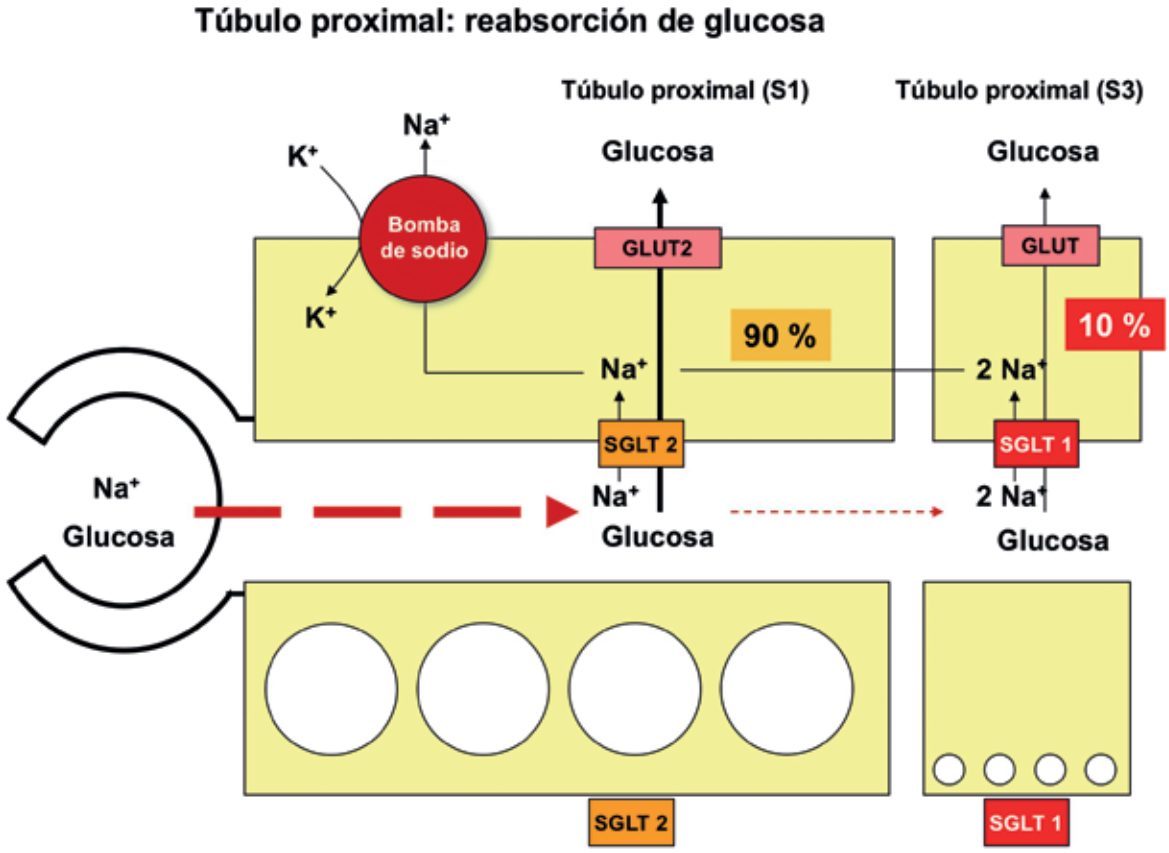
El resultado es un incremento de glucosa filtrada, un aumento de glucosa reinyectada a la circulación y un escape de glucosa intratubular hacia la nefrona distal. En el colector, la presencia de glucosa en la luz tubular dificulta la reabsorción de agua hacia el intersticio medular, atrapando más agua en la orina y provocando una poliuria osmótica.

Glu: glucosa; iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; S1: segmento 1; S3: segmento 3.

cierto que la reducción de la hiperpresión intraglomerular mediante bloqueantes del eje renina-angiotensina logra reducir la hiperfiltración y la proteinuria. Puede incluso llegar a hacer desaparecer la microalbuminuria. Pero solo transitoriamente. Es cierto que los IECA y ARA II han demostrado en decenas de estudios bien controlados y contrastados que enlentecen la progresión de la insuficiencia renal por nefropatía diabética[28], pero la lesión renal sigue progresando. Y, a medida que progresa la insuficiencia renal, crece el riesgo de eventos cardiovasculares, independientemente del control de factores de riesgo acompañantes como hipertensión, dislipemia o hiperglucemia.

El aumento de entrada de glucosa en la célula proximal a través del SGLT2 ahoga, literalmente, las vías habituales de oxidación de esta. La glucosa se desvía a vías oxidativas alter-

Figura 3. Reabsorción de glucosa en el túbulo proximal: SGLT1 y SGLT2



El SGLT2 tiene una gran capacidad de transporte de glucosa; es el primero que se encuentra la glucosa procedente del filtrado en el S1 y reabsorbe el 90 % de la glucosa filtrada. Una vez dentro de la célula tubular, el sodio es expulsado por la bomba de sodio y la glucosa sale hacia el capilar peritubular a través de un transportador de glucosa sin sodio de tipo GLUT.

La glucosa que escapa a esta trampa inicial es atrapada en los segmentos siguientes (se representa como S3), donde es transportada con 2 sodios por cada glucosa a través del SGLT1. Este transportador tiene mayor afinidad, pero mucha menor capacidad que el SGLT2, por lo que es responsable de solo el 10 % del transporte renal total de glucosa.

La lesión renal por glucotoxicidad es mayor en el S1 que en el S3.

La mayoría de los sistemas de transporte de glucosa en el organismo (hígado, músculo, tejido adiposo, podocito, endotelio y páncreas) son de tipo GLUT.

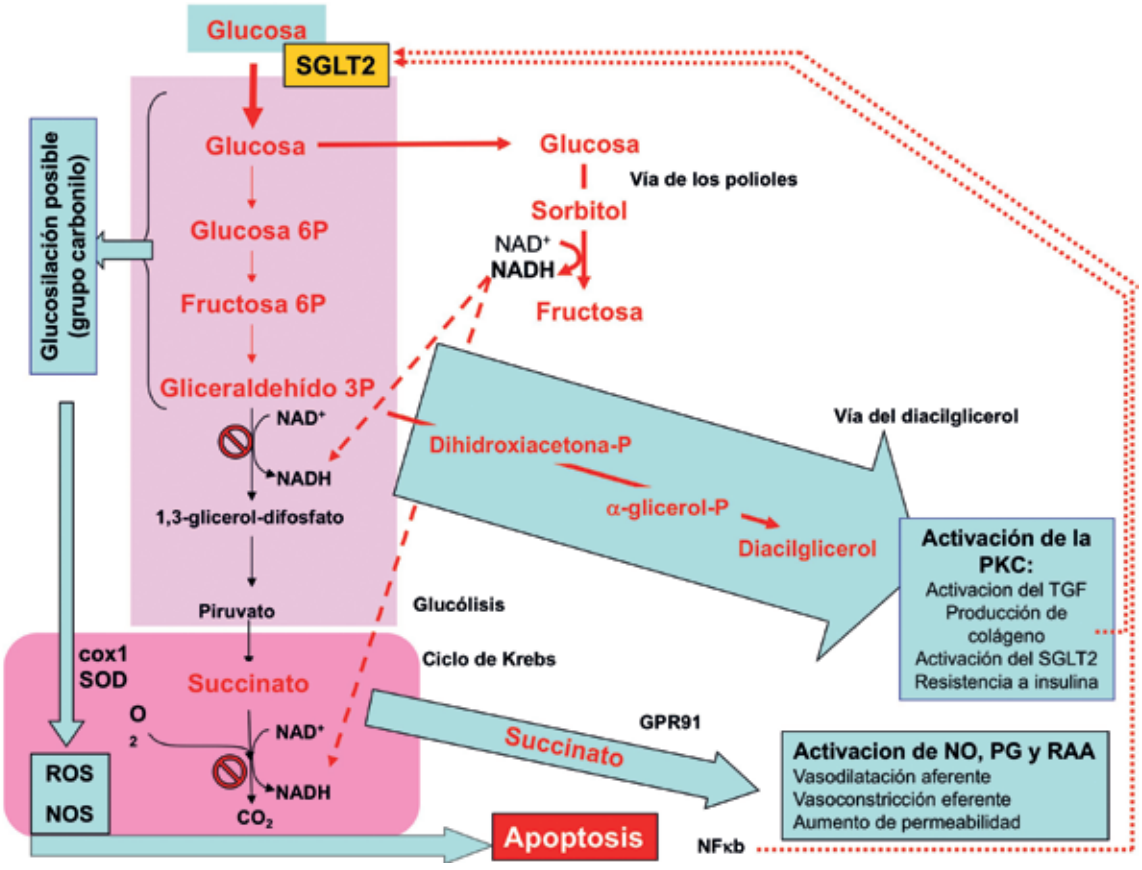
Los transportes acoplados a sodio se utilizan para absorber (intestino) o reabsorber (túbulo proximal renal) glucosa desde la luz hasta el capilar. En el riñón predomina el SGLT2 y en el intestino el SGLT1.

