

DIABETES MELLITUS: ACTUALIZACIONES



**Editorial
Alfíl**

Diabetes mellitus: actualizaciones

Sergio A. Islas Andrade

Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Metabólicas, Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS. Especialista en Medicina Interna. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna. Doctorado en Ciencias Biomédicas (Diabetes), Facultad de Medicina, UNAM. Posgrado en la Universidad de Kumamoto, Japón. Diabetes y Enfermedades del Hígado. Profesor de Maestrías y Doctorados de la Facultad de Medicina, UNAM. Socio Titular de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. Miembro de la Academia Mexicana de Ciencias. Miembro Fundador del Grupo de Estudio de Diabetes Mellitus. Miembro de la *American Diabetes Association*. *Fellow* del *American College of Physicians*. Miembro de la *American Association of Clinical Endocrinologists*. Miembro Titular de la Academia Mexicana de Cirugía y del *Staff* del Centro Médico ABC. Investigador Titular (IMSS) e Investigador Nacional (CONACYT).

María Cristina Revilla Monsalve

Investigadora Titular de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Metabólicas, Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS. Investigadora Nacional (CONACYT). Profesora de Maestrías y Doctorados, Facultad de Medicina y Facultad de Ciencias, UNAM. Miembro Fundador del Grupo de Estudio de Diabetes Mellitus. Miembro de la *American Diabetes Association* y de la Academia Mexicana de Ciencias.

Diabetes mellitus: actualizaciones

Todos los derechos reservados por:
© 2013 Academia Mexicana de Cirugía, A. C.
Av. Cuauhtémoc 330, 3er. Piso, Bloque B,
Unidad de Congresos, CMN “Siglo XXI”
e-mail: amec@amc.org.mx
www.amc.org.mx

ISBN 978-607-8337-16-3

Editorial Alfil, S. A. de C. V.
Insurgentes Centro 51-A, Col. San Rafael
06470 México, D. F.
Tels. 55 66 96 76 / 57 05 48 45 / 55 46 93 57
e-mail: alfil@editafil.com
www.editafil.com

ISBN 978-607-8283-55-2

Dirección editorial:
José Paiz Tejada

Revisión editorial:
Berenice Flores, Irene Paiz

Ilustración:
Alejandro Rentería

Diseño de portada:
Arturo Delgado

Impreso por:
Impresiones Editoriales FT, S. A. de C. V.
Calle 31 de Julio de 1859 Manz. 102 Lote 1090, Col. Leyes de Reforma
09310 México, D. F.
Septiembre de 2013

Esta obra no puede ser reproducida total o parcialmente sin autorización por escrito de los editores.

MÉXICO
GOBIERNO DE LA REPÚBLICA



COLECCIÓN MEDICINA DE EXCELENCIA

COMITÉ EDITORIAL

Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. José Antonio González Anaya

Dr. Javier Dávila Torres

Academia Mexicana de Cirugía, A. C.

Acad. Dr. Alejandro Reyes Fuentes

Acad. Dr. Alberto Lifshitz Guinzberg

Fundación IMSS, A. C.

Dr. Alejandro Valenzuela del Río

Dr. Jesús Kumate Rodríguez

Editores

Acad. Dr. Felipe Cruz Vega

Acad. Dr. Germán Fajardo Dolci

Acad. Dr. Francisco P. Navarro Reynoso

Acad. Dr. Raúl Carrillo Esper

Mensaje de los editores

José Antonio González Anaya

Director General del IMSS

Javier Dávila Torres

Director de Prestaciones Médicas del IMSS

El Instituto Mexicano del Seguro Social nace el 19 de enero de 1943 cubriendo cuatro ramos: accidentes de trabajo y enfermedades profesionales; enfermedad general y maternidad; invalidez, vejez y muerte, y desocupación en edad avanzada.

El primer director del IMSS, Ignacio García Téllez (1944–1946) afirmó: “El Seguro Social tiende a liquidar un injusto privilegio de bienestar brindando igualdad de oportunidades de defensa biológica y económica a las mayorías necesitadas”. Desde entonces podemos constatar el sentido humanitario y social que ha representado en el país.

A lo largo de sus 70 años se ha convertido en la institución de seguridad social más grande de América Latina y en pilar fundamental del bienestar individual y colectivo de la sociedad mexicana. En su inicio enfocó todos sus esfuerzos a propiciar bienestar a la clase trabajadora mexicana y, a partir de 1979, el Gobierno de la República le encomendó la importante misión de ofrecer atención médica a los grupos más desprotegidos de la población. Se creó entonces el Programa IMSS–Coplamar, actualmente IMSS–Oportunidades, el cual contribuye a garantizar el acceso a servicios de salud a mexicanos que carecen de seguridad social y que habitan en condiciones de marginación.

Desde su creación el Instituto ha adquirido creciente prestigio nacional e internacional en los ámbitos médico, científico y educativo. Todos los días decenas de miles de pacientes, así como publicaciones y personal de salud en formación académica, dan testimonio de la calidad y la eficiencia de los servicios.

Hoy en día es una institución ejemplar construida gracias al esfuerzo continuo de varias generaciones de profesionales que, con su dedicación diaria, hacen posible el cuidado de la salud de millones de derechohabientes; además de formar el mayor número de médicos especialistas en el país y en América Latina, cuenta con la revista médica de mayor impacto en salud de la región, y es una de las instituciones con mayor producción científica en México.

La colección de libros “Medicina de Excelencia”, integrada por 28 textos que abordan relevantes temas de salud, es un reconocimiento al esfuerzo, la labor humana y el profesionalismo que caracterizan al personal del Instituto. A través de estos libros quedan plasmados la experiencia y el conjunto de conocimientos atesorados durante siete décadas por nuestros médicos y enfermeras, buscando siempre la vanguardia en el saber.

Dentro de estos textos se incluyen temas de trascendencia por su impacto en la salud, así como en lo económico y lo social; tal es el caso de las enfermedades crónico-degenerativas, entre las que sobresalen la diabetes, las enfermedades cardiovasculares y los padecimientos oncológicos. También se abordan la salud de la mujer y de manera específica la muerte materna; los grandes retos de la salud infantil, incluyendo la obesidad y la desnutrición, al igual que la salud del adulto mayor, problema creciente en los últimos años.

Otros temas a los que los médicos se enfrentan día con día son las consultas de urgencias, traumatología, ortopedia y cirugía, así como los retos en el diagnóstico y el tratamiento con el uso de nuevas tecnologías; tal es el caso del ultrasonido endoscópico, diversas modalidades de ventilación mecánica y el soporte nutricional del enfermo grave.

La salud pública, la investigación y la educación en salud, al igual que la calidad en la atención médica, son disciplinas que tienen repercusión en la salud de los derechohabientes, por lo que se hace un estudio de ellas.

La presencia de la mujer en el ejercicio de la medicina y la enfermería ha sido notable y en la actualidad toma especial importancia, ya que su participación ha incrementado en estos 70 años y es meritoria de reconocimiento.

Finalmente, y de gran trascendencia, tenemos al primer nivel de la atención médica como un pilar fundamental de la salud, resaltando así el peso que la medicina de familia tiene sobre la prevención y la atención oportuna de los procesos que inciden tanto en la salud como en la enfermedad del individuo y su familia, tomando en consideración los contextos biológico, social y psicológico. Hoy la reconversión de la medicina familiar representa uno de los principales retos para el Instituto, motivo por el cual está presente en esta obra.

Esperamos que esta valiosa colección académica coadyuve en la atención médica de calidad que suelen prestar los profesionales de la salud, reflejando en toda la extensión de la palabra el alto valor académico emanado del IMSS en beneficio de sus derechohabientes.

Colección “Medicina de Excelencia”

*Acad. Dr. Alejandro Reyes Fuentes
Presidente de la Academia Mexicana de Cirugía, A. C.*

Este año 2013 es muy especial y significativo para la medicina mexicana debido a que se conmemoran los aniversarios de la fundación de dos insignes instituciones de gran trascendencia en función de su visión, misión y objetivos: la Academia Mexicana de Cirugía y el Instituto Mexicano del Seguro Social, que cumplen su octogésimo y septuagésimo aniversario, respectivamente, instituciones cuyo compromiso ha sido desde siempre con el progreso y el desarrollo de México, lo que ha permitido fortalecer la calidad y la seguridad de la medicina y, al mismo tiempo, encauzar la contribución de los profesionales de la salud al bienestar social del país.

La Academia Mexicana de Cirugía fue fundada en 1933 por un grupo de mexicanos ilustres encabezados por los Doctores Gonzalo Castañeda Escobar y Manuel Manzanilla Batista. Desde su fundación esta corporación ha mantenido ininterrumpidos sus propósitos y actividades como un foro abierto a todas las especialidades y temas médicos. Durante sus 80 años como órgano consultivo del Gobierno Federal y asesora del Consejo de Salubridad General, además del trabajo conjunto con otras instituciones, la Academia Mexicana de Cirugía ha tenido un papel decisivo en el diseño, la implementación y la evaluación de programas enfocados a alcanzar las metas nacionales de salud de los mexicanos, sobre todo en estos momentos que nuestro país está viviendo los problemas asociados a la transición epidemiológica, como son la obesidad, la diabetes, la enfermedad cardiovascular, el síndrome metabólico, el trauma y el cáncer, entidades que generan la mayor morbimortalidad en nuestro país.

La Academia Mexicana de Cirugía y el Instituto Mexicano del Seguro Social decidieron celebrar sus aniversarios en conjunto a través de un magno evento conmemorativo, el congreso “Medicina de Excelencia”, en el que se logró la participación de destacadas personalidades médicas nacionales e internacionales, quienes abordaron los temas de salud más relevantes para nuestro país. Esta magna celebración quedará grabada en la historia de la medicina mexicana por su significado y trascendencia, por lo que es menester dejar un testimonio bibliográfico en el que se conjunten el conocimiento médico referente a los problemas prioritarios de salud, sus soluciones y la perspectiva en relación a diferentes propuestas de atención y escenarios específicos, por lo que dentro de estos festejos se desarrolló un gran proyecto editorial que pone al alcance de la comunidad médica un tesoro bibliográfico que fortalecerá sus conocimientos y, por ende, la calidad y la seguridad de atención, y será la herencia para que futuras generaciones se enteren de los adelantos y esfuerzos del gremio médico de principios del siglo XXI.

Por este motivo se publica la presente serie conmemorativa, colección de 28 libros denominada “Medicina de Excelencia”, colección resultado del esfuerzo de médicos e instituciones convencidos de la fuerza y la importancia de la palabra escrita en la divulgación del conocimiento médico–científico.

En la colección “Medicina de Excelencia” se incluyen títulos que abordan los aspectos torales de la medicina contemporánea desde la perspectiva de la enfermedad: diabetes mellitus, cáncer, nutrición en el enfermo grave, trauma y lesiones por violencia extrema, muerte materna, enfermedades cardiovasculares, envejecimiento saludable y obesidad; así también, desde la perspectiva de los temas por especialidad, como son pediatría, ortopedia, cardiología y endoscopia digestiva, hasta propuestas de actualidad en lo que toca a salud pública, medicina familiar, enfermería, educación e investigación en salud y seguridad del paciente, además de la publicación del Consenso Mexicano de Cáncer Mamario y el papel de la mujer en el ejercicio de la medicina.

Cada uno de los libros que integran la colección “Medicina de Excelencia” es el resultado de la coordinación de distinguidos médicos mexicanos, líderes indiscutibles en cada una de sus áreas, y de la participación de expertos que escribieron con gran calidad y acierto cada uno de los capítulos que integran esta excelente colección que ponemos a su consideración.

Colaboradores

Dr. Robert M. Anderson

Doctor en Educación por la Universidad de Boston. Dirigió el Modelo de Empoderamiento (*Empowerment*) por más de tres décadas en la Universidad de Michigan en Ann Arbor. Reconocimiento al Educador del Año por la *American Diabetes Association* y la *American Association of Diabetes Educators*, 2012.

Capítulo 18

Dr. José Francisco Arreola Ortiz

Director del Centro de Educación y Atención Médica en Diabetes (CEYAMED), Morelia, Michoacán. Especialista en Investigación Biomédica, Diabetes Mellitus. Egresado de la Unidad de Investigación Científica, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS. Socio Titular de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. Miembro Fundador del Grupo de Estudio de Diabetes Mellitus.

Capítulo 6

Dr. Rolando E. Caballero A.

Endocrinólogo. Expresidente de la Sociedad Panameña de Endocrinología. Miembro de la Asociación Latinoamericana de Diabetes y de la *American Diabetes Association*.

Capítulo 11

Dra. Anna Gabriela Castro Martínez

Becario de Investigación, División de Medicina Molecular, Centro de Investiga-

ción Biomédica de Occidente del IMSS. Miembro del Grupo de Estudio de Diabetes Mellitus.

Capítulo 3

Dra. María Guadalupe Castro Martínez

Especialista en Medicina Interna. Exjefa del Servicio de Medicina Interna del Hospital Regional “Gabriel Mancera”, IMSS. Exprofesora Titular del Curso de Especialización en Medicina Interna, Facultad de Medicina, UNAM. Expresidenta del Colegio de Medicina Interna de México. Miembro del Grupo de Estudio de Diabetes Mellitus. Jefe de Enseñanza de la Facultad de Medicina, Universidad “La Salle”.

Capítulos 15, 20

Dra. Irma Corlay Noriega

Jefe del Servicio de Psiquiatría del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS. Miembro del Colegio Mexicano de Psiquiatría. Certificada por el Consejo Mexicano de Psiquiatría.

Capítulo 19

Dr. en C. Jorge Escobedo de la Peña

Profesor de Medicina Interna, Facultad de Medicina, UNAM. Profesor de Maestrías y Doctorados de la Facultad de Medicina, UNAM. Jefe de la Unidad de Investigación en Epidemiología, Hospital Regional “Gabriel Mancera”.

Capítulo 2

Dr. Sergio Francisco Fiorelli Rodríguez†

Especialista en Medicina Interna. Subespecialidad en Complicaciones Médicas del Embarazo. Departamento de Medicina Interna del Hospital de Ginecoobstetricia “Luis Castelazo Ayala”, IMSS. Miembro Fundador del Grupo de Estudio de Diabetes Mellitus.

Capítulo 6

Dra. Silvia Esperanza Flores Martínez

Investigadora Titular B, División de Medicina Molecular, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS. Investigadora Nivel II del Sistema Nacional de Investigadores. Miembro del Grupo de Estudio de Diabetes Mellitus.

Capítulo 3

Dra. Alejandra G. García Zapién

Profesora Asociada C, Departamento de Farmacología, Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías, Universidad de Guadalajara. Investigadora Nivel I del Sistema Nacional de Investigadores. Miembro del Grupo de Estudio de Diabetes Mellitus.

Capítulo 3

Dr. en C. Manuel González Ortiz

Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica, Hospital de Especialidades, Unidad Médica de Alta Especialidad Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco. Unidad de Investigación Cardiovascular, Departamento de Fisiología, División de Disciplinas Básicas, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco.

Capítulo 9

Dr. Jesús Fernando Guerrero Romero

Jefe de la Unidad de Investigación Biomédica del IMSS en la ciudad de Durango. Investigador Titular C del IMSS. *Fellow* del *American College of Physicians*. Miembro del Grupo de Estudio de Diabetes Mellitus. Investigador Nacional Nivel III del SNI.

Capítulos 8, 10

Dr. en C. Sergio A. Islas Andrade

Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Metabólicas, Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS. Especialista en Medicina Interna. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna. Doctorado en Ciencias Biomédicas (Diabetes), Facultad de Medicina, UNAM. Posgrado en la Universidad de Kumamoto, Japón. Diabetes y Enfermedades del Hígado. Profesor de Maestrías y Doctorados de la Facultad de Medicina, UNAM. Socio Titular de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. Miembro de la Academia Mexicana de Ciencias. Miembro Fundador del Grupo de Estudio de Diabetes Mellitus. Miembro de la *American Diabetes Association*. *Fellow* del *American College of Physicians (ACP)*. Miembro de la *American Association of Clinical Endocrinologist (AACE)*. Miembro Titular de la Academia Mexicana de Cirugía y del *staff* del Centro Médico ABC. Investigador Titular (IMSS) e Investigador Nacional (CONACYT).

Capítulos 1, 4, 5, 7, 11, 12, 14, 16, 17, 20, 21

Dra. María Gabriela Liceaga Craviotto

Especialista en Medicina Interna. Jefa del Servicio de Medicina Interna de Hospital Regional “Gabriel Mancera”, IMSS. Profesora Titular del Curso de Especialización en Medicina Interna, Facultad de Medicina de la UNAM. Miembro del Colegio de Medicina Interna de México. Certificada por el Consejo Mexicano de Medicina Interna.

Capítulo 20

Q. F. B. Andrés López Quintero

Becario de Investigación, División de Medicina Molecular, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS. Miembro del Grupo de Estudio de Diabetes Mellitus.

Capítulo 3

Dra. en C. Esperanza Martínez Abundis

Unidad de Investigación Cardiovascular, Departamento de Fisiología, División de Disciplinas Básicas, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco.

Capítulo 9

Dr. Fernando Mendoza Morfín

Médico Endocrinólogo. Exjefe del Servicio de Endocrinología del Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS. Miembro Titular de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología.

Capítulo 5

Dra. María Cristina Morán Moguel

Investigadora Asociada D, División de Medicina Molecular, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS. Investigadora Nivel I del Sistema Nacional de Investigadores. Miembro del Grupo de Estudio de Diabetes Mellitus.

Capítulo 3

Dra. Evalicia Murúa Martínez Saldaña

Médico Cirujano–Oftalmólogo, Centro Médico ABC.

Capítulo 13

Dra. Guadalupe Partida Hernández

Doctora en Ciencias Biológicas. Profesora e Investigadora de la División de Estudios de Posgrado, Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas “Dr. Ignacio Chávez”, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Morelia, Michoacán, México. Extitular “C” de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud. Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Iztapalapa. Directora de Educación e Investigación del Centro de Educación y Atención Médica en Diabetes (CEYAMED), Morelia, Michoacán. Socio Titular de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. Miembro del Grupo de Estudio de Diabetes Mellitus.

Capítulo 6

Dra. María Cristina Revilla Monsalve

Investigadora Titular de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Metabólicas, Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS. Investigadora Nacional (CONACYT). Profesora de Maestrías y Doctorados, Facultad de Medicina y Facultad de Ciencias, UNAM. Miembro Fundador del Grupo de Estudio de Diabetes Mellitus. Miembro de la *American Diabetes Association* (ADA). Miembro de la Academia Mexicana de Ciencias.

Capítulos 1, 4, 7, 12, 17, 21

Dra. Martha Rodríguez Morán

Investigador Titular B del IMSS. Unidad de Investigación Biomédica del IMSS en la ciudad de Durango. Miembro del Grupo de Estudio de Diabetes Mellitus. Investigador Nacional Nivel III del SIN.

Capítulos 8, 10

Dr. Luis Guillermo Ruiz Flores[†]

Médico Psiquiatra. Exjefe de Servicio de Psiquiatría del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS. Exprofesor Titular del Curso Universitario de Posgrado en Psiquiatría de la Facultad de Medicina, UNAM. Expresidente del Colegio Mexicano de Psiquiatría.

Capítulo 19

Dr. José Enrique Sánchez Chibrás

Médico Cirujano. Especialista en Angiología y Cirugía Vasculard. Expresidente de la Asociación Mexicana de Angiología y del Consejo Mexicano de Angiología.

Capítulo 16

Dr. José Sánchez Corona

Investigador Titular D, División de Medicina Molecular y Director del Centro de Investigación Biomédica de Occidente del IMSS. Investigador Nivel III del Sistema Nacional de Investigadores. Miembro del Grupo de Estudio de Diabetes Mellitus.

Capítulo 3

Dr. Benjamín Vázquez

Médico Nefrólogo. Jefe del Servicio de Nefrología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS. Certificado por el Consejo Mexicano de Nefrología. Posgraduado en Enfermedades Renales, Universidad de Nagoya, Japón. Miembro del Colegio de Nefrólogos de México. Nefrólogo del Hospital Angeles.

Capítulo 14

Dr. Felipe Vázquez Estupiñán

Maestro en Ciencias Médicas. Miembro Director del Consejo Mexicano de Psiquiatría. Profesor Titular del Curso de Especialización en Psiquiatría, IMSS. Departamento de Psiquiatría. Investigador Asociado de la Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Capítulos 18, 19

Contenido

SECCIÓN I. CLASIFICACIÓN Y CONTEXTO EPIDEMIOLÓGICO

- | | |
|---|-----------|
| 1. Diabetes mellitus, concepto y clasificación | 3 |
| <i>Sergio A. Islas Andrade, María Cristina Revilla Monsalve</i> | |
| 2. Epidemiología de la diabetes | 9 |
| <i>Jorge Escobedo de la Peña</i> | |
| 3. Epidemiología molecular en la diabetes mellitus | 21 |
| <i>Silvia Esperanza Flores Martínez, Alejandra G. García Zapién,
María Cristina Morán Moguel, Anna Gabriela Castro Martínez,
Andrés López Quintero, José Sánchez Corona</i> | |

SECCIÓN II. BASES PARA EL DIAGNÓSTICO

- | | |
|--|-----------|
| 4. Prediabetes | 73 |
| <i>Sergio A. Islas Andrade, María Cristina Revilla Monsalve</i> | |
| 5. Bases para el diagnóstico y el tratamiento de la diabetes mellitus | 79 |
| <i>Sergio A. Islas Andrade, Fernando Mendoza Morfín</i> | |

SECCIÓN III. DIABETES EN GRUPOS ESPECIALES

- | | |
|--|------------|
| 6. Diabetes mellitus y embarazo | 95 |
| <i>José Francisco Arreola Ortiz,
Sergio Francisco Fiorelli Rodríguez‡,
Guadalupe Partida Hernández</i> | |
| 7. Diabetes y menopausia | 119 |
| <i>María Cristina Revilla Monsalve, Sergio A. Islas Andrade</i> | |
| 8. Diabetes mellitus tipo 2 en niños y adolescentes | 139 |
| <i>Jesús Fernando Guerrero Romero, Martha Rodríguez Morán</i> | |

SECCIÓN IV. RESISTENCIA A LA INSULINA, HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y ATROSCLEROSIS

- | | |
|--|------------|
| 9. Resistencia a la insulina | 161 |
| <i>Manuel González Ortiz, Esperanza Martínez Abundis</i> | |
| 10. Inflamación y diabetes | 177 |
| <i>Martha Rodríguez Morán, Jesús Fernando Guerrero Romero</i> | |
| 11. Síndrome metabólico. Un punto de vista latinoamericano .. | 189 |
| <i>Rolando E. Caballero A., Sergio A. Islas Andrade</i> | |

SECCIÓN V. EL LABORATORIO CLÍNICO EN LA DIABETES

- | | |
|---|------------|
| 12. Diagnóstico y seguimiento del paciente diabético.
La importancia del laboratorio clínico | 197 |
| <i>María Cristina Revilla Monsalve, Sergio A. Islas Andrade</i> | |

SECCIÓN VI. COMPLICACIONES CRÓNICAS

- | | |
|--|------------|
| 13. Retinopatía diabética | 229 |
| <i>Evalicia Murúa Martínez Saldaña</i> | |
| 14. Nefropatía diabética | 267 |
| <i>Sergio A. Islas Andrade, Benjamín Vázquez</i> | |
| 15. Neuropatía diabética | 281 |
| <i>María Guadalupe Castro Martínez</i> | |
| 16. Pie del diabético | 295 |
| <i>José Enrique Sánchez Chibrás, Sergio A. Islas Andrade</i> | |

SECCIÓN VII. MANEJO DEL PACIENTE CON DIABETES

- 17. Las incretinas en el tratamiento de la diabetes mellitus 323**
Sergio A. Islas Andrade, María Cristina Revilla Monsalve

SECCIÓN VIII. ASPECTOS PSICOEMOCIONALES

- 18. Activación y motivación del paciente diabético 335**
Felipe Vázquez Estupiñán, Robert M. Anderson
- 19. Depresión en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 357**
*Luis Guillermo Ruiz Flores[‡], Felipe Vázquez Estupiñán,
Irma Corlay Noriega*

SECCIÓN IX. ENFERMEDADES COEXISTENTES

- 20. Obesidad y diabetes mellitus 379**
*María Guadalupe Castro Martínez,
María Gabriela Liceaga Craviotto, Sergio A. Islas Andrade*
- 21. Las hiperlipidemias y el riesgo cardiometabólico 395**
Sergio A. Islas Andrade, María Cristina Revilla Monsalve

Sección I

Clasificación y contexto epidemiológico

Diabetes mellitus, concepto y clasificación

Sergio A. Islas Andrade, María Cristina Revilla Monsalve

CONCEPTO

La expresión diabetes mellitus por sí sola no define la enfermedad, pero en la práctica cualquier trastorno que produzca elevación de la glucosa plasmática después de ayuno tiende a denominarse diabetes mellitus. Algunas enfermedades se acompañan de hiperglucemia persistente, y de esta forma tienen características para suponer el diagnóstico.

En términos más concretos, la diabetes mellitus es una enfermedad determinada genéticamente, en la que el sujeto que la padece tiene alteraciones del metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas, junto con una relativa o absoluta deficiencia en la secreción de insulina y con grados variables de resistencia a ésta. Cuando la enfermedad alcanza pleno desarrollo, se caracteriza por hiperglucemia en ayunas y, en la mayoría de pacientes con larga evolución de la enfermedad, por complicaciones microangiopáticas, en especial renales y oculares, así como macroangiopatía con afección de arterias coronarias, enfermedad vascular periférica y neuropatía.

Aunque las diferencias fenotípicas mayores en los distintos tipos de diabetes clínica se conocen desde hace muchos años, sólo en la última década se incrementó el conocimiento de la etiopatogenia de la enfermedad, empero de manera incompleta. Hasta ahora indica que la diabetes es no sólo la simple elevación de glucosa en sangre, sino un trastorno muy heterogéneo que implica varias anormalidades. Esta heterogeneidad significa que hay diferencias congénitas, ambientales e inmunitarias entre grupos de pacientes en cuanto a etiología y patogenia, así

como en la historia natural y en la respuesta al tratamiento. De tal forma, la diabetes no es una simple enfermedad sino un síndrome que debe enfocarse desde el punto de vista integral.

CLASIFICACIÓN

En 1979 el *National Diabetes Data Group* (NDDG) de los Institutos Nacionales de Salud en EUA, publicó la clasificación de la diabetes mellitus y otras categorías de la intolerancia a la glucosa, y posteriormente el Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1980, que se revisó en 1985. Estas clasificaciones tenían en común el abandono de la terminología previa como diabetes química, limítrofe, subclínica, latente y diabetes asintomática.

En la clasificación NDDG se requieren datos de laboratorio que confirmen características genéticas e inmunitarias para poder emplear el término de diabetes tipo I y que, además, incluyan la medición de anticuerpos contra islotes, que no pueden demostrarse en 10 a 15% de los casos con diabetes mellitus dependiente de insulina. Exige además la determinación de haplotipos y otros que sólo se encuentran disponibles en centros de investigación, y por tanto fuera del alcance de laboratorios de rutina convencionales. El Comité de Expertos de la OMS prefiere el término diabetes mellitus dependiente de insulina, y no el de diabetes tipo I. En relación con la diabetes mellitus tipo II, ya que no existe una definición realmente adecuada, se preferiría la denominación de diabetes mellitus no dependiente de insulina.

En julio de 1997 un Comité de Expertos patrocinado por la *American Diabetes Association* (ADA) publicó en la revista *Diabetes Care* una nueva propuesta de clasificación y diagnóstico, basándose en evidencias científicas. Después, en julio 1998 se publicó en la revista *Diabetic Medicine* un informe provisional de la OMS en el cual se apoyan los cambios propuestos por la ADA, y es de esperar que pronto vea la luz su aceptación oficial.

Los cambios más significativos de la clasificación propuesta fueron (cuadro 1-1):

1. Está basada más en criterios etiológicos que no descriptivos.
2. Desaparecen los términos “insulinodependiente y no insulinodependiente”. Se deben utilizar únicamente los términos “tipo 1 y tipo 2”, ya que la mayoría de diabéticos tipo 2 tratados con insulina no son dependientes de ella, aunque la necesiten para obtener un buen control metabólico.
3. Desaparece el concepto de diabetes secundaria a malnutrición.
4. Desaparecen las clases de riesgo estadístico (anormalidad previa y potencial a la tolerancia a la glucosa).

**Cuadro 1–1. Clasificación de la diabetes mellitus.
Propuesta ADA 1997**

<ol style="list-style-type: none"> 1. Diabetes tipo 1 <ul style="list-style-type: none"> Autoinmunitaria Idiopática 2. Diabetes tipo 2 3. Otros tipos específicos de diabetes <ul style="list-style-type: none"> a. Defectos genéticos de la función beta (anteriormente MODY) b. Defectos genéticos en la acción de la insulina c. Enfermedades del páncreas exocrino d. Endocrinopatías e. Inducidas por fármacos f. Infecciones g. Formas infrecuentes de origen inmunitario h. Otros síndromes genéticos 4. Diabetes gestacional
--

5. Se propone un nuevo grupo: “otros tipos específicos de diabetes”, que engloba a las antes denominadas diabetes secundarias y a las debidas a defectos genéticos (consideradas antes tipo 2).

En cuanto a los criterios diagnósticos propuestos (cuadro 1–2), los cambios más significativos son:

1. El punto de corte para la glucemia basal o de ayunas (GA) en plasma venoso se reduce de 140 a 126 mg/dL.
2. La carga oral de glucosa (CTGO) no se considera una prueba rutinaria (es obligatoria en pacientes con GA de > 110 a 125 mg/dL).
3. Se crea una nueva categoría, la de anomalías de glucosa de ayuno o glucosa de ayuno alterada (AGA) definida por cifras de GA de 110 a 125 mg/dL, que entraña mayor riesgo de desarrollar macroangiopatía y diabetes clínica. Para el manejo de los pacientes con AGA se recomiendan medidas dietéti-

Cuadro 1–2. Criterios diagnósticos de la diabetes mellitus

OMS 1980–1985	Propuesta ADA 1997
1. Síntomas clásicos y elevación inequívoca al azar de la glucemia en plasma venoso	1. Síntomas clásicos y glucemia al azar en plasma venoso \geq 200 mg/d
2. Glucemia bucal en plasma venoso \geq 140 mg/dL	2. Glucemia basal en plasma venoso \geq 126 mg/dL
3. Glucemia en plasma venoso \geq 200 mg/dL a las 2 h de sobrecarga oral con 75 g de glucosa	3. Glucemia en plasma venoso \geq 200 mg/dL a las 2 h de sobrecarga oral con 75 g de glucosa

cas, control estricto de los demás factores de riesgo cardiovascular y control anual de la GAB y la HbA_{1c}. Como se puede apreciar, estas consideraciones son las mismas que para la intolerancia a la glucosa (IT), pero es importante tener claro que esta equiparación aparente de la IT y la AGA se refiere sólo a su manejo clínico, pues epidemiológicamente son grupos diferentes. También se puede agregar metformina si hay obesidad o sobrepeso agregados.

La nueva propuesta también modifica los criterios de detección precoz de la DM, recomendando el cribado a toda la población a partir de los 45 años de edad y cada tres años, y con más frecuencia y a cualquier edad a las personas con algún factor de riesgo para la diabetes (IMC > 27, antecedentes de DM en primer grado, etnias de alto riesgo, macrosomías o diabetes gestacional previa, HTA, dislipidemia, diagnóstico previo de AGA o IT).

RAZONES PARA EL CAMBIO EN LOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Los dos criterios diagnósticos actuales (GA \geq 126 mg/dL y después de CTGO a las 2 h \geq 200 mg/dL).

El criterio diagnóstico de DM se basaba en estudios que mostraban un aumento del riesgo de presentar complicaciones crónicas específicas de la enfermedad (retinopatía, nefropatía) a partir de las cifras obtenidas a las 2 h de la CTGO, pero hasta hace poco no se disponía de estudios epidemiológicos que marcaran el punto de corte para la GA.

Actualmente existen evidencias científicas que sitúan este punto para la GA en 126 mg/dL.

En conclusión, los criterios diagnósticos para diabetes mellitus en la actualidad son:

GA < 100 mg/dL = glucosa de ayunas normal.

AGA 101 mg/dL y < 126 mg/dL = AGA = anomalías de glucosa de ayuno.

DM > 126 mg/dL = diagnóstico de diabetes mellitus.

Las categorías correspondientes cuando se utiliza la curva de tolerancia a la glucosa (CTGO) son:

A las 2 h poscarga (2 h PG) < 140 mg/dL = tolerancia normal a la glucosa.

2 h PG entre 140 mg/dL y 199 mg/dL = intolerancia a la glucosa (IGT).

2 h PG > 200 mg/dL = diagnóstico de diabetes mellitus.

En enero del 2010 la ADA, basándose en un comité de expertos, admite como cuarto criterio diagnóstico de diabetes mellitus la HbA_{1c}. De este modo una HbA_{1c} ≥ 6.5% estimada en un laboratorio que utilice el método certificado por el *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) y estandarizado al *Diabetes Control and Complications Trial* (DDCT), y al igual que ocurre con las otras determinaciones, repetida en una segunda ocasión en los días siguientes, es diagnóstica de diabetes. A pesar de que algunas sociedades científicas aún no se han posicionado, la OMS sí reconoce como criterio diagnóstico la HbA_{1c}, aunque considera que no es de primera elección. En México también hay controversia, ya que la determinación de la HbA_{1c} no está estandarizada en cuanto al método de realización en los diferentes laboratorios del sector público ni privado, por lo tanto no hay consenso en cuanto a que la HbA_{1c} deba ser un criterio primario de diagnóstico.

REFERENCIAS

1. **Anderson DKG, Svaardsudd K:** Long-term glyceemic control relates to mortality in type II diabetes. *Diabetes Care* 1995;18:1534–1543.
2. **Atkinson MA, MacLaren NK, Riley WJ et al.:** Are insulin autoantibodies markers for insulin-dependent diabetes mellitus? *Diabetes* 1986;35:894–898.
3. **Baekkeslov S, Neilsen JH, Marnier B et al.:** Autoantibodies in newly diagnosed diabetic children with immunoprecipitate human pancreatic islet cell proteins. *Nature* 1982;298:167–169.
4. **Banerji MA, Chaiken RL, Huey H et al.:** GAD antibody negative NIDDM in adult black subjects with diabetic ketoacidosis and increased frequency of human leukocyte antigen DR3 and DR4. *Diabetes* 1994;43:741–745.
5. **Bogardus C, Lillioja S, Mott DM et al.:** Relationship between degree of obesity and *in vivo* insulin action in man. *Am J Physiol* 1985;248:E286–E291.
6. **Brunzell JD, Robertson RP, Lerner RL et al.:** Relationship between fasting plasma glucose levels and insulin secretion during intravenous glucose tolerance tests. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;42:222.
7. **Butkiewics EK, Leibson C, O'Brien PC et al.:** Insulin therapy for diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 1995;18:1187–1190.
8. **Charles MA, Balkau B, Vauzelle-Kervöeden F et al.:** Revision of diagnostic criteria for diabetes (letter). *Lancet* 1996;348:1657–1658.
9. **Chritie MR, Tun RY, Lo SSS et al.:** Autoantibodies to GAD and tryptic fragments of islet 64K antigen as distinct markers for development of IDDM: studies with identical twins. *Diabetes* 1992;41:782–787.
10. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2011;34 S62–S69. On line: http://care.diabetesjournals.org/cgi/content/extract/34/Supplement_1/S62?etoc. *Diabetes Care* 2010;33(sup1):62–69.
11. **Fajans SS, Cloutier MC, Crowther RL:** *Diabetes* 1978;27:1112.
12. **Fajans SS:** Classification and diagnosis of diabetes. En: Ellenberg and Rikkins (eds). *Diabetes mellitus*. 4th ed. Elsevier Science Publishing, 990:346.

13. **Fajans SS:** Comparison of type I and II diabetes. En: Vranic M (ed). *Advances in experimental medicine and biology*. New York, Plenum, 1985:65.
14. **Fujimoto WY, Leonetti DL, Kinyoun JL et al.:** Prevalence of complications among second-generation Japanese-American men with diabetes, impaired glucose tolerance or normal glucose tolerance. *Diabetes* 1987;36:730–739.
15. **Fuller HJ, Shipley MJ, Ose G et al.:** Coronary-heart disease risk and impaired glucose tolerance and impaired glucose tolerance: the Whitehall Study. *Lancet* 1980;i:1373–1376.
16. **Gómez Pérez FJ, Rull JA:** Diabetes mellitus. Clasificación, diagnóstico, patogenia y tratamiento. En: Uribe M (ed.): *Tratado de medicina interna*. Panamericana, 1988:660–684.
17. **González Villalpando C, Stern M, Haffner S et al.:** The insulin resistance syndrome in Mexico. Prevalence and clinical characteristics. A population based study. *Arch Med Res* 1995;26:S9–S15.
18. **Harris MI:** Impaired glucose tolerance in the US population. *Diabetes Care* 1989;12:464–474.
19. **Herman WH, Fajans SS, Ortiz FJ et al.:** Abnormal insulin secretion, non insulin resistance, is the genetic or primary defect of MODY in the RW pedigree. *Diabetes* 1994;43:40–46.
20. **Jarret RJ, Kahn H:** Hyperglycemia and diabetes mellitus. *Lancet* 1976;ii:1009–1012.
21. **Kissebah AH, Vydellingum N, Murray R et al.:** Relationship of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:254–260.
22. **Klein R, Comor EB, Blount BA et al.:** Visual impairment and retinopathy in people with normal glucose tolerance, impaired glucose tolerance and newly diagnosed NIDDM. *Diabetes Care* 1991;14:914–918.
23. **Kolterman OG, Gray RS, Griffin J et al.:** Receptor and postreceptor defects contribute to the insulin resistance in non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1981;68:957–969.
24. **Kuusito J, Mykken L, Pyörälä K et al.:** NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects. *Diabetes* 1994;43:960–967.
25. **Little RR, England JD, Wiedmeyer HM et al.:** Relationship of glycosylated hemoglobin to oral glucose tolerance: implications for diabetes screening. *Diabetes* 1988;37:60–64.
26. **McCartney P, Keen H, Jarret RJ:** The Bedford Survey: observations on retina and lens of subjects with impaired glucose tolerance and in controls with normal glucose tolerance. *Diabetes Metab* 1983;9:303–305.
27. **Moss SE, Klein R, Klein BEK et al.:** The association of glycemia and cause-specific mortality in a diabetic population. *Arch Int Med* 1984;154:2473–2479.
28. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;28:1039.
29. **Olefsky JM, Kolterman OG, Scarlett JA:** Insulin action and resistance in obesity and non-insulin dependent type II diabetes mellitus. *Am J Physiol* 1982;243:E15–E30.
30. Report of a WHO Study Group. *Diabetes mellitus*. World Health Organization. Geneva, 1985.
31. Report of the Expert Committee on Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183–1197.
32. **Schott M, Shatz D, Atkinson M et al.:** GAD65 autoantibodies increase the predictability but not the sensitivity of islet cell and insulin autoantibodies for developing insulin dependent diabetes mellitus. *J Autoimmunity* 1994;7:873–879.
33. **Umpierrez GE, Casals MMC, Gebhart SSP et al.:** Diabetic ketoacidosis in obese African-Americans. *Diabetes* 1995;44:79–85.
34. **Zimmet PZ:** Kelly West Lecture 1991: challenges in diabetes epidemiology: from west to the rest. *Diabetes Care* 1992;15:232–252.