GLUT: transportador de glucosa; S1: segmento 1; S3: segmento 3; SGLT1: cotransportador de sodio-glucosa tipo 1; SGLT2: cotransportador de sodio-glucosa tipo 2.

nativas (vía de los polioles, vía de las glucosaminas) (figura 4). Pero el NADH procedente de estas vías bloquea el funcionamiento de la glucólisis, acumulando intermediarios glucosídicos capaces de inducir productos de glucosilación avanzados. La aparición de HbA_{1c}, más allá de servir como un indicador del grado de control metabólico del paciente con DM, es un verdadero marcador de lesión intrarrenal por glucosilación. La célula tubular renal entra en un proceso de apoptosis que va lesionando progresivamente las nefronas, con lo que aumenta la producción de radicales de oxígeno, de factor de crecimiento transformante β[29], interleucinas y factor de necrosis tumoral α (TNFα)[30]. Estos mediadores auto y paracrinos incrementan la expresión del SGLT2[29,30], con lo que aumenta la entrada de más glucosa en la célula, la activación de proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK) y proteína cinasa C, mayor inducción de muerte celular glucosilativa[31] y progresión del daño tubulointersticial[32]. Hay activación del inflamasoma local renal, pero también se activa el inflamasoma en otros órganos diana como el hígado, donde produce depósito lipídico y estatosis[33], y en el corazón, donde crece el depósito de colágeno I y III, con el resultado de una dinámica cardíaca restrictiva, con rápidas elevaciones en las presiones telediastólicas y telesistólicas[34].

Cuando se bloquea la entrada de glucosa en la célula renal mediante la inhibición del SGLT2, disminuye o desaparece el estrés oxidativo, la apoptosis glucosilativa, la lesión tubulointersticial y la infiltración monocito-macrofágica re-

Figura 4. Papel del transporte renal de glucosa en la génesis de la nefropatía diabética



El transporte renal de glucosa aumentado en la diabetes mellitus causa la derivación del exceso de glucosa hacia vías oxidativas secundarias como la de los polioles, capaces de generar equivalentes de reducción (NADH y NADPH). Como consecuencia, se bloquean pasos oxidativos en la glucólisis (oxidación de triosas) y en el ciclo de Krebs. El acúmulo de intermediarios derivados de glucosa y fructosa con capacidad glucosilativa provoca la glucosilación de los grupos carbonilo de los radicales laterales de proteínas y oligopéptidos. La degradación de dichos compuestos genera radicales solubles de oxígeno y nitrógeno, iniciando y expandiendo la apoptosis de la célula tubular proximal, que a su vez genera más radicales libres, citocinas y activadores del inflamasoma que acabarán aumentando la síntesis y deposición de colágeno I y III.
Por otro lado, el gliceraldehído 3P bloqueado es derivado hacia la vía del diacilglicerol, lo que causa la PKC. La PKC activa la vía de señalización de insulina por MAPK (aumenta la resistencia a la insulina) y la síntesis de TGFβ, de forma que promueve la transición epitelelial mesenquimal y la síntesis de colágeno y componentes de la lámina basal.
Tanto la activación del TNFα por la inducción de apoptosis como del TGFβ por activación de la PKC tienen como efecto colateral un aumento en la síntesis del SGLT2, que cada vez recupera más glucosa de la orina para reinyectarla al torrente circulatorio y al caos metabólico de la célula tubular.
Los niveles circulantes de interleucina 6, TNFα y PCR aumentan, se activa el inflamasoma renal, hepático y cardíaco (véase el texto para referencias).
El exceso de metabolismo de glucosa a través de vías oxidativas alternativas interfiere con la oxidación mitocondrial, lo que aumenta los niveles circulantes y locales de succinato. Este efecto tendrá relevancia en la vasodilatación arteriolar aferente.
El exceso de oferta celular de glucosa al túbulo renal causa un fracaso renal continuo, de baja intensidad, pero mantenido en el tiempo.
MAPK: proteínas cinasas activadas por mitógenos; NFκB: factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras κ de las células B activadas; PKC: proteína cinasa C; SGLT2: cotransportador de sodio-glucosa 2; TGFβ: factor de crecimiento transformante β; TNFα: factor de necrosis tumoral α.

nal[35] y se frena el inflamasoma renal, hepático y cardíaco[33,34]. Los niveles circulantes de interleucina 6, TNFα y proteína C reactiva se reducen de modo dependiente de dosis al utilizar inhibidores del SGLT2[36].

Los grandes estudios clínicos sobre inhibidores del SGLT2 aparecidos en los últimos tres años indican que, más allá de un control aceptable (aunque no exhaustivo) metabólico, el bloqueo incluso parcial de la entrada de glucosa en la célula tubular renal restaura el *feedback* tubuloglomerular distal[12], reduce la aparición de lesión renal, mejora la lesión ya existente y disminuye la entrada en diálisis[37-39]. Estos efectos no son dependientes de los cambios inducidos en la presión arterial sistólica o diastólica, la HbA_{1c} o en el peso corporal[40]. Y, en cambio, se acompañan de reducciones en la mortalidad cardiovascular y en la aparición de insuficiencia cardíaca desde fases muy precoces del tratamiento[38].

Daño renal y resistencia a la insulina: un ciclo sin fin

Las evidencias clínicas y experimentales con distintos inhibidores del SGLT2 son abrumadoras: impedir el transporte renal de glucosa reduce el daño glucosilativo, la apoptosis y la activación de la inflamación local y a distancia inducidos por la propia lesión renal.

Por otro lado, todo el daño renal se inicia con un aumento en la glucemia circulante y en la carga filtrada de glucosa. Por tanto, sería razonable pensar que «cualquier» tratamiento destinado a controlar dicha hiperglucemia debería tener similares efectos beneficiosos sobre el riñón y el riesgo cardiovascular. Y probablemente es así.

El problema es lo difícil que es conseguir un control metabólico del paciente con DM que lo aproxime a la situación del paciente normal sin provocarle hipoglucemias. El resultado es que las recomendaciones de la mayoría de las guías para el control metabólico de la DM dan unos valores «diana» de HbA_{1c} o de glucosa en ayunas que están lejos de los valores de la población normal, pero con los que el balance del **riesgo de hipoglucemia/beneficio del control** es más favorable. Con estos valores-objetivo persiste la activación del transporte renal de glucosa, la hiperfiltración, la lesión tubular y la activación del inflamasoma, evidentemente con una intensidad mucho menor que si no existiese tratamiento alguno.

En la DM1, el déficit de insulina está claramente detrás de la hiperglucemia y sus consecuencias. Pero ¿en qué consiste la «resistencia a insulina» que perpetúa la hiperglucemia en la DM2?, ¿qué relación guarda con la nefropatía diabética?

La insulina, al unirse a su receptor en prácticamente cualquier tejido con receptores para insulina, puede activar más de una vía alternativa[41] (figura 5).

La vía más conocida a la altura del hepatocito, adipocito o célula muscular es la vía de la fosfatidilinositol 3 cinasa, mediada por los sustratos del receptor de insulina, activados al ser fosforilados en una posición tirosina por el complejo insulina/receptor de insulina. Esta es una vía de ahorro energético, con captación tisular de glucosa, síntesis de glucógeno y reducción de la gluconeogénesis y de la lipólisis.

La otra vía está mediada por una pequeña proteína G y el oncogén *RAS*, y su mecanismo efector pasa por la activación de una MAPK. Esta es una vía de proliferación celular, de desdiferenciación y de supervivencia.

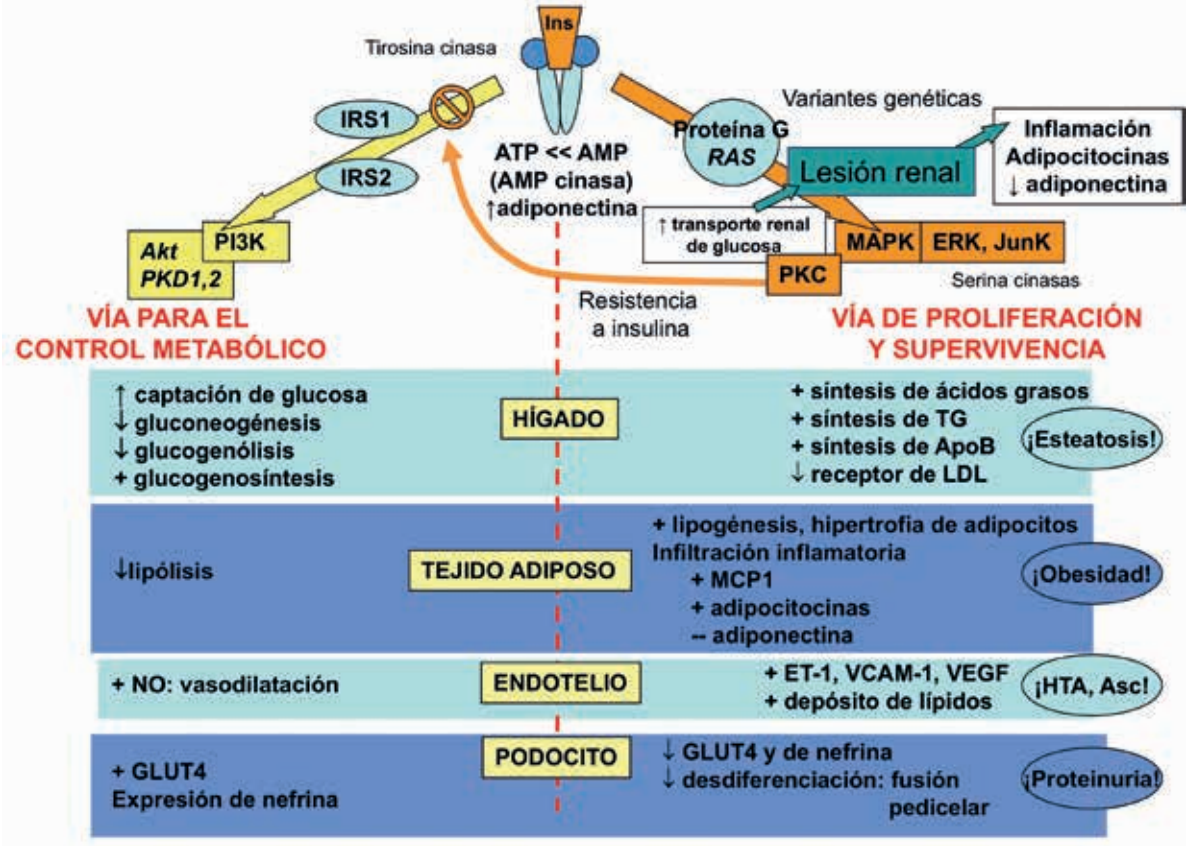
Cuando en el organismo hay una elevada demanda energética (tiende a consumirse más monofosfato de adenosina del que se regenera a partir del difosfato de adenosina), la vía de la MAPK está inhibida, y la insulina señaliza a través de la vía de la fosfatidilinositol 3 cinasa, entrando en la regulación que conocemos con el equilibrio de glucagón/insulina.

Por el contrario, cuando la oferta energética es muy alta, o la demanda está reducida, se activa también la vía de la MAPK. El problema surge porque las cinasas de esta vía son capaces de fosforilar a los sustratos del receptor de insulina en posiciones equivocadas, de forma que se fosforilan serinas en lugar de tirosinas. Habitualmente, hace falta el concurso de procesos intercurrentes como inflamaciones crónicas, infecciones, aparición de adipocitocinas o insuficiencia renal para que este efecto «cruzado» se produzca (figura 5). Cuando ocurre, la insulina tiene menos efectos en la reducción de la glucemia, pero pasa a provocar el depósito de triglicéridos en el hepatocito, a reducir la expresión hepatocitaria del receptor de lipoproteínas de baja densidad, a aumentar la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio o a favorecer la desdiferenciación del podocito renal, con fusión podocitaria, o a inducir la hipertrofia e hiperplasia del tejido adiposo.

Este efecto es crucial en la retroalimentación de la resistencia a la insulina: al usar más precursores de adipocitos, se reduce la síntesis de adiponectina por los primeros. La falta de adiponectina permite que se active la vía MAPK. Al crecer el tejido adiposo más de lo que lo hace su vasoconstricción, genera isquemia y activa la inflamación local y la producción de adipocitocinas, que favorecen el efecto «resistencia» de la vía MAPK[42].

Hasta hace poco tiempo no se ha puesto en perspectiva el papel que desempeña la reinyección de glucosa desde el riñón en el equilibrio energético que determina la señalización de insulina: en el sujeto normal, la absorción intestinal proporciona 180 g/día de glucosa, y la reabsorción renal, otros 180 g/día. En el paciente con DM2, la reabsorción renal es de al menos 640 g/día de glucosa, casi medio kilo más de glucosa diario. Y esta sobrecarga no tiene un ritmo circadiano, ya que depende del filtrado glomerular, lo que causa un estímulo constante de la célula β pancreática, que acaba induciendo su apoptosis progresiva[35]. Aún más, el aumento de actividad que experimenta el SGLT2 renal durante la agresión glucosilativa renal (mediada por el factor de crecimiento transformante β, la interleucina 6 y el TNFα) transforma la célula tubular proximal renal en un activador local y a distancia del inflamasoma tisular y, en definitiva, en un activador inesperado de los mecanismos de resistencia a insulina, esteatosis hepática y proliferación del tejido adiposo[33,34] (figura 6).

Figura 5. Causas y consecuencias de los cambios en la señalización de insulina. Relación recíproca entre la nefropatía diabética y la resistencia a la insulina



La unión de insulina a su receptor es el evento desencadenante que lleva a la captación de insulina por el hígado y los tejidos periféricos, al tiempo que reduce su liberación hacia la circulación desde los depósitos de glucógeno o la gluconeogénesis. Estas acciones, representadas en la parte izquierda de la figura, están mediadas por la vía de los IRS y la PI3K.

Pero la unión de insulina a su receptor es también esencial para conseguir la proliferación y el crecimiento de tejidos, órganos y aparatos cuando hay suficiente disponibilidad energética. Esta vía de crecimiento, proliferación y antiapoptosis se representa a la derecha de la figura y está mediada por MAPK (véase la explicación en el texto).

Se conocen algunos de los determinantes que favorecen a una u otra vía: el equilibrio oferta/demanda energética es el esencial. Si hay gran demanda energética, se activa la vía PI3K. Si no hay demanda pero existe una hiperoferta, se activa la vía MAPK. La disponibilidad de adiponectina es otro de los condicionantes que facilitan la vía PI3K. En cambio, ciertas situaciones de estrés intercurrente, como es la activación inflamatoria (inflamasoma), demandan la vía MAPK.

El problema es que las cinasas envueltas en la vía MAPK son serina cinasa (fosforilan las serinas de otras proteínas), mientras que el receptor de insulina es una tirosina cinasa, que activa los IRS fosforilando sus tirosinas.

La resistencia a la insulina se produce cuando los IRS son fosforilados en posiciones erróneas por otras cinasas. Incluso por la MAPK activada por insulina.

En la figura se presentan los efectos que tiene la unión de insulina a su receptor en varios tejidos significativos, en función de cuál de las dos vías predomine en un momento dado.

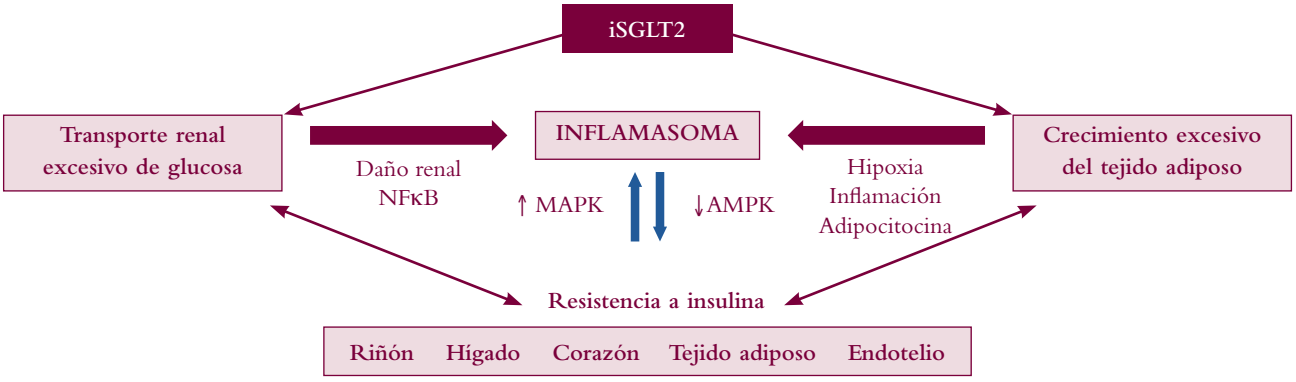
AMP: trifosfato de adenosina; ApoB: apolipoproteína B; ATP: monofosfato de adenosina; GLUT: transportador de glucosa; HTA: hipertensión arterial; IRS: sustrato del receptor de insulina; LDL: lipoproteína de baja densidad; MAPK: proteínas cinasas activadas por mitógenos; MCP1: proteína quimioatrayente de monocitos 1; PI3K: fosfatidilinositol 3 cinasa; PKC: proteína cinasa C; TG: triglicéridos; VCAM-1: molécula de adhesión celular vascular 1; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular.

Los hallazgos experimentales de que la inhibición del SGLT2 renal causa reducción de la inflamación local renal[33], hepática[33] y miocárdica[34], con disminución del depósito de colágeno I y III[34], están llevando a replantear la conceptualización de la resistencia a la insulina como causa y no consecuencia de la obesidad, y del doble papel inductor recíproco de la lesión renal diabética y la resistencia a la insulina (figura 6).

CONCLUSIONES

Una de las conclusiones más importantes de esta aproximación es que, en una situación de resistencia a insulina con activación de la vía MAPK, la propia insulina (ya sea endógena o exógena) pueda entrar en bucle y facilitar la inhibición de su propia señalización metabólica si no se pone remedio a lo que está causando la activación de esta vía alternativa de la MAPK.

Figura 6. Esquema explicativo del papel del exceso de reabsorción renal de glucosa en la nefropatía diabética y del conjunto de mecanismos por los que los iSGLT2 pueden tener los efectos observados en el corazón, el riñón y el hígado en los pacientes con diabetes



La lesión renal glucosilativa, antes incluso de que se comience a deteriorar el filtrado glomerular, y la hipertrofia del tejido adiposo serían los dos *hits* secundarios más relevantes en la activación de una vía MAPK de insulina, previamente iniciada por la falta de ejercicio físico y el exceso de oferta calórica. AMPK: proteína cinasa activada por monofosfato de adenina; MAPK: proteínas cinasas activadas por mitógenos; iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; NFκB: factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras κ de las células B activadas.