Epidemiología de la diabetes

Jorge Escobedo de la Peña

INTRODUCCIÓN

En el estudio de una enfermedad la epidemiología puede dar pautas para el establecimiento de su diagnóstico, ocurrencia, factores relacionados con su presentación o factores de riesgo, así como las variables relacionadas con su prevención, tratamiento y pronóstico.

El objetivo de este capítulo es conocer los aportes de la epidemiología para el estudio de la diabetes mellitus tipo 2, en relación a los parámetros señalados de diagnóstico, ocurrencia y prevención.

DEFINICIÓN Y OBJETIVOS

En la actualidad, el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 se establece básicamente bajo criterios epidemiológicos. La Organización Mundial de la Salud y la Asociación Americana de Diabetes (ADA por sus siglas en inglés) han llegado al acuerdo de diagnosticar diabetes en función de los valores de glucosa en sangre en ayuno o posterior a una carga de glucosa, administrada por vía oral. Se ha establecido como punto de corte una concentración sérica de glucosa en ayuno mayor o igual a 7 mmol/L^{-1} (126 mg/dL^{-1}) o mayor o igual a 11.1 mmol/L^{-1} (200 mg/dL^{-1}), dos horas después de una carga de glucosa.^{1,2}

Se considera a la diabetes como un conjunto de enfermedades metabólicas que se manifiestan por hiperglucemia, secundaria a resistencia a la insulina, falla en

la producción de insulina o ambas. La diabetes es entonces un continuo entre la tolerancia normal a la glucosa y la presencia manifiesta de hiperglucemia en ayuno. Por ello, se han establecido los diagnósticos de alteración de la glucosa en ayuno y de intolerancia a la glucosa. El primero se refiere a una concentración de glucosa en ayuno menor de 7 mmol/L^{-1} (126 mg/dL^{-1}), pero mayor de 6.1 mmol/L^{-1} (110 mg/dL^{-1}). Recientemente se ha propuesto disminuir el punto de corte para alteración de la glucosa en ayuno a 5.6 mmol/L^{-1} (100 mg/dL^{-1}).³ La intolerancia a la glucosa se refiere a una concentración de glucosa dos horas después de una carga de 75 gramos de glucosa administrada por vía oral, mayor o igual a 7.8 mmol/L^{-1} (140 mg/dL^{-1}) pero menor de 11.1 mmol/L^{-1} (200 mg/dL^{-1}). Ambos estadios se consideran en la actualidad como prediabetes:

- a. Lo cual solamente traduce la dificultad que entraña en hacer dicotómica (enfermo vs. no enfermo) una variable que tiene una distribución continua, como es la glucosa sérica. Más aún cuando esta variable tiene una distribución bimodal, como se ha observado en diferentes poblaciones.
- b. Recientemente se ha propuesto el uso de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) para el diagnóstico de diabetes, con un punto de corte $\geq 6.5\%$
- c. Este parámetro comparte las limitaciones de la selección de glucosa como prueba diagnóstica.
- d. Dista aún de ser una prueba diagnóstica establecida en diversas poblaciones.

Ocurrencia de la diabetes mellitus: incidencia, prevalencia

La ocurrencia de la diabetes mellitus se puede medir de dos formas fundamentales: la incidencia y la prevalencia. La incidencia se refiere a la transición del estado de no enfermedad al estado de enfermedad (se evita el uso de población sana, ya que puede padecer otra enfermedad, no necesariamente relacionada con la diabetes). Se mide a través de la tasa de incidencia que se expresa en función al recíproco del tiempo (habitualmente año^{-1}) y que representa la velocidad de transición. También se puede medir la incidencia como el riesgo o incidencia acumulada, que es una proporción que oscila de cero a uno. Mide la probabilidad de que una persona enferme de diabetes en un tiempo determinado, por lo que siempre es necesario explicitar el tiempo (p. ej., incidencia a cinco años).

La tasa de incidencia varía en poblaciones y se relaciona a la exposición a factores de riesgo. En los indios pima (donde la frecuencia es muy alta)⁴ se ha notificado una incidencia de 63 por 1 000 años persona^{-1} , que contrasta con la de los mexicanoamericanos en San Antonio, Texas, en EUA (27 por 1 000 años persona^{-1}) o la de los mexicanos en la ciudad de México (13 por 1 000 años persona^{-1}).⁵

La realidad es que la ocurrencia de diabetes a nivel mundial se ha incrementado, y de 150 millones de diabéticos en el año 2000 se estimaron 366 millones de individuos con diabetes en 2011 y para el año 2030 de 552 millones.⁶ Este incremento sin embargo, será diferencial en los países desarrollados (42%) en comparación con aquellos en vía de desarrollo (170%). En México se espera un incremento todavía mayor (208%).⁷

Uno de los principales problemas es que el incremento será significativo en todos los grupos de edad, pero considerablemente mayor en la etapa productiva, de forma tal que en el grupo de 20 a 44 años de edad se espera un incremento de 91%, de 215% en aquellos entre 45 y 64 años de edad, y de 234% en los mayores de esa edad.

En EUA se ha estimado que el riesgo de por vida de desarrollar diabetes es de 32.8% en hombres y de 38.5% en mujeres, este riesgo (o incidencia acumulada) es mayor en la población de ascendencia hispana, 45.4% en hombres y 52.5% en mujeres. Este riesgo se incrementa ante la presencia de prediabetes, de forma tal que la incidencia acumulada a un año de diabetes varía entre 1.8 y 16.8% a nivel mundial en sujetos con intolerancia a la glucosa (de 4.4 a 6.4% si sólo se tiene intolerancia a la glucosa pero no alteración de la glucosa en ayuno). El riesgo oscila entre 1.6 y 34% ante la presencia de alteración de la glucosa en ayuno (6.1 a 9.2% si ésta no se acompaña de intolerancia a la glucosa). El riesgo varía entre 10 y 15% si coinciden la alteración de la glucosa en ayuno con la intolerancia a la glucosa.

La otra medición de la ocurrencia de la enfermedad es la prevalencia. La prevalencia es una proporción que oscila también entre cero y uno, y se refiere a la probabilidad de estar enfermo en un momento dado. La prevalencia se ve influenciada por la incidencia, la velocidad de enfermarse, y por la duración de la enfermedad, es decir la curación o la letalidad. En enfermedades como la diabetes mellitus, que no tiene curación, la mayor sobrevivencia de las personas con la enfermedad hace que se incremente la poza de sujetos enfermos y por ende la probabilidad de estar enfermo en un momento dado. La prevalencia de diabetes a nivel mundial oscila entre 3 y 4%, mayor en los países desarrollados. La más alta prevalencia observada es en los indios pima de EUA, donde en población adulta es de 50%, es decir, la mitad de estos adultos tiene diabetes. Es interesante señalar que en los indios pima que habitan en México la diabetes es prácticamente inexistente, lo que pondera la participación de factores ambientales y de estilos de vida en la ocurrencia de esta enfermedad, sobre una base genética común.⁸

Si bien la prevalencia es mayor en los países desarrollados, el número de diabéticos es mayor en los países en vías de desarrollo, dada su mayor cantidad de habitantes. Para el año 2000 el número de diabéticos era similar en los países desarrollados y en desarrollo, pero para el año 2025 el número será cinco veces mayor en los países en vías de desarrollo. Este crecimiento será desafortunadamente

a costa de un incremento de pacientes con diabetes mellitus en edades productivas, es decir en el grupo de 45 a 64 años de edad, y se estiman cerca de 120 millones de sujetos con diabetes para el año 2025.⁷ Se calcula que entre 2010 y 2030 el número total de personas con diabetes crecerá 47% en el sur y sureste de Asia y 72% en India, para un total entre estas regiones de 214 millones de individuos con diabetes. En el Asia occidental y África el crecimiento será de entre 94 y 98%, para un total combinado de 76 millones. En Europa el crecimiento será de 20%, con una contribución de 66.5 millones de sujetos con diabetes. En América del Norte el incremento será de 42% y en América del Sur y Centroamérica de 65%, para un total en el continente de 89 millones de enfermos.

México ocupaba en 1995 el 9º lugar entre los países con el mayor número de pacientes con diabetes (3.8 millones); se estima que para el año 2010 ocupará el décimo lugar con 6.8 millones de enfermos, y que para el año 2030 ocupará un nada honroso séptimo lugar, con 11.9 millones de individuos con diabetes.^{6,7}

La prevalencia de diabetes es diferencial por raza o grupo étnico, lo cual resalta el carácter genético y hereditario de la enfermedad. Mientras en los blancos no hispanos de EUA la prevalencia de diabetes es de 8.4%, en los negros es de 13.7% y en los mexicanoamericanos es de 10.9%. En promedio los hispanos o latinoamericanos en esa nación son dos veces más propensos a padecer diabetes que la población blanca no hispana. Los indios americanos y de Alaska tienen un riesgo 2.8 veces mayor de padecer diabetes y la frecuencia de la enfermedad se ha incrementado en las poblaciones nativas de América y de las islas del Pacífico, en la medida en que sus hábitos dietéticos y de estilo de vida se han modificado. Se ha acuñado el término de occidentalización o “cocacolonización” para expresar estos cambios en poblaciones nativas que han cambiado su forma de comer y vivir tradicionales a un estilo más occidental.⁹

De hecho, el mayor incremento en la prevalencia de la diabetes se ha observado en Oceanía, donde en los últimos 30 años se ha duplicado en mujeres y ha aumentado en más de 60% en hombres. En América Latina la prevalencia ha crecido en este mismo periodo entre 20 y 40% en hombres y de 30 a 60% en mujeres.

Un estudio reciente en América Latina comparó la prevalencia de diferentes factores de riesgo cardiovascular en siete ciudades latinoamericanas: Barquisimeto, Bogotá, Buenos Aires, Lima, México, Quito y Santiago. La prevalencia de diabetes ajustada por edad para el grupo de 25 a 64 años de edad osciló de 4.5% en Lima y 5.8% en Buenos Aires, a 6.2% en Quito, 6.4% en Barquisimeto y 7.1% en Santiago, hasta 8.5% en Bogotá y 9.5% en México. Salvo en Buenos Aires, la prevalencia fue consistentemente más alta en mujeres, con un claro efecto de edad. En la ciudad de México se observó que además de la edad, la presencia de obesidad abdominal, hipertensión, hipertrigliceridemia y de bajos niveles de colesterol de alta densidad (HDL), se asociaron con una mayor ocurrencia de diabetes.

En México la primera encuesta nacional sobre diabetes (ENEC–1993) notificó una prevalencia de diabetes de 7.2%.¹⁰ En el año 2000 se realizó la Encuesta Nacional de Salud (ENSA 2000),¹¹ que informó una prevalencia de 7.5%, un poco mayor en mujeres (7.8%) que en hombres (7.2%). En 2006 (ENSA 2006) se realizó una nueva encuesta nacional que señaló una prevalencia de 14.42%, mayor en hombres (15.82%) que en mujeres (13.20%). En 2012 se realizó una nueva encuesta nacional, cuyos resultados aún no han sido publicados. No obstante, se observó que la proporción de sujetos con diagnóstico previo de diabetes fue de 9.2%, mayor que la observada en 2000 (5.8%) y que la identificada en 2012 (7.0%).

En el Instituto Mexicano del Seguro Social, la mayor institución de seguridad social en México y que protege a cerca de la mitad de la población en el país, se realizó en 2006 una encuesta nacional sobre factores de riesgo cardiovascular. Se estimó una prevalencia de diabetes de 12.66% en hombres (IC 95% 12.0 a 13.3%) y de 12.94% en mujeres (IC 95% 12.3 a 13.6%).

La prevalencia de diabetes mellitus en México está claramente influenciada por la edad, de forma tal que de una prevalencia de 1.63% en mujeres y 1.59% en hombres de 20 a 29 años de edad se incrementa a 11.3 y 11.9%, respectivamente; en el grupo de 40 a 49 años de edad sube a 24.3 y 22.3%, respectivamente; en el grupo de 50 a 59, y alcanza su máximo en el grupo de 70 a 79 años de edad (33.4 y 32.0%), para declinar un poco en los de 80 años y más de edad, donde la prevalencia es de 29.0% en mujeres y 28.1% en hombres, lo que seguramente refleja un efecto de cohorte y de supervivencia en la ocurrencia de este padecimiento, superpuestos al ya señalado efecto de edad.

FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE DIABETES

Los principales factores de riesgo para la diabetes son la edad (a mayor edad se incrementa el riesgo), el sobrepeso o la obesidad, los antecedentes familiares de primer grado, el sedentarismo, el pertenecer a un grupo étnico de alto riesgo y el haberse identificado prediabetes con anterioridad.

Otros factores de riesgo son la diabetes gestacional o haber dado a luz un bebé mayor de 4 kg, la hipertensión arterial, la hipertrigliceridemia (> 2.82 mmol/L o 250 mg/dL) o tener niveles séricos bajos de colesterol de alta densidad (HDL ≤ 0.9 mmol/L o 35 mg/dL). El síndrome de ovarios poliquísticos y la historia de enfermedad vascular también han sido considerados factores de riesgo para la diabetes.

Sin duda alguna los estilos de vida son el principal factor de riesgo para el desa-

rollo de diabetes, y se ha estimado que 90% de los casos pueden atribuírsele a dicha causa.¹²

Recientemente se ha introducido el concepto de síndrome metabólico para expresar un conjunto de estados nosológicos que comparten una base fisiopatológica común de resistencia a la insulina, pero con diferente expresión fenotípica. En pacientes con síndrome metabólico el riesgo de desarrollar diabetes es en promedio tres veces mayor.¹³

El peso al nacer también se ha asociado con la diabetes, de forma tal que individuos con bajo peso al nacer tienen un mayor riesgo de desarrollar diabetes,¹⁴ y la obesidad en la edad adulta incrementa el riesgo de presentar síndrome metabólico.¹⁵ En población mexicana la hipertensión arterial y la obesidad central incrementan de forma sinérgica el riesgo de presentar diabetes.¹⁶

La ocurrencia de diabetes se ha incrementado en poblaciones nativas o aborígenes, lo que, como se señaló líneas arriba, puede ser secundario a la occidentalización en los estilos de vida. También es probable que exista una mayor predisposición en estos grupos poblacionales. Lo cierto es que en la población indígena mexicana la diabetes se ha incrementado, y tanto la hipertensión arterial como la obesidad y los antecedentes familiares de diabetes son factores de riesgo importantes.^{17,18} En este siglo la prevalencia de diabetes en población zapoteca y mixe en el estado de Oaxaca se estimó en 8.19%, mayor en mujeres zapotecas (13.3%) y mixes (7.1%) y menor en hombres zapotecas (6.2%) y mixes (5.7%).

COMPLICACIONES DE LA DIABETES MELLITUS

Sin duda alguna la importancia de la diabetes mellitus radica en la presencia de complicaciones. Manifestaciones de la historia natural de la enfermedad, las complicaciones de la diabetes son las que conducen a la discapacidad y a la muerte.

Estudios recientes han mostrado que el manejo estrecho de la diabetes disminuye o evita la presencia de complicaciones, mejorando la calidad de vida del paciente e incrementando su sobrevivencia.¹⁹ No obstante, el manejo estrecho de la glucosa en la diabetes tipo 2 no parece disminuir la mortalidad y sí incrementa el riesgo de hipoglucemia.

Los diabéticos tienen una mortalidad por enfermedad cardiovascular dos a cuatro veces mayor. La cardiopatía isquémica se presenta entre 7.5 y 20% de las personas con diabetes mayores de 45 años de edad. De 50 a 75% de las muertes en los diabéticos son por cardiopatía isquémica. En México 7% de los pacientes con diabetes pueden tener isquemia miocárdica silente, la cual se incrementa con la edad y con el tiempo de duración de la diabetes.^{20,21}

Dos terceras partes de los diabéticos padecen hipertensión y el riesgo de enfermedad vascular cerebral es dos a cuatro veces mayor. 15% de los diabéticos tipo 2 fallecen por un evento cerebrovascular.

Entre 60 y 70% de los diabéticos tienen formas leves o graves de daño neurológico, el cual a menudo incluye alteraciones en la sensibilidad o dolor en manos y pies, disminución del tránsito intestinal, síndrome del túnel del carpo u otros trastornos nerviosos. Las formas graves de neuropatía son una causa contribuyente mayor de amputación de miembros inferiores. La neuropatía autonómica puede ocasionar disfunción vesical e intestinal, impotencia, y puede afectar al corazón.

Más de la mitad de las amputaciones de miembros inferiores ocurren en personas con diabetes. Los diabéticos tienen cuatro a ocho veces mayor riesgo de presentar enfermedad vascular periférica. La prevalencia de esta afección se incrementa con el tiempo de duración de la diabetes.²²

La diabetes es la principal causa de insuficiencia renal crónica avanzada y contribuye con cerca de 40% de los casos nuevos. Es la principal causa de ceguera en adultos de 20 a 74 años de edad. Después de 15 años con diabetes 2% de los enfermos quedan ciegos, mientras que 10% desarrollan problemas visuales graves, secundarios a retinopatía, glaucoma y catarata.

La tasa de malformaciones congénitas mayores en hijos de madres diabéticas es de 0 a 5% en aquellas mujeres con control prenatal, en comparación con 10% en aquellas sin control prenatal. La enfermedad periodontal es más frecuente y grave en los diabéticos.

La diabetes puede ocasionar eventos potencialmente fatales, como cetoacidosis diabética y coma hiperosmolar no cetósico. Los diabéticos son más susceptibles a otras enfermedades, por ejemplo, tienen mayor riesgo de fallecer por neumonía o influenza. La tuberculosis pulmonar y de otros sitios, las infecciones micóticas de piel y mucosas, la infección bacteriana de vías urinarias y las infecciones de tejidos blandos por anaerobios son problemas graves de salud en los diabéticos.

MORBILIDAD Y MORTALIDAD

Otra forma de evaluar la ocurrencia de la diabetes es a través de la morbilidad, la cual es una mezcla de la incidencia (casos nuevos) y de la prevalencia (casos existentes). El IMSS, que protege a la mitad de la población mexicana, incrementó en los últimos 20 años el número de consultas que se otorgan por diabetes en medicina familiar (primer nivel de atención), en más de 800%. En 1984 se otorgaron 897 440 consultas por diabetes, mientras que en 2010 esta cifra fue de

10 771 876. Los egresos hospitalarios por diabetes también se incrementaron, de 19 768 en 1980 a 68 221 en 2010, un incremento de 345%.

La mortalidad es dos veces mayor en las personas adultas con diabetes, por lo que refleja de manera indirecta tanto la incidencia como la letalidad de la enfermedad.

El riesgo de morir se incrementa dos veces en los pacientes diabéticos que tienen una enfermedad vascular. Se incrementa de dos a cuatro veces en aquellos con nefropatía, sobre todo cuando ya hay elevación de creatinina en sangre. En aquellos con neuropatía el riesgo es 31% mayor, pero si ya ameritó amputación el riesgo es dos veces mayor.

Los pacientes con retinopatía diabética también tienen un mayor riesgo de morir, que va de 37% de exceso de riesgo en aquellos con retinopatía no proliferativa moderada, hasta dos veces mayor riesgo en aquellos con retinopatía proliferativa moderada o alta. La disminución en la agudeza visual también incrementa el riesgo de morir en el diabético.²³

La mortalidad por diabetes en México ha mostrado un comportamiento ascendente en las últimas décadas, lo que traduce el incremento en la ocurrencia de la enfermedad.

Una medida que conjunta la carga dada por la morbilidad y la mortalidad son los años de vida perdidos ajustados por discapacidad (AVISA o DALY's, por sus siglas en inglés). A nivel mundial la diabetes pasó del 21º lugar en 1990 en cuanto a número de AVISA (o DALY's) perdidos, al 14º en 2010, con un incremento de 69% en el número total. Sin embargo, en América Latina la diabetes ocupa el tercer lugar en cuanto a número de AVISA perdidos, y en México, en población amparada por el IMSS, ocupó en 2005 el primer lugar.

PREVENCIÓN DE DIABETES MELLITUS

Estudios recientes han mostrado que la diabetes mellitus puede prevenirse en sujetos con alto riesgo de desarrollarla, al cambiar sus estilos de vida, básicamente la dieta y la actividad física y disminuyendo la obesidad.²⁴ El uso de hipoglucemiantes orales, así como otros medicamentos como estrógenos, hipolipemiantes, antihipertensivos o para el manejo de la obesidad, han mostrado un efecto benéfico para prevenir la diabetes, aunque este efecto no es tan efectivo como el alcanzado con los cambios en los estilos de vida. Diversos estudios están conduciéndose en la actualidad con la intención de prevenir la diabetes.²⁵ El ejemplo más claro de prevención de diabetes ha sido el Programa de Prevención de Diabetes (DPP) en EUA, el cual mostró que la incidencia de diabetes durante el proyecto fue de 4.8 casos por 100 años persona (IC 95% 4.1 a 5.7) en el grupo de interven-

ción con cambios en los estilos de vida; de 7.8 (IC 95% 6.8 a 8.8) en el grupo de intervención con metformina, y de 11.0 en el grupo placebo de control (IC 95% 9.8 a 12.3). Diez años después de concluido el estudio, el seguimiento de los pacientes ha mostrado una reducción en el riesgo de desarrollar diabetes de 34% en el grupo de intervención con cambios en los estilos de vida, y de 18% en el grupo de intervención con metformina.²⁶

CONCLUSIONES

La ocurrencia de diabetes mellitus va en ascenso a nivel mundial y en México en forma particular. Si bien México es un país con una incidencia intermedia, la prevalencia de la enfermedad va en aumento y, por el número de pacientes con diabetes, se encuentra ya entre los países con la mayor cantidad de ellos. La importancia de la diabetes radica en la presencia de complicaciones, ya que son estas las que conducen a la discapacidad y a la muerte. La mortalidad por diabetes mellitus en México va en aumento, lo cual es un reflejo indirecto del aumento en la ocurrencia de la enfermedad. Traduce también la letalidad de este padecimiento, sobre todo ante el mal control metabólico y la presencia de complicaciones. La diabetes parece ser una enfermedad prevenible, sobre todo con cambios en los estilos de vida que conduzcan a una dieta saludable, actividad física y evitar el sobrepeso y la obesidad. Diversos estudios han mostrado la utilidad del manejo farmacológico para prevenir la diabetes, aunque su efectividad es menor que con los cambios en los estilos de vida.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications*. Part I Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva. World Health Organization, 1999.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2013;36(Suppl 1):S67–S74.
3. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160–3167.
4. **Escobedo de la Peña J**: Panorama epidemiológico: nacional e internacional. En: González Bárcena D. *Prediabetes y sociedad*. México, Alfil, 2011:1–14.
5. **Escobedo J, Velasco X, Pellegrini F, Copetti M**: Bimodal blood glucose distribution in a Mexican Indian population. Should diagnostic cutoff values be revised in specific populations? *Diab Res Clin Metab* 2013;2(19):1–5.
6. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A₁C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327–1334.
7. **Inzucchi SE**: Diagnosis of diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:542–550.

8. **Williams DE, Knowler WC, Smith CJ, Hanson RL, Rouman J *et al.***: The effect of Indian or Anglo dietary preference on the incidence of diabetes in Pima Indians. *Diabetes Care* 2001;24:811–816.
9. **Burke JP, Williams K, Haffner SM, González Villalpando C, Stern MP**: Elevated incidence of type 2 diabetes in San Antonio, Texas, compared with that of Mexico City, Mexico. *Diabetes Care* 2001;24:1573–1578.
10. **Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J**: IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diab Res Clin Pract* 2011;94:311–321.
11. **King H, Aubert RE, Herman WH**: Global burden of diabetes, 1995–2025. *Diabetes Care* 1998;21:1414–1431.
12. **Narayan KMV, Boyle JP, Thompson TJ, Sorensen SW, Williamson DF**: Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States. *JAMA* 2003;290:1884–1890.
13. **Gerstein HC, Santaguida P, Raina P, Morrison KM, Balion C, Hunt D, Yazdi H, Booker L**: Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of disglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. *Diab Res Clin Pract* 2007;78:305–312.
14. **Ravussin E, Valencia ME, Esparza J, Bennett PH, Schulz LO**: Effects of a traditional lifestyle on obesity in Pima Indians. *Diabetes Care* 1994;17:1067–1074.
15. **Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ**: The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus—present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:228–236.
16. **Cowie CC, Rust KF, Byrd Holt DD, Gregg EW, Ford ES *et al.***: Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1c criteria in the US population in 1988–2006. *Diabetes Care* 2010;33:562–568.
17. **Bloomgarden Z**: Type 2 diabetes: its prevalence, causes and treatment. *Diabetes Care* 1998;21:860–865.
18. **Tobias M**: Global control of diabetes: information for action. *Lancet* 2011;378:3–4.
19. **Schargrodsky H, Hernández Hernández R, Champagne BM, Silva H, Vinuesa R *et al.***, for the CARMELA Study Investigators. CARMELA: Assessment of cardiovascular risk in seven Latin American cities. *Am J Med* 2008;121:58–65.
20. **Escobedo J, Buitrón LV, Velasco MF, Ramírez JC, Hernández R *et al.***, on behalf of the CARMELA Study Investigators: High prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in urban Latin America: the CARMELA Study. *Diabet Med* 2009;26:864–871.
21. **Escobedo de la Peña J, Buitrón Granados LV, Ramírez Martínez J, Chavira Mejía R, Schargrodsky H *et al.***: Diabetes in Mexico. CARMELA Study. *Cir Ciruj* 2011;79:394–401.
22. Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología: *Encuesta nacional de enfermedades crónicas*. México, 1994.
23. **Olaiz G, Rojas R, Barquera S, Shamah T, Aguilar C *et al.***: *Encuesta Nacional de Salud 2000*. Tomo 2. *La salud de los adultos*. Cuernavaca, Morelos, México. Instituto Nacional de Salud Pública, 2003.
24. **Villalpando S, de la Cruz V, Rojas R, Shamah Levy T, Ávila MA *et al.***: Prevalence and distribution of type 2 diabetes mellitus in Mexican adult population. A probabilistic survey. *Salud Pública Mex* 2010;52(Suppl 1):S19–S26.
25. **Gutiérrez JP, Rivera Dommarco J, Shamah Levy T, Villalpando Hernández S, Franco A *et al.***: *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales*. Cuernavaca, México, Instituto Nacional de Salud Pública (MX), 2012.
26. **Acosta Cázares B, Escobedo de la Peña J**: High burden of cardiovascular disease risk factors in Mexico: an epidemic of ischemic heart disease that may be on its way? *Am Heart J* 2010;160:230–236.

27. **Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, Willett WC:** Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001;345:790–797.
28. **Ford ES:** Risk for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care* 2005;28:1769–1778.
29. **McCance DR, Pettitt DJ, Hanson RL, Jacobson LTH, Knowler WC, Bennett PH:** Birth weight and non-insulin dependent diabetes: thrifty genotype, thrifty phenotype, or surviving small baby genotype? *BMJ* 1994;308:942–945.
30. **Yarbrough DE, Barrett Connor E, Kritz-Silverstein D, Wingard DL:** Birth weight, adult weight, and girth as predictors of the metabolic syndrome in postmenopausal women: the Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 1998;21:1652–1658.
31. **Escobedo de la Peña J, Islas S, Lifshitz Guinzberg A, Méndez JD, Revilla C et al.:** Higher prevalence of diabetes in hypertensive subjects with upper body fat distribution. *Rev Invest Clin* 1998;50:5–12.
32. **Yu CHY, Zinman B:** Type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in aboriginal populations: a global perspective. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;78:159–170.
33. **Neel JV:** Diabetes mellitus: a “thrifty” genotype rendered detrimental by “progress”? *Am J Hum Genet* 1962;14:353–362.
34. **Castro Sánchez H, Escobedo de la Peña J:** La prevalencia de la diabetes mellitus no dependiente de insulina y factores de riesgo asociados en población mazateca del estado de Oaxaca, México. *Gac Med Mex* 1997;133:527–534.
35. **Escobedo de la Peña J, Chavira Mejía I, Silva Batalla A, Velasco Romero X, Martínez Bazán L et al.:** Prevalence of type 2 diabetes mellitus in Zapotec and Mixe Mexican Indians. *Diab Res Clin Pract* 2000;50:S126.
36. **Escobedo J, Chavira I, Martínez L, Velasco X, Escandón C, Cabral J:** Diabetes and other glucose metabolism abnormalities in Mexican Zapotec and Mixe Indians. *Diabet Med* 2010;27:412–416.
37. **UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.** Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837–853.
38. **Holman RR, Paul SK, Bethel A, Matthews DR, Neil HA:** 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577–1589.
39. **Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal T, Hemmingsen T, Wetterslev J:** Intensive glycemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *BMJ* 2012;344:e1771.
40. **Chombo NC, Vargas J, Barraza R, Buitrón LV, Escobedo J, Lepe L:** Prevalence of silent myocardial ischemia and its association with metabolic control in Mexican subjects with type 2 diabetes. *Prevention Control* 2005;1:133.
41. **Escobedo J, Buitrón LV, Vargas G, Herrera R, Chombo NC, Lepe L:** Diabetes duration is the major clinical predictor of silent myocardial ischemia in type 2 diabetics in Mexico. *Diabetes* 2005;54:A539.
42. **Buitrón Granados LV, Martínez López C, Escobedo de la Peña J:** Prevalence of peripheral arterial disease and related risk factors in an urban Mexican population. *Angiology* 2004;55:43–51.
43. **Cusick M, Meleth AD, Agrón E, Fisher MR, Reed GF, Knatterud GL, Barton FB, Davis MD, Ferris FL, Chew EY,** The ETDRS research group. Associations of mortality and diabetes complications in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:6176–6250.

44. **Murray CJL, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD *et al.***: Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2197–2223.
45. **Rodríguez Abrego G, Escobedo de la Peña J, Zurita B, Ramírez TJ**: Muerte prematura y discapacidad en los derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social. *Salud Pùb Mex* 2007;49:132–143.
46. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *New Engl J Med* 2002; 346:393–403.
47. **Padwal R, Majumdar SR, Johnson JA, Varney J, McAlister FA**: A systematic review of drug therapy to delay or prevent type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:736–744.
48. Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2009.

Epidemiología molecular en la diabetes mellitus

*Silvia Esperanza Flores Martínez, Alejandra G. García Zapién,
María Cristina Morán Moguel, Anna Gabriela Castro Martínez,
Andrés López Quintero, José Sánchez Corona*

INTRODUCCIÓN

La diversidad o variabilidad genética se debe a cambios en la secuencia de bases nitrogenadas en el DNA (ácido desoxirribonucleico), y es lo que determina las diferencias fenotípicas entre individuos. Aunque algunos cambios en la secuencia del DNA, o particularmente dentro de la secuencia de un gen, conocidos como “mutaciones” o alelos raros, son directamente responsables o causantes de enfermedades genéticas, existen otras variaciones en la secuencia del DNA que pueden o no tener efecto fenotípico fisiológico, y son los que se conocen como “polimorfismos” (en su significado literal, muchas formas) o también llamados marcadores genéticos.

El polimorfismo se puede presentar tanto en regiones de DNA que codifican para proteínas (regiones codificadoras o regiones génicas) como en regiones no codificadoras, así como en regiones intergénicas del genoma. Los polimorfismos pueden consistir en la variación de una sola base nitrogenada en el DNA o, menos frecuentemente, de decenas, cientos o miles de pares de bases. Cada genoma contiene alrededor de cuatro millones de variantes en la secuencia del DNA (DSV, del inglés *DNA sequence variants*). La gran mayoría de las DSV son polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, del inglés *single nucleotide polymorphism*); se ha estimado que el genoma contiene aproximadamente 3.5 millones de SNP, pero las variaciones estructurales (SV, del inglés *structural variations*) afectan a un mayor número de nucleótidos en el genoma, simplemente por su tamaño, ya que las SV incluyen deleciones, inserciones, duplicaciones y reordenamientos de

grandes segmentos de DNA. Las SV pueden ser ganancias en el número de copias (inserciones o duplicaciones) o pérdidas (deleciones o genotipos nulos) y de manera global se les conoce como variaciones en el número de copias (CNV, del inglés *copy number variation*).

Aun cuando el polimorfismo se localice en una secuencia codificadora, el cambio puede no tener consecuencias funcionales en el producto proteico, ya sea porque el cambio no altera la secuencia primaria de aminoácidos de la proteína o porque la variación ocurre en una región de la proteína que no es esencial para su función. Sin embargo, en el sentido estricto un polimorfismo es una mutación, ya que implica un cambio en la secuencia de bases nitrogenadas en el DNA y también se hereda de una generación a otra. Así entonces, los polimorfismos pueden alcanzar una trascendencia distinta desde el punto de vista funcional, dependiendo de si afectan a regiones críticas del genoma, así como del modo como afecten al mensaje genético de dichas regiones o si se localizan muy cerca de mutaciones involucradas en procesos patogénicos, lo que los hace útiles como marcadores genéticos.

La variación de la secuencia de bases nitrogenadas en el DNA se produce cada 100 a 300 pb, para cualquier fragmento de DNA escogido al azar en el genoma. Por lo tanto, es de esperarse que las secuencias de genes (regiones codificadoras) presenten variaciones en cada una de las poblaciones humanas. Los polimorfismos se presentan con frecuencias mayores a 1% en una población dada y los alelos raros con frecuencias menores a 1%. En cuanto a la parte codificadora del genoma humano, se cree que alrededor de tres cuartas partes es monomorfa, es decir, genes únicos compartidos sin variación entre los individuos. Estos genes constituyen la parte del genoma común o “de referencia”, que define la especie y determina sus características. La cuarta parte restante es polimorfa.

La enfermedad genética es la más obvia y a menudo la más extrema manifestación de la variabilidad genética entre individuos, sin embargo los polimorfismos son los responsables de la variabilidad fenotípica tanto en la anatomía, la fisiología, la respuesta terapéutica o reacciones adversas a medicamentos, la susceptibilidad a infección, la predisposición a enfermedades y también de la variabilidad en la personalidad, la capacidad atlética y el talento artístico.

Así entonces, la variabilidad genética es de particular importancia en la práctica médica por su aplicación en el estudio de marcadores genéticos (polimorfismos) de susceptibilidad en genes candidatos. Estos marcadores de susceptibilidad definen el alto o bajo riesgo de los individuos para desarrollar patologías multifactoriales como la diabetes mellitus.

A diferencia de las enfermedades monogénicas, las manifestaciones clínicas en las enfermedades multifactoriales son un reflejo del efecto combinado o de la interacción acumulada de factores genéticos (cambios en la secuencia, a veces simultáneas en un número impreciso de genes) y de factores ambientales o exóge-

nos (nutricionales, agentes tóxicos, estrés, etc.). Así, una estrategia para definir los determinantes genéticos en la expresión del fenotipo diabético es el estudio de genes candidatos (genes que codifican para proteínas que juegan un papel conocido en la fisiopatología de la enfermedad). Este enfoque se trata de estudios de casos y controles (también conocidos como estudios de asociación), en los que se busca una posible asociación entre las variaciones de la secuencia de genes seleccionados *a priori* y el desarrollo de la enfermedad, es decir, se analiza el aporte genético para desarrollar la patología y se espera que una variación de la secuencia (polimorfismo) en un gen candidato se presente con mayor frecuencia en un grupo de individuos afectados con diabetes, comparado con un grupo de individuos no diabéticos.

En la actualidad los estudios de asociación con rastreos genómicos (GWAS, del inglés *genome-wide association scans*) permiten investigar numerosas regiones del genoma humano para identificar variantes genéticas asociadas con enfermedades complejas comunes, o también para reconocer rasgos cuantitativos heredables que se constituyen como factores de riesgo para el desarrollo de patologías, incluidas la DM2.

Sin embargo, los mecanismos que regulan la expresión de un fenotipo no sólo se deben a la presencia de variaciones en la secuencia del DNA, sino también a los efectos de diversos componentes genómicos que participan en la regulación de la expresión génica, tales como modificaciones de las histonas, microRNA, RNA no codificantes, epigenética, variantes de empalme y modificaciones posttraduccionales de las proteínas codificadas, en conjunción con los factores ambientales.

INFLUENCIA DE LOS FACTORES GENÉTICOS EN EL DESARROLLO DE LA DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es un síndrome clínico heterogéneo caracterizado por hiperglucemia crónica con alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas, como resultado de defectos de la secreción de insulina, acción de insulina o ambos.

La DM2 es un trastorno de etiología multifactorial en el cual se sugiere, entre otros factores, una predisposición genética en el desarrollo de esta patología. La evidencia que indica que los factores genéticos tienen una carga importante en el desarrollo de la DM2 es porque diversos estudios han descrito una mayor prevalencia de la enfermedad en ciertos grupos étnicos, y también porque se ha observado agregación familiar, es decir, la prevalencia de la DM es más alta entre familiares de pacientes con diabetes (10 a 30%), en comparación con hasta 6%

en los familiares de individuos no diabéticos, además de que el grado de concordanza para esta alteración en gemelos monocigotos es de hasta 96%, mientras que para gemelos dicigotos es de 37%.

La existencia de un síndrome como la DM2 requiere la presencia simultánea de una serie de desórdenes, más que la probabilidad de que ocurran de manera independiente. Por tal razón esta patología se considera un síndrome complejo, resultado de fallas acumulativas de diferentes productos génicos involucrados en las etapas claves de la homeostasis de la glucosa, de forma tal que la susceptibilidad genética a desarrollar esta patología podría ser preferencialmente conferida por una desfavorable combinación de cambios en la secuencia (polimorfismos) presentes en varios genes, donde cada uno de los productos proteicos de estos genes controla una parte del proceso patogénico. Este grupo de genes se conocen como “diabetogenes”, siendo la principal aplicación de este concepto el hecho que de una posible combinación de varios diabetogenes pudieran prevalecer en diferentes subgrupos de pacientes, o aun en familias, lo cual permite la identificación del defecto primario en este tipo de alteraciones.

Se han descrito diferentes polimorfismos en los genes involucrados en la homeostasis de la glucosa, algunos de los cuales se han asociado con el desarrollo de la diabetes mellitus, al igual que diversas manifestaciones relacionadas con la fisiopatología de dicha enfermedad cuando se analizaron de manera aislada; sin embargo, cuando se comparan con otras etnias, estos resultados son contradictorios, posiblemente como reflejo del diferente grado de participación de tales marcadores genéticos entre cada población.

La resistencia a la insulina y la disfunción de células β representan el defecto primario en la patogénesis de la DM2, esto basado en estudios longitudinales en donde inicialmente el incremento en la secreción de insulina puede compensar la resistencia a la acción de la hormona, pero la hiperglucemia crónica ocasiona la falla de las células β para producir insulina.

La insulina es el principal regulador del metabolismo energético; cuando la glucosa y otros nutrientes son absorbidos del tracto gastrointestinal se induce la liberación de insulina, la cual activa el transporte de glucosa al tejido muscular y adiposo, promoviendo la síntesis y depósito de glucógeno y triglicéridos, respectivamente.

La resistencia a la insulina es sinónimo de la poca disposición de glucosa estimulada por insulina, lo que a su vez refleja un defecto de la acción de la insulina predominante en músculo esquelético y tejido hepático. De esta forma, la asociación de la hiperglucemia con la hiperinsulinemia es la característica predominante de un estado de resistencia a la insulina, en el cual hay distintos mecanismos implicados, que van desde la disfunción del receptor de insulina hasta alteraciones en la cascada de señalización de la insulina, que normalmente culmina en el transporte de glucosa hacia el interior de la célula.

Con este enfoque es posible considerar un gran número de diabetógenos, entre los cuales se encuentran el gen de la glucocinasa, genes que codifican para proteínas involucradas en el mecanismo de internalización de la glucosa, el gen de la insulina, el del receptor de insulina, el del sustrato 1 del receptor de insulina, otros genes que codifican para proteínas, que son sustratos de la actividad tirosina cinasa del receptor de insulina, genes cuyos productos proteicos están involucrados en procesos de síntesis y liberación de la insulina, o genes que codifican para factores que controlan el transporte transendotelial de la insulina, o para las enzimas encargadas del metabolismo intracelular de la insulina y para elementos encargados de controlar la expresión genética de la insulina, así como los genes de los receptores nucleares hepáticos, el del receptor gamma de proliferación activada de peroxisoma, el de la leptina y el del receptor de leptina, entre otros.

CONCEPTO DE CONTIGÜIDAD FUNCIONAL: COMPLEJO INSULINA–RECEPTOR DE INSULINA– SUSTRATO 1 DEL RECEPTOR DE INSULINA

El concepto de “contigüidad funcional” surge por la interacción en tiempo y espacio de la insulina, el receptor de insulina y el sustrato 1 del receptor de insulina, los cuales funcionan de manera contigua, originando una señal que se trasmite a través de este complejo proteínico para llevar a cabo la serie de reacciones intracelulares que caracterizan la actividad biológica de la insulina. Si se considera este concepto, se podría abordar a los genes que codifican para estas proteínas, y esperar que las modificaciones en la secuencia de los mismos no condicionen la pérdida total de su funcionalidad, sino que éste sea un efecto sinérgico en las proteínas actuantes que reduzca la respuesta de este sistema y lo haga disfuncional. Este concepto de contigüidad funcional se acuña para el complejo proteico producto de los genes de insulina (INS, del inglés *insulin*), del receptor de insulina (INSR, del inglés *insulin receptor*) y del sustrato 1 del receptor de insulina (IRS 1, del inglés *insulin receptor substrate 1*) (figura 3–1).

Insulina

La insulina es la principal hormona reguladora del metabolismo de la glucosa, es decir, su mecanismo de acción se da principalmente sobre dicho monosacárido. Para conseguir una homeostasia adecuada se requiere que:

1. El páncreas secrete insulina de una manera regulada (secreción de insulina).

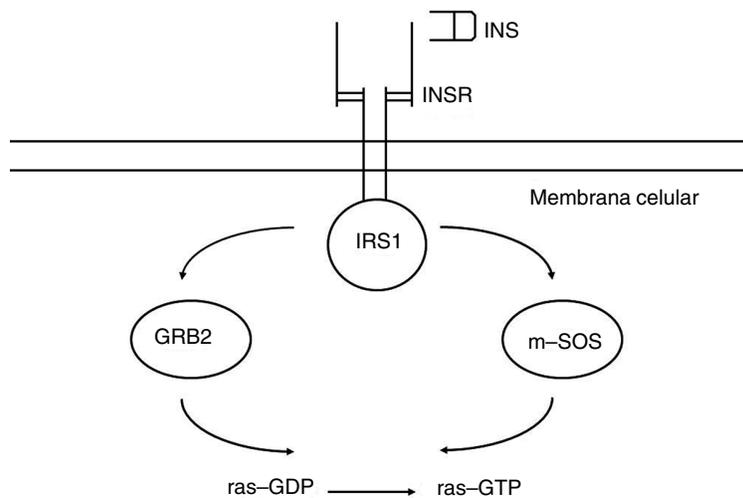


Figura 3–1. Complejo insulina–receptor de insulina–sustrato 1 del receptor de insulina. La formación del complejo origina el concepto de contigüidad funcional a través de la interacción intermolecular e intramolecular. La GRB 2, m–SOS y ras no se incluyen en este concepto, ya que participan de manera común y compartida con otras vías de señalización diferentes a la de la insulina.

2. La insulina evite la salida de glucógeno hepático y promueva la disponibilidad de la glucosa (sensibilidad a la insulina).
3. La glucosa sea internalizada en las células en presencia de insulina.

La insulina desempeña un papel importante en el almacenamiento de combustibles, como el glucógeno y los triglicéridos, e inhibe la degradación de los mismos, estimula la síntesis e inhibe la degradación de proteínas. Asimismo, ejerce una acción directa, positiva o negativa, sobre la expresión de ciertos genes, estimulando las señales de transducción al unirse con su receptor (figura 3–2).

Secreción de insulina

La secreción de insulina por parte de las células β de los islotes de Langerhans del páncreas es favorecida por la concentración de glucosa y aminoácidos, por la acción de hormonas como el glucagón y la adrenalina y por los neurotransmisores, como la acetilcolina, mientras que la noradrenalina y la somatostatina la inhiben. La molécula de insulina se deriva de la preproinsulina, la cual, luego de perder la secuencia líder, da origen a la proinsulina, un precursor que genera insulina mediante proteólisis, liberando péptido interno C. La producción de insulina

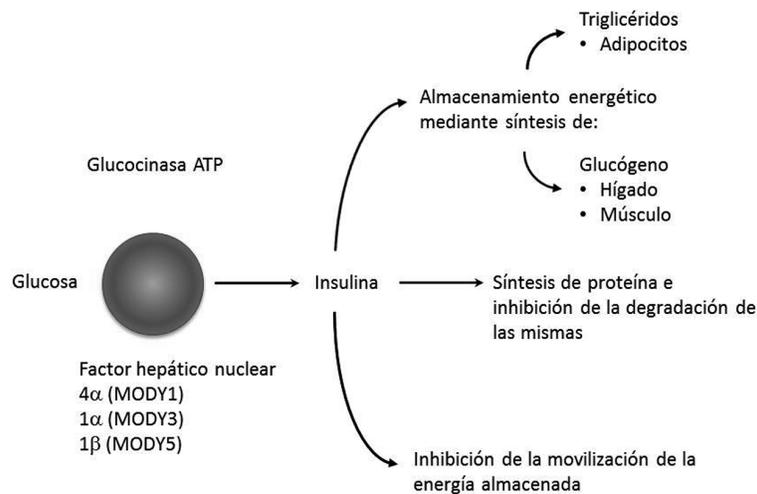


Figura 3–2. Liberación de insulina y síntesis del efecto metabólico. La glucosa, constitutivamente internalizada por GLUT 2 a las células β del páncreas, incrementa la concentración de ATP mediante la glucocinasa y finalmente libera insulina, con los consecuentes resultados metabólicos en los diferentes tejidos. Sin embargo, la liberación de insulina también es modulada por los factores hepáticos nucleares (1α , 1β y 4α), como se ha demostrado en la diabetes MODY. Datos recientes sugieren que el promotor del gen INS es blanco para los factores hepáticos nucleares 1α y 1β .

a partir del precursor proinsulina es un proceso que requiere energía dependiente del trifosfato de adenosina y la acción de enzimas procesadoras específicas: proproteínas convertasas (PC 1/3 y PC 2, del inglés *proprotein convertase 1, 2, 3*), las cuales se encuentran localizadas en los gránulos secretores. La molécula final de insulina consta de una cadena A de 21 aminoácidos y una cadena B de 30 aminoácidos, unidas por dos puentes disulfuro.

Señalización de la insulina

La acción de la insulina puede valorarse en la célula a tres niveles. El primero de ellos se relaciona con el receptor de insulina (glicoproteína transmembranal con actividad de tirosina cinasa), el sustrato 1 del receptor de insulina y las moléculas que interactúan con dicho sustrato. El segundo nivel es una cascada de fosforilaciones y defosforilaciones en residuos de serina, cuyas acciones se centran alrededor de la enzima cinasa activada por mitógenos (MAPK, del inglés *mitogen-activated protein kinase*). Por último, el tercer nivel incluye la internalización de glucosa a la célula, las enzimas para la síntesis de glucógeno y lípidos y de las

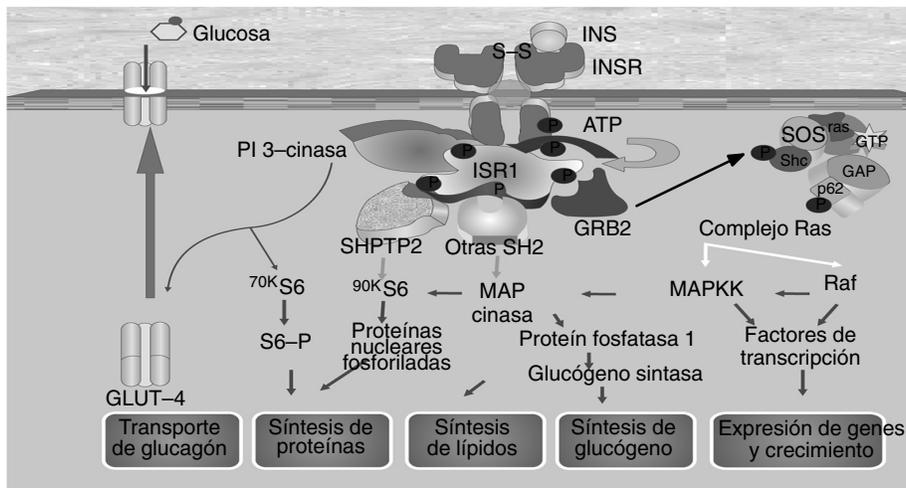


Figura 3-3. Cascada de señalización de la insulina. La insulina se une a su receptor mediante dos dominios de unión presentes tanto en la cadena A como en la B. Las células que expresan el receptor de insulina, y una vez que ésta ha sido unida, cambian el patrón de expresión de los genes y el metabolismo celular. Así, el efecto inducido por la insulina (mediante la creación, conducción y traducción de la señal por el complejo insulina–receptor de insulina–sustrato 1 del receptor de insulina) incluye la internalización de glucosa, la síntesis de glucógeno, la inhibición de la lipólisis, la síntesis de ácidos grasos y el incremento en la síntesis de proteínas. La traducción de la señal inicialmente incluye la fosforilación de las proteínas–sustrato del receptor de insulina, con la consecuente fosforilación de GRB, Shc y mSOS, lo que se traduce finalmente en la modificación del metabolismo celular.

proteínas involucradas en la acción de la insulina sobre la expresión génica y el crecimiento celular (figura 3-3).

Una vez que la insulina es liberada por la acción de la glucocinasa presente en células beta del páncreas, se une a la subunidad alfa del receptor de insulina, y se activa en éste la mencionada actividad intrínseca de tirosina cinasa, por lo que se autofosforila en su región intracelular; posterior a esto se conduce una señal que activa principalmente a dos sustratos proteínicos del receptor de insulina, el sustrato 1 y el sustrato 2 del receptor de insulina, localizados justo debajo de la membrana celular. A su vez, esto genera una cascada de señalización que, en última instancia, es la encargada de mediar la actividad metabólica y de inducir cambios en la expresión génica. Una vez fosforilados los sustratos del receptor de insulina se unen a varias moléculas efectoras. Una vía efectora incluye la activación de la cascada ras/MAPK que, aunque no es necesaria para activar el transporte de glucosa, juega un papel importante en la acción mitogénica de la insulina. La

otra vía efectora se activa vía la enzima fosfatidilinositol 3–cinasa (PIK 3, del inglés *phosphoinositide-3-kinase*). La PIK 3 consiste de dos subunidades, una reguladora p85 y otra catalítica p110, y fosforila fosfatidilinositoles asociados con la membrana celular, dando productos como el fosfatidilinositol–3, 4, 5–trifosfato (PIP 3, del inglés *phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate*), el cual es un fosfolípido que se une a dominios de homología a plectrina comunes a muchas proteínas de señalización y que además dispara la activación de la cascada de señalización proteína cinasa serina/treonina, que incluye a las proteína cinasas dependientes de fosfoinositoles (PDK, del inglés *3'-phosphoinositide-dependent protein kinase*), p70 cinasa, una isoforma atípica de proteína cinasa C (PKC, del inglés *protein kinase C*) y PKB/Akt (del inglés *protein kinase B/oncogene Akt*), que se encarga de activar al transportador de glucosa tipo 4 (GLUT 4, del inglés *glucose transporter type 4*) para que se transloque hasta la membrana celular y lleve a cabo su función de internalizar la glucosa a las células del músculo esquelético, cardíaco y adiposo (transporte activo de glucosa) (figura 3–3). Así, el mecanismo de formación del complejo “insulina–receptor de insulina–sustrato 1 del receptor de insulina”, inmediatamente recluta a los GLUT 4 hacia la membrana celular. Por otro lado, este mecanismo de formación del complejo desencadena la cascada de reacciones que culminan en la activación de glucógeno sintasa, proteína que lleva a cabo la síntesis de glucógeno.

Gen de insulina y diabetes mellitus

El gen que codifica para la insulina (gen *INS*) consta de 1 430 pb y se encuentra ubicado en el cromosoma 11, en la región p15.5, flanqueado en el extremo 5' por el gen de tirosina hidroxilasa y en el extremo 3' por el gen del factor de crecimiento 2 tipo insulina (IGF 2, del inglés *insulin-like growth factor-2*). El gen *INS* da lugar a una molécula de RNA (ácido ribonucleico) de 1 431 nucleótidos, con 65% de contenido de guaninas y citocinas. El gen *INS* tiene tres exones y dos intrones: un intrón de 179 pb que interrumpe la secuencia de la región 5' no traducida (exón 1) y un intrón de 786 pb que interrumpe la región que codifica para el péptido C. El exón 2 codifica para el péptido señal, la cadena B y parte del péptido C; el exón 3 codifica para el resto del péptido C y la cadena A. La secuencia nucleotídica del gen está altamente conservada, no así una región que se encuentra 363 pb en el extremo 5' del sitio de inicio de la transcripción, la cual es altamente variable. El gen *INS* humano se expresa exclusivamente en las células β de los islotes de Langerhans del páncreas. Se ha observado que cuando se incrementan los niveles de glucosa se aumenta la traducción del gen *INS* y reduce la degradación del ácido ribonucleico mensajero (RNAm).

En el gen *INS* se han identificado polimorfismos en las posiciones 216, 1 045, 1 367 y 1 380. Dos de estos polimorfismos fueron analizados en sujetos caucási-

cos de población general; uno se identificó con la enzima de restricción MaeIII (que detecta una transversión de timina por adenina en la posición 216 del intrón A del gen *INS* (A216T) y el otro con la enzima PstI (que detecta otra transición de una citocina por timina en la posición 1367 de la región 3' no traducida (T1367C). Al analizar estos polimorfismos en una población mexicana con características de síndrome metabólico se encontró una asociación del polimorfismo MaeIII con hiperinsulinemia y del polimorfismo PstI con hipertrigliceridemia. Además, el polimorfismo PstI se asoció con un incremento de los niveles de insulina en un grupo étnico de Oaxaca que muestra alta prevalencia de DM2.

En 1995 Bennet y Lucassen establecieron una región de susceptibilidad a la diabetes mellitus tipo 1 al estudiar marcadores dentro o cerca al gen *INS* en una región de 4.1 kb. De estos marcadores, tres se localizan en la región 5' del gen, cuatro son intragénicos y tres se ubican en la región 3'. Luego de excluir nueve de estos marcadores, encontraron que un minisatélite ubicado a 363 pb en 5' del sitio de inicio de la transcripción está estrechamente relacionado con el desarrollo de la diabetes. Este minisatélite consiste de número variable de repeticiones de 14 pb, lo que determina los diferentes alelos, los cuales se dividen en tres clases; los alelos clase 1 tienen entre 26 y 63 unidades de repetición (dos tercios de la población caucásica estudiada muestra este alelo); los alelos clase 3 tienen entre 141 y 209 unidades de repetición (un tercio de la población caucásica estudiada presenta este alelo), y por último, los alelos clase 2, que son intermedios entre las clases 1 y 3 (extremadamente raros en la población caucásica estudiada).

Receptor de insulina

Creación, conducción y traducción de la señal

El receptor de insulina es un heterotetrámero constituido por dos subunidades alfa de 130 kDa y dos subunidades beta de 90 kDa, las cuales están unidas por puentes disulfuro. La unión para conformar el monómero α y β se establece entre el residuo Cys-647 de la subunidad β con el residuo Cys-872 de la subunidad β . Los dos monómeros α y β son conectados por una unión disulfuro entre el residuo Cys-524 de la subunidad α y el residuo correspondiente en la subunidad α adyacente. Además se ha sugerido que una de las cisteínas 682, 683 o 685 forman un puente disulfuro α y α , resultando en la configuración heterotetramérica α_2/β_2 . La subunidad α , se localiza en el espacio extracelular de la membrana plasmática y presenta el sitio de unión de la insulina, de hecho la región localizada entre los aminoácidos 83 y 103 y la "región rica en cisteína" (particularmente los aminoácidos 205 y 316) son importantes para llevar a cabo esta unión. La subunidad β contiene un dominio transmembranal y una región intracelular, la cual contiene

un dominio de unión a ATP que activa la autofosforilación del receptor, lo que le confiere la actividad de tirosina cinasa.

Se especula que la unión de la insulina a su receptor induce cambios conformacionales o una dimerización de las subunidades α del propio receptor a través de cambios en los puentes disulfuro formados entre los residuos de aminoácidos de la posición 432, 468 y 524 de las cadenas α . Una vez que se generan los cambios conformacionales de las subunidades alfa del receptor de insulina, éstos son conducidos hacia las subunidades β y modulan la actividad de la cinasa de tirosina de esta última.

Cuando se ha generado la actividad de tirosina cinasa del receptor de insulina, se lleva a cabo una amplificación de la señal a través de la autofosforilación. Existen tres principales sitios de autofosforilación en la subunidad β del receptor, entre ellos se incluye el dominio catalítico (Y1158, Y1160), el dominio juxtamembranal (Y1162, Y972) y el dominio carboxilo terminal (Y1328, Y1334). La fosforilación de estos residuos es esencial para promover la actividad cinasa del receptor. Además, se ha documentado que la fosforilación del sitio carboxilo terminal permite la actividad mitogénica del receptor, mientras que la autofosforilación del dominio juxtamembranal permite la interacción entre el receptor y los sustratos intracelulares, al proporcionar el sitio de acoplamiento para incrementar la estabilidad del complejo receptor–sustratos.

Proteínas sustrato del receptor de insulina

Una vez que el receptor de insulina ha sido activado mediante autofosforilación, también fosforila a diversas proteínas, las cuales dependiendo del mecanismo por el cual se unen al receptor de insulina, pueden ser de dos clases: proteínas–sustrato integradas a la membrana y proteínas–sustrato citosólicas. Para que una proteína (integrada a membrana o libre en citosol) sea sustrato del receptor de insulina para ser fosforilada, debe contener residuos de tirosina localizados en secuencias que son distinguidas específicamente por el receptor de insulina.

A diferencia de muchos receptores de factores de crecimiento y de citocinas, el receptor de insulina se une pobremente a las proteínas SH2 (del inglés *src homology 2*), por lo que existen varias proteínas que funcionan como interfase entre el receptor de insulina y proteínas SH2, entre estas se encuentran diferentes sustratos celulares, como los que constituyen a la familia de sustratos del receptor de insulina (IRS, del inglés *insulin receptor substrates*), así como la proteína pp120 (proteína hepática fosforilada durante la estimulación por insulina) y la proteína ecto–ATPasa (involucrada en el movimiento activo de moléculas pequeñas a través de la membrana celular del hepatocito).

Las proteínas–sustrato integradas a la membrana, además de tener una alta concentración local, tienen una vecindad con el receptor de insulina, el cual tam-

bién es una proteína integrada a la membrana. Esta proximidad física favorece la unión de otras glucoproteínas al receptor, como pp120/HA4, SHPS-1, SIRP y SHP2.

Entre las proteínas-sustrato citosólicas se encuentran las proteínas de la familia IRS, que son moléculas mediadoras de la señal de insulina y mantienen las funciones celulares básicas, como diferenciación celular, crecimiento, supervivencia y metabolismo. Estos sustratos actúan como proteínas de acoplamiento múltiple para diferentes moléculas de señalización intracelular que contienen dominios SH 2.

Gen del receptor de insulina y diabetes mellitus

El gen *INSR* se ubica en 19p13.2–13.3 y se expande dentro de una región de 120 kb. Este gen está constituido por 22 exones y 21 intrones. Los exones 1–11 codifican para la subunidad α , mientras que del exón 12 al 22 lo hacen para la subunidad β . Además, los exones 2 y 3 codifican para la región donde se une la insulina y los exones 17 al 21 para la región rica en tirosina, donde se lleva a cabo la fosforilación.

El receptor de insulina existe en dos isoformas, las cuales contienen subunidades α de 719 y 731 aminoácidos, resultantes de cortes y empalmes alternativos de intrones en el precursor del RNAm, específicamente en la región codificada por el exón 11. Las mutaciones en este gen condicionan síndromes de resistencia a la insulina extrema, como leprechaunismo, síndrome de Rabson–Mendelhal y acantosis *nigricans*, debido a una pérdida total en la actividad de esta proteína. Asimismo, existen datos suficientes para concluir que 1% de los pacientes con DM2 son portadores de una mutación en el gen *INSR* en estado heterocigoto.

Entre los polimorfismos descritos en el gen *INSR* se encuentran el polimorfismo Nsil, el cual se localiza en el exón 8, y se ha descrito su asociación con hipertensión esencial en pacientes caucásicos con hiperinsulinemia y resistencia moderada a la insulina, y con presión arterial diastólica elevada en sujetos chinos con características del síndrome metabólico. En población indígena oaxaqueña se encontró asociado con niveles elevados de insulina.

Sustrato 1 del receptor de insulina

Se han identificado seis miembros de la familia de sustratos del receptor de insulina (IRS 1, IRS 2, IRS 3, IRS 4, IRS 5 y IRS 6), que son similares en su estructura, pero difieren en cuanto a su distribución en los tejidos, localización subcelular, unión al receptor de insulina, y en la interacción con proteínas que contienen dominios SH 2. Estas diferencias pueden contribuir a la especificidad en la habilidad de cada uno de los IRS para mediar las diferentes señales biológicas involu-

cradas en la vía de señalización de insulina. Los miembros de esta familia están constituidos por una región N-terminal altamente conservada de aproximadamente 100 aminoácidos, llamada dominio de homología a plectrina, la cual se une a PIK 3. Esta región es seguida por el dominio PTB (del inglés *phosphotyrosine binding domains*), que está involucrado en el reconocimiento de la secuencia NPEpY (asparagina–prolina–ácido glutámico–fosfotirosina), la cual se localiza en la región yuxtamembranal de la subunidad β del receptor de insulina. Adicionalmente, presentan una región C-terminal menos conservada de longitud variable, la cual contiene múltiples sitios de tirosina potencialmente fosforilables que representan los sitios de unión para proteínas específicas que contienen dominios SH2, tales como PIK 3, GRB 2, fosfolipasa $C\gamma$ y proteína fosfatasa de tirosina 2. Los IRS contienen además los motivos pYXXM (fosfotirosina–cualquier aminoácido–cualquier aminoácido–metionina) que se unen a los dominios SH 2 unos tras otros en la subunidad reguladora p85 de PIK 3, activando la subunidad catalítica p110 de la enzima.

Los principales sustratos del receptor de insulina son los sustratos 1 y 2, debido a que son los más involucrados en la señalización vía insulina. El sustrato 1 del receptor de la insulina fue el primer sustrato identificado y representa el prototipo de la familia de sustratos del receptor de la insulina. El desarrollo de resistencia a la insulina se ha conseguido en ratones experimentales con delección génica (*knockout*), es decir, que carecen ya sea de IRS1 o IRS2. Por otra parte, la sobreexpresión de proteínas IRS mimetiza la acción de la insulina en el tejido adiposo.

Aunque el sustrato 1 del receptor de insulina fue descubierto como un sustrato para el receptor de insulina, actualmente se sabe que es un sustrato tanto para receptores tipo insulínicos, como para la familia de los receptores de interleucina 6, 2, 4, 9, 13 y 15 e interferones α , β y γ .

Señalización del sustrato 1 del receptor de insulina

El sustrato 1 del receptor de insulina es una proteína citoplasmática constituida por 1 242 aminoácidos cuyo peso molecular es de 131 kDa. La función de dicha proteína es actuar como proteína de acoplamiento múltiple para moléculas transductoras de señales involucradas en una variedad de funciones celulares que se regulan una vez que la insulina se une a su receptor. El sustrato 1 es altamente fosforilado en residuos de serina y rápidamente fosforilado en residuos de tirosina en respuesta a la insulina. Esta proteína contiene 21 residuos de tirosina, algunos de ellos localizados en grupos de aminoácidos que se unen a dominios SH 2 de las proteínas, tales como la subunidad reguladora p85 de PIK 3, GRB 2, fosfolipasa $C\gamma$ y SHP 2. También contiene más de 30 sitios potenciales de fosforilación Ser/Tre en las regiones que son reconocidas por diferentes cinasas, como caseína cinasa II, proteína cinasa C, proteína cinasa B/Akt y MAP (del inglés *mitogen-*

activated protein), así como sitios de fosforilación consensos para proteína cinasas dependientes de monofosfato de adenosina cíclico y monofosfato de guanosina cíclico.

La interacción del receptor de insulina con un número limitado de moléculas, incluidos los sustratos 1 y 2 del receptor de insulina, además de Shc, sugiere que podría existir un mecanismo común. La región N-terminal del sustrato 1 del receptor de insulina presenta una interacción con la Tir 960 del receptor de insulina. Este dominio está conservado en los sustratos, así como en la proteína Shc, por lo que se ha definido una región de 160 aminoácidos para la interacción con el receptor de insulina.

Existen señales que disminuyen o suprimen la vía de señalización de la insulina, interfiriendo en la transducción de señal o conduciendo a la degradación proteosomal, tal es el caso de la fosforilación del sustrato 1 del receptor de insulina en el residuo de Ser-307 que es una señal de inhibición típica para suprimir la señalización de la insulina, asimismo, la fosforilación en el residuo de Ser-612 por ERK atenúa la activación de Akt.

Gen del sustrato 1 del receptor de insulina y diabetes mellitus

El gen *IRS1* se localiza en el brazo largo del cromosoma 2 en la región q35–q36.1. La secuencia completa del gen abarca 5 800 pb en longitud. La estructura de este gen una región flanqueadora en 5' de 132 pb, así como una región codificadora completa en un solo exón constituida por un marco de lectura abierto de 3 726 pb, seguida de una región intrónica de 3 000 pb y finalmente una región no traducida de 1 500 pb en la región flanqueadora 3°. El RNAm de este gen es poco abundante y existe en versiones de 6.9 kb y 6 kb en tejido humano y sólo de 9.5 kb en roedores.

Se ha sugerido que variaciones en la región codificadora del gen *IRS1* contribuyen a la susceptibilidad para desarrollar DM2, particularmente se ha descrito que los polimorfismos Ala513Pro y Gli972Arg se encontraron con mayor frecuencia en pacientes con DM2; ambas variantes se encuentran en los sitios de fosforilación de tirosina.

Varios datos sugieren que un defecto molecular simple en la señalización de la insulina, el cual involucra una interacción defectuosa entre la PIK3 y el sustrato 1 del receptor de insulina, pudiera resultar tanto en resistencia periférica a la insulina como en secreción alterada de ésta, ya que los portadores de la variante Arg972 muestran niveles menores tanto de péptido C como de insulina en ayunas, en comparación con los no portadores.

El polimorfismo del codón 972 ha sido asociado al desarrollo de resistencia a la insulina en 10 a 20% de pacientes con DM2, particularmente en presencia de obesidad, ya que se ha observado que éste polimorfismo condiciona la reduc-

ción de la fosforilación de los sitios tirosina–cinasa a menos de 60%, lo que permite que el *IRS1* actúe como un inhibidor de la actividad cinasa del receptor de insulina, dando lugar a una resistencia global a la insulina. Estudios de transfección han demostrado que el alelo Arg 972 daña la señal estimulada por la insulina a través de la ruta de la PIK3. Asimismo, también se ha demostrado que este alelo condiciona una disminución de la función de la insulina para la estimulación de la translocación de GLUT4, captación de glucosa y síntesis de glucógeno.

Otros genes implicados en el desarrollo de diabetes

Calpaína 10

Recientemente en 2q37 se localizó una región susceptible para diabetes y en ella se identificó el gen de la calpaína 10 (CAPN10), el cual se postula como el primer gen candidato que confiere una mayor susceptibilidad para el desarrollo de DM2 en mexicanoamericanos.

La familia de las calpaínas es un grupo de proteasas de cisteína dependientes de calcio, las cuales catalizan la escisión endoproteolítica de sustratos específicos, y por lo tanto regulan las vías que afectan a la señalización intracelular. Las calpaínas son proteínas heterodiméricas constituidas por una subunidad pequeña “reguladora” de 30 kDa que es invariante y una subunidad grande “catalítica” de 80 kDa que es variable. La subunidad grande está constituida por dominios: dominio I, se localiza en la región N terminal y participa en la regulación del complejo proteico; dominio II proteolítico, homólogo a la papaína; dominio III, dominio de unión (regulación de la actividad de la calpaína por medio de uniones electrostáticas con los fosfolípidos de la membrana celular), y dominio IV, que contiene el sitio de unión, el cual es semejante al de la calmodulina dependiente de calcio, importante para la formación de dímeros. La unidad reguladora pequeña cumple la función de chaperona, y está constituida por dos dominios: dominio V, se encuentra cerca de la región N terminal, es hidrofóbico y rico en glicina, y dominio VI, sitio de unión al calcio.

En humanos se han identificado 14 genes que codifican para 14 proteínas miembros de la familia de calpaínas, algunos de los cuales son específicos de tejido, mientras que en otros su expresión es ubicua. Las calpaínas se clasifican según la estructura de la proteína y la presencia o ausencia de subunidades que las constituyen en: típicas o clásicas 1, 2, 3, 8, 9, 11, 12 y 14, y atípicas: 5, 6, 7, 10, 13 y 15.

La calpaína 10 es una cisteína–proteasa no lisosomal que carece del dominio IV, por lo que se clasifica como calpaína atípica. Esta proteína se expresa en diferentes tejidos involucrados con la patogénesis de la diabetes mellitus, como islo-

tes pancreáticos, músculo esquelético, hígado, y adipocitos. Aunque su función específica no se ha determinado, se sabe que actúa sobre ciertos sustratos celulares que intervienen en las señales intracelulares, en las señales de proliferación–diferenciación y en las señales derivadas de la activación mediada por la insulina. De hecho, se ha propuesto como molécula importante en la función de las células β del páncreas, ya que se ha demostrado que regula la exocitosis de los gránulos secretorios de insulina, así como también se ha sugerido que facilita la translocación de GLUT 4 a través de un efecto distal sobre la vía de acción de la insulina.

El gen *CAPN10* se localiza en 2q37.3 y abarca 65 674 pb de longitud. Este gen está constituido por 15 exones y 14 intrones. La expresión de este gen es ubicua y su actividad transcripcional está elevada en islotes pancreáticos, músculo e hígado, lo cual sugiere que probablemente participa en la regulación de la secreción y acción de la insulina, así como en la regulación del sustrato 1 del receptor de la insulina y en la producción de la glucosa hepática.

Se ha descrito que diferentes polimorfismos en el gen *CAPN10* podrían contribuir a la susceptibilidad para desarrollar DM2 en diferentes poblaciones. Particularmente Horikawa y col. sugirieron que de los diferentes polimorfismos descritos en las regiones intrónicas de este gen, la combinación del haplotipo 112/121 generado por la variación en tres polimorfismos de un solo nucleótido, el SNP–43 (4852G/A, intrón 3), el SNP–19 (inserción de 32 pb en el nucleótido 7920 del intrón 6) y el SNP–63 (16378C/T, intrón 13) representa un riesgo de 2.8 para desarrollar DM2 en estadounidenses de origen mexicano.

Por otro lado, se encontró que la combinación 2111, generada por cuatro polimorfismos en este gen (SNP–44, SNP–43, SNP–19 y SNP–63) representa un haplotipo de riesgo y que el polimorfismo SNP–44 (4841T/C, intrón 3) posiblemente participa en la susceptibilidad para DM2 en familias de origen británico e irlandés. En cuanto a la población finlandesa, la combinación del haplotipo 1121/1121 se asocia con un riesgo incrementado para desarrollar DM2, así como con características relacionadas con DM2, tales como resistencia a la insulina y niveles elevados de ácidos grasos libres. En población coreana la combinación del haplotipo 111/121 se asocia con un aumento del riesgo para desarrollar DM2. En un estudio realizado en población del norte de China se encontró que ninguno de los cuatro polimorfismos en este gen (SNP–44, SNP–43, SNP–19 y SNP–63) se asociaron de forma independiente con el desarrollo de DM2 ni con hipertensión arterial; sin embargo, la distribución del alelo C del SNP–44 fue diferente en el grupo de pacientes con obesidad, comparado con sujetos no obesos.

Al analizar el SNP–43 en la población japonesa se concluyó que el estado homocigoto G/G para dicho polimorfismo representa un riesgo para desarrollar hipertensión y dislipidemia en sujetos delgados con alteración en la sensibilidad a la insulina, mientras que al analizar en conjunto los polimorfismos SNP–43 y SNP–44 no se encontró asociación con el fenotipo diabético, a diferencia de la

asociación con niveles elevados de colesterol en suero. Lo anterior permitió concluir que la combinación puede ser un factor de riesgo, no para diabetes mellitus, pero sí para un aumento en los niveles de colesterol en suero y, por ende, para obesidad. Sin embargo, los polimorfismos SNP-43, SNP-56 y SNP-63 no confirieron susceptibilidad para desarrollar DM2 en la población finlandesa. En un estudio realizado en población mexicana (individuos de las ciudades de México y de Orizaba) no se encontró asociación de diabetes mellitus con el SNP-43, pero sí para el SNP-44. Asimismo, existen estudios realizados en poblaciones caucásicas de origen escandinavo, danés y suizo, así como japonés, en los que no se encontró una asociación entre los SNP-43, SNP-19 y SNP-63 y DM2.

Receptor gamma de proliferación activada de peroxisoma

El receptor gamma de proliferación activada de peroxisoma (del inglés *peroxisome proliferative activated receptor gamma*, PPAR- γ) es un factor de transcripción que pertenece a la misma familia de receptores nucleares de los receptores de hormonas esteroideas y tiroideas. Tiene una función fundamental en la diferenciación de adipocitos.

Se han identificado diversas variantes en el gen PPAR- γ que incluyen una variante rara que corresponde a una mutación con ganancia de función (Pro115Gln) asociada con obesidad, pero no con resistencia a la insulina; dos mutaciones con pérdida de función (Val290Met y Pro467Leu) descritas en tres individuos con resistencia intensa a la insulina y peso corporal normal; y una mutación silenciosa o imperceptible (CAC478CAT), así como el polimorfismo Pro12Ala, el cual se asoció con bajo peso al nacer y resistencia a la insulina.

El polimorfismo Pro12Ala es el resultado de una mutación de sentido equivocado CCA a GCA en el codón 12 del exón B del gen PPAR- γ . Este exón codifica para el residuo N terminal que define la isoforma PPAR- γ 2 específica del adipocito, identificada por primera vez en el año de 1997. Las frecuencias del alelo variante (Ala) son de 12% en caucásicos, de 10% en nativos estadounidenses, de 8% en samoanos, de 4% en japoneses, de 3% en estadounidenses de origen africano, de 2% en nauruanos y de 1% en chinos. En caucásicos, el grupo racial con la frecuencia más alta, la prevalencia de portadores del polimorfismo es casi de 25%.

La primera evidencia de asociación entre DM2 y el polimorfismo Pro12Ala en el gen PPAR- γ se observó en estadounidenses de origen japonés, en los cuales la frecuencia de la variante rara Ala fue de 9.3% en sujetos con tolerancia a la glucosa normal, contra sólo 2.2% en pacientes con DM2. En este estudio se describió una reducción de 75% en el riesgo de desarrollar diabetes mellitus conferida por el alelo Ala. De cinco estudios subsecuentes, sólo uno fue capaz de reproducir la asociación significativa; sin embargo, en un metaanálisis que incluyó a los seis

informes se demostró una reducción significativa en el riesgo de 21%. El riesgo resultante atribuible a la población se calculó en cerca de 25%. En otras palabras, si la población total portara el alelo Ala, la prevalencia de DM2 podría ser 25% menor. El efecto del polimorfismo Pro12Ala probablemente es mediado por una sensibilidad incrementada a la insulina, la cual puede ser secundaria a la supresión más eficiente de la liberación de ácidos grasos libres del tejido graso, donde se expresa exclusivamente la isoforma PPAR- γ 2. Es probable que también estén comprometidas la modulación de la expresión y la liberación de adipocitocinas, que influyen en la sensibilidad a la insulina.

Los efectos *in vivo* del polimorfismo son secundarios a alteraciones en el tejido adiposo. La reducción moderada en la actividad transcripcional del gen PPAR- γ , como resultado del polimorfismo, modula la producción y liberación de factores derivados del adipocito. Ambas disminuyen la liberación de ácidos grasos libres desensibilizantes de insulina y factor de necrosis tumoral alfa y favorecen la liberación incrementada de la hormona adiponectina sensible a la insulina, que al mejorar la sensibilidad a ésta suprime de manera secundaria la producción de glucosa. El efecto en la población de este polimorfismo puede ser modulado por factores genéticos y ambientales, como obesidad, grupo étnico y tasa de ácidos grasos saturados:insaturados. Por otra parte, una vez que la diabetes se ha desarrollado, el efecto protector del alelo Ala podría perderse, ya que se han descrito complicaciones vasculares y disfunción incrementada de células β .

Sintasas de óxido nítrico

Las sintasas de óxido nítrico son enzimas que oxidan el grupo guanidina de la L-arginina en un proceso que consume cinco electrones y resulta en la formación de óxido nítrico con formación estequiométrica de L-citrulina. Esta síntesis se lleva a cabo mediante dos pasos. El primero de ellos es la oxidación de dos electrones de arginina, formando Nw-hidroxiarginina, proceso dependiente de calcio, calmodulina y NADPH, e inactivado por monóxido de carbono. El segundo paso, que es la conversión de Nw-hidroxiarginina a óxido nítrico y citrulina, aún no está bien establecido, aunque se propone que, al igual que el primer paso, sea un proceso dependiente de calcio, calmodulina y NADPH, con inhibición a través de monóxido de carbono y arginina.

La hiperglucemia inhibe la actividad de las sintasas de óxido nítrico en células endoteliales cultivadas mediante la activación de la vía hexosamina por sobreproducción mitocondrial de superóxido.

Se ha demostrado que la glucosa funciona como un barredor, formando aductos con óxido nítrico.

La obesidad se asocia con una disfunción en la regulación endotelial de la producción de óxido nítrico. Por otro lado, se ha identificado un claro defecto en la

actividad de las sintasas de óxido nítrico estimulada por insulina en el músculo de sujetos con DM2 controlada.