Es probable que este planteamiento requiera una disección más cuidadosa de lo que se puede hacer en este artículo de revisión. Pero, sin ninguna duda, y más allá de la descripción minuciosa de la biología molecular implicada, la entrada de los nuevos inhibidores del SGLT2 en el tratamiento de la DM, con sus espectaculares resultados cardíacos, hepáticos y renales, nos va a llevar a replantear algunas verdades consideradas inmutables sobre la fisiopatología de la DM y sus complicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ritz E, Orth SR. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 1999;341:1127-33.
2. Tang S, Sharma K. Pathogenesis, clinical manifestations, and natural history of diabetic kidney disease. In: Johnson RJ, Feehally J, Tonelli M (editors). Comprehensive clinical nephrology. Ámsterdam: Elsevier Health Sciences; 2018. p. 357-75.
3. Orchard TJ, Dorman JS, Maser RE, Becker DJ, Drash AL, Ellis D, et al. Prevalence of complications in IDDM by sex and duration. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study II. Diabetes 1990;39:1116-24.
4. Parving HH, Hommel E, Mathiesen E, Skott P, Edsberg B, Bahnsen M, et al. Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and neuropathy in patients with insulin dependent diabetes. Br Med J (Clin Res Ed) 1988;296:156-60.
5. Bank N. Mechanisms of diabetic hyperfiltration. Kidney Int 1991;40:792-807.
6. Vora JP, Dolben J, Dean JD, Thomas D, Williams JD, Owens DR, et al. Renal hemodynamics in newly presenting non-insulin dependent diabetes mellitus. Kidney Int 1992;41:829-35.
7. Tuttle KR, Bruton JL, Perusek MC, Lancaster JL, Kopp DT, DeFronzo RA. Effect of strict glycemic control on renal hemodynamic response to amino. N Engl J Med 1991;324: 1626-32.
8. Melsom T, Mathisen UD, Ingebretsen OC, Jenssen TG, Njølstad I, Solbu MD, et al. Impaired fasting glucose is associated with renal hyperfiltration in the general population. Diabetes Care 2011;34:1546-51.
9. Nelson RG, Bennett PH, Beck GJ, Tan M, Knowler WC, Mitch WE, et al. Development and progression of renal disease in Pima Indians with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetic Renal Disease Study Group. N Engl J Med 1996;335:1636-42.
10. Toma I, Kang JJ, Sipos A, Vargas S, Bansal E, Hanner F, et al. Succinate receptor GPR91 provides a direct link between high glucose levels and renin release in murine and rabbit kidney. J Clin Invest 2008;118:2526-34.
11. Guyton AC, Langston JB, Navar G. Theory for renal autoregulation by feedback at the juxtaglomerular apparatus. Cir Res 1964;15(Suppl.):S187-97.
12. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, Maione M, Lai V, Lee A, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. Circulation 2014;129:587-97.
13. Macconi D, Ghilardi M, Bonassi ME, Mohamed EI, Abbate M, Colombi F, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on glomerular basement membrane permeability and distribution of zonula occludens-1 in MWF rats. J Am Soc Nephrol 2000;11:477-89.
14. Remuzzi A, Perico N, Amuchastegui CS, Malanchini B, Mazerska M. Short-and long-term effect of angiotensin II receptor blockade in rats with experimental diabetes. J Am Soc Nephrol 1993;4:40-9.

15. Sánchez-Niño MD, Fernández-Fernández B, Pérez-Gómez MV, Poveda J, Sanz AB, Cannata-Ortiz P, et al. Albumin-induced apoptosis of tubular cells is modulated by BASP1. Cell Death Dis 2015;6:e1644.
16. Krolewski M, Eggers PW, Warram JH. Magnitude of end-stage renal disease in IDDM: a 35 year follow-up study. Kidney Int 1996;50:2041-6.
17. Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR, Busick EJ, Kahn CR. The changing natural history of nephropathy in type I diabetes. Am J Med 1985;78:785-94.
18. United States Renal Data System. Disponible en: URL: https://www.usrds.org/2017/view/Default.aspx. Último acceso: 11 de agosto de 2018.
19. Fioretto P, Steffes MW, Brown DM, Mauer SM. An overview of renal pathology in insulin-dependent diabetes mellitus in relationship to altered glomerular hemodynamics. Am J Kidney Dis 1992;20:549-58.
20. Harris RD, Steffes MW, Bilous RW, Sutherland DE, Mauer SM. Global glomerular sclerosis and glomerular arteriolar hyalinosis in insulin dependent diabetes. Kidney Int 1991;40: 107-14.
21. Serri O, Beauregard H, Brazeau P, Abribat T, Lambert J, Harris A, et al. Somatostatin analogue, octreotide, reduces increased glomerular filtration rate and kidney size in insulin-dependent diabetes. JAMA 1991;265:888-92.
22. Hirschberg R, Brunori G, Kopple JD, Guler HP. Effects of insulin-like growth factor I on renal function in normal men. Kidney Int 1993;43:387-97.
23. Hirschberg R, Kopple JD. The growth hormone-insulin-like growth factor I axis and renal glomerular function. J Am Soc Nephrol 1992;2:1417-22.
24. Rabkin R, Ryan MP, Duckworth WC. The renal metabolism of insulin. Diabetologia 1984;27:351-7.
25. Cases A. Otros factores de riesgo cardiovascular y renal. Hipertrofia del ventrículo izquierdo. Fibrilación auricular. Tabaquismo. Obesidad. Factores emergentes de riesgo cardiovascular: Homocisteína. Proteína C reactiva. Fibrinógeno. Nefrologia (Madr) 2004;24(Supl 6):S62-72.
26. Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, Smith CD, Hong G, Brown J. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. Diabetes 2005;54:3427-34.
27. Chen HM, Liu ZH, Zeng CH, Li SJ, Wang QW, Li LS. Podocyte lesions in patients with obesity-related glomerulopathy. Am J Kidney Dis 2006;48:772-9.
28. De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. Kidney Int 2004;65:2309-20.
29. Panchapakesan U1 Pegg K, Gross S, Komala MG, Mudaliar H, Forbes J, et al. Effects of SGLT2 inhibition in human kidney proximal tubular cells--renoprotection in diabetic nephropathy? PLoS One 2013;8:e54442.
30. Maldonado-Cervantes MI, Galicia OG, Moreno-Jaime B, Zapata-Morales JR, Montoya-Contreras A, Bautista-Pérez R, et al. Autocrine modulation of glucose transporter SGLT2 by IL-6 and TNF-α in LLC-PK(1) cells. J Physiol Biochem 2012;68:411-20.
31. Maeda S, Matsui T, Takeuchi M, Yamagishi S. Sodium-glucose cotransporter 2-mediated oxidative stress augments advanced glycation end products-induced tubular cell apoptosis. Diabetes Metab Res Rev 2013;29:406-12.
32. Kelly DJ, Edgley AJ, Zhang Y, Thai K, Tan SM, Cox AJ, et al. Protein kinase C-beta inhibition attenuates the progression of nephropathy in non-diabetic kidney disease. Nephrol Dial Transplant 2009;24:1782-90.
33. Benetti E, Mastrocola R, Vitarelli G, Cutrin JC, Nigro D, Chiazza F, et al. Empagliflozin protects against diet-induced NLRP-3 inflammasome activation and lipid accumulation. J Pharmacol Exp Ther 2016;359:45-53.
34. Ye Y, Bajaj M, Yang HC, Pérez-Polo JR, Birnbaum Y. SGLT-2 inhibition with dapagliflozin reduces the activation of the Nlrp3/ASC inflammasome and attenuates the development of diabetic cardiomyopathy in mice with type 2 diabetes. Further augmentation of the effects with saxagliptin, a DPP4 inhibitor. Cardiovasc Drugs Ther 2017;31:119-32.
35. Terami N, Ogawa D, Tachibana H, Hatanaka T, Wada J, Nakatsuka A, et al. Long-term treatment with the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, dapagliflozin, ameliorates glucose homeostasis and diabetic nephropathy in db/db mice. PLoS One 2014;9:e100777.
36. Tahara A, Kurosaki E, Yokono M, Yamajuku D, Kihara R, Hayashizaki Y, et al. Effects of SGLT2 selective inhibitor ipragliflozin on hyperglycemia, hyperlipidemia, hepatic steatosis, oxidative stress, inflammation, and obesity in type 2 diabetic mice. Eur J Pharmacol 2013;715:246-55.
37. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, Von Eynatten M, Mattheus M, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375:323-34.
38. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28.
39. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, De Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017;377:644-57.
40. Cherney D, Lund SS, Perkins BA, Groop PH, Cooper ME, Kaspers S, et al. The effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibition with empagliflozin on microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 2 diabetes. Diabetologia 2016;59:1860-70.
41. Rask-Madsen C, Kahn CR. Tissue-specific insulin signaling, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2012;32:2052-9.
42. Sun K, Kusminski CM, Scherer PE. Adipose tissue remodeling and obesity. J Clin Invest 2011;121:2094-101.

Prescribir ejercicio físico en las personas con diabetes

Serafín Murillo García
IDIBAPS-CIBERDEM. Hospital Clínic. Barcelona

INTRODUCCIÓN

Uno de los objetivos del tratamiento de la diabetes mellitus (DM) es conseguir la adopción y el mantenimiento de un estilo de vida activo. Con ello se mejora el estado de salud general, así como se consigue un mejor control glucémico y se retrasan las posibles complicaciones asociadas.

La prescripción de ejercicio físico desempeña un papel fundamental en la adquisición de ese estilo de vida activo, pues permite adaptar el tipo de actividad física según las necesidades, capacidades y preferencias de cada persona. Conviene recordar que la práctica de ejercicio físico puede tener también algunos riesgos asociados, como son la mayor incidencia de hipoglucemias en individuos con DM tipo 1 (DM1) o en aquellos con DM tipo 2 (DM2) tratados con insulina o con fármacos hipoglucemiantes, así como la aparición de lesiones musculoesqueléticas o el empeoramiento de alguna de las complicaciones propias de la DM en aquellos casos de DM con mal control o con más años de evolución. El objetivo final de una prescripción de ejercicio físico debe ser, por encima de todo, conseguir el máximo beneficio para la salud del individuo minimizando los posibles riesgos asociados[1].

Es necesario definir ejercicio físico como aquella actividad física dirigida y programada para alcanzar algún objetivo concreto como, por ejemplo, mejorar el estado de forma o el control glucémico. En cambio, la actividad física es un término mucho más amplio, que incluye cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos que necesite un gasto de energía. Dentro de la actividad física se incluye el ejercicio físico, pero también aquellas actividades de baja intensidad como caminar, realizar tareas de casa o la actividad laboral.

EL SEDENTARISMO

En la actualidad uno de los problemas de salud que afecta en mayor grado a la población española es el sedentarismo, más aún entre la población con DM. Según datos del estudio Di@bet.es publicados en 2016[2], el 44 % de la población española con DM es sedentaria, en comparación con el 36 % de la población general. La trascendencia de estos datos se basa en múltiples estudios que relacionan claramente el estilo de vida sedentario no solamente con una mayor aparición de DM2, sino también con un peor control de la enfermedad y una mayor tasa de mortalidad por cualquier causa[3]. Este impacto negativo del estilo de vida sedentario es independiente de la práctica de ejercicio físico de forma puntual. De este modo, pasar mucho tiempo sentado o inactivo aumenta el riesgo de mortalidad, aunque se realice ejercicio físico de forma puntual, por ejemplo, en dos o tres sesiones a la semana.

INCREMENTAR LOS NIVELES DE ACTIVIDAD FÍSICA EN PERSONAS CON DIABETES

Abandonar el estilo de vida sedentario parece ser una de las estrategias básicas para mejorar el estado de salud de las personas con DM. Para lograrlo, el aumento de los niveles de actividad física se puede abordar de varias formas.

Incrementar la actividad física de baja intensidad

Se puede incrementar la actividad física de baja intensidad, como realizar pequeños desplazamientos caminando o en bicicleta o, simplemente, permaneciendo menos tiempo sentado. En este sentido, estudios como el de Duvivier et al.[4] demostraron que un estilo de vida activo que incluía paseos durante todo el día y la reducción del tiempo sentado controlaban los niveles de glucemia durante las 24 horas del día de forma más eficaz que cuando a una persona sedentaria se le añadía la práctica puntual de ejercicio físico durante horas. Además, el aumento de la actividad física o la reducción del tiempo sedentario (sin realizar sesiones de ejercicio físico) no solamente ofrecen beneficios para la salud, sino que directamente también ayudan a mejorar el control glucémico en personas con DM2. Tanto es así que en 2016 la

American Diabetes Association (ADA)[5] ha incluido entre sus recomendaciones para la práctica clínica el consejo de evitar estar sentado de forma prolongada (por más de 30 minutos seguidos), levantándose y realizando un corto paseo o algunos ejercicios de fuerza muscular para conseguir un mejor control de los niveles de glucosa en sangre.

Realizar ejercicio físico

Los beneficios que proporciona el ejercicio son evidentes, sobre todo cuando el aumento de la actividad física se planifica de una forma regular. En la DM2 forma parte del tratamiento según las guías de la ADA[5], porque disminuye la resistencia insulínica y, por lo tanto, mejora el control de la glucemia. El entrenamiento induce cambios favorables en la tolerancia a la glucosa y también una mejoría sobre el control glucémico; el promedio de disminución de los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) está entre el 0,5-1 %. En estos estudios los períodos de entrenamiento variaron entre 6 semanas y 12 meses. Además, la mejora en la tolerancia a la glucosa se observa ya de forma muy precoz tras 7 días consecutivos de entrenamiento. Incluso en el metaanálisis de Boniol et al.[6] se establece una reducción adicional de 0,16 puntos de HbA_{1c} por cada 100 minutos extra de actividad física a la semana, y se asocia un mejor control glucémico tanto al tiempo total de ejercicio como a la mayor frecuencia de la actividad a lo largo de la semana.

A diferencia de lo que sucede en la DM2, no existen evidencias claras del efecto beneficioso del ejercicio sobre el control glucémico en la DM1. Este hecho se debe, presumiblemente, a un papel menos relevante de la resistencia insulínica en la fisiopatología de la DM1. Un metanálisis reciente[7] concluye que la práctica habitual de ejercicio físico en la DM1 se asocia a mejoras en algunos factores de riesgo cardiovascular, pero no en el control glucémico medido como HbA_{1c}.

LA PRESCRIPCIÓN DE EJERCICIO

Según la ADA[5], el programa de ejercicio físico propuesto deberá fraccionarse teniendo en cuenta los diferentes componentes de la condición física relacionados con la salud, principalmente el trabajo dirigido hacia la mejora de la resistencia aeróbica, de la fuerza muscular y de la flexibilidad y el equilibrio. En la tabla 1 se puede encontrar un resumen de las recomendaciones para la prescripción de ejercicio en personas con DM.

Entrenamiento aeróbico

El entrenamiento de carácter aeróbico se relaciona de forma directa con un mayor consumo muscular de glucosa, ofreciendo un alto efecto hipoglucemiante. Este es el tipo de ejercicio tradicionalmente recomendado al paciente con DM2; como resultado, se obtienen mayores reducciones de los niveles de HbA_{1c}, que pueden sobrepasar un punto. En cambio, en los pacientes con DM1 este entrenamiento se asocia a un mayor número de hipoglucemias, especialmente en los períodos tras el ejercicio. Los ejercicios básicos para el desarrollo del entrenamiento aeróbico son caminar, trotar, correr, ciclismo, natación, remo o esquí de fondo. En definitiva, se trata de ejercicio a intensidad moderada que involucra grandes grupos musculares del organismo en largos períodos de tiempo.

En pacientes con exceso de peso, en aquellos de edad avanzada, con problemas articulares previos o con complicaciones propias de la DM como el pie diabético, es conveniente evitar aquellos ejercicios denominados de impacto. Se trata de aquellas actividades en las que se incluyen acciones como saltar o correr, pues pueden acelerar y aumentar el riesgo de lesión articular o empeorar el estado previo debido a impacto o golpeo continuado que reciben las articulaciones durante la práctica de esa determinada actividad.

Tabla 1. Características de la prescripción de ejercicio aeróbico y de fuerza para pacientes con diabetes

	Ejercicio aeróbico	Ejercicio de fuerza
Tipo de ejercicio	Caminar, correr, nadar, ir en bicicleta, remar, esquí de fondo, algunos tipos de clases dirigidas, bailar, etc.	Trabajo con pesas, máquinas de resistencia, cintas elásticas, autocargas, etc.
Intensidad	Moderada: el 55-69 % de la FCmáx	
Alta: el 70-89 % de la FCmáx	Entre el 40 y el 80 % de una repetición máxima	
Duración	> 150 minutos a la semana, habitualmente en sesiones de 30 a 60 minutos	Unos 20 a 30 minutos por sesión
Frecuencia	Preferiblemente todos los días o bien de 3 a 5 días a la semana en días alternos	3 sesiones a la semana

FCmáx: frecuencia cardíaca máxima.

Intensidad del ejercicio

La intensidad es uno de los componentes más decisivos, pues, en gran medida, de su correcta prescripción depende mejorar la relación riesgo-beneficio del programa de entrenamiento. La mejora de la condición aeróbica se obtiene cuando el ejercicio se realiza a intensidad moderada, sobre el 40-60 % del máximo consumo de oxígeno. En muchos de los pacientes de edad avanzada o con bajo nivel de actividad física previa, caminar un poco rápido ya puede considerarse un ejercicio de intensidad moderada. El control de la intensidad es esencial, sobre todo en aquellos pacientes de mayor riesgo cardiovascular o que presentan complicaciones crónicas de la DM. Esta medida se puede realizar de forma directa tomando el pulso carotídeo o radial, fácilmente, contando las pulsaciones durante 15 segundos y multiplicando el valor por 4 para obtener la frecuencia cardíaca (FC) por minuto. También pueden ser de utilidad los monitores de FC o pulsímetros que indican de forma continua la FC del individuo. La FC recomendada durante el ejercicio aeróbico debe ser personalizada para cada paciente. Tomando como referencia su edad, se puede calcular la FC máxima (FCmáx) según la fórmula FCmáx = 220 – edad (en años). A partir de la FCmáx se obtiene la FC de trabajo. Se establecen valores entre el 55-69 % de la FCmáx como niveles de intensidad moderada, trabajo efectivo y seguro para la mayor parte de los pacientes con DM. Además, se establece la intensidad alta como el porcentaje del 70-89 % sobre la FCmáx. El trabajo a intensidad alta requiere una adaptación previa, por lo que los pacientes deberán haber realizado períodos de adaptación a base de trabajo a intensidad moderada.