De las tres isoenzimas que sintetizan óxido nítrico, el cual participa en la regulación del tono vascular, dos se han asociado con complicaciones de la diabetes mellitus. El gen que codifica para la sintasa de óxido nítrico-II (o sintasa inducible de óxido nítrico) se localiza en el cromosoma 17 y se ha demostrado la participación de diferentes polimorfismos de este gen en el desarrollo de retinopatía diabética. El gen de la sintasa de óxido nítrico-III (sintasa endotelial de óxido nítrico) se localiza en el cromosoma 7q 5-36, abarca 21 kb y consta de 26 exones. La proteína tiene 1 203 aminoácidos y es producida por endotelios, células epiteliales bronquiolares, placenta, plaquetas y miocardiocitos. Hay múltiples evidencias de que la vasodilatación dependiente de óxido nítrico se encuentra alterada en sujetos con diabetes mellitus. Se han identificado varios polimorfismos en el exón 7, los cuales se han asociado con complicaciones en DM2 (retinopatía, albuminuria, hipertensión esencial, nefropatía), aunque estas asociaciones no son constantes entre diferentes grupos étnicos.

Aldosa reductasa

Cuando los niveles de galactosa se elevan, la vía metabólica de los polioles se activa a partir de la reductasa de aldosa y de la deshidrogenasa de l-hexonato, siendo la reductasa de aldosa la enzima principal de esta vía. El galactitol, producto de la reducción de la galactosa por la reductasa de aldosa, no es un sustrato para la enzima siguiente en la vía de los polioles, por lo que se acumula en los tejidos y es excretado en la orina. La reductasa de aldosa es una enzima de la familia de la reductasa de aldosa dependiente de nicotinamida-adenina-nucleótido-fosfato (NADPH) en su forma reducida, que se ha implicado en el desarrollo de complicaciones en diabéticos.

El gen de la reductasa de aldosa se halla en 7q35 y se expande en casi 18 kb organizados en 10 exones, dando lugar a un RNAm de 1 384 bases, que es traducido en una proteína de 316 aminoácidos (aproximadamente 36 kDa). A lo largo de este gen se han encontrado diversos polimorfismos asociados con el desarrollo de nefropatía diabética en algunas poblaciones.

Uno de los polimorfismos más estudiados, tanto en la diabetes mellitus tipo 1 como en la tipo 2, es el microsatélite (AC)_n que se encuentra en la región promotora del gen. Algunos estudios en chinos y británicos han encontrado una asociación significativa entre la presencia del alelo Z-2 y el desarrollo de nefropatía diabética, mientras que en otros estudios realizados en caucásicos y coreanos no se encontró dicha asociación. El desarrollo de diabetes se ha asociado con otro polimorfismo, también localizado en el promotor, en la posición -106 (C-106T). En un estudio familiar que incluyó 166 triadas-casos (caso y ambos padres) y 83

triadas-control (control y ambos padres) se encontró una asociación entre el alelo -106T y el desarrollo de complicaciones renales en pacientes con diabetes mellitus tipo 1. Asimismo, portar el alelo -106T se asoció en forma significativa con nefropatía diabética en tres de cuatro grupos estudiados: pacientes con diabetes mellitus tipo 1 originarios de la ciudad de Belfast, Irlanda; pacientes con diabetes mellitus tipo 1 del norte de Irlanda; y pacientes con DM2 del norte de Irlanda; pero no en pacientes con DM2 de la etnia de los indios pimas. Por otro lado, junto con el polimorfismo C(-12)G, el marcador -106T también estuvo fuertemente asociado con retinopatía diabética en la población china.

ASPECTOS GENÉTICOS DE DIABETES TIPO *MODY*

El transporte facilitado de glucosa al interior de las células β lo realizan transportadores constitutivos de glucosa denominados GLUT 2, seguido por la fosforilación de la glucosa mediante glucocinasa. Las características de este tipo de glucocinasa parecen indicar que su distribución está limitada a pocos tejidos y que su cantidad es restringida, pero que tiene alta afinidad por su sustrato. Esta glucocinasa es diferente de la hexocinasa, que también se encuentra en las células de los islotes, aunque la primera tiene una mayor afinidad por su sustrato y se encuentra en menor concentración.

La glucosa cierra los canales de potasio sensibles a trifosfato de adenosina (KATP, del inglés *adenosine triphosphate-sensitive K⁺ channels*) mediante el desequilibrio del trifosfato de adenosina-difosfato de adenosina a través del metabolismo oxidativo de la glucosa. La generación de trifosfato de adenosina además favorece que el trifosfato de adenosina libre se una a un receptor asociado a membrana, lo que resulta en la despolarización de la célula y el cierre de KATP, el cual es tónicamente abierto por la unión de Mg-difosfato de adenosina a un receptor diferente sobre el canal.

En conclusión, el incremento de la glucólisis eleva los niveles de ATP reduce los de ADP y cierra el canal KATP, lo que se traduce en la liberación de insulina inducida por glucosa. Debido a que KATP consiste en una proteína específica que se asocia con una proteína receptora de sulfonilurea, que también une trifosfato de adenosina y Mg-difosfato de adenosina, el cierre del canal está íntimamente relacionado con la respuesta de las células β ante el efecto de secretagogos, como las sulfonilureas.

Finalmente, aunque la glucosa es el principal secretagogo de insulina a través de la glucocinasa, existen otros mecanismos que regulan la secreción de insulina que también pueden relacionarse con ésta, como puede apreciarse en la figura 3-2.

Glucocinasa

La glucocinasa desempeña una función importante en la homeostasis de la glucosa, ya que funciona como sensor de la glucosa en las células β del páncreas y como controlador del metabolismo de glucosa en el hígado. Esta enzima es la encargada de iniciar la glucólisis al fosforilar a la glucosa y convertirla en glucosa-6-fosfato, mostrando una mayor afinidad hacia los α anómeros de glucosa. Es una proteína que presenta tres isoformas, una isoforma pancreática de 465 aa y dos hepáticas constituidas de 466 aa. La diferencia en el número de aminoácidos de estas isoformas se debe a la presencia de regiones promotoras de tejido específico. La glucocinasa pancreática modula la secreción de insulina, mientras que la glucocinasa hepática participa en la facilitación para el ingreso de glucosa al hígado y la conversión de la glucosa como respuesta al estímulo de insulina.

El gen de la glucocinasa (GCK) se localiza en 7p15-13, se extiende en una región de más de 20 kb y está constituido de 12 exones. Los tres primeros exones participan en procesos de corte y empalme alternativo en células β del páncreas e hígado, debido a la presencia de regiones promotoras tejido específicas.

La isoforma pancreática es transcrita a partir de la variante 1 del RNAm del gen *GCK*, que es procesada específicamente en células beta de los islotes pancreáticos. Durante el proceso de transcripción, el primer exón del gen *GCK* es incluido, continuando su procesamiento a partir del exón 4. Este primer exón contiene una región 5' no traducida. Debido a lo anterior, esta isoforma presenta un extremo N terminal diferente a las isoformas hepáticas, ya que la secuencia de aminoácidos restante de la proteína es idéntica en las tres isoformas.

Las isoformas hepáticas son producto de las variantes 2 y 3 del RNAm del gen *GCK*. La variante 2 corresponde a la isoforma mayor hepática. Como resultado del proceso de corte y empalme alternativo que sufre el RNA heterogéneo nuclear, el exón 1 del gen *GCK* no se incluye en las variantes de RNAm hepáticas, dichos transcritos inician a partir del exón 2 del gen *GCK*. En el caso de la isoforma 2 de glucocinasa no incluye el exón 3 del gen *GCK*, mientras que la isoforma 3 (isoforma menor hepática) incluye tanto el exón 2 como el exón 3. Como resultado de el proceso de corte y empalme alternativo, las isoformas hepáticas de glucocinasa presentan diferencias en su extremo N terminal, mientras que el resto de la secuencia de aminoácidos de la proteína es idéntica, incluso con la isoforma pancreática.

Se han descrito más de 200 diferentes mutaciones a lo largo de la región codificadora del gen *GCK*. Estas mutaciones alteran las funciones de la enzima, presentándose un tipo particular de diabetes mellitus, la diabetes juvenil de inicio en la madurez tipo 2, mejor conocida como MODY2 (del inglés *maturity-onset diabetes of the young type 2*). Sin embargo, la importancia de las mutaciones en el gen *GCK* en la DM2 sigue siendo motivo de controversia, debido a la discrepan-

cia en los estudios de asociación, a los resultados de estudios de ligamiento negativo y a la baja prevalencia de mutaciones asociadas con la diabetes mellitus tipo MODY.

Algunos estudios se han enfocado hacia la observación de la actividad de la glucocinasa para inducir la secreción de insulina contra mutaciones existentes en el gen *GCK*. Los resultados indican que algunas mutaciones en este gen ocasionan una reducción en la vida media de la enzima, lo que conduce a hiperglucemia crónica por elevación del umbral de glucosa e inducción de la secreción de insulina; ese efecto se asocia con DM2. Estos estudios también manifiestan que la pérdida de regulación pudiera no deberse a mutaciones dentro del gen, sino en regiones cercanas al mismo que controlen su expresión en forma deficiente, y que al paso del tiempo pudieran contribuir a la patogénesis de la DM2.

Entre las regiones que se han encontrado cercanas al gen *GCK* están los polimorfismos microsatélites glucocinasa 1, glucocinasa 2 y glucocinasa 3. El polimorfismo glucocinasa 1 consiste en una región de repeticiones compuesta de dinucleótidos del tipo CT y CA, ubicados aproximadamente a 10 kb de la región 3' del gen *GCK*. Este polimorfismo presenta seis alelos, cuya longitud va de 180 a 205 pb, donde los alelos de 180 y 205 pb fueron los únicos en estadounidenses de origen africano, mientras que el alelo de 201 pb se observó sólo en caucásicos. El polimorfismo glucocinasa 2, ubicado aproximadamente 6 kb corriente arriba del exón 1 presenta seis alelos, que van de 127 a 143 pb. El polimorfismo glucocinasa 3, ubicado a 4.3 kb corriente arriba del exón 1, consiste en series de repeticiones CA y GA, descritos en cinco alelos con una variación en tamaño que va de 268 a 276 pb. A diferencia de los polimorfismos glucocinasa 1 y glucocinasa 2, el polimorfismo glucocinasa 3 presenta un alto grado de heterogeneidad en caucásicos, asiáticos y estadounidenses de origen africano.

Algunos estudios han buscado la asociación de la DM2 con estos polimorfismos en diferentes poblaciones, cuyos resultados evidenciaron una asociación para el polimorfismo glucocinasa localizado en la región 3' no traducida, aunque otros estudios no excluyen totalmente una posible asociación del polimorfismo glucocinasa 2.

Otro polimorfismo localizado en la posición -30 del promotor del gen *GCK* específico de células β del páncreas consiste en un cambio guanina por adenina. La variante de este polimorfismo se ha asociado con una reducción en la función de las células β del páncreas en la población estadounidense de origen japonés.

Factores nucleares hepáticos

El factor nuclear hepático 4α es un miembro de la superfamilia de receptores nucleares de hormonas y se expresa en el hígado, el riñón, el intestino delgado y los islotes pancreáticos. Activa una variedad amplia de genes esenciales, incluidos

los involucrados en el metabolismo del colesterol, los ácidos grasos y la glucosa, así como en la diferenciación hepática. La perturbación hepática del gen factor de hepatocitos nucleares 4 (HNF 4 α del inglés *hepatocyte nuclear factor 4 alpha*) en el ratón resulta en letalidad embrionaria, lo cual indica la importancia de este factor de transcripción en el desarrollo y la diferenciación celular. El HNF 4 α es un activador principal del HNF 1 α , el cual es necesario para la expresión de tejido específico de genes en el hígado, el riñón y el páncreas.

El gen HNF 4 α se localiza en 20q y está constituido por 12 exones. A lo largo del gen se han informado diferentes mutaciones asociadas con diabetes mellitus MODY1, así como con diferentes polimorfismos. Se han analizado dos polimorfismos en caucásicos:

1. El polimorfismo V49M localizado en el exón 1c (región codificadora de un dominio de transactivación dependiente de ligando) que resulta en la sustitución del aminoácido Tre por Ile codificado en el exón 4 (Tre130Ile), un cambio encontrado con mayor frecuencia en pacientes diabéticos.
2. El polimorfismo V255M (exón 7), que en pacientes diabéticos daneses mostró una diferencia en la frecuencia alélica contra sujetos control, aunque estos datos no fueron similares en caucásicos estadounidenses; en estado heterocigoto se ha asociado con una disminución en la secreción de insulina durante la prueba de tolerancia a la glucosa.

El gen HNF 4 γ está estructuralmente relacionado con el gen HNF 4 α , y al igual que este último, se expresa en los islotes pancreáticos, lo que hace que se considere un gen candidato para DM2, aunque no se han encontrado mutaciones en pacientes con MODY.

Este gen está localizado en el cromosoma 8, consta de 12 exones y está organizado en los exones 1 y 2, que codifican para la región 5' no traducida. El exón 2a, el cual es un exón alternativo que se encuentra en transcripción en el riñón, y los exones 3 al 11 contienen la proteína y la región 3' no traducida. Se han informado diferentes polimorfismos a lo largo del gen, uno de ellos el localizado en el exón 7, en el cual la sustitución de guanina por adenina condiciona el cambio de metionina por isoleucina en la posición 190 de la proteína, y se encontró con una frecuencia de 0.46 en japoneses con diabetes tipo MODY, en comparación de 0.54 en sujetos no diabéticos.

El HNF 6 define la nueva clase de proteínas con homeodominio Onecut, en donde estas proteínas presentan una región de aminoácidos o "dominios" que tiene la propiedad de unirse en forma bipartita al DNA, con lo que permite identificar de forma específica las regiones promotoras de sus genes blanco. Este factor estimula la transcripción del gen HNF 4 α y HNF 3 β , cuyos productos a su vez estimulan la transcripción del factor promotor de insulina 1 (IPF 1, del inglés *insulin promoter factor 1*), cuyas mutaciones se asocian con MODY4. Durante el

desarrollo del páncreas, HNF 6 se expresa en el epitelio protodiferencial, el cual contiene el precursor de las células beta, las cuales coexpresan HNF 3 β e *IPF1*.

En el hígado, el HNF 6 controla la síntesis de enzimas que regulan el metabolismo de glucosa. El gen HNF 6 se localiza en el cromosoma 15q21.1–21.2 y está constituido por dos exones. Algunas mutaciones en este gen se han asociado a pacientes con MODY. El polimorfismo Pro75Ala no mostró diferencias en la frecuencia alélica al compararse con sujetos control tolerantes a la glucosa, aunque en jóvenes sanos caucásicos se asoció con un índice de masa corporal incrementado y disminución de la sensibilidad a insulina, en comparación con sujetos con fenotipo silvestre.

El HNF 1 α es un factor de transcripción que se expresa en conjunto con HNF 4 α , cuyas mutaciones se asocian con MODY, aunque no se consideran un componente principal de las formas comunes de DM2. Por otro lado, se han descrito tres polimorfismos (I27L, A98V, S287N) en el gen HNF 1 α en pacientes con las formas comunes de DM2 y sujetos no diabéticos. Aunque no se encontró ninguna influencia biológica para el polimorfismo S287N, se observó que el polimorfismo A98V está asociado con una variación interindividual en la respuesta de péptido C sérico y con una disminución en la respuesta a la insulina durante la prueba de tolerancia a la glucosa en sujetos no diabéticos. Por su parte, el polimorfismo I27L se asoció con una disminución en la secreción de insulina a los 30 min después de una carga de glucosa en sujetos familiares de diabéticos y con resistencia a la insulina.

Otro de los factores de transcripción de células β son las HNF 3 α , β y γ , proteínas que se identificaron originalmente como factores de transcripción al realizar ensayos de transcripción de tejido específico del gen transtirretina. También se identificó su papel en la expresión de genes asociados a MODY, como HNF 1 α , 1 β , 4 α e *IPF1*.

Hay tres proteínas estructurales relacionadas con las proteínas HNF 3 α , β y γ , las cuales se unen a través de dominios de unión a DNA. La falta de expresión de cada uno de estos genes en ratones nu/nu ha mostrado que la ausencia de la proteína HNF 3 α , resulta en la disminución de la expresión de glucagón e hipoglucemia; HNF 3 γ no presenta ningún efecto, mientras que HNF 3 β es letal. El gen HNF 3 β consta de tres exones que se distribuyen en una región de aproximadamente 4.5 kb en la región 20p11.

El exón 1 codifica la mayor parte de la región 5' no traducida, el exón 2 codifica un nucleótido de la región 5' no traducida y los aminoácidos 1 al 23 con intrón 2 seguido del codón 23 y el exón 3 codifican para los aminoácidos 24–457 y la región 3' no traducida.

La secuencia de aminoácidos está altamente conservada. Se han informado mutaciones en este gen asociadas con MODY, lo mismo que diferentes polimorfismos, como los descritos en el codón 97 C/T y el 279 A/G.

ASPECTOS GENÉTICOS DE ALTERACIONES METABÓLICAS

Asociadas a diabetes

Hipertensión arterial

Mediante estudios de asociación se han identificado variaciones en la secuencia en varios genes candidatos que codifican para proteínas involucradas en la función cardiovascular y el balance electrolítico; de estos genes, los más extensamente estudiados son los que codifican para proteínas componentes del sistema renina–angiotensina.

Genes del sistema renina–angiotensina y su relación con diabetes

La renina por sí misma es una enzima y no una sustancia vasoactiva, como se muestra en la figura 3–4. Actúa enzimáticamente sobre otra proteína plasmática, denominada sustrato de renina o angiotensinógeno, para liberar un péptido de 10 aminoácidos, la angiotensina I. Tiene propiedades ligeramente vasoconstrictoras, pero no son suficientes para causar alteraciones significativas en la función circulatoria. La renina persiste en la sangre entre 30 min y 1 h, y permanece produciendo la formación de angiotensina I durante todo este tiempo.

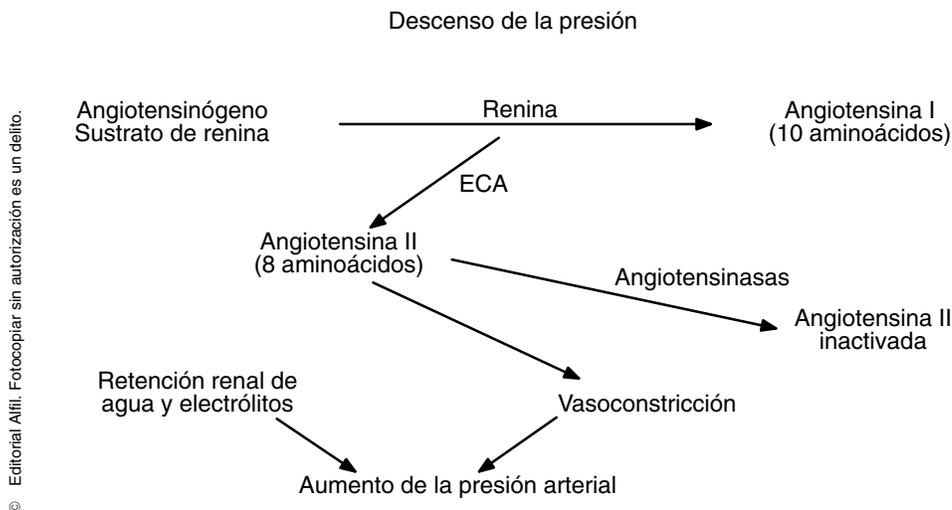


Figura 3–4. Esquema del sistema renina–angiotensina.

Pocos segundos después de la formación de angiotensina I, la enzima convertidora de angiotensina escinde dos aminoácidos de la molécula, dando origen a la angiotensina II, la cual permanece sólo 1 a 2 min en la sangre, debido a que se inactiva rápidamente por múltiples enzimas sanguíneas e hísticas (tisulares), denominadas angiotensinasas. Por otro lado, la enzima convertidora de angiotensina, además de convertir la angiotensina I a angiotensina II, cataliza la degradación de bradicinina a productos inactivos.

La angiotensina II es un vasoconstrictor extremadamente potente y tiene otros efectos, además de los que afectan a la circulación. El sistema renina–angiotensina, a través de su producción de angiotensina II, genera acciones consideradas como no clásicas: estimula la proliferación y la hiperplasia celular, activa los factores de crecimiento (como el factor de crecimiento beta, que estimula la síntesis de colágena y disminuye su degradación) y en conjunto forma una constelación de factores que predisponen a la glomerulosclerosis. Durante su permanencia en la sangre, la angiotensina II ejerce dos efectos principales que pueden elevar la presión arterial. El primero, la vasoconstricción, se produce rápidamente. La constricción arterial aumenta la resistencia periférica, elevando así la presión arterial. La discreta constricción de las venas hace que aumente el retorno venoso sanguíneo al corazón, ayudando así a que el corazón bombee contra la presión creciente. El segundo es su acción sobre los riñones para disminuir la excreción de agua y electrolitos (sodio y cloro), lo que aumenta lentamente el volumen de líquido extracelular, que después eleva la presión arterial a lo largo de un periodo de horas o días. Este efecto a largo plazo, que actúa sobre el mecanismo del volumen del líquido extracelular, es incluso más potente que el mecanismo vasoconstrictor agudo para terminar de normalizar la presión arterial.

Existen dos receptores hísticos para la angiotensina II: tipo 1 y tipo 2. El tipo 1 es mediador de la vasoconstricción, la retención de agua y sodio, la proliferación fibroblástica, la hipertrofia de miocitos, la activación del sistema adrenérgico, la acción citotóxica en el miocardio, la estimulación de la producción de radicales superóxido y la alteración de la expresión de genes.

El tipo 2 es mediador de la vasodilatación, los efectos antiproliferativos, la diferenciación celular, la reparación hística, la apoptosis, la degeneración neuronal y el desarrollo embrionario, principalmente.

Actualmente se reconocen en modelos animales y en el humano dos sistemas distintos que generan angiotensina II: el sistema renina–angiotensina constitutivo, circulante y endocrino hormonal (SRAc), que actúa sistemáticamente como regulador y promotor de la homeostasis cardiovascular, y un sistema renina–angiotensina tisular, local, autocrino/paracrino (SRAt). El SRAt, activado por daño tisular local y generación de especies reactivas de oxígeno, es de importancia en estadios fisiopatológicos como hipertensión, daño vascular, síndrome metabólico cardiorrenal, diabetes mellitus tipo 2 y cáncer. En contraste con el SRAc, de

acción más rápida, el SRAt es más un sistema subagudo que promueve el remodelamiento de tejido (proliferación, hipertrofia y diferenciación) y de matriz extracelular.

La activación sostenida del SRAt en enfermedades crónicas con daño tisular local persistente también puede resultar en pérdida parenquimal, remodelamiento y fibrosis crónica, con la eventual disfunción del órgano específico.

Renina

Es producida principalmente por el aparato yuxtaglomerular del riñón. Es miembro de la familia de la proteasa de aspartil y es sintetizada como una pre-pro-proteína de 37 a 40 kDa. La renina posee secuencias similares en los extremos C y N terminales, las cuales forman estructuras que rodean el sitio activo. Esta proteína es altamente específica para su sustrato.

En seres humanos el gen que la codifica se localiza en el cromosoma 1q32, se extiende a lo largo de 12 kb y posee nueve exones y ocho intrones. Sobre la región promotora 5' tiene secuencias para control por AMP cíclico y un número de elementos que responden a esteroides. El producto de la transcripción es un RNAm de 1.5 kb. La proenzima tiene 340 aminoácidos, de los cuales los primeros 43 son escindidos para dar una enzima activa.

Las variaciones en la secuencia del gen de la renina incluyen hasta ahora una mutación de sentido equivocado en el exón 9 (G1051A), que por su frecuencia es considerada polimorfismo, además una delección de 155 pares de bases, un número variable de repeticiones en tándem (VNTR) en el intrón 7 y 493 SNP a lo largo de todo el gen. De éstos, el polimorfismo del exón 9, que corresponde a un cambio de guanina por adenina en la posición 1051 (G1051A), produce un cambio de aminoácido (valina por isoleucina) en la posición 351 de la proteína. En un individuo la identificación del genotipo en cada posición polimórfica ha permitido la construcción de haplotipos (combinación de genotipos del mismo gen) y la identificación de algunos de ellos como haplotipos comunes o haplotipos de susceptibilidad al desarrollo de hipertensión arterial primaria. Hasta ahora, diez SNP del gen de la renina han sido los más estudiados, por su posible significancia clínica.

Angiotensinógeno

El angiotensinógeno del ser humano tiene un peso molecular de 50 kDa; es codificado por un gen localizado en el cromosoma 1q42-q43 (cerca del gen de renina), el cual posee cinco exones y cuatro intrones, y se extiende a lo largo de 13 kb. El decapeptido angiotensina 1 se localiza en su parte N terminal. El RNAm de este gen se expresa sólo en el hígado y de ahí es secretado al plasma.

Entre las más de 140 variantes moleculares informadas en este gen se encuentra una en el nucleótido 522, lo que origina un cambio de Tre por Met en el codón 174 (T174) y otra localizada en el nucleótido 704, lo que genera un cambio de Met por Tre en la posición 235 de la proteína (M235T). El genotipo T/T en la posición 235 se asocia con un riesgo incrementado de desarrollar nefropatía diabética. Los desórdenes en este gen también se han asociado con susceptibilidad a la hipertensión, insuficiencia renal crónica y con preeclampsia.

Enzima convertidora de angiotensina I

La enzima convertidora de angiotensina puede encontrarse en forma de dos isoenzimas, una somática y otra germinal. Sus dominios C y N terminales presentan un grado de homología de 89% y posee dos sitios catalíticos dependientes de zinc. Está compuesta por 1 306 aminoácidos, de los cuales 29 constituyen un péptido-señal. Su peso molecular se estima en 146.6 kDa. En humanos, el gen que la codifica se localiza en el cromosoma 17q23, se extiende a lo largo de 21 kb y posee 26 exones y 25 intrones. Este gen da origen a dos transcritos, el primero en células endoteliales vasculares y epiteliales renales de 4.2 kb, y el segundo, de 3.0 kb, en los testículos. En el gen ACE se han descrito 864 SNP, de los cuales cinco parecen tener significado clínico.

El polimorfismo más estudiado en este gen es la inserción/delección (I/D) de una secuencia repetitiva Alu de 287 pares de bases en el intrón 16. Se ha demostrado ampliamente la asociación de este polimorfismo con la hipertensión, el infarto miocárdico, la hipertrofia ventricular izquierda, la aterosclerosis coronaria, la miocardiopatía hipertrófica, la glomerulosclerosis y la nefropatía diabética.

Se ha demostrado que estas formas de expresión conforme a los genotipos posibles (DD, DI e II) están asociadas con la efectividad del tratamiento nefroprotector con bloqueadores beta, pero principalmente con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Un estudio demostró un decremento significativo en la tasa de filtración glomerular de pacientes diabéticos tipo 2 con nefropatía diabética y tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina con genotipo DD, en comparación con el observado en pacientes similares pero con genotipo ID o II. Por otro lado, se observó una correlación significativa entre los niveles de glucemia e insulina en ayunas y el polimorfismo I/D en niños con antecedentes de bajo peso al nacer. En población mexicana el genotipo DD se asoció a un incremento en la susceptibilidad a síndrome metabólico, y en pacientes mexicanos con diabetes mellitus tipo 2 se encontró que el mismo genotipo (DD) se asocia con el desarrollo de nefropatía diabética incipiente.

La identificación del genotipo de otros dos polimorfismos en el gen de la enzima convertidora de angiotensina localizados en las posiciones -5466 y 3892 (A-5466C y T3892C) junto con el genotipo I/D, forma un haplotipo, que cuando

se encuentra en la combinación "ATD" corresponde al haplotipo de susceptibilidad para el desarrollo de nefropatía diabética.

Receptor tipo 1 para angiotensina II

Como ya se mencionó, la angiotensina II, el producto central del sistema renina-angiotensina, ejerce sus efectos en el equilibrio hidroelectrolítico y en la regulación del tono vascular a través de al menos dos subtipos de receptores farmacológicamente distintos, el receptor de angiotensina II tipo 1 y el de tipo 2. El de tipo 1, constituido por 359 aminoácidos, regula la vasoconstricción, la liberación de la aldosterona y la absorción renal de sodio, así como el crecimiento celular vascular.

El gen que codifica para este receptor, el gen receptor de angiotensina II tipo 1, se localiza en 3q21-q25. Contiene por lo menos cinco exones; los primeros cuatro exones constituyen secuencias 5' no traducidas y la región codificadora está contenida en un solo exón.

Se han descrito diferentes polimorfismos en este gen, entre ellos 42 SNP no sinónimos (aquellos que resultan en el cambio de un aminoácido por otro, un codón de terminación o un cambio en el marco de lectura) en región codificadora y al menos dos con posible significado clínico, uno de los cuales representa el cambio de adenina por citocina en la posición 1166 (A1166C), y otro es una repetición (CA)_n.

Ye y col. encontraron que el alelo D del gen de la enzima convertidora de angiotensina y el alelo C1166 del gen receptor de angiotensina II tipo 1 confieren una susceptibilidad para enfermedad arterial coronaria. Asimismo, Xue y col. encontraron una asociación del polimorfismo A1166C con hipertensión arterial en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, pero no así con nefropatía diabética o con alguna característica de síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2.

Sin embargo, los resultados en cuanto a la asociación de polimorfismos de este gen con diabetes mellitus o sus complicaciones son diversos. Por ejemplo, al analizar los polimorfismos -228G/A, -1424C/G y -521 C/T del gen receptor de angiotensina II tipo 1 en caucásicos, no se encontró ninguna asociación con alguna característica del síndrome metabólico ni la diabetes mellitus, pero sí se informa un ligero desequilibrio del ligamiento de los polimorfismos -2228G/A y +1166A/C (alelos -2228A y +1166C).

Por otro lado, se ha descrito que el polimorfismo C573T del gen receptor de angiotensina II tipo 1 es un factor protector para la excreción de albúmina urinaria en la hipertensión arterial primaria.

Receptor de angiotensina II tipo 2

A diferencia del receptor de angiotensina II tipo 1, el papel del receptor de angiotensina II tipo 2 en enfermedades vasculares aún no se ha definido con claridad.

El gen que codifica para este receptor, el gen receptor de angiotensina II tipo 2, se localiza en Xq22–23 (Genbank AY324607). Hasta ahora se han descrito al menos quince SNP en este gen, de los cuales el polimorfismo 1334 T/C se ha asociado con hipertensión, y los polimorfismos 1675 G/A y 3123C/A con el riesgo de desarrollar un evento cardiovascular en pacientes hipertensos. El polimorfismo 1675 G/A se asoció con un riesgo de presentar un incremento en la presión arterial sistólica, particularmente en aquellos individuos portadores del alelo 1675A, mientras que el alelo 1675G fue protector. Asimismo, los pacientes hipertensos portadores del haplotipo 1675A/3123A presentaron un mayor riesgo para desarrollar un evento cardiovascular. Los SNP A190G, G2274A y G3726C son otras variantes en el gen del receptor de angiotensina II tipo 2 que recientemente se han analizado en estudios de asociación con la respuesta a inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en pacientes con hipertensión.

En los últimos años se han descubierto otros componentes del sistema renina–angiotensina que podrían ayudar a la mejor comprensión de los sistemas renina–angiotensina constitutivo y tisular, entre ellos ACE2, Ang III, Ang IV, Ang (1 a 7), receptor Mas, prorenina, preprorenina y receptor de renina.

Obesidad

Dentro de los genes candidatos en el desarrollo de la DM2 se encuentran aquellos genes cuyos productos proteicos son secretados por el tejido adiposo.

Durante mucho tiempo se consideró al tejido adiposo blanco como un órgano de almacenamiento energético encargado de sintetizar y almacenar triglicéridos, donde además se construyen otras fracciones lipídicas como colesterol, retinol, prostanoïdes y hormonas esteroïdeas. Sin embargo, se ha establecido que el tejido adiposo blanco funciona como un órgano endocrino y de señalización que modula diversos procesos fisiológicos a través de la secreción de una serie de proteínas denominadas adipocinas, las cuales son funcionalmente diferentes, entre las que destacan las encargadas de la homeostasis de la glucosa como son la leptina, la adiponectina y la resistina, entre otras, así como citocinas clásicas: factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina 6 (IL-6); factores de crecimiento como el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) y proteínas de la vía alternativa del complemento (adipsina); también se incluyen proteínas involucradas en la regulación de la presión sanguínea (angiotensinógeno), homeostasis vascular como el inhibidor del activador de plasminógeno-1 (PAI-1), metabolismo de lípidos (proteína de unión a retinol, proteína de transferencia de esteres de colesterol), y angiogénesis (factor de crecimiento endotelial vascular).

De las diversas funciones metabólicas de las adipocinas son de interés aquellas que participan en procesos inflamatorios con relación a la resistencia a la insulina

inducida por la obesidad, para lo cual se pueden clasificar las adipocinas en pro y antiinflamatorias. Así, se pueden mencionar leptina, resistina, IL-6, TNF- α , proteína similar a angiopoyetina y quemerina, como proinflamatorias, y aquellas que tienen propiedades proinflamatorias como adiponectina, inhibidor de proteasa de serina derivado de tejido, omentina-1, y apelina, entre otras.

Genes asociados a obesidad y su relación con diabetes

Leptina

Se ha descrito que existen diferentes mecanismos que sustentan la asociación de la insulina y la leptina con el contenido de grasa corporal. El efecto de la ganancia de peso y la reducción de la sensibilidad a la insulina parecen explicar la variación de la concentración de insulina de acuerdo con la cantidad de grasa corporal. Conforme aumenta el peso, la secreción de insulina debe incrementarse para compensar la resistencia a la misma y así conservar la homeostasia de la glucosa. Suzuki y col. proponen que el tamaño del adipocito se correlaciona inversamente con la sensibilidad sistémica a la insulina, y por lo tanto los adipocitos pequeños se asocian con sensibilidad a la insulina, mientras que los grandes están asociados con resistencia a la insulina; en este caso la pérdida de la acción de la leptina puede ser un mecanismo que incremente el contenido de triglicéridos en los tejidos y provoque resistencia a la insulina. Además, la falla de las células beta del páncreas para adaptarse al incremento en la secreción de insulina causa hiperglucemia y probablemente contribuye a la asociación de DM2 con obesidad.

La leptina es denominada así porque su función es mantener delgado al organismo y es una proteína difusible que ejerce su función al reducir la ingestión de alimento y promover la liberación de energía mediante la activación de su receptor, particularmente en hipotálamo. La falla en su secreción o en la activación del receptor resulta en una falta de inhibición de la ingestión de calorías, en una ausencia de gasto de energía y por lo tanto en el desarrollo de obesidad.

El *ob* fue el primer gen cuya mutación en estado homocigoto (*ob/ob*) se identificó en ratones obesos y con resistencia a la insulina. La clonación y secuenciación del gen referido y su localización en el cromosoma 6 del ratón, así como su homólogo en el ser humano (gen *LEP*) fueron obra de Zhang y col. (1994), lo que permitió conocer la proteína que este gen codifica, a la que se denominó proteína *ob* o leptina. El gen *LEP* se localiza en el cromosoma 7 en la región 7q31.1; tiene 20 kb de longitud y consta de tres exones separados por dos intrones. En la región 5' flanqueadora se localiza la secuencia TATAA (a nivel del nucleótido -28), así como algunos sitios potenciales de regulación de la transcripción, como la secuencia CCAAT (amplificador de unión a proteínas) y las secuencias de elementos de respuesta a glucocorticoides.

La leptina, producto proteínico del gen *LEP*, es una proteína de 16 kDa que consta de 167 aminoácidos; de éstos, los primeros 21 corresponden al péptido señal. Esta proteína es sintetizada principalmente por las células maduras del tejido adiposo y secretada hacia la circulación. Cabe mencionar que el RNAm de leptina y de su receptor también se han identificado en órganos como cerebro, estómago, músculo y placenta. La mayor proporción de leptina circulante se une a proteínas transportadoras, como la macroglobulina alfa₂. La estructura secundaria de la leptina del humano presenta un puente disulfuro entre los residuos de cisteína en las posiciones 96 y 146 de la cadena polipeptídica, que le confieren integridad y estabilidad. Las mutaciones que involucran a cualquiera de estas dos cisteínas originan una proteína biológicamente inactiva. En su forma tridimensional, la leptina presenta una estructura globular con cuatro hélices α y dos láminas β ; el extremo C terminal es el principal encargado de sus efectos biológicos.

Se ha descrito que la leptina establece un sistema de enlace que conecta al cerebro con la periferia, al formar un mecanismo regulador que ayuda a mantener los depósitos de grasa y el peso corporal en forma homeostática. Se han caracterizado dos tipos de poblaciones de neuronas sensibles a la leptina implicadas en el control energético y homeostasis de la glucosa que son expresadas en el núcleo arcuato del hipotálamo. Uno de estos subconjuntos expresa pro-opiomelanocortina (POMC), y estas células son estimuladas por la leptina para promover pérdida de peso y mejorar la sensibilidad a la insulina. Existe otro subconjunto de neuronas que expresan neuropéptido Y (NPY) y péptido agouti relacionado (AgRP), los cuales promueven la ganancia de peso y resistencia a la insulina y en contraste con las neuronas que expresan POMC, las neuronas que expresan NPY/AgRP son inhibidas por la leptina, por lo que pudiera existir una relación funcional entre estas dos poblaciones celulares.

Tomando en cuenta que la leptina parece estar involucrada en el mecanismo de conservación de energía durante periodos de privación alimenticia y en la prevención de la obesidad durante los periodos de exceso energético, se ha investigado la relación entre la insulina y la leptina. La administración de insulina de manera aguda (horas) y crónica (días) *in vivo* e *in vitro* aumenta los niveles de RNAm del gen *LEP* en el tejido adiposo de roedores.

Sin embargo, en humanos no hay un aumento súbito posprandial de leptina en individuos delgados, obesos o diabéticos. Los niveles de leptina sérica en personas aumentan entre la medianoche y la madrugada, y disminuyen entre el mediodía y mediados de la tarde.

De los polimorfismos descritos en el gen de leptina, se destacan el G-2548A y el A19G. El G-2548A es el cambio de una adenina por guanina en la posición -2548 en la región 5' no traducida del gen, y el alelo G se ha asociado con obesidad y obesidad extrema en población francesa y en aborígenes taiwaneses. Al analizar la distribución del polimorfismo A19G, el cual es una sustitución de gua-

nina por adenina en el nucleótido 19 del exón 1 no traducido del gen *LEP*, en individuos obesos de población finlandesa, italiana y francesa se observaron frecuencias para el polimorfismo A19G de 67, 38 y 36%, respectivamente, y este polimorfismo se asoció con niveles elevados de leptina sérica. En contraste, en otro estudio este polimorfismo se encontró con una prevalencia de 62% y se observó que los individuos homocigotos para el alelo G19 muestran una concentración de leptina significativamente menor.

Receptor de leptina

Se han identificado cinco isoformas del receptor de leptina en seres humanos (*LEP-Ra*, *LEP-Rb*, *LEP-Rc*, *LEP-Rd* y *LEP-Re*), las cuales tienen una amplia distribución en diferentes tejidos y son generadas por el empalme alternativo del RNAm.

En las cinco isoformas varía la longitud del dominio intracelular; hay isoformas cortas (a, c, d y e) en múltiples tejidos, incluidas células hematopoyéticas circulantes y glándulas linfoides.

La isoforma *LEP-Re*, que posee la porción citoplasmática más corta y carece de dominio transmembranal, posiblemente sea un receptor soluble con función de proteína transportadora.