Pero no todos los pacientes pueden o quieren controlar la intensidad mediante la FC. La neuropatía autonómica o el uso de fármacos β-bloqueantes no permite este tipo de control, por lo que se debe recurrir a medidas que valoren, de forma subjetiva, la percepción del esfuerzo. Por ejemplo, la escala de Borg asigna valores del 6 al 20 según sea la percepción del esfuerzo practicado, evaluando como 6-10 los ejercicios realizados a intensidad baja y como 16-20 aquellos de elevada intensidad. Se recomendará realizar el ejercicio a una intensidad equivalente a los valores 12-16.

Otro recurso es el «test del habla». Se basa en que al realizar actividades aeróbicas como caminar o ir en bicicleta se debe mantener una intensidad que permita decir unas cuantas palabras, perdiendo ligeramente la respiración, mientras se realiza el ejercicio.

Así, se entiende que la prescripción de la intensidad del ejercicio físico puede realizarse de tres modos diferentes: a partir del consumo máximo de oxígeno, la FC o la percepción subjetiva del esfuerzo.

En la tabla 2 se puede observar la correspondencia entre estos tres métodos. Se debe recordar que las intensidades recomendadas serán entre moderada y dura, equivalentes a valores del 55 al 89 % de la FCmáx o valores de percepción del esfuerzo entre el 12 y el 16.

Tabla 2. Relación entre consumo máximo de oxígeno, porcentaje (%) de la frecuencia cardíaca máxima y percepción subjetiva del esfuerzo

	Intensidad relativa		
Intensidad	**Porcentaje (%) de consumo de oxígeno**	**Porcentaje (%) de frecuencia cardíaca máxima**	**Percepción subjetiva del esfuerzo**
Muy ligera	< 20	< 35	< 10
Ligera	20-39	35-54	10-11
Moderada	40-59	55-69	12-13
Alta	60-84	70-89	14-16
Muy alta	> 85	> 90	17-19
Máxima	100	100	20

Duración

Las recomendaciones para el control de la DM indican que son necesarios un mínimo de 150 minutos semanales de ejercicio físico a intensidad moderada. No obstante, la duración de los programas de ejercicio está en relación con la intensidad a la que se realiza la actividad, por lo que se necesita menos tiempo si la intensidad es algo más alta.

De este modo, también se obtienen beneficios comparables al efectuar un total de 75 minutos semanales de ejercicio de alta intensidad, es decir, entre el 70 y el 89 % de la FCmáx realizando una combinación equivalente entre intensidad moderada y alta.

A partir de estas normas, se suelen recomendar sesiones de ejercicio de entre 30 y 60 minutos por sesión cuando la intensidad es moderada, o bien sesiones de 20 a 30 minutos a intensidad alta.

Estas sesiones se pueden realizar de forma continua o fraccionada a lo largo del día. En este caso, cada una de las sesiones deberá tener una duración superior a los 10 minutos y acumular más de 30 minutos a lo largo de cada día.

Frecuencia

En el caso de la DM, la frecuencia con la que se realiza el ejercicio de carácter aeróbico es de una importancia fundamental. El trabajo muscular da lugar a un aumento de la sensibilidad a la insulina y de la tolerancia a la glucosa que se puede mantener hasta las 12 a 24 horas posteriores a la actividad. De este modo, se compara con el efecto de un fármaco, el cual se debe tomar de forma regular para obtener todos sus beneficios. Por ello, se deberá indicar la práctica de ejercicio físico idealmente a diario. Si no fuera posible, se practicará a días alternos, para así conseguir repartir este efecto hipoglucemiante de forma lo más homogénea posible a lo largo de la semana.

En pacientes con DM1, o en DM2 en tratamiento con insulina, la práctica en días consecutivos incrementa la frecuencia de hipoglucemias, pues el efecto hipoglucemiante del ejercicio tiende a aumentar, al acumularse días consecutivos de práctica. Esto también deberá ser tenido en cuenta por aquellos pacientes con hipoglucemias frecuentes, pues la práctica en días alternos reduciría la frecuencia de estos episodios, especialmente los de aquellos que suceden en las horas posteriores a la actividad.

Entrenamiento de fuerza

El entrenamiento de fuerza (también denominado de resistencia muscular) es cada vez más utilizado en el tratamiento de pacientes con DM2[5]. A pesar de que el efecto sobre los niveles de glucemia es menor que en el ejercicio aeróbico, este tipo de entrenamiento tiene otros efectos muy interesantes, como el aumento de la masa muscular que se asocia a un incremento del gasto metabólico basal y total. Además, permite su aplicación a aquellos pacientes que por sus limitaciones físicas no les es posible realizar ejercicio aeróbico, como caminar o ir en bicicleta, que suele necesitar un mejor estado funcional del individuo.

Para este tipo de entrenamientos se suelen utilizar máquinas de resistencia o pesos libres (mancuernas o barras), y es muy recomendable el uso de aparatos alternativos como correas, poleas o cintas elásticas. Incluso se puede utilizar el propio peso corporal como instrumento. La ejecución correcta de los ejercicios necesita un proceso de aprendizaje previo, por lo que las sesiones iniciales deben ser monitorizadas por un profesional experto en la realización de este tipo de programas, para adaptar cada ejercicio a las características de cada paciente.

Asimismo, se evitarán ejercicios en isometría o que puedan provocar apneas, ya que esto podría provocar un incremento de la presión arterial. Además, el tipo de trabajo realizado debe asegurar no aumentar la FC hasta niveles que podrían ser críticos para personas con cardiopatía.

Intensidad

El entrenamiento se pautará a partir de establecer la intensidad de cada paciente mediante la prueba de una repetición máxima. Una repetición máxima es el peso máximo con que un paciente es capaz de realizar una sola repetición para un determinado ejercicio. Por lo tanto, se deberá realizar esta prueba para cada uno de los grupos musculares utilizados en cada tipo de entrenamiento. A partir de este peso máximo se pautarán ejercicios entre el 50 y el 80 % de este valor.

Duración

Cada sesión debe incluir de 5 a 10 ejercicios que impliquen la utilización de los grandes grupos musculares del organismo, realizando entre 10 y 15 repeticiones de cada ejercicio, con cargas que permitan completar la serie con la sensación que todavía se podrían realizar dos o tres repeticiones más. Los ejercicios se ejecutarán de forma dinámica, teniendo en cuenta que la duración total de cada ejercicio (para las 10-15 repeticiones) debe ser de unos 30-45 segundos. Además, se contemplarán períodos de recuperación entre serie y serie o entre ejercicio y ejercicio, con un tiempo de entre 1 o 2 minutos, que aseguren una casi completa recuperación tras ejercicio.

Frecuencia

Este tipo de entrenamiento no se debe practicar a diario, sino a días alternos, entre 2 y 3 sesiones semanales, de forma única o como complemento del entrenamiento de tipo aeróbico.

OTROS TIPOS DE EJERCICIO FÍSICO

Tradicionalmente, se han incluido ejercicios para la mejora de la flexibilidad y el equilibrio como complemento de los entrenamientos de carácter aeróbico y de fuerza. Este tipo de actividad no tiene efectos sobre los niveles de glucemia, la composición corporal o la acción de la insulina. No obstante, estudios en los que se incluyen prácticas como yoga o taichi han demostrado la reducción de caídas en personas con DM2 de edad avanzada.

Recientemente, ha aparecido una nueva modalidad de entrenamiento aeróbico denominada High Intensity Interval Training (HIIT). Se trata de un entrenamiento aeróbico interválico en el que se combinan series cortas de ejercicio al 90-95 % de la capacidad máxima seguido de descansos de 2-5 minutos. Este tipo de entrenamiento ha demostrado una mejora del estado de forma y algunos factores de riesgo cardiovascular superior a la del entrenamiento aeróbico tradicional. La ADA[5] incluye este tipo de entrenamiento entre sus recomendaciones, pero siempre en casos de DM bien controlada y en pacientes que previamente practiquen ejercicio aeróbico a intensidad moderada.

EJERCICIO CON COMPLICACIONES DE LA DIABETES

La presencia de complicaciones de la DM merece una serie de precauciones en el momento de realizar la prescripción e inicio del programa de ejercicio físico en el paciente con DM[5].

Neuropatía periférica

Cuando está presente se deben evitar aquellos ejercicios que ocasionen impactos de repetición en las extremidades inferiores (por ejemplo, caminar, correr o saltar), pues podría dar lugar a ulceraciones, infecciones o ampollas que incrementen el riesgo de amputación. Esta norma debe ser especialmente contemplada por aquellos pacientes con úlceras abiertas o heridas en los pies. Por tanto, se deben recomendar otros ejercicios de menor impacto osteoarticular, como nadar, bicicleta o ejercicios gimnásticos que movilicen el tren superior. Estudios recientes indican que caminar a un ritmo moderado no incrementa el riesgo de ulceración en aquellos pacientes con neuropatía periférica. Se aconsejará tener precaución con el material utilizado para la práctica del ejercicio, manteniendo la higiene y la revisión diaria de los pies y la utilización del calzado apropiado.

Retinopatía

Los grados avanzados de retinopatía requieren tomar especiales precauciones ante el inicio de un programa de ejercicio físico. Se deben evitar aquellos ejercicios que impliquen incrementos de la presión intratorácica (maniobras de Valsalva) o ejercicios realizados a una intensidad alta. Estos tipos de ejercicio podrían hacer progresar la enfermedad a un ritmo mayor e incrementar el riesgo de sufrir desprendimiento de retina o hemorragia vítrea. Es preferible recomendar ejercicios mantenidos a una intensidad baja o moderada, practicados en sesiones de larga duración (preferiblemente de más de 1 hora). Además, se deben evitar deportes de contacto, tales como boxeo o artes marciales, por el peligro de impacto sobre la retina. Esta recomendación se debe seguir en especial si la retinopatía existente se encuentra en fase avanzada y no en fases iniciales.

Neuropatía autonómica

Representa una importante limitación en la prescripción de ejercicio físico. Se asocia a un incremento de la frecuencia de alteraciones del ritmo cardíaco, ortostatismo, incorrecta termorregulación o alteraciones gastrointestinales. Por ello, se recomienda un estudio cardiovascular previo y realizar una prescripción que evite ejercicios de intensidad elevada o aquellos en los que se utilizan pesos elevados. Si existe neuropatía autonómica o se toman β-bloqueantes, no se debe utilizar la FC como medida para valorar la intensidad del esfuerzo. En estos casos se encuentra alterada la respuesta cardíaca al ejercicio y, por tanto, la prescripción de la intensidad se debe realizar teniendo en cuenta la sensación subjetiva que el esfuerzo produce.

Enfermedad vascular

Los individuos con cardiopatía isquémica y DM, a los que se considera con riesgo moderado o alto, deberían incluirse en programas supervisados de rehabilitación cardíaca. Aquellos pacientes con arteriopatía periférica, con o sin claudicación intermitente, y dolor en las extremidades durante el ejercicio se beneficiarán de la práctica de deportes tales como caminar, bicicleta o *arm-crank* (bicicleta de brazos), pues mejoran la movilidad, la capacidad funcional, la tolerancia al dolor y la calidad de vida. Además, se pueden incluir ejercicios de fuerza-resistencia muscular, que también mejoran la capacidad funcional y la calidad de vida.

Nefropatía y microalbuminuria

Tanto el ejercicio aeróbico como el de resistencia muscular mejoran la capacidad funcional y la calidad de vida de los pacientes con enfermedad renal. No obstante, el incremento de la presión arterial producido durante la actividad física puede provocar aumentos transitorios de los valores de microalbuminuria. Antes del inicio de un programa de ejercicio, se deberá valorar al paciente con nefropatía establecida, considerando posibles alteraciones de la FC y la presión arterial al ejercicio. El programa se iniciará con actividades realizadas a una intensidad baja,

evitando maniobras de Valsalva y cualquier actividad de intensidad elevada.

LA RECETA DE EJERCICIO

La prescripción de ejercicio físico necesita ser traducida de forma que se asegure la comprensión por parte de la persona con DM. Por tanto, entregar algún tipo de material o «receta de ejercicio» resulta fundamental para mejorar el cumplimiento de las recomendaciones pautadas. En la tabla 3 se expone una sencilla recomendación o receta de ejercicio físico que combina entrenamiento de carácter aeróbico con entrenamiento de fuerza muscular. Es importante señalar que el entrenamiento de fuerza necesita de un aprendizaje previo, bien sea mediante personal especializado o mediante el uso de material visual, como el que se puede encontrar en la web www.diabetesalacarta.org[8]. Igualmente, es necesario programar posteriores visitas de control para evaluar el cumplimiento de las recomendaciones, así como modificarlas si fuera necesario.

Tabla 3. Receta de ejercicio físico para pacientes con diabetes

EJERCICIO AERÓBICO		EJERCICIO DE FUERZA	
Tipo	**Caminar**	**Tipo**	**Gimnasio**
Intensidad	Moderada: 120-135 pulsaciones por minuto	Intensidad	60 % de una repetición máxima
Duración	45 minutos	Duración	8 grupos musculares 2 series de 15 repeticiones de cada grupo muscular Recuperación de 2 minutos entre series
Frecuencia	4 días a la semana (en días alternos)	Frecuencia	3 veces a la semana
Observaciones		Observaciones	

BIBLIOGRAFÍA

1. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, et al.; American College of Sports Medicine; American Diabetes Association.Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement executive summary. Diabetes Care 2010;33:2692-6.
2. Brugnara L, Murillo S, Novials A, Rojo-Martínez G, Soriguer F, Goday A, et al. Low physical activity and its association with diabetes and other cardiovascular risk factors: a nationwide, population-based study. PLoS One 2016;11:e0160959.
3. Wilmot E, 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;55:2895-905.
4. Duvivier B, Schaper NC, Hesselink M, Savelberg H. Breaking sitting with light activities vs structured exercise: a randomised crossover study demonstrating benefits for glycaemic control and insulin sensitivity in type 2 diabetes. Diabetologia 2017;60;490-8.
5. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Position statement in physical activity. Diabetes Care 2015;38(Suppl. 1):S20-30.
6. Boniol M, Dragomir M, Autier P, Boyle P. Physical activity and change in fasting glucose and HbA1c: a quantitative meta-analysis of randomized trials. Acta Diabetol 2017;54:983-91.
7. Ostman C, Jewiss D, King N, Smart NA. Clinical outcomes to exercise training in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract 2018;139:380-391.
8. IDIBAPS-Fundació ALICIA. Diabetes a la carta. Disponible en: URL: https://diabetesalacarta.org/ejercicio-fisico-en-la-diabetes/. Último acceso: 23 de agosto de 2018.

Yo tenía diabetes, pero ¿ya no?

Dimas Igual Fraile
Médico de cabecera. Miembro de la redGDPS. Centro de Salud Manuel Encinas. Zona Norte. Cáceres

HISTORIA CLÍNICA Y EVOLUCIÓN

JMMG es un varón de 56 años que acude por primera vez a la consulta de enfermería para vacunarse de la gripe por sus antecedentes de rinoconjuntivitis y asma bronquial por hipersensibilidad a pólenes (estudiado hace 11 años en el Servicio de Alergología del hospital de referencia de su anterior lugar de residencia), sin aportar otros antecedentes de interés.

La enfermera, al ser un paciente no conocido del cupo, de manera oportunista, procede a iniciar la historia clínica, la toma de constantes y somatometría y la petición de analítica, encontrando los siguientes resultados: presión arterial: 200/120 mmHg, glucemia basal: 245 mg/dl, hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}): 8,4 %, colesterol total: 290 mg/dl, colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad: 31 mg/dl, colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad: 111 mg/dl y triglicéridos: 742 mg/dl.

Entre sus antecedentes familiares destacamos que su madre presenta diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en tratamiento con insulina.

Al paciente se le diagnostica hipertensión arterial, DM2, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. Procedemos a completar la historia y exploración del paciente. Constatamos su decisión de acudir de manera frecuente a nuestras consultas e iniciamos una estrategia de tratamiento farmacológico antihipertensivo (ramipril/hidroclorotiazida) y valoraciones casi diarias en la consulta de enfermería para el control tensional y de modificación de hábitos de vida.

Desde un primer momento pudimos observar la buena disposición del paciente para cambiar sus hábitos alimentarios y de sedentarismo y seguir nuestras recomendaciones.

Las cifras de presión arterial fueron descendiendo y decidimos iniciar tratamiento farmacológico hipoglucemiante (metformina) con un ajuste de dosis más rápido del que solemos hacer de manera habitual. El paciente presentó una buena tolerancia al tratamiento, por lo que, en pocos días, pudimos iniciar también tratamiento farmacológico para su dislipemia (atorvastatina) (tabla 1).

Los resultados de esta actuación intensiva de enfermería y medicina y el correcto seguimiento por parte del paciente de las recomendaciones y pautas farmacológicas dieron sus frutos rápidamente, con la normalización de las cifras somatométricas y de los parámetros analíticos en apenas unos meses (tablas 1 y 2).

Tabla 1. Evolución de parámetros somatométricos y del tratamiento farmacológico

Parámetro \ Fecha	Enero de 2016	Abril de 2016	Junio de 2016	Diciembre de 2016	Diciembre de 2017
Presión arterial (mmHg)	210/130	155/85	148/93	150/90	155/94
Talla (cm)	171				
Peso (kg)	94,5	84,3	82,2	80,6	81,4
IMC (kg/m^2)	32,32	28,83	28,11	27,56	27,84
Perímetro abdominal (cm)	109	101	99	95	97
Tratamiento	Ramipril/HCT	Ramipril/HCT Metformina	Ramipril Metformina Atorvastatina	Ramipril Atorvastatina	Ramipril Metformina Atorvastatina

HCT: hidroclorotiazida; IMC: índice de masa corporal.

Tabla 2. Evolución de parámetros analíticos metabólicos

Parámetro \ Fecha	Enero de 2016	Abril de 2016	Junio de 2016	Diciembre de 2016	Diciembre de 2017
GB (mg/dl)	245	107	107	103	122
HbA_{1c} (%)	8,4	5,7	5,6	5,5	5,5
CT (mg/dl)	290	139	131	161	146
c-HDL (mg/dl)	31	15	46	55	50
c-LDL (mg/dl)	111	107	70	88	79
TG (mg/dl)	742	85	76	89	83
Albúmina/creatinina en orina (mg/g)	16,8	2,4	4,05	2,7	1,5

c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; GB: glucemia basal; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; TG: triglicéridos.

Durante el seguimiento del paciente en el primer año y con la constatación de la normalización metabólica, pudimos reducir las dosis de los fármacos e incluso se pudo retirar la metformina (coincidiendo con la aparición de probables efectos secundarios gastrointestinales leves). Llegados a este punto, el paciente nos planteó la reclasificación diagnóstica: «Entonces, ¿ya no soy diabético?».