La isoforma *LEP-Rb* consta de 1 165 aminoácidos y su dominio intracelular es el más largo; se expresa predominantemente en el hipotálamo y regula los efectos biológicos de la leptina mediante una cascada de señalización por tres mecanismos principales:

1. Mediante su unión y a través del residuo aminoacídico Tir985 se activa la cinasa Janus tipo 2 (del inglés *Janus kinase 2*, *JAK 2*), la cual es una cinasa de tirosina que contiene regiones tipo SH2 y que media la cascada de señalización intracelular, promoviendo la ruta de MAPK (proteincinasa activadora de mitógenos), así mismo este aminoácido actúa como un sitio inhibitorio por la unión de SOCS3 (supresor de señalización de citocinas tipo 3).
2. El residuo aminoacídico Tir1138 es un sitio de reconocimiento para STAT 3 (transductor de señal y activador de la transcripción tipo 3), para permitir que *JAK 2* lo fosforee y active.
3. Finalmente, los sitios de fosforilación de tirosina en *JAK 2*, junto con los sitios del receptor, inducen la fosforilación de los sustratos 1 y 2 del receptor de insulina (*IRS1* e *INS 2*), los cuales son el factor limitante para la activación de la ruta de la *PIK 3*, como respuesta a la presencia de la insulina y del *IGF-1* (factor de crecimiento de insulina), tanto en el hipotálamo como en otros tejidos, así como también numerosas proteínas de señalización no definidas que contribuyen a la regulación de la alimentación.

El gen del receptor de leptina (*LEP-R*) se localiza en el cromosoma 1 en la región 1p31.3–32; consta de 20 exones y 19 intrones. La estructura primaria del producto proteínico del gen del receptor de leptina muestra homología con los miembros de la familia de la clase I de citocinas. El receptor de leptina es una proteína simple transmembrana, la cual muestra un dominio extracelular de 840 aminoácidos, un dominio transmembrana de 34 aminoácidos y uno intracelular de longitud variable.

En relación con el análisis de polimorfismos en el gen del receptor de leptina, en un estudio se demostró que 26.8% de los pacientes estudiados eran homocigotos para el alelo Arg223 del polimorfismo Gln223Arg, el cual representa el cambio de una adenina por una guanina en el nucleótido 638 del exón 6 del gen *LEP-R*, quienes mostraron cifras menores de tensión arterial que los homocigotos para el alelo Gln223; además, se concluyó que los polimorfismos Lis109Arg y Gln223Arg de *LEP-R* son más frecuentes en varones obesos que desarrollan hipertensión, a diferencia de los obesos no hipertensos.

En otro estudio se analizaron siete variantes polimórficas en el gen *LEP-R*, incluidos los polimorfismos Gln223Arg y Pro1019Pro (sustitución de G por A en el nucleótido 3 057 del exón 20). Estos polimorfismos presentaron frecuencias de 91 y 85%, respectivamente, en sujetos obesos. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon con sujetos no obesos.

A pesar de lo anterior, se han descrito frecuencias de 89% para el alelo Arg223 en sujetos obesos de la región de Nauru, de 75% en indios pimas (EUA) y de 45% en caucásicos obesos europeos, australianos y de EUA. En una población de adolescentes obesos mexicanos este alelo se asocia a niveles incrementados de leptina y a un mayor porcentaje de grasa. El polimorfismo Pro1019Pro en la población de la isla de Nauru (Pacífico), la cual tiene alta incidencia de DM2 e hipertensión, está asociado con alteraciones en los niveles de insulina y presión arterial.

Factor de necrosis tumoral alfa

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α del inglés *tumor necrosis factor alpha*) es una citocina proinflamatoria multifuncional involucrada en diferentes vías de señalización celular, que incluyen dos respuestas celulares bien establecidas: la inducción de la muerte celular y la activación de transcripción génica para la supervivencia celular. El TNF- α induce apoptosis por activación de la cascada de caspasas, así como procesos independientes de caspasa. Por otro lado, el TNF- α activa el factor nuclear $\kappa\beta$ y la proteína activadora 1, los cuales inducen la expresión de genes involucrados en la inflamación, el crecimiento celular y la regulación de señales.

Recientemente se ha descrito que la inflamación crónica subclínica contribuye al desarrollo de la resistencia a la insulina, por lo que ha postulado al estado de inflamación como parte de la fisiopatología de la DM, así como de sus complicaciones. En sujetos con resistencia a la insulina se ha demostrado la expresión de TNF- α en el músculo esquelético, y en sujetos obesos la expresión de esta citocina se encuentra incrementada en una relación estrecha con la elevación de los niveles de insulina. En un grupo de adultos mayores (edades entre 70 y 79 años), se encontró la asociación de características de síndrome metabólico con los niveles séricos incrementados de citocinas entre ellas IL-6, y TNF- α . Asimismo, en un grupo de niños coreanos se encontró una correlación entre los niveles séricos de TNF- α y obesidad. Estas observaciones sugieren que el TNF- α altera la acción de la insulina, y el mecanismo involucra la inducción de la fosforilación del IRS 1 en residuos de serina en lugar de tirosina a través de la activación de varias cinasas. La fosforilación en residuos de tirosina resulta en una mayor afinidad del IRS 1 por el receptor de insulina, mientras que una fosforilación en residuos de serina resulta en una menor afinidad. Así entonces, el TNF- α impide o reduce la unión del IRS 1 con el receptor de insulina, lo que bloquea la vía de señalización de la insulina y por consiguiente la internalización de glucosa a las células, induciendo así la resistencia a la insulina y por ende el desarrollo de diabetes mellitus.

El gen del TNF- α se localiza en el brazo corto del cromosoma 6 en la región p21.3, está constituido por cuatro exones y tiene una longitud de aproximadamente 3.6 kb. El transcrito primario tiene una longitud de 2762 nucleótidos, los cuales codifican un precursor de proteína de 233 aminoácidos. Los primeros 78 aminoácidos de la región N terminal funcionan como una presecuencia. Se han reportado varios polimorfismos en la región promotora del gen TNF- α , de éstos los más estudiados son el polimorfismo -308 G/A, el cual es una sustitución de guanina por adenina en la posición -308 y el polimorfismo -238 G/A, que también es una sustitución de guanina por adenina pero en la posición -238.

Se ha propuesto que el estado inflamatorio subclínico observado en pacientes con DM2 pueda estar influenciado por la presencia del polimorfismo -308 G/A, además este polimorfismo ha sido también asociado con resistencia a la insulina y con obesidad. Estas asociaciones se basan en la hipótesis del aumento de la tasa de transcripción por efecto del alelo -308A. Sin embargo, los resultados encontrados hasta el momento respecto a este aumento han sido controversiales; distintos estudios *in vitro* coinciden en que esta elevación es nula, pero otros argumentan que este efecto existe, y no sólo eso, sino que proponen que este polimorfismo se encuentra en un sitio de unión para un factor transcripcional, y hasta reportan que este factor es la proteína GC2/LRRFIP1, el cual es un represor de la expresión, por lo que la presencia de este polimorfismo podría inhibir a este represor, y de esta manera aumentar la tasa de transcripción. Por otro lado, en un estudio

realizado en población de origen chino, el polimorfismo -308G/A se consideró que podría estar asociado con la eficacia terapéutica de rosiglitazona en pacientes con DM2, ya que los sujetos con genotipos AA o GA presentaron un efecto atenuado de rosiglitazona sobre la insulina sérica en ayunas, con respecto al observado en los sujetos que portan el genotipo GG. El polimorfismo -238 (G/A) también ha sido asociado con DM2 y con resistencia a la insulina. Se ha reportado que el alelo -238A afecta la curvatura del DNA, y de esta manera pudiera disminuir la tasa de transcripción del gen al disminuir la afinidad de factores de transcripción con el DNA.

En un estudio realizado en población mexicana, en donde se investigó la relación DM2 con los polimorfismos -308G/A y -238G/A localizados en la región promotora del gen TNF- α , se encontró que la frecuencia del haplotipo GA (creado por los alelos -308G y -238A) fue significativamente mayor en los pacientes con DM2, en comparación con los controles, lo que permitió sugerir al haplotipo GA como factor de riesgo genético para el desarrollo de DM2. En otro estudio realizado en pacientes mexicanas con diabetes gestacional se encontró que el genotipo G/G del polimorfismo -308G/A aumenta los niveles de insulina y la resistencia a la insulina, y que el haplotipo AG es un factor de riesgo genético para el desarrollo de diabetes mellitus gestacional.

Otro polimorfismo en el gen TNF- α que también se ha asociado con DM2 en pacientes de origen japonés, es el polimorfismo IVS1G+123A. En un estudio donde se analizaron 11 SNP, sólo el polimorfismo IVS1G+123A mostró una asociación significativa con DM2 e intolerancia a la glucosa. Al realizar el análisis funcional se observó que el factor de transcripción universal YY1 se une específicamente al alelo IVS1+123A, mientras que con el alelo IVS1 + 123G no se observa este efecto.

DNA MITOCONDRIAL Y DIABETES

Las mutaciones en el DNA mitocondrial pueden afectar la producción de ATP, provocando un fenotipo clínico particular y debilidad muscular, así como la concentración intracelular de moléculas de señalización, como el calcio o el glutamato.

Pocas mutaciones en el DNA mitocondrial han sido asociadas con diabetes mellitus, siendo la más común la mutación A3264G en el gen *RNA_t* (Leu,UUR). En este caso se trata de una diabetes mellitus transmitida por línea materna, que se acompaña de sordera neurosensorial, y que tiene su origen en un defecto de los procesos de fosforilación oxidativa en la célula beta, traducándose en una disminución en la secreción de insulina. La mutación A3243G en el DNA mito-

condrial se asocia con diabetes mellitus con herencia materna en caucásicos y japoneses, aunque en sujetos chinos se encontró en dos de 75 sujetos no relacionados con DM2. Los portadores de la mutación A3243G muestran una marcada reducción en la secreción de insulina de primera y segunda fase, en comparación con los no portadores al realizarles una prueba de *clamp* hiperglucémico en 10 mmol/L de glucosa. Más raramente, la diabetes puede formar parte de otra patología mitocondrial, el síndrome de miopatía, encefalopatía, acidosis láctica y apoplejía o MELAS (del inglés *myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke*).

FARMACOGENÉTICA Y DIABETES MELLITUS

Como es ampliamente conocido, la diabetes mellitus es un problema de salud pública, ya que es una de las principales causas de morbilidad relacionada con ceguera, insuficiencia renal y amputaciones. Además, es una de las principales causas de muerte en México, como resultado de la tendencia a desarrollar cardiopatías, enfermedad cerebrovascular e insuficiencia renal.

El curso evolutivo de la nefropatía diabética progresa a través de cinco estadios. En las primeras dos etapas se presentan anormalidades en la tasa de filtración glomerular (GFR, del inglés *glomerular filtration rate*) y cambios estructurales, atravesando por estadios intermedios marcados por la aparición de microalbuminuria y macroalbuminuria, y finalmente un estado avanzado caracterizado por insuficiencia renal terminal.

Las bases para la prevención de la nefropatía diabética son el tratamiento de los factores de riesgo conocidos, como son hipertensión, hiperglucemia, dislipidemia y tabaquismo. La hipertensión es común en pacientes con diabetes, aun cuando la afección renal no está presente. El tratamiento de la hipertensión reduce significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares y microvasculares en este tipo de pacientes; otro de los objetivos del tratamiento es prevenir la progresión de microalbuminuria a macroalbuminuria.

Se ha descrito que la angiotensina II tiene efectos fisiológicos y bioquímicos que pueden contribuir al desarrollo de la nefropatía diabética, por lo tanto el bloqueo del sistema renina–angiotensina ha resultado en un efecto renoprotector. Los fármacos pertenecientes a la familia de antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA) y a la familia de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), son un grupo de fármacos que, como su nombre lo dice, ejercen su acción terapéutica interrumpiendo el sistema renina–angiotensina a diferentes niveles, y que de forma individual o mediante terapia combinada pueden tener un efecto aditivo en la renoprotección.

La respuesta farmacológica es principalmente el resultado de la interacción del fármaco con el blanco farmacológico, con la subsecuente transducción de señales dentro de la célula (farmacodinamia). Sin embargo, la absorción, distribución, metabolismo y excreción del fármaco (farmacocinética) también juegan un papel fundamental en la eficacia farmacológica, ya que estos procesos regulan la concentración del fármaco en el sitio de acción. Alteraciones en la cinética de un fármaco resultan en una respuesta clínica variable o inadecuada, lo que frecuentemente compromete su uso terapéutico.

Existen muchos factores que influyen en la eficacia de un fármaco, estos factores pueden ser específicos del fármaco (dosis, vía de administración, características fisicoquímicas, interacción con otros fármacos, etc.) o aquellos demográficos y clínicos, atribuibles a los individuos, como la edad, la presencia de enfermedades concomitantes (hepáticas o renales), y los factores genéticos. La respuesta clínica variable o inadecuada a los fármacos es entonces de origen multifactorial, aunque esta variabilidad puede ser parcialmente atribuida a la presencia de variaciones de la secuencia de genes individuales que codifican para proteínas implicadas en el transporte, la biodisponibilidad, el metabolismo y la acción de los fármacos.

La influencia de los polimorfismos genéticos sobre la variabilidad interindividual en la respuesta al tratamiento farmacológico es lo que se conoce hoy en día como farmacogenética, cuyo objetivo final es alcanzar una medicina personalizada. La farmacogenética es una disciplina que se enfoca en el estudio de factores genéticos que modulan la función de las proteínas involucradas en el metabolismo de los fármacos, lo que a su vez determina las diferencias en la respuesta individual al tratamiento farmacológico e incluso la aparición de reacciones adversas.

Los polimorfismos en genes que codifican para enzimas implicadas en el metabolismo de fármacos pueden contribuir a la variabilidad en la eficacia, debido a que estas variantes genéticas pueden ser el origen de que la enzima resultante tenga una actividad aumentada, disminuida o incluso carezca de actividad. Por la importancia de las enzimas del citocromo P450 (CYP450) en el metabolismo de los fármacos, los genes que codifican para estas enzimas son los más estudiados.

La mayoría de los fármacos se metabolizan en el hígado por enzimas CYP450. La superfamilia citocromo P450 es un conjunto de genes que codifican para las llamadas enzimas CYP450. El término CYP450 incluye a un grupo de hemoproteínas (cito) que justo cuando el hierro de su grupo hemo es reducido a su estado ferroso y forma complejos con monóxido de carbono se genera un pigmento de color rosa (cromo), el cual tiene un pico máximo de absorción a la longitud de onda de 450 nanómetros. De acuerdo a las guías para el sistema de nomenclatura y clasificación, las enzimas CYP450 se identifican con las letras CYP segui-

das de un número arábigo designando la familia, una letra que identifica la subfamilia y un número correspondiente a la proteína.

En humanos han sido identificados 57 genes funcionales que codifican para enzimas CYP450, las cuales han sido clasificadas en 18 familias y 44 subfamilias. Las enzimas de las familias CYP1, CYP2 y CYP3 catalizan la biotransformación de aproximadamente 90% de los fármacos actualmente utilizados. De estos, 50% son metabolizados por CYP3A4, 20% por CYP2D6, 15% por CYP2C9 y CYP219, mientras que el resto son metabolizados por otras enzimas CYP, como CYP2E1, CYP2A6, o CYP1A2. El metabolismo de los fármacos antihipertensivos es principalmente a través de las isoformas CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4. Particularmente, la isoforma CYP2C9 participa en el metabolismo de una amplia gama de medicamentos de importancia clínica, tales como warfarina, nateglinida y el losartán.

La enzima CYP2C9 es codificada por un gen con el mismo nombre, el CYP2C9, el cual se localiza en el cromosoma 10 en la banda q24. Este gen abarca 50 733 pb en longitud y contiene nueve exones. En el gen *CYP2C9* se han identificado más de 35 variantes, de estas la variante *2 y la variante *3 representan SNP y tienen relevancia funcional en el metabolismo de diversos fármacos, incluyendo el losartán, debido a que estas variantes han sido asociadas con una actividad enzimática disminuida. La variante *2 corresponde a un cambio de C por T en el nucleótido 430 del exón 3 del gen *CYP2C9*, lo que genera el cambio del aminoácido arginina por el aminoácido cisteína en la posición 144 de la proteína (Arg144Cys). La variante *3 representa el cambio de A por C en el nucleótido 1 075 del exón 7, lo que condiciona el cambio de isoleucina por leucina en la posición 359 de la proteína (Ile359Leu).

El gen *CYP2C19* también forma parte del conjunto de genes de *CYP2C* localizados en 10q24. Este gen está constituido por aproximadamente 173 kb y codifica para una proteína de 490 aminoácidos cuyo peso molecular es de 55.94 kDa, encargada del metabolismo del propranolol. En este gen se han identificado 28 variantes, los cuales se han relacionado con una disminución en la actividad de *CYP2C19*.

El metabolismo de fármacos como el propranolol, el metoprolol, el timolol y el carvedilol es llevado a cabo por la isoenzima CYP2D6, una proteína de 497 aminoácidos y aproximadamente 56 kDa. Esta enzima es codificada por el gen *CYP2D6* localizado en 22q13.1. Se han encontrado varios SNP en este gen, muchos de ellos asociados con la disminución o el incremento del metabolismo de fármacos sustrato.

El gen *CYP3A4* pertenece a un conjunto de genes localizados en la región 7q21.1, se expande en una región de 27 kb y codifica para una proteína de 502 aminoácidos con un peso molecular aproximado de 57 kDa. La enzima CYP3A4 es la encargada del metabolismo del losartán y el nifedipino, entre otros. En el

gen *CYP3A4* se han descrito varios SNP, algunos de ellos asociados con la disminución en el metabolismo de fármacos.

APLICACIONES DEL ESTUDIO DE POLIMORFISMOS DE DNA

El estudio de los polimorfismos que tienen una contribución mínima o leve a la susceptibilidad frente a ciertos procesos patológicos posee interés médico, especialmente en la prevención de enfermedades complejas.

Los polimorfismos que tienen una participación directa en la aparición de un fenotipo patológico son evidentemente aplicables para el diagnóstico, lo mismo que para el estudio de los mecanismos moleculares de la enfermedad (patología molecular).

Así, la reducción de la resistencia a la insulina o el mejoramiento de la secreción defectuosa de la insulina mediada por glucosa pueden retrasar o prevenir la progresión a DM2. De esta forma, la detección de sujetos con resistencia a la insulina asociada con factores de riesgo adicionales, como los de índole genético, permite reconocer un riesgo incrementado para desarrollar DM2.

De acuerdo con todo lo anterior y en apego al concepto de que la diabetes mellitus es una entidad multifactorial, el diagnóstico precoz de esta enfermedad involucraría la definición de marcadores tanto clínicos como bioquímicos y genético-moleculares de susceptibilidad que permitan identificar a sujetos de riesgo, así como la posible aparición de complicaciones en aquellos que ya la desarrollaron. Todo esto debe llevar al establecimiento de un algoritmo diagnóstico que redunde en la reducción de los altos índices de morbimortalidad por DM2.

REFERENCIAS

1. **Almind K, Doria A, Kahn R:** Putting the genes for type II diabetes on the map. *Nat Med* 2001;7:277-279.
2. **Alper J:** Biomedicine: new insights into type 2 diabetes. *Science* 2000;289:37-39.
3. **Álvarez Aguilar C, Enríquez Ramírez ML, Figueroa Núñez B et al.:** Association between angiotensin-1 converting enzyme gene polymorphism and the metabolic syndrome in a Mexican population. *Exp Mol Med* 2007;39:327-334.
4. **Antuna Puente B, Feve B, Fellahi S et al.:** Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab* 2008;34:2-11.
5. **Baroni MG, Leonetti F, Sentinelli F et al.:** The G972R variant of the insulin receptor substrate-1 (IRS-1) gene is associated with insulin resistance in "uncomplicated" obese subjects evaluated by hyperinsulinemic-euglycemic clamp. *J Endocrinol Invest* 2004;27:754-759.

6. **Baudin B:** Polymorphism in angiotensin II receptor genes and hypertension. *Exp Physiol* 2004;90:277–282.
7. **Bayley JP, Ottenhoff TH, Verweij CL:** Is there a future for TNF promoter polymorphisms? *Genes Immun* 2004;5:315–329.
8. **Bezerra R, de Castro V, Sales T et al.:** The gly972arg polymorphism in insulin receptor substrate–1 is associated with decreased birth weight in a population–based sample of Brazilian newborns. *Diabetes Care* 2002;25:550–553.
9. **Bohlen HG, Nase GP:** Obesity lowers hyperglycemic threshold for impaired *in vivo* endothelial nitric oxide function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;283:H391–H397.
10. **Brodsky SV, Morrishow AM, Dharia N et al.:** Glucose scavenging of nitric oxide. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;280:F480–F486.
11. **Cai D, Dhe–Paganon S, Meléndez PA et al.:** Two new substrates in insulin signaling, IRS5/DOK4 and IRS6/DOK5. *J Biol Chem* 2003;278:25323–25330.
12. **Caracciolo VJ, Brook S, Shaefer BM et al.:** Ethnic, racial, and sex–specific factors are important in cardiovascular pharmacotherapeutics. *Arch Intern Med* 2002;162:2494.
13. **Carlsson E, Poulsen P, Storgaard H et al.:** Genetic and nongenetic regulation of CAPN10 mRNA expression in skeletal muscle. *Diabetes* 2005;54:3015–3020.
14. **Chang HR, Cheng CH, Shu KH et al.:** Study of the polymorphism of angiotensinogen, angiotensin–converting enzyme and angiotensin receptor in type II diabetes with end–stage renal disease in Taiwan. *J Chin Med Assoc* 2003;66:51–56.
15. **Chaves FJ, Pascual JM, Rovira E et al.:** Angiotensin II AT1 receptor gene polymorphism and microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2001;14:364–370. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/viewer.fcgi?db=nucleotide&val=32187526>.
16. **Chawla T, Sharma D, Singh A:** Role of the renin angiotensin system in diabetic nephropathy. *World J Diabetes* 2010;1:141–145.
17. **Chen Q, Zhang T, Wang JF et al.:** Advances in human cytochrome p450 and personalized medicine. *Curr Drug Metab* 2011;12:436–44.
18. **Cherney DZ, Lai V, Miller JA et al.:** The angiotensin II receptor type 2 polymorphism influences haemodynamic function and circulating RAS mediators in normotensive humans. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:4093–4096.
19. **Chiu KC, Chuang L–M, Ryu JM et al.:** The I27L amino acid polymorphism of hepatic nuclear factor 1 a is associated with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2178–2183.
20. **Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al.:** The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560–2572.
21. **Collins JL, Vodovotz Y, Hierholzer C et al.:** Characterization of the expression of inducible nitric oxide synthase in rat and human liver during hemorrhagic shock. *Shock* 2003;19:117–122.
22. **Cox NJ:** Challenges in identifying genetic variation affecting susceptibility to type 2 diabetes: examples from studies of the calpain–10 gene. *Hum Mol Genet* 2001;10:2302–2304.
23. **Dai D, Tang J, Rose R et al.:** Identification of variants of CYP3A4 and characterization of their abilities to metabolize testosterone and chlorpyrifos. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;299:825–831.
24. **Daimon M, Oizumi T, Saitoh T et al.:** Calpain 10 gene polymorphisms are related, not to type 2 diabetes, but to increased serum cholesterol in Japanese. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;56:147–152.
25. **Dalziel B, Gosby AK, Richman RM et al.:** Association of the TNF–alpha –308 G/A pro-

- moter polymorphism with insulin resistance in obesity. *Obes Res* 2002;10:401–407.
26. *Database of Single Nucleotide Polymorphisms (dbSNP)*. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. dbSNP accession. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/> Consultado junio 28, 2013.
 27. **De Cosmo S, Argiolas A, Miscio G et al.**: A PC-1 amino acid variant (K121Q) is associated with faster progression of renal disease in patients with type 1 diabetes and albuminuria. *Diabetes* 2000;49:521–524.
 28. **Del Bosque Plata L, Aguilar Salinas CA, Tusié Luna MT et al.**: Association of the calpain-10 gene with type 2 diabetes mellitus in a Mexican population. *Mol Genet Metab* 2004; 81:122–126.
 29. **Denver RJ, Bonett RM, Boorse GC**: Evolution of leptin structure and function. *Neuroendocrinology* 2011;94:21–38.
 30. **Dörhöfer L, Lammert A, Krane V et al.**: Study design of DIACORE (DIabetes COhoRTE)—a cohort study of patients with diabetes mellitus type 2. *BMC Med Genet* 2013; 14:25.
 31. **Du XL, Edelstein D, Dimmeler S et al.**: Hyperglycemia inhibits endothelial nitric oxide synthase activity by posttranslational modification at the Akt site. *J Clin Invest* 2001;108: 1341–1348.
 32. **Duan C, Li M, Rui L**: SH2-B promotes insulin receptor substrate 1 (IRS1)- and IRS2-mediated activation of the phosphatidylinositol 3-kinase pathway in response to leptin. *J Biol Chem* 2004;279:43684–43691.
 33. **Eiselt R, Domanski TL, Zibat A et al.**: Identification and functional characterization of eight CYP3A4 protein variants. *Pharmacogenetics* 2001;11:447–458.
 34. **Elahi MM, Asotra K, Matata BM et al.**: Tumor necrosis factor alpha-308 gene locus promoter polymorphism: an analysis of association with health and disease. *Biochim Biophys Acta* 2009;1792:163–172.
 35. **Eriksson JG, Lindi V, Uusitupa M et al.**: The effects of the pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor-(gamma) 2 gene on insulin sensitivity and insulin metabolism interact with size at birth. *Diabetes* 2002;51:2321–2324.
 36. **Evans JC, Frayling TM, Cassell PG et al.**: Studies of association between the gene for calpain-10 and type 2 diabetes mellitus in the United Kingdom. *Am J Hum Genet* 2001;69: 544–552.
 37. **Eyster CA, Duggins QS, Olson AL**: Expression of constitutively active Akt/protein kinase B signals GLUT4 translocation in the absence of an intact actin cytoskeleton. *J Biol Chem* 2005;280:17978–17985.
 38. **Feng RN, Zhao C, Sun CH et al.**: Meta-analysis of TNF 308 G/A polymorphism and type 2 diabetes mellitus. *PLoS One* 2011;6:18480.
 39. **Fingerlin TE, Erdos MR, Watanabe RM et al.**: Variation in three single nucleotide polymorphisms in the calpain-10 gene not associated with type 2 diabetes in a large Finnish cohort. *Diabetes* 2002;51:1644–1648.
 40. **Flockhart DA, Tanus Santos JE**: Implication of cytochrome P450 interactions when prescribing medication for hypertension. *Arch Intern Med* 2002;162:405–412.
 41. **Flores MSE, Islas AS, Machorro LMV et al.**: DNA polymorphism of candidate genes for type 2 diabetes mellitus in a Mexican ethnic group. *Ann Genet* 2004;47:339–348.
 42. **Frazer KA, Murray SS, Schork NJ et al.**: Human genetic variation and its contribution to complex traits. *Nat Rev Genet* 2009;10:241–251.
 43. **Frisbee JC, Stepp DW**: Impaired NO-dependent dilation of skeletal muscle arterioles in hypertensive diabetic obese Zucker rats. *Am J Physiol* 2001;281:H1304–H1311.

44. **Frisbee JC:** Impaired dilation of skeletal muscle micro vessels to reduced oxygen tension in diabetic obese Zucker rats. *Am J Physiol* 2001;281:H1568–H1574.
45. **Furumoto T, Fujii S, Onozuka H et al.:** Loss of insulin receptor substrate–1 signaling induces the cardiovascular and proteo(fibrino)lytic system derangements typical of insulin resistance. *Coron Artery Dis* 2005;16:117–123.
46. **Gautron L, Elmquist JK:** Sixteen years and counting: an update on leptin in energy balance. *J Clin Invest* 2011;121:2087–2093.
47. **Gellner K, Eiselt R, Hustert E et al.:** Genomic organization of the human CYP3A locus: identification of a new, inducible CYP3A gene. *Pharmacogenetics* 2001;11:111–121.
48. **Giovannone B, Scaldaferrì ML, Federici M et al.:** Insulin receptor substrate (IRS) transduction system: distinct and overlapping signaling potential. *Diabetes Metab Res Rev* 2000;16:434–441.
49. **Gross JL, Azevedo MJ, Silveiro SP et al.:** Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care* 2005;28:176–188.
50. **Guerre Millo M:** Adipose tissue and adipokines: for better or worse. *Diabetes Metab* 2004;30:13–19.
51. **Guízar Mendoza JM, Amador Licona N, Flores Martínez SE et al.:** Association analysis of the Gln223Arg polymorphism in the human leptin receptor gene, and traits related to obesity in Mexican adolescents. *J Hum Hypertens* 2005;19:341–346.
52. **Guzmán Flores JM, Muñoz Valle JF, Sánchez Corona J et al.:** Tumor necrosis factor–alpha gene promoter –308G/A and –238G/A polymorphisms in Mexican patients with type 2 diabetes mellitus. *Dis Markers* 2011;30:19–24.
53. **Guzmán Flores JM, Escalante M, Sánchez Corona J et al.:** Association analysis between –308G/A and –238G/A TNF–alpha gene promoter polymorphisms and insulin resistance in Mexican women with gestational diabetes mellitus. *J Invest Med* 2013;61:265–269.
54. **Hadjadj S, Gallois Y, Alhenc Gelas F et al.:** Angiotensin–I–converting enzyme insertion/deletion polymorphism and high urinary albumin concentration in French type 2 diabetes patients. *Diabet Med* 2003;20:677–682.
55. **Hadjadj S, Tarnow L, Forsblom C et al.:** Association between angiotensin–converting enzyme gene polymorphisms and diabetic nephropathy: case–control, haplotype, and family–based study in three European populations. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1284–1291.
56. **Hajeer AH, Hutchinson IV:** Influence of TNFalpha gene polymorphisms on TNFalpha production and disease. *Hum Immunol* 2001;62:1191–1199.
57. **Hara M, Wang X, Paz VP et al.:** Non–diabetes–associated mutations in the coding region of the hepatocyte nuclear factor–4 gamma gene (HNF4G) in Japanese patients with MODY. *Diabetologia* 2000;43:1064–1069.
58. **Hayden MR, Sowers KM, Pulakat L et al.:** Possible mechanisms of local tissue renin–angiotensin system activation in the cardiorenal metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Cardiorenal Med* 2011;1:193–210.
59. **Heitzer T, Krohn K, Albers S et al.:** Tetrahydrobiopterin improves endothelium–dependent vasodilatation by increasing nitric oxide activity in patients with type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 2000;43:1435–1438.
60. **Helsby NA, Burns KE:** Molecular mechanisms of genetic variation and transcriptional regulation of CYP2C19. *Front Genet* 2012;3:206
61. **Hinokio Y, Horikawa Y, Furuta H et al.:** b Cell transcription factors and diabetes no evidence for diabetes–associated mutations in the hepatocyte nuclear factor 3 b gene (HNF3B) in Japanese patients with maturity–onset diabetes of the young. *Diabetes* 2000;49:302–305.
62. **Holmer SR, Bickeboller H, Hengstenberg C et al.:** Angiotensin converting enzyme gene

- polymorphism and myocardial infarction a large association and linkage study. *Int J Biochem Cell Biol* 2003;35:955–962.
63. *Home Page of the Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Committee*. <http://www.cypalleles.ki.se/>. Mayo 2008.
 64. **Horikawa Y, Oda N, Cox NJ et al.**: Genetic variation in the gene encoding calpain-10 is associated with type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet* 2000;26:163–175.
 65. **Horikawa Y, Oda N, Yu L et al.**: Genetic variations in calpain-10 gene are not a major factor in the occurrence of type 2 diabetes in Japanese. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:246–247.
 66. **Hou L, Osei Hyiaman D, Yu H et al.**: Association of a 27-bp repeat polymorphism in eNOS gene with ischemic stroke in Chinese patients. *Neurology* 2001;56:490–496.
 67. **Hribal ML, Federeci M, Porzio O et al.**: The Gly-Arg972 amino acid polymorphism in insulin receptor substrate-1 affects glucose metabolism in skeletal muscle cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2004–2013.
 68. **Hsieh KP, Lin YY, Cheng CL et al.**: Novel mutations of CYP3A4 in Chinese. *Drug Metab Dispos* 2001;29:268–273.
 69. **Ieiri I, Tainaka H, Morita T et al.**: Catalytic activity of the three variants (Ile, Leu, and Thr) at amino acid residue 359 in human CYP2C9 gene and simultaneous detection using single strand conformation polymorphism analysis. *Ther Drug Minut* 2000;22:237–244.
 70. **Ijzerman RG, Stehouwer CD, Boomsma DI**: Evidence for genetic factors explaining the birth weight–blood pressure relation: Analysis in twins. *Hypertension* 2000;36:1008–1012.
 71. **Israel D, Chua S Jr**: Leptin receptor modulation of adiposity and fertility. *Trends Endocrinol Metab* 2010;21:10–16.
 72. **Jellema A, Zeegers MPA, Feskens EJM et al.**: Gly972Arg variant in the insulin receptor substrate-1 gene and association with type 2 diabetes: a meta-analysis of 27 studies. *Diabetologia* 2003;46:990–995.
 73. **Jensen M, Hansen B, De Meyts P et al.**: Activation of the insulin receptor by insulin and a synthetic peptide leads to divergent metabolic and mitogenic signaling and responses. *J Biol Chem* 2007;282:35179–35186.
 74. **Jones A, Dhamrait SS, Payne JR et al.**: Genetic variants of angiotensin II receptors and cardiovascular risk in hypertension. *Hypertension* 2003;42:500–506.
 75. **Jung D, Hagenbuch B, Fried M et al.**: Role of liver-enriched transcription factors and nuclear receptors in regulating the human, mouse, and rat NTCP gene. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004;286:G752–G761
 76. **Kashyap SR, Roman L, Masters B et al.**: The role of nitric oxide in endothelial dysfunction and insulin resistance in healthy subjects and Type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2002;45:A57.
 77. **Kido Y, Nakae J, Accili D**: The insulin receptor and its cellular targets. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:972–979.
 78. **Kwon H, Pessin JE**: Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013;4:71
 79. **Lamba JK, Lin YS, Thummel K et al.**: Common allelic variants of cytochrome P4503A4 and their prevalence in different populations. *Pharmacogenetics* 2002;12:121–132.
 80. **Le Fur S, Le Stunff C, Bougnères P**: Increased insulin resistance in obese children who have both 972 IRS-1 and 1057 IRS-2 polymorphisms. *Diabetes* 2002;51:S304–S307.
 81. **Lee EJ, Oh B, Lee JY et al.**: A novel single nucleotide polymorphism of INSR gene for polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2008;89:1213–1220.
 82. **Lee HJ, Ahn CW, Ki SJ et al.**: Mutation in hepatocyte nuclear factor 1 a is not a common

- cause of MODY and early-onset type 2 diabetes in Korea. *Acta Diabetol* 2001;38:123–127.
83. **Leong KG, Karsan A:** Signaling pathways mediated by tumor necrosis factor alpha. *Histol Histopathol* 2000;15:1303–1325.
 84. **Lewis DFV:** Essential requirements for substrate binding affinity and selectivity toward human CYP2 family enzymes. *Arch Biochem Biophys* 2003;409:32–44.
 85. **Li Q, Xie P, Huang J et al.:** Polymorphisms and functions of the aldose reductase gene 5' regulatory region in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Chin Med J* 2002;115:209–213.
 86. **Lindsay RS, Prochazka M, Baier LJ et al.:** Currently identified genes affecting insulin resistance are not associated with birth weight in the Pima population. *Diabet Med* 2002;19:882–884.
 87. **Liu HL, Lin YG, Wu J et al.:** Impact of genetic polymorphisms of leptin and TNF-alpha on rosiglitazone response in Chinese patients with type 2 diabetes. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:663–671.
 88. **Liu YF, Wat NM, Chung SS et al.:** Diabetic nephropathy is associated with the 5'-end dinucleotide repeat polymorphism of the aldose reductase gene in Chinese subjects with type 2 diabetes. *Diabetic Med* 2002;19:113–118.
 89. **Loktionov A:** Common gene polymorphisms and nutrition: emerging links with pathogenesis of multifactorial chronic diseases (review). *J Nutr Biochem* 2003;14:426–451.
 90. **Loos RJ, Rankinen T, Chagnon Y et al.:** Polymorphisms in the leptin and leptin receptor genes in relation to resting metabolic rate and respiratory quotient in the Québec Family Study. *Int J Obes (Lond)* 2006;30:183–190.
 91. **Löscher W, Klotz U, Zimprich F et al.:** The clinical impact of pharmacogenetics on the treatment of epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:1–23.
 92. **Lynn S, Evans JC, White C et al.:** Variation in the calpain-10 gene affects blood glucose levels in the British population. *Diabetes* 2002;51:248–249.
 93. **Maassen JA, Hart LM, Van Essen E et al.:** Mitochondrial diabetes: molecular mechanisms and clinical presentation. *Diabetes* 2004;53:S103–S109.
 94. **Maassen JA, Janssen GM, Lemkes HH:** Mitochondrial diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest* 2002;25:477–484.
 95. **Maassen JA, van Essen E, van den Ouweland JM et al.:** Molecular and clinical aspects of mitochondrial diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109:127–134.
 96. **Mammès O, Betoulle D, Aubert R et al.:** Association of the G-2548A polymorphism in the 5' region of the LEP gene with overweight. *Ann Hum Genet* 2000;64:391–394.
 97. **Marian AJ:** Molecular genetic studies of complex phenotypes. *Transl Res* 2012;159:64–79.
 98. **Marroquí L, González A, Neco P et al.:** Role of leptin in the pancreatic beta-cell: effects and signaling pathways. *J Mol Endocrinol* 2012;49:R9–R17.
 99. **Matsutani A, Janssen R, Donis KH et al.:** A polymorphic (CA)_n repeat element maps the human glucokinase gene (GCK) to chromosome 7p. *Genomics* 1992;12:319–325.
 100. **Matthaei S, Stumvoll M, Kellerer M et al.:** Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. *Endocr Rev* 2000;21:585–618.
 101. **McGettrick AJ, Feener EP, Kahn CR:** Human insulin receptor substrate-1 (IRS-1) polymorphism G972R causes IRS-1 to associate with the insulin receptor and inhibit receptor autophosphorylation. *J Biol Chem* 2005;280:6441–6446.
 102. **McIntyre EA, Walker M:** Genetics of type 2 diabetes and insulin resistance: knowledge from human studies. *Clin Endocrinol* 2002;57:303–311.
 103. **McKusick E:** *Insulin. Mendelian inheritance in man*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/>

- dispomim.cgi?id=176730.
104. **Meek TH, Morton GJ:** Leptin, diabetes, and the brain. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16:S534–S542.
 105. **Moczulski DK, Scott L, Antonellis A et al.:** Aldose reductase gene polymorphisms and susceptibility to diabetic nephropathy in type 1 diabetes mellitus. *Diabetic Med* 2000;17: 111–118.
 106. **Moore N, Docker P, O'Brien JK et al.:** Renin gene polymorphisms and haplotypes, blood pressure, and responses to renin–angiotensin system inhibition. *Hypertension* 2007;50: 340–347.
 107. **Myers MG Jr.:** Leptin receptor signaling and the regulation of mammalian physiology. *Recent Prog Horm Res* 2004;59:287–304.
 108. **Neamat Allah M, Feeney SA, Savage DA et al.:** Analysis of the association between diabetic nephropathy and polymorphisms in the aldose reductase gene in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Med* 2001;18:906–914.
 109. **Nelson DR:** The cytochrome P450 homepage. *Hum Genomics* 2009;4:59–65. [http:// drnelson.uthsc.edu/P450.talks.html](http://drnelson.uthsc.edu/P450.talks.html). [31.01.2013].
 110. **Nishikino M, Matsunaga T, Yasuda K et al.:** Genetic variation in the renin–angiotensin system and autonomic nervous system function in young healthy Japanese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4676–4681.
 111. **Ninomiya H, Mamiya K, Matsuo S et al.:** Genetic polymorphism of the CYP2C subfamily and excessive serum phenytoin concentration with central nervous system intoxication. *Ther Drug Monit* 2000;22:230–232.
 112. **Ohtoshi K, Yamasaki Y, Gorogawa S et al.:** Association of –786T–C mutation of endothelial nitric oxide synthase gene with insulin resistance. *Diabetologia* 2002;45:1594–1601.
 113. **Orho Melander M, Klannemark M, Svensson MK et al.:** Variants in the calpain–10 gene predispose to insulin resistance and elevated free fatty acid levels. *Diabetes* 2002;51:2658–2664.
 114. **Ortega Pierres LE, Gómez García A, Rodríguez Ayala E et al.:** Angiotensin–1 converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism in a Mexican population with diabetic nephropathy. *Med Clin (Barc)* 2007;129:6–10.
 115. **Paracchini V, Pedotti P, Taioli E:** Genetics of leptin and obesity: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2005;162:101–114.
 116. **Park HK, Ahn CW, Lee GT et al.:** (AC)(n) polymorphism of aldose reductase gene and diabetic microvascular complications in type 2 diabetes mellitus. *Diab Res Clin Pract* 2002; 55:151–157.
 117. **Pelkonen O:** Human CYPs: *in vivo* and clinical aspects. *Drug Metab Rev* 2002;34:37–46.
 118. **Pirola L, Johnston AM, van Obberghen E:** Modulation of insulin action. *Diabetologia* 2004;47:170–184.
 119. **Puglisie A:** The insulin gene in type 1 diabetes. *IUBMB Life* 2005;57:463–468.
 120. **Qi C, Pekala PH:** Tumor necrosis factor–alpha–induced insulin resistance in adipocytes. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000;223:128–35.
 121. **Ramana KV:** Aldose reductase: new insights for an old enzyme. *Biomol Concepts* 2011;2: 103–114.
 122. **Rasmussen SK, Urhammer SA, Berglund L et al.:** Variants within the calpain–10 gene on chromosome 2q37 (NIDDM1) and relationships to type 2 diabetes, insulin resistance and impaired acute insulin secretion among Scandinavian Caucasians. *Diabetes* 2002;51:3561–3567.
 123. **Rasmussen SK, Urhammer SA, Hansen T et al.:** Variability of the insulin receptor sub-

- strate-1, hepatocyte nuclear factor-1(alpha)(HNF-1(alpha), HNF-4(alpha), and HNF-6 genes and size at birth in a population-based sample of young Danish subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2951-2953.
124. **Ritz E, Rychik I, Shomig M et al.:** Blood pressure in diabetic nephropathy? Current controversies. *J Intern Med* 2001;249:215-223.
 125. **Rosmond R, Chagnon YC, Holm G et al.:** Hypertension in obesity and the leptin receptor gene locus. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3126-3131.
 126. **Ruan H, Lodish HF:** Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor-alpha. *Cytokine Growth Factor Rev* 2003;14:447-455.
 127. **Saldaña Cruz AM, Sánchez Corona J, Márquez de Santiago DA et al.:** Pharmacogenetics and antiepileptic drug metabolism: implication of genetic variants in cytochromes P450. *Rev Neurol* 2013;56:471-479.
 128. **Sánchez Corona J, Flores Martínez SE, Machorro Lazo MV et al.:** Polymorphisms in candidate genes for type 2 diabetes mellitus in a Mexican population with metabolic syndrome findings. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;63:47-55.
 129. **Santos RA, Ferreira AJ, Verano Braga T et al.:** Angiotensin-converting enzyme 2, angiotensin-(1-7) and Mas: new players of the renin-angiotensin system. *J Endocrinol* 2013; 216:R1-R17.
 130. **Schneider MP, Erdmann J, Delles C et al.:** Functional gene testing of the Glu298Asp polymorphism of the endothelial NO synthase. *J Hypertens* 2000;18:1767-1773.
 131. **Schrader AP, Zee RY, Morris BJ:** Association analyses of NsiI RFLP of human insulin receptor gene in hypertensives. *Clin Genet* 1996;49:74-78.
 132. **Schwartz MW, Stephen CW, Porte JR et al.:** Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000;404:661-671.
 133. **Sesti G, Federeci M, Hribal M:** Defects of the insulin receptor substrate (IRS) system in human metabolic disorders. *FASEB J* 2001;15:2099-2011.
 134. **Shimomura H, Sanke T, Hanabusa T et al.:** Nonsense mutation of islet-1 gene (Q310X) found in a type 2 diabetic patient with a strong family history. *Diabetes* 2000;49:1597-1600.
 135. **Shin JY, Kim SY, Jeung MJ et al.:** Serum adiponectin, C-reactive protein and TNF-alpha levels in obese Korean children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008;21:23-29.
 136. **Simońska Cichocka E, Gumprecht J et al.:** The polymorphism in insulin receptor substrate-1 gene and birth weight in neonates at term. *Endokrynol Pol* 2008;59:212-216.
 137. **Sladek R, Rocheleau G, Rung J et al.:** A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature* 2007;445: 881-885.
 138. **Sreenan SK, Zhou YP, Otani K et al.:** Calpains play a role in insulin secretion and action. *Diabetes* 2001;50:2013-2020.
 139. **Stumvoll M, Fritsche A, Madaus A et al.:** Functional significance of the UCSNP-43 polymorphism in the CAPN10 gene for proinsulin processing and insulin secretion in non-diabetic Germans. *Diabetes* 2001;50:2161-2163.
 140. **Stumvoll M, Häring H:** The peroxisome proliferator-activated receptor b2 Pro12Ala polymorphism. *Diabetes* 2002;51:2341-2347.
 141. **Su X, Lee L, Li X et al.:** Association between angiotensinogen, angiotensin II receptor genes, and blood pressure response to an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Circulation* 2007;115:725-732.
 142. **Suriano AR, Sanford AN, Kim N et al.:** GCF2/LRRFIP1 represses tumor necrosis factor alpha expression. *Mol Cell Biol* 2005;25:9073-9081.
 143. **Susa S, Daimon M, Sakabe J et al.:** A functional polymorphism of the TNF-alpha gene that is associated with type 2 DM. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;369:943-947.

144. **Suzuki K, Hata S, Kawabata Y et al.:** Structure, activation, and biology of calpain. *Diabetes* 2004;53:S12–S18.
145. **Suzuki K, Jayasena CN, Bloom SR:** Obesity and appetite control. *Exp Diabetes Res* 2012; 2012:824305.
146. **Suzuki R, Tobe K, Aoyama M et al.:** Expression of DGAT2 in white adipose tissue is regulated by central leptin action. *J Biol Chem* 2005;280:3331–3337.
147. **Taylor SI:** Insulin action, insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS et al. (eds.): *The metabolic and molecular bases of inherited diseases*. 8^a ed. New York, McGraw–Hill, 2001:1433–1470.
148. **Thayer JF, Merritt MM, Sollers JJ et al.:** Effect of angiotensin–converting enzyme insertion/deletion polymorphism DD genotype on high–frequency heart rate variability in African Americans. *Am J Cardiol* 2003;92:1487–1490.
149. **Trayhurn P.** Endocrine and signaling role of adipose tissue: new perspectives on fat. *Acta Physiol Scand* 2005;184:285–293.
150. **Trayhurn P, Wood IS:** Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004;92:347–355.
151. **Thomas GN, Tomlinson B, Chan JC et al.:** Renin–angiotensin system gene polymorphisms, blood pressure, dyslipidemia, and diabetes in Hong Kong Chinese: a significant association of the ACE insertion/deletion polymorphism with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:356–361.
152. **Thomas GN, Tomlinson B, Chan JC et al.:** An insulin receptor gene polymorphism is associated with diastolic blood pressure in Chinese subjects with components of the metabolic syndrome. *Am J Hypertens* 2000;13:745–752.
153. **Timar PA, Guy RG:** Recovery of microvascular responses during streptozotocin–induced diabetes. *Eur J Pharmacol* 2001;414:63–70.
154. **Turner M:** Coordinated control of both insulin secretion and insulin action through calpain–10–mediated regulation of exocytosis? *Mol Genet Metab* 2007;91:305–307.
155. **Ukkola O, Erkkila PH, Savolainen MJ et al.:** Lack of association between polymorphisms of catalase, copper–zinc superoxide dismutase (SOD), extracellular SOD and endothelial nitric oxide synthase genes and macroangiopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Int Med* 2001;249:451–459.
156. **Van Etten RW, de Koning EJP, Verhaar MC et al.:** Impaired NO–dependent vasodilatation in patients with type II (non–insulin–dependent) diabetes mellitus is restored by acute administration of folate. *Diabetologia* 2002;45:1004–1010.
157. **Wandel C, Witte JS, Hall JM et al.:** CYP3A activity in African American and European American men: population differences and functional effect of the CYP3A4*1B5’–promoter region polymorphism. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:82–91.
158. **Wang XL, Wang J:** Endothelial nitric oxide synthase gene sequence variations and vascular disease. *Mol Genet Metab* 2000;70:241–251.
159. **Wollheim CB:** Beta–cell mitochondria in the regulation of insulin secretion: a new culprit in type II diabetes. *Diabetologia* 2000;43:265–277.
160. **Xie HG, Prasad HC, Kim RB et al.:** CYP2C9 allelic variants: ethnic distribution and functional significance. *Adv Drug Del Ver* 2002;54:1257–1270.
161. **Xuan S, Szabolcs M, Cinti F et al.:** Genetic analysis of type–1 insulin–like growth factor receptor signaling through insulin receptor substrate–1 and –2 in pancreatic beta cells. *J Biol Chem* 2010;285:41044–41050.
162. **Yasar U, Akillu E, Canaparo R et al.:** Analysis of CYP2C9*5 in Caucasian, Oriental and Black–African populations. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:555–558.

163. **Ye S, Dhillon S, Seear R et al.:** Epistatic interaction between variations in the angiotensin I converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor genes in relation to extent of coronary atherosclerosis. *Heart* 2003;89:1195–1199.
164. **You T, Nicklas BJ, Ding J et al.:** The metabolic syndrome is associated with circulating adipokines in older adults across a wide range of adiposity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008;63:414–419.
165. **Zaman MM, Yoshiike N, Tanaka H:** Dissecting the contradictory findings of angiotensin converting enzyme genetic polymorphism with blood pressure and hypertension. *Bangladesh Med Res Counc Bull* 2001;27:90–95.
166. **Zanchi A, Moczulski DK, Hanna LS et al.:** Risk of advanced diabetic nephropathy in type 1 diabetes is associated with endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism. *Kidney Int* 2002;57:405–413.
167. **Zanger UM, Schwab M:** Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther* 2013; 138:103–141
168. **Zhang F, Chen Y, Heiman M, Dimarchi R:** Leptin: structure, function and biology. *Vitam Horm* 2005;71:345–372.
169. **Zhang X, Erdmann J, Regitz Zagrosek V et al.:** Evaluation of three polymorphisms in the promoter region of the angiotensin II type I receptor gene. *J Hypertens* 2000;18:267–272.
170. **Zhang Y, Zhang KX, Wang GL et al.:** Angiotensin II type 2 receptor gene polymorphisms and essential hypertension. *Acta Pharmacol Sin* 2003;24:1089–1093.
171. **Zhao AZ, Huan JN, Gupta S et al.:** A phosphatidylinositol 3–kinase phosphodiesterase 3B–cyclic AMP pathway in hypothalamic action of leptin on feeding. *Nat Neurosci* 2002;5: 727–728.

Sección II

**Bases para el
diagnóstico**

Prediabetes

Sergio A. Islas Andrade, María Cristina Revilla Monsalve

PREDIABETES

La prediabetes (PD) es un estado de alto riesgo para padecer diabetes.¹ Se define como variables de hiperglucemia más altas de lo normal, pero no con cifras diagnósticas de diabetes. De las personas con prediabetes, entre 5 y 10% progresan a diabetes, y en misma proporción regresan a normoglucemia.¹

La prevalencia se ha incrementado en el mundo entero y los expertos han proyectado que más de 470 millones serán prediabéticos para el año 2030.¹ La prediabetes se ha asociado con presencia simultánea de resistencia a la insulina y anomalías o disfunción de las células β , que son evidentes antes de la que glucosa inicie su elevación en la sangre.

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) a partir de los resultados del Programa de Prevención de Diabetes (DPP, por sus siglas en inglés), el 27 de marzo de 2003³ tomó una posición y aceptó el término de prediabetes, que define como “condición común que va en aumento y en la cual las concentraciones de glucosa son más altas de lo normal, pero los sujetos no son diabéticos conocidos y se puede identificar al través de una prueba de tolerancia oral a la glucosa de 2 h poscarga (CTOG) para detectar IGT (intolerancia a la glucosa), o bien con la presencia de anomalías de glucosa de ayuno o glucosa de ayuno alterada (AGA o GAA). La mayoría de las personas con cualquiera de las dos condiciones desarrollan diabetes dentro de un periodo de 10 años”, por lo que a partir de esa fecha la GAA o AGA y la IGT se denominan oficialmente como “prediabetes”.

La prediabetes puede ser una fase intermedia en cualquier proceso de las enfermedades reconocidas que se asocian con la incidencia de DM2,² y por lo tanto están relacionadas con el síndrome metabólico, el cual incluye obesidad (especialmente abdominal o visceral), dislipidemia, triglicéridos elevados, y bajos niveles de colesterol de lipoproteína de alta densidad (colesterol HDL) e hipertensión arterial (HTA).

En el estudio en población mexicana³ la prevalencia de AGA, IGT y AGA + IGT fue de 24.6, 8.3 y 10.3%, respectivamente. La prevalencia ajustada por edad de AGA 49.5 y 50.5%, respectivamente, en hombres y mujeres, y de IGT + AGA 57.3 y 42.7%.² La obesidad en PD predominó en mujeres 48.8 vs. 42.1% en hombres. La razón de momios u *odds ratio* (OR) entre circunferencia de cintura (CC) y AGA (OR 3.1, CI 95% 1.4 a 9.7), IGT (OR 3.2, CI 95% 1.2 a 9.1), y AGA + IGT (OR 2.8, CI 95% 1.3 a 8.2) fueron más altas la OR que las medidas de obesidad por IMC (3, 4 a 5). La conclusión es que la población mexicana tiene una alta prevalencia de PD, obesidad y SM.

Las evidencias han demostrado la asociación entre prediabetes y formas tempranas de nefropatía, enfermedad crónica de los riñones, neuropatía de fibras pequeñas, retinopatía y aumento de enfermedad macrovascular.⁶ Para los individuos prediabéticos la modificación del estilo de vida es la piedra angular, con evidencia de reducción de riesgo relativo de 40 a 70%.

PACIENTES CON DIFERENTES CATEGORÍAS DE DIABETES

Glucemia de ayuno alterada (AGA)

En esta categoría los niveles de glucemia de ayuno no cumplen los criterios de diabetes, pero son lo suficientemente altos como para que no puedan considerarse normales (glucemia basal < 126 mg/dL, pero \geq 100 mg/dL). Mientras que la ADA desde 2003 bajó el punto de corte para el estado de normalidad de 110 a 100 mg/dL, la OMS y otras organizaciones siguen manteniendo el punto de corte en 110 mg/dL.

Intolerancia a la glucosa (IGT)

Se diagnostica si con carga de glucosa oral de 75 g a las 2 h la glucemia es \geq 140 y < 199 mg/dL.

Desde 2010 la ADA incluyó, además de la AGA y la IGT, a pacientes con HbA_{1c} \geq 5.7 y < 6.5%, refiriéndose a estas cifras no como PD, sino como “categorías de riesgo incrementado para diabetes”, por lo que a estos pacientes además de informarles de su alto riesgo de desarrollar diabetes y eventos cardiovascula-

Cuadro 4-1. Resumen de criterios diagnósticos

	Glucemia basal o de ayuno (mg/dL)	Glucemia 2 h posCTGO con 75 g (mg/dL)	Glucemia azar (mg/dL)	HbA _{1c} (%)
Normal	< 100	< 140		
Riesgo incrementado de diabetes	IGT		140 a 199	
	AGA	≥ 100 y < 126		5.7 a 6.4
Diabetes	≥ 126 o	≥ 200 o	≥ 200 con o sin síntomas	≥ 6.5

CTGO: curva de tolerancia oral de glucosa con 75 g. HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada o glicada. AGA: anomalías de glucosa de ayuno o glucosa de ayuno alterada. GBA: glucemia basal o de ayuno.

res, deberían de ser aconsejados sobre medidas higiénico–dietéticas, con el objeto de disminuir su riesgo³ (cuadro 4-1).

La PD se asocia comúnmente con síndrome metabólico (SM), y ambos están estrechamente unidos con la obesidad. Los mecanismos por los que el SM se asocia con PD y con obesidad no se conocen, pero tienen un denominador común: la resistencia a la insulina (RI) y la inflamación sistémica.⁷

La RI y los defectos en la célula β para el metabolismo de la glucosa son los determinantes fisiopatológicos centrales, y juntos ocasionan hiperglucemia.⁷ En relación con el origen celular de la RI, el exceso de tejido graso constituye un mecanismo metabólico sólido.

Aunque las influencias genéticas afectan la función de la célula β , el sobrepeso es el principal reto adquirido para la acción de la insulina. El fenotipo de PD incluye dislipidemia e hipertensión arterial.⁷

En un metaanálisis efectuado entre 1997 y 2008, que incluyó 18 publicaciones con información de AGA (110 a 125 mg/dL),⁸ se estimó el riesgo relativo (RR) en rangos de 0.65 a 2.50. La suma de los efectos estimaron un RR de 1.20 (95% intervalo de confianza [CI]: 1.12 a 1.28). En ocho publicaciones con información acerca de AGA (100 a 125 mg/dL) (AGA 100), se calculó el RR en rangos de 0.87 a 1.40. La suma de los efectos estimaron un RR de 1.18 (95% CI: 1.09 a 1.28). No hubo diferencias entre el RR en hombres vs. mujeres. Tanto las AGA como la IGT estuvieron ligeramente asociadas con un incremento modesto de riesgo cardiovascular.

En otro estudio para cuantificar la reducción del riesgo de la reversión de PD a DM, se utilizó el *Diabetes Prevention Program Outcomes Study* (DPPOS) en los pacientes que regresaron a glucosa normal en al menos una ocasión durante el programa (DPP), comparados con aquellos que continuaron siendo PD. Se incluyeron en el estudio 1 990 participantes del DPPOS, quienes al azar se asigna-

ron a tratamientos durante el DPP (736 con intervención intensiva de estilo de vida, 647 con metformina y 607 con placebo).⁹

Los participantes que no regresaron a la regulación normal de glucosa en el DPP se asignaron a una intervención intensiva de estilos de vida, así como los que tenían alto riesgo de ser diabéticos (HR 1.31, 95% CI 1.03 a 1.68, $p = 0.0304$) y poca oportunidad de regresar a una regulación normal de glucosa (OR 0.59, 95% CI 0.42 a 0.82, $p = 0.0014$), comparados con los que usaron placebo en el estudio DPPOS. Se concluyó que la PD es un estado de riesgo elevado para DM, es especial en sujetos que permanecen con PD a pesar de medidas intensivas con el estilo de vida modificado. Por otro lado, la reversión a la regulación normal de la glucosa, incluso si es transitoria, se asocia con una significativa reducción del riesgo de futura diabetes.

Una vez que se identifica a un sujeto como de riesgo alto para desarrollar PD, deberán investigarse todos los factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular, considerados en los sistemas de puntuación validados y aceptados internacionalmente (Framingham y SCORE), lo cual implica la determinación de lípidos (colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos) y medición de la presión arterial, así como investigación de tabaquismo y microalbuminuria, factores que no son considerados en la evaluación del riesgo para desarrollar DM2.¹⁰

Es necesario valorar a los pacientes para descartar daño cardiovascular en caso de que la PD sea concomitante a hipertensión, circunferencia de cintura mayor de 80 cm en mujeres y 90 cm en hombres, hipertrigliceridemia, dislipidemias y tabaquismo.

Para el seguimiento de los pacientes identificados con PD es necesario contar en los sistemas de información epidemiológica con la incorporación del diagnóstico de IG, GAA o GAA/IG, con el fin de monitorear la efectividad de las medidas aplicadas en el estilo de vida, y con ello retroalimentar la modificación del panorama epidemiológico actual que guarda la DM en la población mexicana.¹⁰

¿Cómo pueden cambiarse los hábitos para prevenir diabetes?

Se ha demostrado que es posible cambiar hábitos que modifican los factores de riesgo. Como ejemplo, diversas experiencias han logrado involucrar centros escolares, padres de familia, población, iniciativa privada, servicios de salud y gobierno en las localidades en las que se han aplicado estas medidas en la búsqueda de un objetivo común: mejorar las expectativas de salud.

Se considera que la edad crucial en la que aún es posible cambiar los hábitos es entre los 5 y los 12 años de edad. Los niños en edad escolar están en la fase de aprendizaje de nuevas costumbres y hábitos.¹⁰

A continuación se enumeran diferentes acciones de prevención de diabetes en el ámbito escolar.

1. Modificación de los programas educativos. Se propone incorporar desde el primer año de primaria información para que el niño conozca cómo seleccionar sus alimentos, la importancia del ejercicio y las consecuencias del sobrepeso a largo plazo.
2. Creación de redes de salud escolar.
Sus acciones incluyen:
 - Cambios en los reglamentos escolares,
 - Certificación del profesor de educación física,
 - Evaluación externa de las clases de educación física,
 - Accesibilidad de las instalaciones deportivas escolares aun después del término del horario de clases,
 - Prohibición del empleo del ejercicio como método de castigo.
3. Incorporación de acciones que aumenten la cultura alimentaria (como el establecimiento de al menos dos clases de 30 min por semana sobre hábitos de alimentación en todos los grados escolares).
 - Regulación de la calidad de los alimentos distribuidos en las escuelas.
 - Prohibir en las escuelas los alimentos con alta densidad energética y elevada cantidad de grasa saturada y *trans*, altos en sodio, y carbohidratos simples y refinados.
4. Implementación de programas de educación para la salud.
 - Los profesores deberán recibir cursos de capacitación en promoción de la salud en los aspectos de sobrepeso y obesidad asociadas a la mala alimentación y al sedentarismo.
 - Implementación de talleres en los que se discuta la conducta alimentaria y el ejercicio.
 - Aumentar la actividad física de los educandos.
 - Los alumnos deberán participar en clases de educación física como mínimo 150 min a la semana, divididos en tres días al menos.
 - Fomento de actividad física posescolar.
 - Instrucción sobre hábitos de alimentación.
5. La escuela deberá contar con un sitio donde se vendan o distribuyan alimentos que permitan tener una alimentación balanceada.
 - Entre los alimentos disponibles para la venta deberán incluirse por lo menos dos tipos de fruta y de verdura diariamente, y cinco alimentos a la semana que incluyan pan integral, leguminosas o cereales. La leche que se distribuya debe ser baja en grasa.
 - Las máquinas de autoservicio no deberán contener alimentos con alta densidad energética y elevada cantidad de grasa saturada y *trans* y altos

- en sodio, y deberán incluir alimentos basados en frutas, verduras, cereales, leguminosas o lácteos bajos en grasas.
6. Incorporación de profesionales de la salud y la familia en el proceso educativo.
 7. En caso de que la escuela cuente con una enfermera o médico, también deberán participar en las redes de salud.

REFERENCIAS

1. **Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M:** Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet* 2012;16;379 (9833):2279–2290. Epub 2012 junio 9.
2. Secretaría de Salud. Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud. Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades. Posición de Consenso Mexicano. *Recomendaciones para la promoción de la salud, prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control de la prediabetes*. Junio 2006.
3. Clinical practice recommendations. *Diabetes Care* 2012;35(Suppl 1).
4. **Guerrero Romero F, Rodríguez Morán M, Pérez Fuentes R, Sánchez Guillén M, González Ortiz M et al.:** Prediabetes and its relationship with obesity in Mexican adults: the Mexican Diabetes Prevention (MexDiab) Study. *Metab Syndr Relat Dis* 2008;6(1):15–23.
5. **Islas Andrade S, Revilla Monsalve MC,** the Multidisciplinary Research Group: *Metabolic syndrome and prediabetes in Mexico, from the Mexican Diabetes Prevention (MexDiab) Study*. Prediabetes and Metabolic Syndrome Congress. Madrid, 2011.
6. **Grundey SM:** Prediabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:635–643.
7. **Ferrannini E, Gastaldelli A, Iozzo P:** Pathophysiology of prediabetes. *Med Clin N Am* 2011;95:327–339.
8. **Ford ES, Zhao G, Li C:** Prediabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(13):1310–1317.
9. **Perreault L, Pan Q, Mather KJ, Watson KE, Hamman RF, Kahn SE,** Diabetes Prevention Program Research Group: Effect of regression from prediabetes to normal glucose regulation on long-term reduction in diabetes risk: results from the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2012;379(9833):2243–2251. Epub 2012 junio 9.
10. Consenso en prediabetes. *Recomendaciones para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control de la prediabetes en la salud*. Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades. Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud. Avalado por: Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, A. C. Federación Mexicana de Diabetes. Sociedad Latinoamericana de Diabetes. Asociación Nacional de Cardiólogos de México, A. C. (ANCAM). Asociación Mexicana para la Prevención de la Aterosclerosis y sus Complicaciones, A. C. (AMPAC). Grupo Mexicano para el Estudio del Síndrome Metabólico y Resistencia a la Insulina (GEMESI). Universidad Autónoma del Estado de México. Secretaría de Salud, 2006.

Bases para el diagnóstico y el tratamiento de la diabetes mellitus

Sergio A. Islas Andrade, Fernando Mendoza Morfín

INTRODUCCIÓN

El panorama epidemiológico en todo el mundo ha cambiado en las décadas recientes y las enfermedades crónico degenerativas han sustituido a las infecciosas. La razón del cambio se debe a varios factores, como la mejoría del estado de salud de la población general, el aumento demográfico en todos los países y el aumento del promedio de vida, que favorece la longevidad de un cada día mayor número de individuos, con el consecuente aumento de las patologías cronicodegenerativas, y de ellas, en lugares predominantes la diabetes mellitus (DM) y las enfermedades cardiovasculares (ECV).

Si se toma en consideración que está demostrado que la DM es un factor de riesgo para las ECV, es imprescindible que todos los prestadores de servicios médicos se actualicen constantemente en estas enfermedades, que ya se empiezan a señalar erróneamente como componentes de la especialidad de “cardioendocrinología” o “endocrinocardiología”, por la íntima relación que existe entre ellas.

Hoy en día son innumerables las comunicaciones que se publican en las más connotadas revistas médicas con alto índice de impacto que abordan los resultados de las investigaciones básicas y clínicas realizadas sólo en DM, y que hacen prácticamente imposible al médico de primer contacto leerlas cotidianamente. Por lo tanto, en el presente trabajo se ha decidido analizar sólo algunos de los más importantes aspectos actuales que puedan motivar a los prestadores de servicio

médico a interesarse en ellos y les sean de utilidad para ejercer una práctica clínica más eficiente.

EPIDEMIOLOGÍA

Resulta impresionante para todo el personal del área de la salud la forma creciente de los casos de DM que se diagnostican en todos los niveles de atención cada día. Pero para formar un criterio más sólido se presentarán los datos aportados por la Asociación Americana de Diabetes (las siglas en inglés son ADA), que pueden ser consultados en la siguiente dirección de internet <http://www.diabetes.org./diabetes-statistics/prevalence.jsp>¹ en la que sin duda resaltan los datos que se consignan a continuación.

90 a 95% de todos los tipos de diabetes

Su presentación > 40 años de edad, aunque en la actualidad ya está cambiando esta epidemiología, pues hay sujetos adolescentes y niños con este tipo de diabetes.

Se afectan individuos con historia familiar y factores de riesgo asociados, como edad, obesidad, sedentarismo y dieta inadecuada.²

Prevalencia total de diabetes y prediabetes

Total: 20.8 millones de niños y adultos —7.0% de la población— tienen diabetes.

Diagnosticada: 14.6 millones.

No diagnosticada: 6.2 millones.

Prediabetes: 54 millones.

Los casos nuevos de diabetes diagnosticados en población > 20 años de edad en el año 2005 fue de 1.5 millones.

Menores de 20 años de edad 176 500, o 0.22% de toda la población en ese grupo de edad tiene diabetes.

Alrededor de uno de cada 400 a 600 niños y adolescentes tienen diabetes de tipo 1.

Dos millones de adolescentes de 12 a 19 años de edad tienen prediabetes (uno de cada seis tiene sobrepeso).

Los informes basados en la clínica y los estudios regionales sugieren que la diabetes tipo 2, aunque aún rara, está siendo diagnosticada más frecuentemente

en niños y adolescentes, particularmente en indios americanos, afroamericanos y latinoamericanos.

- Edad \geq 20 años: 20.6 millones, o 9.6% de toda la población en ese grupo de edad tiene diabetes.
- Edad \geq 60 años: 10.3 millones, o 20.9% de toda la población en ese grupo de edad tiene diabetes.
- Hombres: 10.9 millones, o 10.5% de ellos \geq 20 años de edad tienen diabetes, aun cuando cerca de una tercera parte de ellos no lo sepa.
- Mujeres: 9.7 millones, u 8.8% de ellas \geq 20 de años tienen diabetes, aun cuando cerca de una tercera parte de ellas no lo sepa.

La prevalencia de diabetes es al menos dos a cuatro veces mayor entre negros no latinos, latinoamericanos, indios americanos, y mujeres asiáticas o de las islas del Pacífico, que entre las mujeres blancas no latinas.

Prevalencia total por raza y etnicidad

Blancos no latinos, 13.1 millones u 8.7% \geq 20 años de edad tienen diabetes.

Negros no latinos, 3.2 millones o 13.3% \geq 20 años de edad tienen diabetes; después de ajustar las diferencias por edad de la población, tienen 1.8 veces la posibilidad de tener diabetes, como los blancos no latinos.

Latinoamericanos, después de ajustar las diferencias por edad de la población, los mexicanoamericanos, el mayor subgrupo latino, tienen 1.7 veces más posibilidad de tener diabetes que los blancos no latinos.

Si la prevalencia de diabetes entre los mexicanoamericanos se aplicara a la población latina total, alrededor de 2.5 millones (9.5%) de latinoamericanos \geq 20 años de edad tendrían diabetes.

De los indios americanos y nativos de Alaska que fueron atendidos en los servicios de salud en 2003, 99 500, o 12.8% de ellos \geq de 20 años de edad fueron diagnosticados con diabetes. Tomando en cuenta las diferencias de edad, los indios americanos y los nativos de Alaska tienen 2.2 veces más la posibilidad de tener diabetes que los blancos no latinos.

En los asiaticoamericanos y los isleños del Pacífico la prevalencia total de diabetes (tanto diagnosticada como no diagnosticada) no está disponible. No obstante, los hawaianos, los asiáticos, los hawaianos nativos y otros isleños del Pacífico residentes en Hawai \geq 20 años de edad tienen más de dos veces la posibilidad de ser diagnosticados con diabetes que los blancos, después de ajustarse las diferencias de edad para la población. Igualmente, en California los asiáticos tuvieron 1.5 veces más la posibilidad de ser diagnosticados con diabetes que los blan-

cos no latinos. Otros grupos dentro de estas poblaciones también tienen mayor riesgo para la diabetes.

En otro artículo publicado en enero de 2007, tomando en cuenta la explosión mundial de la DM, se estima que para el año 2050 la población calculada alcanzará una cifra entre 300 a 500 millones de enfermos.³

En México se estima que alrededor de 7.5% de la población ≥ 20 años de edad es portadora de DM diagnosticada y que otro 50% no está diagnosticada.⁴

Como se deduce de los datos anteriores, la DM desde el punto de vista epidemiológico adquiere características de pandemia, lo que involucra en forma muy importante a toda la población por la elevada mortalidad y las manifestaciones de la misma, como la ECV, y los gastos tan importantes que representa su atención.

CONCEPTOS ACERCA DEL SÍNDROME METABÓLICO

De 201 millones de ciudadanos estadounidenses ≥ 20 años de edad, 64 millones presentan el síndrome metabólico (SM), lo cual aumenta el riesgo a futuro de ECV así como de DM; no obstante, se ha cuestionado su valor clínico por la ADA y la Sociedad Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD, por sus siglas en inglés). Por lo tanto, se realizó un estudio prospectivo de seguimiento a 7.4 años en 2 559 individuos con edades entre 25 a 64 años, incluidos en el Estudio del Corazón en San Antonio, analizando los riesgos asociados al SM en relación con ECV y DM, siguiendo los criterios del Programa Nacional Educativo sobre el Colesterol (NCEP, siglas en inglés) en su versión III del Panel de Tratamiento en el Adulto (ATPIII, siglas en inglés), de la Federación Internacional de Diabetes (IDF, siglas en inglés) y de la Organización Mundial de la Salud (WHO, siglas en inglés) de sus definiciones del SM, así como los factores de riesgo de categorías múltiples del NCEP y las cifras de glucosa a las 2 h poscarga. La definición de ATPIII del síndrome metabólico comprende los siguientes criterios y requiere tres o más de los cinco datos señalados: circunferencia abdominal ≥ 102 cm en hombres y $w=88$ cm en mujeres; hipertrigliceridemia ≥ 150 mg/dL; HDL-colesterol < 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres; TA sistólica ≥ 130 mmHg y diastólica ≥ 85 mmHg o tratamiento farmacológico; glucosa de ayuno ≥ 100 mg/dL y tratamiento farmacológico.

La definición de la IDF conceptúa los mismos componentes y puntos de corte, excepto la circunferencia abdominal ≥ 94 cm en hombres blancos no hispánicos o en mexicanoamericanos ≥ 90 cm en hombres y ≥ 80 cm en mujeres. La IDF comprende además del aumento de la circunferencia abdominal dos de los otros cuatro componentes del ATPIII.

La definición de la WHO requiere de hiperinsulinemia de ayuno mayor o igual a la percentila 75^a, intolerancia a la glucosa, glucosa en ayuno ≥ 110 mg/dL o diabetes, más dos de los siguientes tres datos: obesidad con índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m² y la relación cintura–cadera > 0.9 en hombres y > 0.85 en mujeres; dislipidemia con niveles de triglicéridos ≥ 150 mg/dL y HDL–colesterol < 35 mg/dL en hombres y < 40 mg/dL en mujeres, TA sistólica ≥ 140 mmHg y o diastólica ≥ 90 mmHg o tratamiento farmacológico. Tanto el síndrome metabólico según el ATPIII más la edad ≥ 45 años (RM 9.25 [IC 95% 4.85 a 17.7]) y los factores de riesgo múltiples (dos o más), más el riesgo de 10 a 20% a 10 años de coronariopatía (CHD, por sus siglas en inglés) (11.9 [6.00 a 23.6]) tuvieron un riesgo similar para EVC en hombres sin CHD, así como con equivalentes de riesgo de CHD. En las mujeres, los factores de riesgo múltiples (dos o más) más un factor de riesgo de 10 a 20% a 10 años resultó infrecuente (10 de 1 254). Sin embargo, ya sea un riesgo de 5 a 20% a 10 años de CHD (7.72 [3.42 a 17.4]) o el SM según el ATPIII, más la edad ≥ 55 años (4.98 [2.08 a 12.0]) predijeron ECV. El SM según ATPIII aumentó el área bajo la curva de las características operantes de un modelo que contenía la edad, el sexo, el origen étnico, la historia familiar de diabetes y los valores de glucosa en ayuno y de 2 h (0.857 vs. 0.842, $p < 0.013$). Las tres definiciones del síndrome metabólico dieron riesgos similares para ECV y DM.

Las conclusiones del estudio fueron que el SM se asocia con un riesgo significativo de ECV, sobre todo en hombres ≥ 45 años de edad y en mujeres ≥ 55 años de edad. El síndrome metabólico predice la DM más allá que la intolerancia a la glucosa sola.⁵

Guías sobre diabetes, prediabetes y enfermedades cardiovasculares: resumen ejecutivo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y de la Asociación Europea para el estudio de la Diabetes (EASD)

En este trabajo se puntualiza que es la primera vez que estas dos sociedades emiten unas guías de tratamiento conjuntas sobre estas enfermedades, al estar basado en evidencias de que la DM es un factor de riesgo para la ECV y que es necesario concertar los preceptos logrados en esa reunión sobre estas patologías, que son líderes actuales en morbilidad mundial.³ Inician el escrito señalando la importancia de la detección temprana y la prevención: el tamizaje es la clave para la DM, y a continuación en forma resumida se anotan los preceptos publicados en las Guías, sin dejar de mencionar que es necesario enseñar a la población el concepto de prediabetes.

La DM se puede definir por una glucosa en ayuno ≥ 126 mg/dL o > 200 mg/dL mediante una prueba de tolerancia a la glucosa.

Ya que 50% de los pacientes con DM desconocen su padecimiento, los estudios masivos de tamizaje no se recomiendan. Sin embargo, se debe considerar a los pacientes con riesgo elevado de desarrollar DM o con historia de ECV.

Los niveles de glucosa posprandial están particularmente relacionados con el riesgo futuro de ECV, al compararlos con la glucemia en ayuno.

La DM también aumenta el riesgo de enfermedad cerebrovascular (AVC) de tres a cinco veces. El tratamiento de la hipertensión con un IECA puede ofrecer una reducción del riesgo de un AVC en pacientes diabéticos.

El ejercicio físico, el control de la alimentación, la disminución de peso, la metformina y las glitazonas han demostrado reducir la progresión de la intolerancia a la glucosa a la DM.

La meta a lograr de la HbA_{1c} en pacientes con DM es $\leq 6.5\%$. La metformina es un medicamento de primera línea en pacientes con DM2 y sobrepeso y los clínicos deben aumentar la terapia rápidamente para reducir la glucemia a los límites normales. La administración de estatinas debe ser iniciada en todos los pacientes portadores de DM y ECV que no tengan contraindicación al medicamento, con la meta de mantener el colesterol–LDL de 70 a 77 mg/dL. Los pacientes con DM sin historia de ECV deben recibir estatinas si el colesterol total excede los 135 mg/dL y deben tratar de reducir el colesterol–LDL de 30 a 40%. Todos los enfermos con DM1 mayores de 40 años de edad deben ser considerados para la administración de estatinas a pesar de los niveles basales de colesterol, y aquellos con DM1 entre las edades de 18 a 39 años deben ser contemplados para el tratamiento con estatinas si presentan factores de riesgo cardiovasculares adicionales. La presión arterial debe disminuirse a menos de 130/80 mmHg en pacientes con DM. El tratamiento debe incluir un IECA.

El tratamiento de la coronariopatía en pacientes con diabetes no debe diferir significativamente del tratamiento de pacientes sin DM. Ambos grupos deben recibir dosis similares de aspirina y betabloqueadores y se puede considerar al clopidogrel como tratamiento adicional. Los IECA pueden reducir el riesgo de eventos cardiovasculares posteriores en pacientes con DM y ECV establecida.