A pesar de seguir siendo un paciente cumplidor, en la siguiente analítica aparecían normales todos los parámetros metabólicos excepto la glucemia basal (122 mg/dl). Esto convenció al paciente de que **presentaba una DM2 controlada** pero que **continuaba siendo una persona con diabetes mellitus** (DM) y que era procedente mantener los hábitos saludables de estilo de vida y reinstaurar, esta vez de una manera más lenta y progresiva, el tratamiento farmacológico con metformina.

DISCUSIÓN

Para el diagnóstico de DM, en ausencia de sintomatología hiperglucémica inequívoca, es necesaria la repetición del test diagnóstico. La American Diabetes Association, en sus estándares de 2018, acepta que si dos tests diferentes (como la hemoglobina glucosilada y la glucemia basal) superan el umbral diagnóstico, como ocurre en nuestro caso, este queda confirmado[1].

La progresión de la tolerancia normal a la glucosa hasta la DM franca, pasando previamente por los estadios de alteración de la glucemia en ayunas y alteración de la tolerancia a la glucosa, es el resultado del deterioro gradual de la función de la célula β. Se piensa que en el desequilibrio entre apoptosis y regeneración de la célula β pueden intervenir factores genéticos y ambientales (principalmente ingesta excesiva y sedentarismo) que llevan a la obesidad y precipitan el inicio de la enfermedad[2].

Dentro de los factores de riesgo para desarrollar DM2 podemos considerar unos no modificables (edad, raza/etnia, antecedentes familiares de DM en familiar de primer grado, antecedentes de DM gestacional y síndrome del ovario poliquístico) y otros modificables (obesidad, sobrepeso, obesidad abdominal, sedentarismo, tabaquismo, patrones dietéticos y fármacos, entre otros). Parece que el riesgo de padecer la enfermedad aumenta según el número de factores de riesgo presentes en el individuo[3].

Es probable que los primeros en hablar de «curación» de la DM2 fueran los cirujanos con la cirugía bariátrica. Existen estudios controlados que demuestran mayor porcentaje de resolución de la DM2 en pacientes sometidos a cirugía bariátrica que en el grupo control. Parece también que los pacientes con mayor deterioro de la célula β (mayor tiempo de evolución de su DM2) serían los que menos se beneficiarían de la cirugía metabólica[4].

Probablemente sea más correcto emplear el concepto de «remisión» que el de «curación». Podemos hablar de «remisión parcial» en presencia de HbA_{1c} < 6,5 %, glucosa basal entre 100 y 125 mg/dl y ausencia de tratamiento farmacológico al menos durante un año de seguimiento. Hablaríamos de «remisión completa de la DM2» en presencia de una HbA_{1c} < 6,5 %, glucosa basal < 100 mg/dl y ausencia de tratamiento farmacológico al menos en un año de seguimiento. Se consideraría «remisión prolongada de la DM2» cuando esta se prolonga durante un mínimo de cinco años[5].

En nuestro caso, una modificación exhaustiva de los factores ambientales, con una ayuda farmacológica básica, permitió revertir el descontrol metabólico a la normalidad, induciendo a que nuestro paciente pensara que estaba curado de su DM, aunque lo cierto es que al permanecer la «base genética» pueden reaparecer las alteraciones metabólicas ante la más mínima relajación en el control de los diferentes aspectos del estilo de vida.

En los últimos años, varios países han desarrollado diversos modelos para afrontar el reto que supone la atención a las enfermedades crónicas, entre las que se incluye la DM2. En todas estas iniciativas se señala a la Atención Primaria, y especialmente a enfermería, como las garantes de la atención al paciente con enfermedad crónica, a su familia y a la comunidad. Están, por tanto, llamadas a liderar las intervenciones en el marco de la cronicidad[6].

En el caso presentado queda patente el papel esencial desarrollado por la enfermería en la captación, diagnóstico, plan terapéutico y seguimiento de nuestro paciente.

En Atención Primaria, y más concretamente en la atención directa en consulta, es fundamental tener en cuenta el concepto de medicina centrada en el paciente y no en la enfermedad[7]. Así, como ocurrió en nuestro paciente, en un primer encuentro se realizaron varios diagnósticos de procesos crónicos. En estas situaciones es esencial la empatía y la priorización secuencial en el manejo de dichos procesos. Intentar controlar y tratar todos los procesos en un mismo momento puede implicar la pérdida del paciente o, cuando menos, dificultar la adherencia de este a nuestras recomendaciones.

CONCLUSIONES

- En un paciente al que se le diagnostica DM podrá conseguirse un buen control metabólico, pero seguirá siendo una persona con DM.
- La intervención de enfermería es fundamental en el manejo de los procesos crónicos prevalentes, como la DM2.
- En Atención Primaria es primordial el ejercicio centrado en el paciente y no en la enfermedad.

AGRADECIMIENTOS

A C. Jiménez y C. Costa, enfermeras del Centro de Salud Manuel Encinas de Cáceres y grandes profesionales, con quienes he tenido/tengo el honor de haber compartido/compartir la tarea diaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2018. Diabetes Care 2018;41(Suppl 1): S13-S27.
2. González E, Hinojosa MC, Inglada L. Diabetes mellitus tipo 1 y 2: etiopatogenia, formas de comienzo, manifestaciones clínicas, historia natural. Medicine 2008;10:1091-101.
3. Martínez J. ¿Cuáles son los factores de riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo 2? En: Ezkurra P (coordinador). Guía de actualización en diabetes. 2016. p. 24-6. Disponible en: http://www.redgdps.org/guia-de-actualizacion-en-diabetes-20161005. Último acceso: 28 de julio de 2018.
4. Benaigues D, Goday A, Botet JP. La cirugía bariátrica como tratamiento de la diabetes tipo 2. Med Clin (Barc) 2012;138:391-6.
5. Rubio MA, Monereo S, Lecube A, Resa J, Masdevall C, De la Cruz F, et al. Posicionamiento de las sociedades SEEN-SECO-SEEDO-SED sobre la cirugía metabólica en la diabetes mellitus tipo 2. Endocrinol Nutr 2013;60: 547-8.
6. Mármol-López MI, Miguel I, Montejano R, Escribano A, Gea-Caballero V, Ruiz A. Impacto de las intervenciones enfermeras en la atención a la cronicidad en España. Revisión sistemática. Rev Esp Salud Pública 2018;92;e1-15.
7. Cortés JA. La gestión clínica. En: Casado V (editora). Tratado de medicina de familia y comunitaria. Barcelona: Semfyc Ediciones; 2012. p. 155-71.

Estrenamos una nueva sección: Rincón del Rising

Jaime Amor Valero[1], Carlos Gómez Ruiz[2], Diego Murillo García[3], Ane Urbina Juez[4]

[1] Médico de familia. Centro de Salud de Chapinería (Madrid). [2] Médico de familia. Área Básica de Salud Collblanc. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona). [3] Médico de familia. Centro de Salud de Olivenza (Badajoz). [4] Médico de familia. Unidad de Atención Primaria de Sopelana (Vizcaya)

Coordinadores nacionales de Rising. redGDPS

Es posible que para algunos sea la primera vez que recibís noticias nuestras y, como es lógico, os estaréis preguntando: «¿Y esta nueva sección?». En las próximas líneas esperamos resolver todas vuestras dudas.

¿QUIÉNES SOMOS?

Los «Rising» somos un grupo de jóvenes médicos de familia, tanto residentes como adjuntos, con un especial interés en mejorar la asistencia de las personas con diabetes mellitus (DM).

Al igual que la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud (redGDPS), estamos organizados en forma de red con grupos de colaboradores distribuidos por casi toda España.

VALORES

Nuestro compromiso con nuestros pacientes hace que el trabajo en equipo y el afán de superación, aderezados con muchísima ilusión y una amistad creciente, sean algunos de los motores principales en esta recién estrenada aventura.

VISIÓN

Siendo conscientes de la elevada prevalencia de la DM y la previsión de aumento en las próximas décadas, consideramos que el aprendizaje y la enseñanza, tanto de profesionales como de las personas con DM, son imprescindibles, sin olvidarnos del especial lugar que ocupan tanto la innovación como la investigación para seguir avanzando en el conocimiento de la DM y la mejora de la calidad de vida de los pacientes con DM.

MISIÓN

De forma progresiva, con la ayuda y consejos de los compañeros de la redGDPS, esperamos poder crecer con vosotros y que esta nueva sección no sea como una de esas estrellas que se apagan en el firmamento y son relegadas al olvido. Conscientes de que estamos empezando, que el camino será largo y que no debemos desfallecer, nos gustaría deciros que, con vuestro permiso, hemos venido para quedarnos.

Por todo esto, para los próximos meses nos hemos propuesto:

- Adquirir altas capacidades formativas en DM que nos ayuden a estar al día en las últimas novedades y promover el pensamiento crítico.
- El trabajo en equipo es el eje sobre el que nos gustaría trabajar para difundir conocimiento actualizado a otros profesionales a través de las actividades de la Fundación redGDPS.
- Participar en proyectos de investigación impulsados desde Atención Primaria. Creemos que para ello la iniciativa y el emprendimiento son esenciales, sin dejar de mencionar la curiosidad, que es el motor del nuevo conocimiento y de la innovación.
- No podemos olvidarnos en este mundo incierto, complejo y cambiante (no solo en el ámbito médico) de la resiliencia, cualidad que debemos entrenar cada día.

Esperamos haber respondido vuestras dudas con estas líneas.