Generalmente los puentes arteriales coronarios se asocian con una reducción de las cifras de revascularización, comparados con la intervención coronaria percutánea en pacientes con DM. La intervención coronaria percutánea electiva debe incluir el tratamiento de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa en pacientes con DM. El tratamiento con warfarina con la meta de mantener el INR de dos a tres debe considerarse en todos los pacientes con DM y fibrilación auricular.³

Criterios del tratamiento de la DM2

En la comunicación reciente de la ADA,⁶ al seguir el algoritmo del tratamiento de la DM2 se puede apreciar que no hay modificación relevante de los conceptos

Cuadro 5-1. Metas del tratamiento para control estricto de pacientes con diabetes

Control estricto de DM	Normal	Meta
ADA		
HbA _{1c} %	< 6	< 7
Glucemia preprandial mg/dL	< 110	90 A/130
Pico de glucemia posprandial mg/dL	< 140	< 180
AACE		
HbA _{1c}	< 6	< 6.5
Glucemia preprandial mg/dL	< 110	< 110
Glucemia posprandial 2 h mg/dL	< 140	< 140

ADA: *Diabetes Care* 2003;Suppl 1:533-5550; AACE: *Consensus*. Agosto de 2001. Washington.

previamente aceptados por todas las organizaciones mundiales interesadas en la DM. Tal vez falta en su propuesta que ya establecido el diagnóstico de la DM2, si está asociado a obesidad aparte de la modificación del estilo de vida del paciente, es conveniente desde el principio agregar metformina, ya que en su segundo renglón del algoritmo no se hace ninguna diferenciación entre la variante no asociada a obesidad y la asociada a la obesidad. Muchos pacientes debidamente educados sobre la alimentación y la actividad física, principios fundamentales del manejo de la DM, y que sean disciplinados, logran controlar los niveles de su glucemia y mantener valores de A_{1c} dentro de los límites aceptados que aparecen más adelante del presente escrito. Debe aclararse que en los pacientes indisciplinados obesos, para mejorar sus niveles de glucemia y de A_{1c}, es conveniente indicar desde el inicio del tratamiento la metformina (cuadro 5-1).

Aun cuando desde hace varios años está demostrada la utilidad de la insulina inhalada desde el punto de vista experimental en estudios clínicos y ya ha sido aprobada por la Agencia Regulatoria de Fármacos y Alimentos (*Food and Drug Administration*, FDA) de EUA, en esta última publicación de la ADA⁶ no se menciona como coadyuvante en el tratamiento rutinario de la DM1 y la DM2, así también no se hace referencia alguna a las incretinas en tales condiciones. Es conveniente señalar que cuando se utiliza la insulina inhalada se requiere inyectar una dosis basal de insulina de acción intermedia matutina y adicionar la variante inhalada antes de cada alimento.

La insulina detemir es un análogo neutro de insulina soluble de larga duración, con aparente menor variabilidad de la glucemia de ayuno en los sujetos que la recibieron, comparada con la NPH y la insulina glargina, que puede disminuir los eventos de hipoglucemia, sobre todo nocturnos. Su unión de 98 a 99% a la albúmina es uno de los mecanismos que contribuyen a su larga duración de acción. Se han realizado varios ensayos clínicos para comparar su seguridad y eficacia comparada con la NPH en pacientes con DM1 y DM2 con diferentes esquemas

de administración. Los valores de HbA_{1c} fueron semejantes a los obtenidos en quienes recibieron NPH, demostrando además su buena tolerancia. Los efectos colaterales más comunes fueron hipoglucemia, cefalea, mareo y reacciones locales en el sitio de la inyección. Las conclusiones de los ensayos clínicos han sido que la insulina detemir administrada una o dos veces al día es tan eficaz como la NPH para mantener un control de la glucemia en pacientes adultos con DM1 o DM2.⁷

Incretinas

El término incretinas es una abreviatura que comprende a ciertas hormonas intestinales que están relacionadas con el aumento de la secreción de insulina de las células beta y en la supresión de la secreción del glucagón de las células alfa.

En la figura 5–1 se muestran los resultados obtenidos por Unger, que estudió la secreción de insulina y glucagón en respuesta a la carga oral de glucosa en individuos normales,⁸ en la que se aprecia la excursión fisiológica de la glucosa; en una prueba de tolerancia normal a la glucosa mientras que la insulina ascendía en forma recíproca los niveles de glucagón se suprimían.

En la figura 5–2 se aprecian los resultados obtenidos por Muller y col. en la DM2 se observa una respuesta de insulina disminuida y una supresión inadecuada del glucagón después de los alimentos.

En la figura 5–3 se puede observar, comparado con los sujetos normales, que con la misma prueba de tolerancia a la glucosa existen dos notables anomalida-

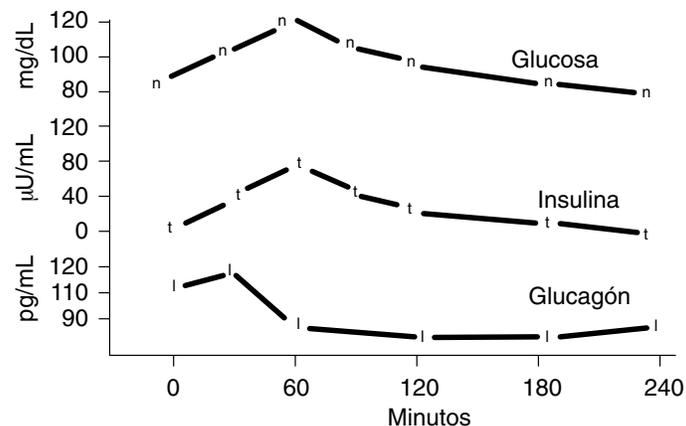


Figura 5–1. Resultados de Unger: secreción de insulina y glucagón en individuos normales,⁸ en respuesta a la carga oral de glucosa. Se observa la excursión fisiológica de la glucosa. La insulina ascendía, en forma recíproca los niveles de glucagón que se suprimen.

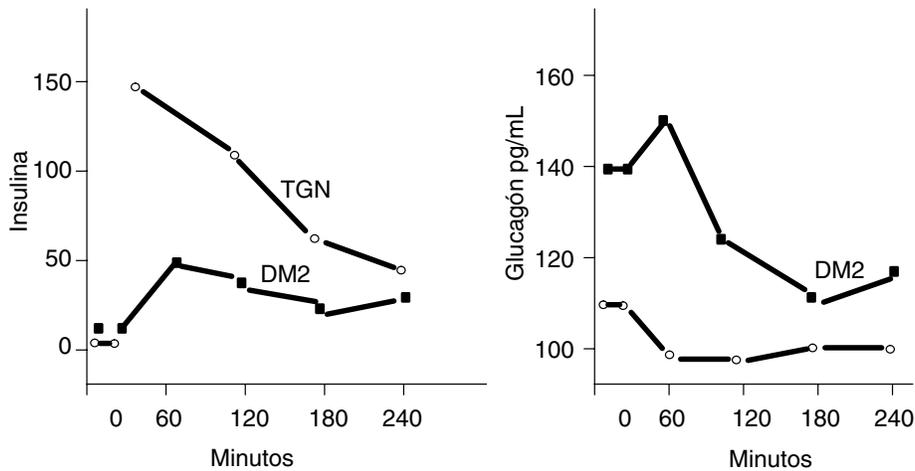


Figura 5-2. Müller demuestra respuesta de insulina disminuida y una supresión inadecuada de glucagón después de los alimentos en los pacientes con DM2.

des en pacientes con DM2,¹⁰ una de ellas claramente es la secreción alterada de insulina. En situación basal hay un poco más de insulina debido a la resistencia a la misma, pero después de la carga de glucosa o de la ingesta de un alimento la respuesta de la insulina no es ni la mitad que en los individuos normales, y también el pico de la secreción de insulina se retrasa. En los individuos normales el pico ocurre entre los 30 a 45 min posteriores a un alimento o a la carga de glucosa,

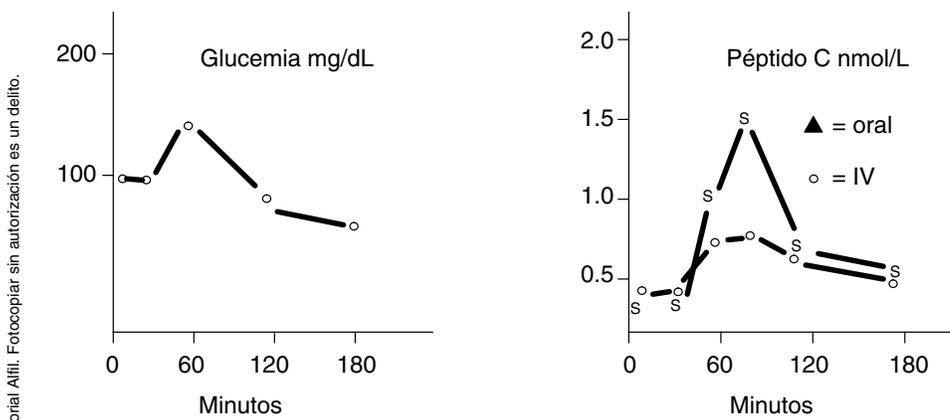


Figura 5-3. Se observan sujetos normales con curva de tolerancia a la glucosa, comparados con pacientes con DM2.¹⁰ Secreción alterada de insulina en los DM2. La respuesta a insulina es menor que en los controles. El pico de secreción de insulina se retrasa.

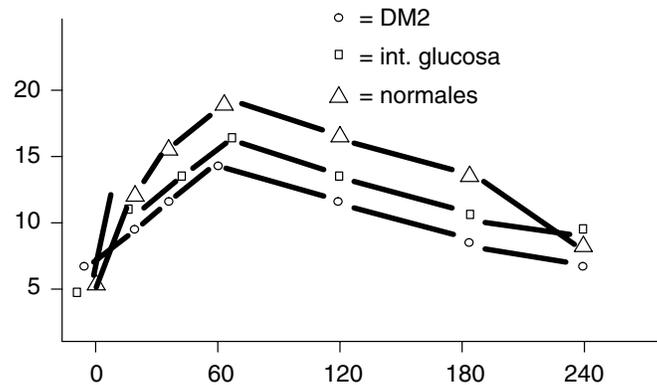


Figura 5-4. Se comparan los resultados entre individuos normales, con individuos con tolerancia a la glucosa anormal y pacientes con DM2, estos últimos tienen una reducción de la secreción de GLP-1 en respuesta a un alimento.

en tanto que en los pacientes con DM2, aun en los estadios iniciales, esto sucede mucho después; este es un fenómeno muy importante que puede explicar la hiperglucemia posprandial, aun cuando los niveles de insulina se eleven en algún grado en estos pacientes.

En la figura 5-4 se comparan los resultados entre individuos normales e individuos con tolerancia a la glucosa anormal y pacientes con DM2, estos últimos tienen una reducción de la secreción de GLP-1 en respuesta a un alimento.

Se denomina efecto incretina a la diferencia de respuesta entre la administración de glucosa oral contra la intravenosa, en donde es mayor por la vía oral que por la IV. La respuesta a la ingestión de alimento ocurre tan pronto como un individuo empieza a comer.

Hay dos diferentes hormonas intestinales que son las responsables principales del efecto incretina. Una de ellas es llamada péptido-1, semejante al glucagón (GLP-1). La otra, que fue descrita hace muchos años, es llamada polipéptido gástrico inhibitorio (GIP). Se sabe que también GIP es importante, ya que se ha demostrado que la respuesta a GIP está alterada en pacientes diabéticos, en tanto que la respuesta a GLP-1 se encuentra relativamente intacta.

La principal hormona intestinal o incretina es GLP-1. Es un polipéptido de 39 aminoácidos secretado por las células bL¹ (presentes en el intestino delgado y algunas en el colon) en respuesta a la ingestión de alimentos. La cadena de aminoácidos de GLP-1 es la siguiente: His-Gli-Glu-Gli-Tre-Fen-Ter-Ser-Asp-Leu-Ser-Lis-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Fen-Ile-Glu-Trp-Leu-Lis-Asn-Gli-Gli-Pro-Ser-Ser-Gli-Ala-Pro-Pro-Ser.

En la figura 5-5 se consignan la secreción y metabolismo de GLP-1 y en la figura 5-6 la liberación y acciones de GLP-1.

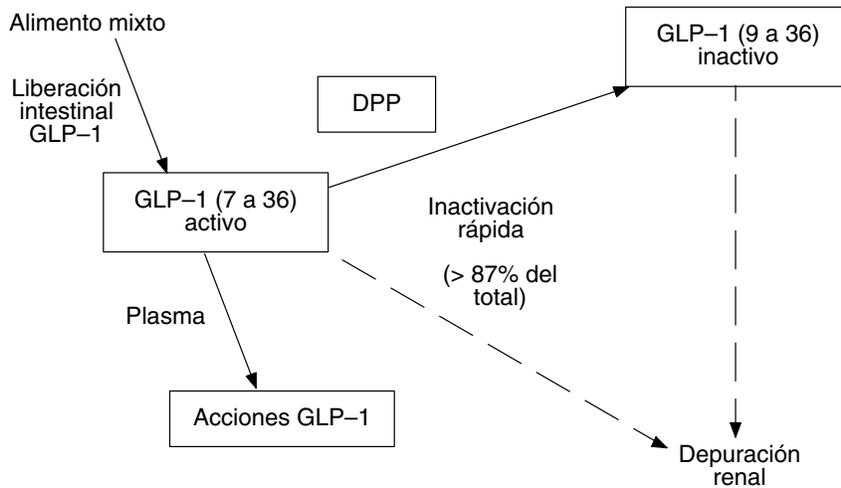


Figura 5-5. Secreción y metabolismo de GLP-1.

Exenatida es el nombre genérico del primer compuesto semejante a incretina aprobado por la FDA para el tratamiento de la DM2, aunque han salido más productos con cambios en la estructura molecular, pero el efecto es el mismo que el de exenatida. Administrada por vía subcutánea de 5 a 10 µg reproduce las acciones de GLP-1 en pacientes que no han logrado su control con medicamentos ora-

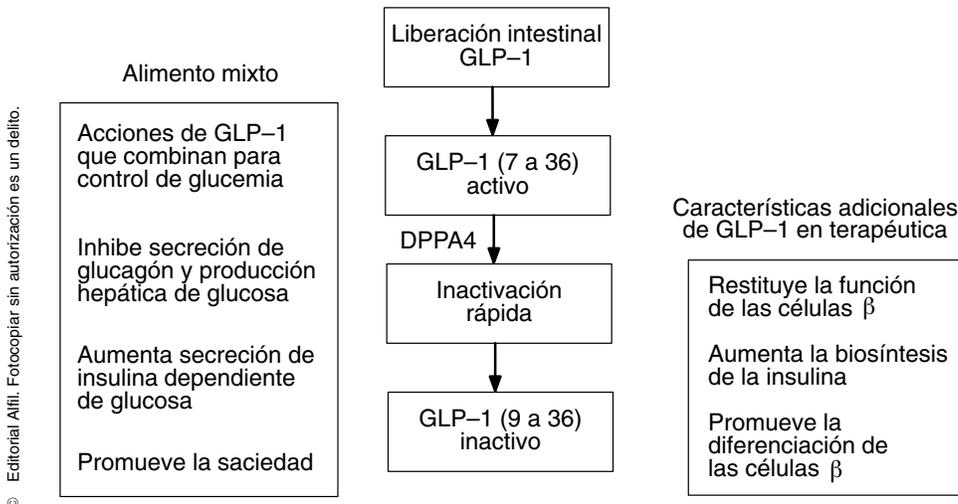


Figura 5-6. Liberación y acciones de GLP-1.

les, ya sea metformina y una sulfonilurea¹³ o sólo la metformina,^{14,15} con resultados satisfactorios, ya que se logró una reducción de la HbA_{1c} al agregarse la exenatida, sin apreciarse ganancia ponderal y con buena tolerancia en general, sin hipoglucemia severa. La disponibilidad de exenatida en forma de liberación prolongada (LAR), fue utilizada a razón de 0.8 a 2.0 mg por vía subcutánea una vez a la semana para tratar pacientes mal controlados con metformina y dieta y ejercicio, logrando la disminución de la HbA_{1c} al término de 15 semanas; por lo tanto, esta presentación ofrece un control glucémico potencial durante 24 h sin aumento de peso, como un tratamiento de la DM2.¹⁶

Además ya están disponibles comercialmente potentes inhibidores selectivos de la enzima dipeptidilpeptidasa-4, que suprimen la inactivación de las incretinas, prolongando su bioactividad y permitiendo replicar sus acciones. Estas son la sitagliptina y la vildagliptina, que se presentan en tabletas de 25, 50 y 100 mg para su administración en DM2, sobre todo en pacientes recién diagnosticados, previamente tratados con metformina y tiazolidinedionas, y se pueden administrar como monoterapia o asociadas con metformina y tiazolidinedionas; están contraindicadas en la DM1 y en la cetoacidosis. El efecto colateral más común es la náusea.^{15,17-19}

Tanto la exenatida como los inhibidores de DPP-IV pueden ser utilizados en diabetes mal controlada. Se emplean solos o en combinación con otros medicamentos antidiabéticos. Ambos reducen los niveles de glucemia; además, la exenatida puede estar asociada con cierta pérdida de peso, por lo que se puede combinar con insulina para contrarrestar el aumento de peso en los pacientes que utilizan insulina.²⁰

REFERENCIAS

1. <http://www.diabetes.org/diabetes-statistics/prevalence.jsp>.
2. ADA: Clinical practice recommendations. *Diabetes Care* 2012;35(Suppl 1).
3. **Ryden L, Standl E, Bartnik M, van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ et al.** Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; 28:88-136.
4. *Encuesta Nacional de Salud*. México, SSA, 2000.
5. **Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM.** The National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization Definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:8-13.
6. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30 (Suppl 1):S4-S41.
7. **Jones MC, Patel M.** Insulin detemir: a long-acting insulin product. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63:2466-2472.

8. **Unger RH.** Glucagon physiology and pathophysiology. *N Engl J Med* 1971;285:443–449.
9. **Muller WA, Faloona GR, Aguilar-Parada E, Unger RH.** Abnormal alpha-cell function in diabetes. Response to carbohydrate and protein ingestion. *N Engl J Med* 1970;283:109–115.
10. **Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, Allen RC, Eaton RP et al.:** Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:492–498.
11. **Toft Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S, Hilsted LM, Hughs TE et al.:** Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3717–3723.
12. **Deacon CF, Nauck MA, Toft Nielsen M, Prida L, Willms B et al.:** Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide I are rapidly degraded from the NH₂-terminus in type II diabetic patients and in healthy subjects. *Diabetes* 1995;44:1126–1131.
13. **Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD et al.:** Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005;28:1083–1091.
14. **DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS et al.:** Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1092–1100.
15. **Hinnen D, Nielsen LL, Waninger A, Kushner P.** Incretin mimetics and DPP-IV inhibitors: new paradigms for the treatment of type 2 diabetes. *J Am Board Fam Med* 2006;19:612–620.
16. **Kim D, MacConell L, Zhuang D, Kothare PA, Trautmann M et al.:** Effects of once-weekly dosing of a long-acting release formulation of exenatide on glucose control and body weight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007. On line.
17. **Lyseng Williamson KA:** Sitagliptin. *Drugs* 2007;67:587–597.
18. **Herman GA, Stein PP, Thornberry NA, Wagner JA:** Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes: focus on sitagliptin. *Clin Pharmacol Ther* 2007. On line.
19. **Bosi E, Camisasca RP, Collober C, Rochotte E, Garber AJ.** Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care* 2007;30:890–895.
20. **Molitch M, Umpierrez G.** La diabetes y la terapia basada en la incretina. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(40).

Sección III

Diabetes en grupos especiales

Diabetes mellitus y embarazo

*José Francisco Arreola Ortiz, Sergio Francisco Fiorelli Rodríguez,[†]
Guadalupe Partida Hernández*

INTRODUCCIÓN

Hasta antes de 1856 existía poca información sobre la diabetes y su asociación con el embarazo, ya que siempre se consideró una enfermedad incompatible con la concepción. En 1882 Duncan informó en la literatura mundial sobre 22 casos de diabéticas embarazadas, con resultados fatales para el binomio madre-hijo. Posteriormente diversos autores informaron que el pronóstico en las mujeres diabéticas que lograban embarazarse era malo tanto para la vida como para la supervivencia de la madre y el hijo. Antes que se descubriera la insulina, la mortalidad materna de dichas mujeres era cercana a 45%; la cetoacidosis era su causa principal.

El tratamiento con insulina y el mejor conocimiento de la fisiopatología de la diabetes asociada con el embarazo permitieron disminuir de manera importante la mortalidad materna, no así la del hijo (3 a 5% comparada con la de la población general de 1 a 2%). A la fecha, la morbimortalidad debida a la diabetes (tipos 1 y 2) en el embarazo es mayor que en madres sin diabetes: malformaciones congénitas (10 veces más frecuentes), mortalidad perinatal (cuatro a siete veces mayor), partos prematuros (10 veces más común), además de que la muerte de los hijos de madres con diabetes es tres veces mayor en los tres primeros meses de vida y de que sólo un porcentaje bajo (37%) de madres toman ácido fólico. Por otra parte, la frecuencia de cesárea es muy alta (67%).

En la actualidad, para que disminuya la morbimortalidad materno-fetal se requiere que la mujer con diabetes mantenga un buen control metabólico (glucosa

sanguínea y hemoglobina glucosilada [HbA_{1c}] normales) durante toda la gestación e incluso por lo menos tres meses antes de la concepción. Para lo anterior es necesario recurrir a un equipo multidisciplinario con amplios conocimientos en la educación y tratamiento de la diabetes durante el embarazo. Cabe añadir que la HbA_{1c} también se designa en la actualidad con las siglas A_{1c} por consenso internacional.

Es importante señalar que la diabetes durante el embarazo comprende dos entidades bien definidas: la diabetes pregestacional, que es aquella que existe antes del embarazo y que puede ser tipo 1 o 2, y la diabetes que se desarrolla durante el embarazo y que se conoce como diabetes mellitus gestacional.

DEFINICIÓN

La diabetes mellitus gestacional se define como la intolerancia a los carbohidratos en grados variables que se inicia o reconoce por primera vez durante el embarazo, independientemente de que requiera o no de insulina y de que persista o no una vez que se resuelve el embarazo. Ahora se considera como una etapa de diversas formas de diabetes fuera del embarazo.

EPIDEMIOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO

En los últimos 20 años la frecuencia de la diabetes gestacional se ha incrementado en 10 a 100% y hasta 127% ,dependiendo de las diferencias metodológicas y criterios diagnósticos; han contribuido factores de riesgo, grupos étnicos, raza, subdiagnóstico (países en vía de desarrollo) y sobrediagnóstico (por problemas técnicos o metodológicos), la edad materna, las epidemias de obesidad y diabetes, la disminución de la actividad y ejercicio físicos y los cambios en el estilo de vida de los países en desarrollo. Hay indicios para suponer que la diabetes mellitus gestacional es un problema de salud importante en México, como lo muestra un estudio realizado en Los Ángeles, California, donde se encontró una incidencia de 12.8% en mujeres estadounidenses de origen mexicano. En México la prevalencia de diabetes mellitus gestacional que se reporta oscila entre 1.2 y 16.7%, según diversos autores. En un estudio que se realizó en el año 2000 en la región occidente de México (Aguascalientes, Colima, Guanajuato, Jalisco, Michoacán y Nayarit), la prevalencia fue de 2.5% (datos sin publicar). Por otra parte, la incidencia de diabetes gestacional se ha duplicado en los últimos seis a ocho años en forma paralela a como lo ha hecho la obesidad.

Los estudios epidemiológicos en mujeres gestantes tienen resultados muy variables debido a la influencia de la raza, el área geográfica, la predisposición genética y los antecedentes de marcadores obstétricos de alto riesgo, como recién nacidos macrosómicos, malformaciones congénitas, óbito, aborto y multiparidad. No obstante, los dos principales factores que acompañan a la diabetes mellitus gestacional parecen ser la edad y la obesidad.

Algunos investigadores postulan que las mujeres mayores de 25 años de edad con más de 20% de su peso corporal normal o con un índice de masa corporal mayor de 27 y con obesidad del segmento superior, tienen un riesgo mayor que las mujeres con un peso saludable (índice de masa corporal < 25) de desarrollar diabetes mellitus gestacional, y también se conoce que a mayor ganancia de peso durante el embarazo mayor es la incidencia de complicaciones. Sin embargo, el embarazo es un factor diabetógeno, y por lo tanto el buen control de la diabetes es necesario desde antes de la concepción hasta 6 a 12 semanas después del parto o cesárea, por lo que a toda mujer con diabetes debe darse consejo preconcepcional a fin de hacer realidad la Declaración de San Vicente (que la morbilidad en mujeres embarazadas y con diabetes sea igual a la de las mujeres embarazadas y sin diabetes).

La *American Diabetes Association* (ADA) cambió sus criterios diagnósticos de diabetes gestacional a partir del año 2011, con base en los resultados del estudio HAPO (*Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes*), que pretendía clarificar el riesgo de desenlaces adversos debidos a la hiperglucemia materna sobre el desarrollo de complicaciones materno-fetales, y a la propuesta de la IADPSG (*International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group*). Por lo tanto, ahora se establece que desde la primera visita de control prenatal se debe investigar la presencia de diabetes en toda mujer embarazada con factores de riesgo y de acuerdo a los criterios diagnósticos habituales: $A_{1c} \geq 6.5\%$, glucosa de ayuno \geq a 126 mg/dL (7.0 mmol/L), o glucosa > 200 mg/dL (11.1 mmol/L) 2 h después de una carga con 75 g de glucosa o bien una glucosa plasmática > de 200 mg/dL (11.1 mmol/L) a cualquier hora del día, y en presencia de síntomas clásicos de hiperglucemia se trata de una diabetes mellitus pregestacional (previa al embarazo) que se diagnosticó en el transcurso del mismo. La presencia de cifras de glucosa mayores o iguales a 92 mg/dL (5.1 mmol/L) establecen el diagnóstico de diabetes gestacional.

Por otra parte, a toda mujer gestante se le debe realizar entre las semanas 24 a 28 del embarazo una curva de tolerancia oral a la glucosa de 2 h con 75 g de glucosa, con toma de muestras a la hora y dos horas. Se diagnostica diabetes gestacional si uno de los valores de glucosa plasmática es igual o mayor a 180 mg/dL (10 mmol/L) a la hora o 153 mg/dL (8.5 mmol/L) a las 2 h.

Una vez resuelto el embarazo, toda mujer con diabetes mellitus gestacional se debe reclasificar entre la sexta y la duodécima semanas posparto mediante la cur-

va de tolerancia oral a la glucosa oral de 2 h y una carga de 75 g de glucosa. Si la cifra de glucosa en ayuno es menor de 100 mg/dL (5.5 mmol/L) o si a las 2 h es menor de 140 mg/dL (7.7 mmol/L), se establece el diagnóstico definitivo de diabetes mellitus gestacional. Finalmente, si el valor de la glucosa en ayunas es de 100 mg/dL o mayor, pero menor de 126 mg/dL o si a las 2 h es de 140 mg/dL o mayor, pero menor de 200 mg/dL, se establece el diagnóstico de intolerancia a la glucosa.

En todas las mujeres que en la reclasificación son diagnosticadas con diabetes mellitus gestacional se debe iniciar la educación en diabetes para cambiar el estilo de vida, de modo que mantengan un peso saludable a través de una alimentación sana y ejercicio físico durante 40 min por lo menos tres veces a la semana; además, deben vigilar la presencia de datos clínicos de hiperglucemia. Si la paciente se reclasificó como intolerante a la glucosa, debe medirse su glucosa sanguínea cada año, y si estuvo dentro de límites normales debe hacerlo cada tres años.

La recurrencia de diabetes mellitus gestacional en un embarazo subsiguiente varía entre 30 y 50% y es a la vez un factor de riesgo para el desarrollo posterior de diabetes mellitus en los 5 a 10 años siguientes, dependiendo de la edad, la paridad y el peso maternos; el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 posterior a la DMG en los 5 a 16 años posteriores varía entre 17 y 63%.

La detección de diabetes mellitus gestacional es importante, ya que su tratamiento oportuno disminuye la morbilidad y mortalidad maternas y fetales.

Recientemente se encontró que la presencia de anticuerpos contra los islotes de Langerhans en mujeres con diabetes mellitus gestacional se asocia con un riesgo alto de desarrollar diabetes tipo 1.

CAMBIOS METABÓLICOS DURANTE EL EMBARAZO

Durante el embarazo ocurren cambios metabólicos que permiten un ambiente óptimo para el crecimiento y desarrollo del feto. En general, todos estos cambios son bien tolerados por la mujer normal, pero no por las mujeres con diabetes, en quienes se sobreponen las anormalidades metabólicas de la enfermedad. En éstas se deben tomar en cuenta aspectos como la duración, el tipo de tratamiento y el control metabólico de la diabetes. Otro aspecto que debe tomarse en cuenta en la diabetes mellitus gestacional es la sobrecarga metabólica de estos cambios, que puede culminar en una intolerancia a los carbohidratos cuando hay una predisposición genética para desarrollar diabetes.

En condiciones normales la disposición de glucosa en el embarazo puede disminuir hasta 50% y el incremento en la secreción de insulina puede incrementar-se hasta en 200 a 250% para mantener la concentración de glucosa normal.

Durante las primeras semanas del embarazo, el aumento de estrógenos y progesterona afecta el metabolismo de los carbohidratos a través de la hiperplasia de las células beta del páncreas, así como del aumento en la secreción de insulina y en la sensibilidad a la misma. Este anabolismo produce un aumento en el depósito de glucógeno y en el consumo de glucosa periférica y un descenso en la gluconeogénesis hepática; por lo tanto, conforme progresa el embarazo, la glucosa sanguínea materna disminuye, los ácidos grasos libres y los cuerpos cetónicos se incrementan y la respuesta insulínica a la glucosa disminuye, lo cual conduce a hipoglucemia en ayunas, aumento de los lípidos plasmáticos, hipoaminoacidemia y tendencia a la inanición.

Durante la segunda mitad del embarazo (sobre todo entre las 24 y 28 semanas de gestación) el metabolismo de los carbohidratos se ve afectado por el aumento en la producción de cortisol, prolactina, lactógeno placentario y leptina, que contribuyen a disminuir la tolerancia a la glucosa y a incrementar la resistencia a la insulina (a nivel posreceptor) disminuyendo las reservas hepáticas de glucógeno al aumentar la gluconeogénesis hepática. Para que ocurran todos estos cambios metabólicos se requiere una buena función placentaria.

La placenta desempeña un papel fundamental en el embarazo, pues regula el transporte de nutrientes entre la madre y el feto, elimina los productos de desecho fetal a la corriente sanguínea materna y regula los suministros metabólicos maternos mediante la producción de hormonas corticoides, que son lipolíticas y antagonistas de la insulina, facilitando la adaptación metabólica a las diferentes etapas de la gestación.

En los últimos años se ha otorgado gran importancia a la participación del feto en la regulación de su crecimiento y desarrollo, ya que en su sangre se han identificado factores de crecimiento fetal parecidos a la insulina 1 y 2. Los mecanismos neuroendocrinos que regulan estos cambios no se conocen con precisión.

El transporte de aminoácidos maternos al feto a través de la placenta conduce a hipoaminoacidemia materna, por lo que la concentración de la mayor parte de los aminoácidos se incrementa en el compartimiento fetal, para que ambos compartimientos (madre e hijo) sean iguales al término del embarazo.

La primera mitad del embarazo se caracteriza por el depósito materno de grasa (efecto anabólico) secundario al aumento en el transporte de glucosa a los adipocitos y al aumento en la síntesis de lípidos, con inhibición de la lipólisis e hipertrofia de las células adiposas.

En etapas avanzadas del embarazo, las concentraciones elevadas de lactógeno placentario se oponen a la acción de la insulina y estimulan la lipólisis. El cambio más sorprendente durante el embarazo (último trimestre) es el aumento de los triglicéridos plasmáticos, debido al incremento de las lipoproteínas de muy baja densidad. Durante el embarazo también se incrementan las concentraciones de colesterol y fosfolípidos.

Finalmente, los cambios metabólicos en las mujeres con diabetes y con embarazo son el resultado de un proceso bastante complejo que involucra a las hormonas producidas por la placenta como las responsables del incremento en la resistencia a la insulina (RI), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), el lactógeno placentario humano (hPL) (que se incrementa hasta 30 veces durante el embarazo e induce la liberación de insulina del páncreas), la hormona de crecimiento placentaria (hPGH) (responsable del incremento en la expresión de la subunidad p85 alfa de fosfatidilinositol (PI) 3-cinasa en músculo esquelético), las adipocinas como adiponectina, leptina, interleucina 6 y resistina (la adiponectina se encuentra disminuida en la diabetes gestacional), la disminución en el transporte de glucosa estimulado por insulina aparentemente sin cambios en el GLUT 4 del músculo esquelético, la disminución de la fosforilación de la subunidad beta del receptor de insulina, la disminución en la concentración del sustrato 1 del receptor (IRS-1) y la fosforilación de la serina del IRS-1.

En la actualidad se sugiere la existencia de una integración bien coordinada entre los suministros y los cambios hormonales maternos, que modulan los factores fetales y placentarios y repercuten en el crecimiento y el desarrollo fetal.

TRATAMIENTO

El tratamiento integral de la embarazada con diabetes comprende los siguientes aspectos básicos: plan de alimentación, plan de ejercicio físico, tratamiento farmacológico (insulina humana, metformina y glibenclamida), automedición de la glucosa capilar y educación sobre la diabetes y disciplina, siendo esta última la piedra angular para el éxito en el control de la diabetes, a fin de evitar el desarrollo de complicaciones maternofetales. Además, el tratamiento se complementa con suspensión del hábito de fumar, detección y manejo de complicaciones de la diabetes, determinaciones periódicas de la hemoglobina A_{1c}, examen general de orina, control prenatal mensual, o más frecuente si así se requiere. Es importante señalar que el manejo debe llevarse en clínicas de diabetes que cuenten con un equipo multidisciplinario que incluya diabetólogos/endocrinólogos, ginecoobstetras, pediatras/perinatólogos, nutriólogos, educadores en diabetes y enfermeras con experiencia en el manejo de mujeres con diabetes y embarazo.

En todas las mujeres con diabetes al inicio del embarazo deben realizarse estudio de fondo de ojo y repetirse cada trimestre; en caso de retinopatía puede realizarse fotocoagulación. En caso de nefropatía deberá evaluarse la función renal cada tres meses mediante las determinaciones séricas de urea, creatinina, proteinuria (en orina de 24 h) y relación albúmina-creatinina; la presión arterial deberá mantenerse por debajo de 135/85 mmHg.

PLAN DE ALIMENTACIÓN

El plan de alimentación, junto con el plan de ejercicio, el tratamiento farmacológico, la automedición de la glucosa capilar y la educación en diabetes, constituye uno de los pilares en el manejo integral de la mujer con diabetes durante el embarazo. Su objetivo es aportar los requerimientos calóricos y nutricionales para cubrir las necesidades del binomio madre-hijo y a la vez mantener las cifras de glucosa y hemoglobina A_{1c} dentro de límites normales, es decir, en ayunas y preprandiales menor de 95 mg/dL (5.2 mmol/L); posprandiales de 1 h < 140 mg/dL (7.7 mmol/L) y posprandiales de 2 h < de 120 mg/dL (6.6 mmol/L). La hemoglobina A_{1c} debe ser menor de 6.0%, lo que permite disminuir la morbimortalidad perinatal.

Los requerimientos calóricos se calculan con base en el peso ideal previo al embarazo y en función a la presencia o ausencia de sobrepeso u obesidad, de manera que cuando el índice de masa corporal es menor de 25 kg/m², se indican 30 calorías/kg/de peso corporal/día; si existe sobrepeso (índice de masa corporal entre 25 kg/m² y 27 kg/m²) se dan 24 calorías/kg/peso corporal/día y en casos de obesidad (IMC > 30 kg/m²) 12 cal/kg de peso corporal/día. Posteriormente se agregan 300 calorías por trimestre. En ningún caso el aporte calórico debe ser inferior a 1 700 calorías diarias. En aquellos casos en que el feto tenga un peso menor al que corresponda a su edad gestacional, se puede incrementar la ingesta calórica hasta 35 calorías/kg de peso corporal/día. Debe cuidarse que el aumento de peso corporal de la mujer con diabetes sea de entre 10 y 13 kg durante toda la gestación (el índice de masa corporal para determinar el peso normal, el sobrepeso o la obesidad se basa en la Norma Oficial Mexicana-174-SSAI-1998).

El diseño del plan de alimentación se hace atendiendo las guías de alimentación para pacientes con diabetes mellitus aprobadas por la ADA, con modificaciones en la ingesta calórica parecidas a las que se aplican en la mujer embarazada sana. Las calorías del día se reparten en porcentajes entre los distintos nutrientes: 35 a 40% de carbohidratos (de preferencia complejos), 1.1 g/kg de peso corporal de proteínas, ya sean de origen vegetal o animal (de preferencia pollo y pescado, seguidos por carnes rojas magras, huevo y queso), y finalmente 30 a 35% de grasas, evitando las saturadas y cuidando que la ingesta diaria de colesterol no sobrepase los 300 mg.

También se recomienda ingerir un máximo de 30 g diarios de fibra. Esta distribución de nutrientes permite mejorar el control metabólico de la mujer con diabetes y embarazo.

El total de calorías por ingerir se debe distribuir en partes iguales entre las tres comidas principales; en caso de que se requiera una colación (refrigerio), ésta será de 25 a 30% del total de las calorías de la comida que le precede, de la cual deben descontarse.

Para facilitar la elaboración del plan de alimentación se ha diseñado un sistema de intercambio de alimentos que divide a éstos en grupos, de acuerdo con su contenido de nutrientes, y que se complementa con las listas de intercambio de alimentos con las que puede elaborarse el menú fácilmente, ya que en ellas se indica el grupo de alimento y su ración, medida casera o ambas. El sistema de intercambio de alimentos se basa en la pirámide de alimentos, en la cual se localizan en la base los alimentos que pueden consumirse en mayor cantidad y en el vértice los que se deben limitar. Cabe mencionar que la ingesta de edulcorantes no calóricos (Canderel[®], Splenda[®], etc.) debe hacerse con moderación.

PLAN DE EJERCICIO FÍSICO

En la actualidad, el plan de ejercicio físico forma parte del manejo integral de la diabetes mellitus asociada con el embarazo, ya que aumenta la sensibilidad a la insulina y disminuye la glucosa sanguínea, mejora la capacidad cardiorrespiratoria, previene la incontinencia urinaria y la presencia de dolor en la parte baja de la columna vertebral, además reduce los síntomas de depresión, la ganancia de peso y los requerimientos de insulina. Sus beneficios a nivel fetal no están muy claros, aunque hay evidencias de que los disminuyen. Es requisito que antes de iniciar cualquier programa de ejercicio se realice un examen médico que considere el tipo de diabetes, el tiempo de evolución, el grado de control metabólico, las edades cronológica y gestacional y, por lo tanto, la presencia o ausencia de complicaciones. Así, el examen médico debe incluir examen cardiovascular con toma de electrocardiograma, examen neurológico con revisión acuciosa de los pies, examen oftalmológico para identificar retinopatía y determinación de la excreción urinaria de albúmina para valorar daño renal.

El programa de ejercicio debe ser personalizado. Los ejercicios que se aconsejan son los aeróbicos y entre ellos la caminata, la natación y los aeróbicos de bajo impacto; a últimas fechas se recomienda también el levantamiento de pesas con pesos bajos. En todos los casos se debe regular la intensidad midiendo la frecuencia cardíaca máxima, para lo que se debe enseñar a la mujer con diabetes y embarazo a que mida su pulso radial o carotídeo o, de ser posible, se le recomienda que compre un reloj que le mida la frecuencia cardíaca baja. Se aconseja que se ejercite a una frecuencia cardíaca baja de entre 60 y 70%. Aun cuando existen diversas fórmulas para calcular la frecuencia cardíaca baja, la más común y accesible es la siguiente:

$$\text{Frecuencia cardíaca baja} = 220 \text{ (lpm)} - \text{edad}$$

A partir de este resultado es como se obtiene el 60 o 70% mencionado. Así, si la frecuencia cardíaca baja es de 220 latidos por minuto y la persona tiene 34 años

de edad, el resultado es de 186 latidos por minuto. Aplicando una regla de tres puede obtenerse el 65% mencionado:

$$\begin{array}{r} 100\% \text{ ————— } 186 \\ 65\% \text{ ————— } ' \end{array}$$

Donde es igual a 121 lpm. Así, una mujer de 34 años con una frecuencia cardiaca baja de 220 lpm no debe sobrepasar los 121 lpm al hacer ejercicio.

Para que la mujer con diabetes y embarazo que se ejercite logre una buena condición física se requiere que el ejercicio se practique cuando menos tres veces por semana y, de ser posible, diariamente durante 40 min, con sus etapas de calentamiento (5 a 10 min), acondicionamiento (20 min) y enfriamiento (5 a 10 min). Durante la fase de máxima intensidad del ejercicio la frecuencia cardiaca baja no debe ser mayor a 140 lpm. En caso de presentarse alguna molestia, se debe suspender el ejercicio y consultar con el médico.

Aunque el ejercicio tiene beneficios durante el embarazo, como son mejorar el control metabólico de la diabetes, reducir el riesgo cardiovascular, disminuir las triglicéridos sanguíneos, producir sensación de bienestar y disminuir la duración del trabajo de parto, existen algunas recomendaciones que deben tomarse en cuenta. Éstas incluyen valorar la respuesta fetal al ejercicio materno mediante la medición de la frecuencia cardiaca fetal; vigilar el embarazo y el crecimiento fetal; medir la glucosa capilar antes, durante y después del ejercicio (si la glucosa es menor de 80 mg/100 mL se debe tomar una fruta, un jugo o un emparedado para prevenir el riesgo de hipoglucemia; si es mayor de 240 mg/100 mL se debe investigar la presencia de cetonas en orina y si son positivas no se debe practicar ejercicio); no inyectarse insulina en regiones que se vayan a ejercitar; realizar el ejercicio entre 45 y 60 min después de haber comido, y enseñar a las pacientes a palpar su útero para detectar contracciones.

Es importante señalar que cuando exista evidencia de hipertensión arterial descontrolada, infecciones, anemia, arritmia cardiaca, enfermedad tiroidea, obesidad importante, desnutrición, embarazo múltiple, placenta previa, incontinencia cervical o antecedentes de retardo del crecimiento fetal, parto pretérmino o sangrado vaginal, se debe suspender el ejercicio físico.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Si con los planes de alimentación y de ejercicio no se logra un buen control de la diabetes, es necesario iniciar el tratamiento farmacológico con insulina; sin embargo, hay estudios que demuestran los beneficios del manejo con metformina, ya que se ha visto que disminuye la frecuencia de macrosomía y la frecuencia

de cesárea. Otros agentes antidiabéticos que se han empleado son la glibenclamida y la acarbosa.

A continuación se mencionan algunos de los criterios internacionales para el empleo de insulina en el embarazo:

1. Simular lo más posible la secreción normal de insulina, tomando en cuenta las variantes nocturnas que ésta tiene. Los requerimientos basales de insulina alcanzan su nadir entre las 2 y las 4 AM y aumentan progresivamente de 4 a 8 AM. Dicho fenómeno se asocia con el ritmo circadiano del cortisol y de la secreción nocturna de la hormona de crecimiento. Esta situación se debe tomar en cuenta para modificar la dosis de insulina, ya que además, conforme progresa el embarazo, se incrementa la resistencia a la insulina.
2. Siempre se debe utilizar insulina humana. El empleo de análogos de insulina de corta y larga acción es seguro.
3. Se indica cuando los planes de alimentación y de ejercicio no ayudan a mantener cifras de glucosa dentro de los valores antes señalados durante dos semanas.
4. La dosis inicial depende del grado de control metabólico de la paciente al momento de la primera entrevista médica; sin embargo, se aconseja administrar entre 0.1 y 0.5 UL/kg de peso ideal/día.
5. La dosis diaria total debe aplicarse cuando menos en dos ocasiones al día: 2/3 antes del desayuno y 1/3 antes de la cena. Por lo general, en el primer trimestre del embarazo 70% de la dosis de insulina tanto del desayuno como de la cena corresponde al tipo intermedia y el 30% restante al regular (rápida). A partir del segundo trimestre, la proporción de insulina intermedia/regular puede variar debido al aumento de la resistencia a la insulina.
6. El valor promedio de la glucemia en 24 h debe oscilar entre 80 y 90 mg/100 mL; la glucemia en ayunas debe ser de 105 mg/100 mL o menor, y la posprandial de 1 h 140 mg/100 mL, y de 2 h de 120 mg/100 mL o menor.
7. Debe tomarse en cuenta que el control estricto de la glucosa sanguínea puede causar hipoglucemia, por lo que debe instruirse a la paciente acerca de sus datos clínicos, ya que podría haber sufrimiento fetal.
8. Debe evitarse la presencia de cetosis, pues ésta afecta al feto.
9. En caso de que con la dosis de insulina no se logre un buen control metabólico de la diabetes durante el embarazo, debe considerarse el tratamiento intenso.
10. La insulina glargina debe usarse con precaución, ya que puede incrementarse el riesgo de hipoglucemias.
11. La bomba de infusión continua puede ser peligrosa si no se tiene experiencia en su manejo. No se recomienda como primera elección durante el embarazo.

12. El empleo de agentes antidiabéticos, aun cuando cada vez hay más estudios con glibenclamida y metformina, requiere todavía más investigación, y su indicación dependerá del criterio del médico tratante.

AUTOMEDICIÓN DE LA GLUCOSA CAPILAR

Constituye una herramienta fundamental en el manejo integral de la mujer con diabetes y embarazo, pues permitirá que tanto ella como el médico tomen decisiones en cuanto a las modificaciones necesarias de los planes de alimentación y de ejercicio físico, así como a las dosis de insulina. Debe incluir un perfil de cuando menos cuatro puntos: en ayunas y 2 h después del desayuno, de la comida y de la cena; además, cuando sea necesario deberá realizarse entre 2 y 4 AM, para descartar la presencia de hipoglucemia en la madrugada. Cuando el tratamiento se intensifique, también debe medirse la glucosa capilar preprandial (antes de la comida y antes de la cena) y antes de irse a dormir.

EDUCACIÓN SOBRE LA DIABETES

Es la piedra angular del manejo integral de la mujer con diabetes y embarazo, pues se le deben enseñar a la paciente los aspectos básicos de la diabetes y el embarazo, lo que incluye saber cómo elaborar su plan de alimentación, diseñar su programa de ejercicio, modificar la dosis de insulina en función de la alimentación y el ejercicio o bien en presencia de una enfermedad concurrente. También debe saber cómo conservar, preparar, inyectar y rotar los sitios de aplicación de la insulina; cómo y cuándo realizar la automedición de la glucosa capilar y cómo interpretar los resultados, y cómo fijarse metas a corto y mediano plazos. Asimismo, debe proporcionársele información sobre las consecuencias materno-fetales de un mal control metabólico de la diabetes. El proceso de educación sobre la diabetes debe hacerse extensivo a los familiares de la paciente, ya que ellos la apoyarán para alcanzar sus metas.

Estudios recientes han demostrado la seguridad y eficacia de medicamentos como la sulfonilureas (glibenclamida) y biguanidas (metformina) en el manejo de la diabetes durante el embarazo.

MANEJO OBSTÉTRICO

Debe ser hospitalario, con análisis de orina en cada visita para la detección oportuna de preeclampsia. La paciente debe revisarse cada cuatro semanas a partir de

la semana 28 de gestación y cada dos semanas desde la semana 36 de embarazo, así como cada vez que se requiera.

CONDICIONES TERAPÉUTICAS ESPECIALES AL MOMENTO DEL NACIMIENTO

En forma tradicional, la decisión de cuándo interrumpir el embarazo en la paciente con diabetes y embarazo se relaciona con un compromiso entre una mayor incidencia de óbitos después de las 36 semanas y el riesgo de dificultad respiratoria en el neonato pretérmino. El advenimiento de las pruebas bioquímicas en el líquido amniótico para documentar la madurez pulmonar fetal proporcionó otra dimensión en la capacidad de individualizar el momento del nacimiento. Por otra parte, las pruebas de función fetoplacentaria (ecocardiografía y perfil biofísico) permiten identificar e interrumpir con oportunidad los embarazos con fetos en riesgo de morir.

Un aspecto importante es que si durante la gestación hay un buen control metabólico de la diabética (glucosa menor de 105 mg/100 mL y HbA_{1c} menor de 6.5%), la posibilidad de muerte intrauterina o de deterioro del estado fetal que obliguen a un nacimiento antes del término son mínimas. Así, cuando la glucemia plasmática se mantiene durante el tercer trimestre dentro de límites normales para el embarazo (menor de 105 mg/100 mL en ayunas y de 130 mg/100 mL [7 mmol/L] posprandial de 2 h y HbA_{1c} menor de 6.0%), es posible programar el nacimiento alrededor de la semana 38, e incluso un poco más allá si las condiciones cervicales son favorables para una inducción del trabajo de parto. Sin embargo, cuando no hubo un buen control metabólico de la diabetes la posibilidad de interrumpir el embarazo ante datos de compromiso fetal es alta, y por lo general se elige la vía abdominal.

PERIPARTO

La diabetes materna no es una indicación *a priori* para efectuar una cesárea; sin embargo, la existencia de macrosomía fetal sí es una indicación, sin someterse a una prueba de trabajo de parto, con el objeto de evitar, entre otras complicaciones, la distocia de hombros. Aunque la frecuencia de cesáreas en mujeres con diabetes es dos o más veces mayor a la de la población general, la vía de nacimiento debe basarse en consideraciones obstétricas, siempre y cuando el control metabólico haya sido bueno.

Si la paciente se encuentra bajo un buen control metabólico y las pruebas de función fetoplacentarias fueron normales, se puede manejar en forma externa hasta el trabajo de parto espontáneo, o planear la inducción del mismo o la cesárea. Cuando el control metabólico es malo o las pruebas de condición fetal son anormales, o ambos, se requiere manejo intrahospitalario.

Cuando se programa la interrupción del embarazo, se suspende la administración de alimentos por vía oral y se inicia el manejo con insulina humana. Aun cuando cada caso debe manejarse en forma personalizada, existen lineamientos generales para ello, como son la administración intravenosa de glucosa al 5% a una velocidad de 125 mL/h (6 g de glucosa por hora) para mantener la glucosa sanguínea entre 70 y 105 mg/100 mL (euglucemia transparto). Por lo general, la dosis de insulina necesaria para lograr la euglucemia transparto varía de 0.5 a 3 U/h, con un promedio de 1.5 U. Si la concentración de glucosa es mayor de 105 mg/100 mL, se administran 1.25 unidades de insulina por hora (1 000 mL de solución glucosada a 5% más 10 U de insulina rápida) por vía intravenosa. El objetivo fundamental de mantener la euglucemia materna durante el trabajo de parto es prevenir la hipoglucemia neonatal.

Cuando una paciente llega con trabajo de parto espontáneo y aplicación reciente de insulina, por lo general se maneja exclusivamente con solución glucosada a 5% por vía intravenosa sin adicionar insulina rápida, ya que esto podría ocasionar hipoglucemia.

La piedra angular en el manejo de cualquier mujer con diabetes y embarazo durante el trabajo de parto es la determinación frecuente (cada 1 a 2 h) de la concentración de glucosa capilar.

Si una paciente con diabetes y embarazo y en buen control metabólico se programa para resolver su embarazo mediante cesárea, su manejo será distinto, ya que el día de la intervención quirúrgica se suspenden la alimentación por vía oral y la administración habitual de insulina y se administra solución salina normal por vía intravenosa, que se sustituirá por solución glucosada una vez que el niño haya nacido, pues varios estudios informan que cuando a la madre se le transfunden grandes cantidades de glucosa, el feto puede tener grandes cantidades de lactato en sangre y aumentar el consumo de oxígeno, lo cual le ocasionaría la muerte. Por otro lado, la combinación de hiperglucemia e hipoxia al nacimiento favorece el daño cerebral.

Luego del nacimiento, ya sea vaginal o abdominal, se determina la glucosa capilar cada 4 a 6 h, se reinstala la vía oral y se establece el tratamiento con insulina rápida subcutánea según los requerimientos, para mantener la concentración de glucosa en sangre dentro de límites normales o lo más cercano a lo normal. Finalmente, se restablece el tratamiento habitual con plan de alimentación; plan de ejercicio físico; hipoglucemiantes orales, antihiperglucemiantes, o ambos; insulina humana o análogos de la misma; automedición de la glucosa capilar, y conti-

nuación de la educación sobre la diabetes. Es importante señalar que el manejo se debe adecuar a las condiciones de cada paciente, como es la lactancia.

COMPLICACIONES DEL EMBARAZO EN LA MUJER CON DIABETES

La evolución del embarazo en la paciente con diabetes (pregestacional y gestacional) se caracteriza por una mayor incidencia de complicaciones maternofetales. Entre las más frecuentes se encuentran los procesos hipertensivos (18%, lo que incluye al 11.7% de preeclampsia y al 9.6% de hipertensión crónica, con una mayor contribución de las pacientes de las clases D, F y R de la clasificación de White), la cetoacidosis (9.3%), la pielonefritis (4.3%), el polihidramnios (15.7%) y el parto pretérmino (9.5%). La frecuencia total de cesáreas fue de 41.5% y la mortalidad materna de 0.11%.

El mayor problema desde el punto de vista perinatal es la prevalencia (dos a tres veces mayor) de anomalías congénitas en los hijos de madres con diabetes, sobre todo cuando las cifras de glucosa son mayores a 105 mg/100 mL (5.8 mmol/L). Los defectos congénitos son en la actualidad la causa principal de mortalidad perinatal y contribuyen en 20 a 50% al total de las pérdidas perinatales. Los defectos congénitos más frecuentes afectan al corazón y a los sistemas nervioso y esquelético. La búsqueda de la causa de dichos defectos comienza a proporcionar respuestas potenciales. Cuando a los cultivos de tejido embrionario se añaden cuerpos cetónicos, se produce un retardo en el cierre del tubo neural; de igual modo, las concentraciones elevadas de glucosa en el medio de cultivo embrionario se asocian con malformaciones a este nivel. Los estudios en seres humanos comienzan a apoyar la importancia causal del mal control metabólico de la diabetes sobre la teratogénesis. Las cifras elevadas de hemoglobina glucosilada materna a finales del primer trimestre se correlacionan de manera positiva con una mayor frecuencia de malformaciones congénitas. Estas observaciones sugieren que la reducción real de la mortalidad perinatal requiere un estricto control metabólico materno desde el momento de la concepción y, de ser posible, antes.

En general, se puede afirmar que el pronóstico materno y fetal depende del grado de control metabólico de la diabetes durante el embarazo y el parto.

Las principales causas de mortalidad materna son preeclampsia grave, cetoacidosis, uremia y descompensación cardiaca. Las lesiones vasculares son de mayor importancia en quienes tienen diabetes de comienzo precoz. En la retinopatía proliferativa, las lesiones vasculares pueden intensificarse con el embarazo y afectar gravemente la visión. Se postula que la gestación acelera el curso natural del deterioro.

El pronóstico perinatal sigue siendo un reto. El riesgo fetal es la hipoxia de diversos grados que acompaña al desequilibrio metabólico, mientras el principal riesgo neonatal es la dificultad respiratoria secundaria a inmadurez pulmonar fetal. Es común que los hijos de madres con diabetes sean macrosómicos (peso al nacimiento mayor de 4 kg) y que su gran tamaño los predisponga a un traumatismo obstétrico, además de presentar hipoglucemia, hipocalcemia, ictericia y policitemia. Los signos de mal pronóstico de Pedersen se relacionan de manera muy estrecha con un mal resultado perinatal.

RECIÉN NACIDO DE MADRE CON DIABETES

El recién nacido de una diabética tiene una alta morbimortalidad perinatal secundaria a las alteraciones metabólicas maternas.

El crecimiento y desarrollo del producto humano sucede dentro del ambiente metabólico que le proporciona la madre. El mal control metabólico al inicio del embarazo se relaciona con aumento en la frecuencia de anomalías congénitas, que son el principal factor de mortalidad perinatal. La frecuencia de anomalías congénitas es de tres a cuatro veces mayor en los descendientes de diabéticas. Su patogenia no está muy clara y se proponen diversas explicaciones, entre las que destacan la hiperglucemia preconcepcional o posconcepcional, la hipoglucemia, la hiperinsulinemia fetal, la enfermedad vascular uteroplacentaria, la predisposición genética y cualquier combinación de estos aspectos.

Es importante mencionar que la duración y la gravedad de la diabetes pueden indicar el grado de participación de la enfermedad vascular materna. Aunque las anomalías parecen abarcar un número mayor de sistemas orgánicos más que un síndrome definido específico, tienden a ocurrir ciertos patrones individuales. Entre las anomalías más comunes se incluyen la cardiopatía congénita mayor, las deformidades musculoesqueléticas (incluido el síndrome de regresión caudal) y las deformidades del sistema nervioso central (anencefalia, espina bífida, hidrocefalia). Según estas observaciones, se infiere que el periodo crítico de teratogénesis para la mujer con diabetes y embarazo transcurre durante las primeras siete semanas.

Las complicaciones fetales originadas por la diabetes son consecuencia de un aumento en el suministro de sustancias nutritivas “mixtas” (glucosa, lípidos y aminoácidos seleccionados) al feto, con hiperinsulinemia fetal y estimulación del crecimiento.

Pedersen sugirió la siguiente secuencia patógena: la hiperglucemia materna produce hiperglucemia fetal e hipertrofia de los islotes pancreáticos fetales, lo que ocasiona hiperinsulinismo en el producto. La combinación de hiperinsulinis-

mo y aumento de los nutrientes produce una mayor captación, lipogénesis acelerada e incremento de la síntesis proteínica, todo lo cual origina macrosomía. Las correlaciones patológicas incluyen hipertrofia e hiperplasia de los islotes pancreáticos por un aumento desproporcionado del porcentaje de células beta. Además, existe hipertrofia miocárdica, mayor cantidad de citoplasma en los hepatocitos y hematopoyesis extramedular. La separación de la placenta interrumpe súbitamente el suministro de glucosa al recién nacido, sin afectar en forma proporcional la concentración de insulina; esto produce hipoglucemia durante las primeras horas de vida extrauterina. También existe un retraso de la madurez pulmonar funcional que suprime el efecto estimulante del cortisol sobre la síntesis de lecitina. La insulina retrasa la aparición de los cuerpos lamelares en las células tipo II.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El hijo de madre con diabetes puede ser grande para su edad gestacional pero fisiológicamente inmaduro, y corresponde a la diabetes A, B, y C de la clasificación de White. Sin embargo, las madres que presentan enfermedad vascular avanzada, con diabetes clases D a la H, pueden cursar con insuficiencia placentaria y retardo en el crecimiento intrauterino, con recién nacidos pequeños para la edad gestacional.

La prevalencia de macrosomía en hijos de madres con diabetes es de aproximadamente 30%; los niños se caracterizan por facies redonda de querubín y aspecto pletórico. El peso excesivo se produce por el aumento de grasa corporal y del volumen visceral, en especial del hígado, las glándulas suprarrenales y el corazón.

Durante los primeros días de vida, estos niños presentan temblores e hiperexcitabilidad, aunque también pueden observarse hipotonía, letargo y succión débil. Sus complicaciones clínicas son muy variadas, e incluyen asfixia neonatal, traumatismo obstétrico, trastornos metabólicos (hipoglucemia, hipocalcemia, hipomagnesemia), anomalías congénitas, insuficiencia cardíaca, hiperbilirrubinemia, alteraciones del crecimiento, policitemia y síndrome de dificultad respiratoria por enfermedad de membrana hialina.

TRATAMIENTO GENERAL

Prenatal

El buen control metabólico de la diabetes durante el embarazo aumenta la supervivencia de los hijos de madres con diabetes. La prevención de la cetoacidosis

y el reconocimiento y tratamiento de la toxemia y de las infecciones de las vías urinarias son muy importantes.

Sala de parto

Se deben llevar a cabo las valoraciones de Apgar y Silverman, efectuando una exploración física intencional, con objeto de diagnosticar con oportunidad las principales malformaciones congénitas. Se debe tomar una muestra de sangre del cordón umbilical (arterial) para las determinaciones de glucosa, grupo sanguíneo y Rh.

TRATAMIENTO ESPECÍFICO

Hipoglucemia

Afecta a 50% de los hijos de madres con diabetes y es secundaria a hiperinsulinismo. Se presenta entre las primeras 4 y 48 h de vida extrauterina. En niños con fetopatía importante puede persistir durante 7 a 10 días. La hipoglucemia se considera cuando las cifras de glucosa en sangre son menores de 35 mg/100 mL en el recién nacido a término, o de 30 mg/100 mL en el recién nacido de pretérmino en las primeras 48 h de vida, y cuando son inferiores a 40 mg/100 mL después de 48 h de vida en ambos recién nacidos.

El tratamiento de la hipoglucemia debe ser con una carga de solución glucosada al 10% a una dosis de 2 mL/kg por vía intravenosa (200 mg/kg/min), seguida de solución glucosada a 10% a razón de 48 mL/kg/h (8 mg/kg/min) y verificación de la glucemia venosa en 10 a 20 min. Si las glucemias resultan normales, se debe comenzar el aporte de glucosa a 5% por vía oral a los 30 min siguientes al nacimiento, efectuando en primer lugar un lavado gástrico con solución fisiológica y dejando en la cavidad gástrica un volumen equivalente a la centésima parte del peso. Más tarde se inicia la alimentación con leche materna o maternizada cada 3 h, ya sea mediante biberón o sonda orogástrica. Cuando está contraindicada la vía oral, se inicia tratamiento preventivo por vía parenteral, es decir, glucosa intravenosa a razón de 6 mg/kg/min.

Hipocalcemia e hipomagnesemia

El riesgo de hipocalcemia es mayor cuando se asocia con prematuridad, asfixia, peso menor de 2 500 g, síndrome de dificultad respiratoria y diabetes con un mal

control metabólico. Si los trastornos antes mencionados se presentan o si se encuentra contraindicada la vía oral, debe iniciarse el tratamiento preventivo.

Asfixia al nacer

El riesgo de que aparezca este problema se incrementa, por tratarse con mayor frecuencia de neonatos macrosómicos con partos distócicos, que cursan con un periodo expulsivo prolongado y con un traumatismo obstétrico.

Trastornos hematológicos

La policitemia se debe detectar con premura (dentro de las 12 h posteriores al nacimiento) y dar el tratamiento correspondiente, aun en pacientes asintomáticos. La hiperbilirrubinemia se trata igual que en cualquier otro recién nacido.

Se ha hecho referencia sólo a problemas que se observan durante el periodo neonatal; sin embargo, un motivo de igual preocupación y quizá de mayor importancia son los efectos a largo plazo sobre el crecimiento y el desarrollo, la capacidad intelectual y, por último, el riesgo del pequeño paciente de desarrollar diabetes. En la literatura mundial se informa del seguimiento a los cuatro meses, al año y a los cuatro y siete años de los recién nacidos con peso grande para su edad gestacional, en los que se encontró peso excesivo en relación con la talla e inclusive obesidad en la etapa escolar. También se observa que son más vulnerables al déficit intelectual si sus madres presentaron cetonuria durante el embarazo.

Por último, se estima que el hijo de una madre con diabetes tiene un riesgo de 1 a 5% de desarrollar diabetes. Si se sabe que las complicaciones perinatales en mujeres con diabetes y embarazo se deben fundamentalmente al mal control metabólico de la diabetes, el objetivo de los profesionales de la salud debe ser lograr un control metabólico óptimo de dicha enfermedad antes de la concepción y mantenerlo durante toda la gestación hasta la resolución del embarazo, para así disminuir la morbimortalidad materno-fetal.

Consejo preconcepcional

El consejo preconcepcional tiene como objeto disminuir la frecuencia de abortos espontáneos y el desarrollo de malformaciones congénitas en los hijos de madres con diabetes y, como es obvio, debe comenzar antes del embarazo. Comprende la educación sobre la diabetes durante el embarazo, la planificación familiar, el autocontrol de la enfermedad, el manejo médico con pruebas de laboratorio y, lo que es de suma importancia, el apoyo emocional.

La primera meta es que la paciente tenga cifras de HbA_{1c} normales tres meses antes de la concepción. Epidemiológicamente se demostró que un valor de 1% por arriba de lo normal se asocia con la presencia de abortos espontáneos y el desarrollo de malformaciones congénitas.

Si bien el control metabólico estricto disminuye en forma importante la morbi-mortalidad perinatal global, en la actualidad las malformaciones congénitas son la causa principal de mortalidad perinatal en mujeres con diabetes mellitus tipo 1. Las malformaciones se presentan antes de la séptima semana de gestación, época en la que por lo general ninguna mujer con diabetes se preocupa por tener un control prenatal.

La orientación preconcepcional es responsabilidad de todo médico, por lo que a toda mujer con diabetes y en edad reproductiva hay que hacerle ver sus ventajas y motivarla para planear el embarazo junto con el médico, manteniendo el buen control metabólico de la diabetes durante toda la gestación, a fin de evitar el desarrollo de complicaciones perinatales.

Además, el manejo preconcepcional debe incluir el diagnóstico clínico, los antecedentes ginecológicos, el tipo de diabetes, el tiempo de evolución, el grado de control metabólico, el tratamiento instituido, la presencia y el tipo de complicaciones, así como estudios de laboratorio complementarios. Entre éstos se incluye la determinación de la excreción urinaria de albúmina (cuando es mayor de 190 mg/24 h se incrementa el riesgo de desarrollar hipertensión arterial, y cuando es mayor de 400 mg/24 h es probable que haya retardo del crecimiento uterino del feto al final del embarazo).

En el manejo integral de la mujer con diabetes hay que proporcionar a las pacientes información sobre el riesgo de abortos y malformaciones congénitas, así como de las complicaciones obstétricas e información perinatal. Asimismo, hay que seleccionar el mejor tratamiento antihiper glucemiante oral posible y, de preferencia, en mujeres con diabetes mellitus 2, iniciar el tratamiento con insulina humana. También se debe realizar la automedición de la glucosa capilar diaria para mantener la glucosa sanguínea preprandial entre cifras de 80 y 110 mg/100 mL (4.4 a 6.1 mmol/L) y posprandial de 2 h menor de 155 mg/110 mL (8.6 mmol/L). La medición de la HbA_{1c} debe hacerse cuando menos cada dos meses, hasta que se encuentre dentro de valores normales. En el caso de la hipertensión arterial descontrolada, debe corregirse hasta mantener cifras de 130/80 mmHg, evitando el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores beta y diuréticos. Con el control metabólico estricto de la diabetes, el mayor riesgo es la presencia de hipoglucemia, por ello debe prevenirse dicha situación. En caso de cardiopatía isquémica e insuficiencia renal grave es aconsejable evitar el embarazo.

El buen control metabólico de la diabetes durante el periodo embrionario permite reducir la frecuencia de malformaciones congénitas. Sin embargo, aún que-

dan incógnitas por resolver, como en el caso de las pacientes en las que se siguen presentando malformaciones a pesar del buen control.

Anticoncepción y diabetes

Cuando existe un mal control metabólico crónico de la diabetes, es frecuente que la paciente curse con anovulación e incluso con amenorrea, por lo que no se podrá embarazar; sin embargo, cuando la mujer con diabetes mantiene un control entre regular y bueno de la enfermedad, es posible que ocurra el embarazo y su interrupción.

Las mujeres con un buen control de la diabetes tienen el mismo riesgo de embarazo que una mujer sin diabetes, por lo que en aquellas se puede indicar cualquier método anticonceptivo. Sin embargo, es importante explicarle a la pareja las opciones y alternativas de los distintos métodos anticonceptivos, para ayudarles a tomar una decisión que considere los riesgos y beneficios de cada uno de ellos.

Cuando no existen indicios de macroangiopatía ni de microangiopatía, se recomienda la combinación de dosis bajas de estrógenos con progestágeno o de progestágeno solo.

El uso del dispositivo intrauterino es controvertido, ya que es posible que sea poco efectivo debido a que puede desencadenar una reacción de cuerpo extraño. Los métodos de barrera requieren gran motivación de la pareja, al igual que el método de Bilings; sin embargo, se renueva el interés en su uso, ya que entre sus ventajas se cuentan el no causar efectos secundarios metabólicos y el ser inocuos para la mujer. De cualquier modo, se debe tomar en cuenta el número elevado de fallas, en gran parte por descuido de la pareja, por lo que al elegirlos es importante instruir a la pareja con esmero.

Finalmente, la esterilización quirúrgica constituye el mejor método cuando la pareja completó su núcleo familiar o en el caso de aquellas en quien, a pesar de no tener hijos, el embarazo representa un grave riesgo para su vida.

REFERENCIAS

1. American Diabetes Association: Clinical practice recommendations 2011. *Diabetes Care* 2011;Suppl 1:S11–S61.
2. American Diabetes Association: Clinical practice recommendations 2013. *Diabetes Care* 2013;Suppl 1.
3. American Diabetes Association: Position statement on gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:488.
4. **Arreola F, Castro MG, Escobedo PJ et al.**: Plan de alimentación en la diabetes mellitus gestacional. *Rev Méd IMSS* 1997;35(2):159.

5. **Artal R:** Exercise: the alternative therapeutic intervention for gestational diabetes (exercise and pregnancy). *Clin Obstet Gynecol* 2003;2:479.
6. **Balaji V, Seshiah V:** Management of diabetes in pregnancy. *J Assoc Physicians India* 2011; 59(Suppl):33–36.
7. **Becerra JE, Khoury MJ, Cordero JF et al.:** Diabetes mellitus during pregnancy and the risks specific birth defects: A population based case–control study. *Pediatrics* 1990;85:1.
8. **Benhalima K, van Crombrugge P, Hansens M, Devlieger R, Verhaenghe J et al.:** Gestational diabetes: overview of the new consensus screening strategy and diagnostic criteria. *Acta Clin Belg* 2012;67(4):255–261.
9. **Cousins L:** Congenital anomalies among infant of diabetic mothers: etiology, prevention and prenatal diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 1983;147:333.
10. **Cowtt PM:** *El lactante de madre diabética. Clínicas Pediátricas de Norteamérica.* México, Interamericana, 1982.
11. **Datta S, Kitzmiller JL, Naulty JS et al.:** Acid–base status in diabetic mothers and their infants following spinal anesthesia for cesarean section. *Anesth Analg* 1982;61:662.
12. **Diabetes in pregnancy: are we providing the best possible care?** Findings of a National Enquiry. February 2007. <http://www.comach.org.uk>.
13. **Donovan L, Hartling L, Muise M, Guthrie A, Vandermeer B et al.:** Screening tests for gestational diabetes: A systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2013.
14. **Downs DS, Chasan TL, Everson KR, Leiferman J, Yeo S:** Physical activity and pregnancy: past and present evidence and future recommendations. *Res Q Exerc Sport* 2012;83(4) 485–502.
15. **Drury MI, Greene AT, Sronge JM:** Pregnancy complicated by clinical diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 1977;49:519.
16. **Dunne F, Brydan P, Smith K et al.:** Pregnancy in women with type 2 diabetes: 12 years outcome data 1900–2000. *Diabetic Med* 2003;9:734.
17. **Elman KD, Welch RA, Frank RN et al.:** Diabetic retinopathy in pregnancy: a review. *Obstet Gynecol* 1990;75:119.
18. **Ekpebegh C, Coetzee E, van der Merwe L et al.:** A 10–year retrospective analysis of pregnancy outcome in pregestational type 2 diabetes: comparison of insulin and oral glucose lowering agents. *Diabetic Med* 2007;24:253.
19. **Feig DS, Cleave B, Tomlinson G:** Long–term effects of a diabetes and pregnancy program: does the education last? *Diabetes Care* 2006;29(3):526.
20. **Ferrara A, Ehrlich SF:** Strategies for diabetes prevention before and after pregnancy in women with GDM. *Curr Diabetes Rev* 2011;7(2)75–83.
21. **Ferraro ZM, Gaudet L, Adamo KB:** The potential impact of physical activity during pregnancy on maternal and neonatal outcome. *Obstet Gynecol Surv* 2012;67(2):99–110.
22. **Fiorelli RS, Valdés GJJ, Jiménez SG:** Diabetes mellitus en el embarazo. En: Fiorelli RS, Alfaro D (eds.): *Complicaciones médicas en el embarazo.* México, McGraw–Hill Interamericana, 1996;155.
23. **Forsbach G, Contreras SJJ, Fong G et al.:** Prevalence of gestational diabetes and macroscopic newborns in a Mexican population. *Diabetes Care* 1988;11:235.
24. **Freinkel N, Lewis NJ, Akazawa S et al.:** The Honeybee syndrome—implications of the teratogenicity of mannose in rat–embryo culture. *N Engl J Med* 1984;310:223.
25. **Fuhrmann K, Reiher H, Semmler K et al.:** Prevention of congenital malformations in infants of insulin–dependent diabetic mothers. *Diabetes Care* 1983;6:219.
26. **Gandhi P, Bustani R, Madhuvrata P, Farrel T:** Introduction of metformine for gestational

- diabetes mellitus in clinical practice: has it had an impact? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;160(2):147–150.
27. **Goldman JA, Dickers D:** Pregnancy outcome in patients with insulin–dependent diabetes mellitus with preconceptional diabetic control: a comparative study. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:293.
 28. **González JL:** Management of diabetes in pregnancy. (Recommending medications during pregnancy: an evidence–based approach). *Clin Obst Gynecol* 2002;1:165.
 29. **Halliday HL:** Hypertrophic cardiomyopathy in infants of poorly controlled diabetic mothers. *Arch Dis Child* 1981;58:258.
 30. **Hare JW, White P:** Gestational diabetes and the White classification. *Diabetes Care* 1980;3:394.
 31. **Harris MI:** Gestational diabetes may represent discovery of pre–existing glucose intolerance. *Diabetes Care* 1988;11:402.
 32. **Homko CJ, Sivan E, Reece A:** Is there a role for oral antihyperglycemics in gestational diabetes and type 2 diabetes during pregnancy? *Treat Endocrinol* 2004;3(3):133.
 33. **Hinojosa HMA, Hernández AJ, Barrera TEF, Lozano MMT:** Prevalencia de diabetes mellitus gestacional en el Hospital Juárez de México. *Rev Hosp Juárez Méx* 2010;77(2):123–128.
 34. **Horton WE, Sadler TW:** Effects of maternal diabetes on early embryogenesis. *Diabetes* 1983;32:610.
 35. **Hughes RCE, Rowan JA:** Pregnancy in women with type diabetes: who takes metformin and what is the outcome? *Diabetic Med* 2006;23(3):318.
 36. **Kapoor N, Sankaran S, Hyer S et al.:** Diabetes in pregnancy: a review of current evidence. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19(6):586.
 37. **Katreddy MV, Pappachan JM, Taylor SE, Nevill AM, Induserkhar R et al.:** Hemoglobin A_{1c} in early postpartum screening of women with gestational diabetes. *World J Diabetes* 2013;4(3):76–81.
 38. **Kerssen A, Evers IM, de Valk HW et al.:** Poor glucose control in women with type 1 diabetes mellitus and “safe” hemoglobin A_{1c} values in the first trimester of pregnancy. *J Maternal–Fetal Neonatal Med* 2003;5:309.
 39. **Kitzmiller JL, Cloherty JP, Younger MD et al.:** Diabetic pregnancy and perinatal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 1973;131:560.
 40. **Kitzmiller JL, Wallerstein R, Correa A, Kwan S:** Preconception care for women with diabetes and prevention of major congenital malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010;88(7):791–803.
 41. **Klinke J, Toth EL:** Preconception care for women with type 1 diabetes. *Can Fam Phys* 2003;49:769.
 42. **Kucers J:** Rate and type of congenital anomalies among offspring of diabetic woman. *J Reprod Med* 1971;7:73.
 43. **Kuhl C, Hornnes PJ, Andersen O:** Etiology and pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 1985;34(Suppl 2):66.
 44. **Lambert K, Holt R:** The use of insulin analogues in pregnancy. *Diabetes Obes Metab* 2013.
 45. **Leary J, Pettitt DJ, Jovanovic L:** Gestational diabetes guidelines in a HAPO world. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24(4):673–685.
 46. **Lepercq J, Hauguel DeMousson S, Timsit J et al.:** Fetal macrosomia en maternal weight gain. *Diabetes Metab* 2002;28:323.
 47. **Lucas MJ, Leveno KJ:** Early pregnancy glycosylated hemoglobin, severity of diabetes and fetal malformations. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:426.

48. **Manderson JG, Patterson CC, Hadden DR et al.:** Preprandial vs. postprandial blood glucose monitoring in type 1 diabetic pregnancy: a randomized controlled clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2003;2:507.
49. **Maresh M:** Diabetes in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001;2:103.
50. **Martínez CJC, Fiorelli RS, Morán VE et al.:** La distribución del tejido adiposo y los niveles séricos de insulina en la mujer obesa que desarrolla diabetes mellitus gestacional. *Ginec Obst Méx* 1999;67:442.
51. **Mestman JH:** Outcome of diabetes screening in pregnancy and perinatal morbidity in infants of mothers with mild impairment in glucose tolerance. *Diabetes Care* 1990;3:447.
52. **Metzger BE, Bybee DE, Freinkel N et al.:** Gestational diabetes mellitus: correlations between the phenotypic and genotypic characteristics of the mother and abnormal glucose tolerance during the first year postpartum. *Diabetes* 1985;34(Suppl 2):111.
53. **Miller E, Hare JW, Cloherty JP et al.:** Elevated maternal hemoglobin A_{1c} in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of diabetic mothers. *N Engl J Med* 1981; 304:1331.
54. **Mills JL, Baker L, Goldman AS:** Malformations in infants of diabetic mothers occur before the seventh gestational week. Implication for treatment. *Diabetes* 1979;28:292.
55. **Myers RE:** Brain damage due to asphyxia: mechanism of causation. *J Perinat Med* 1981; 9:78.
56. **Motte E, Beauval B, Laurent N, Schmit A, Vittier G, Mitanchez D:** Programming nutritional and metabolic disorders: the diabetic environment during gestation. *Arch Pediatr* 2010;17(1):60–70.
57. **Nascimento SL, Surita FG, Cecatti JG:** Physical exercise during pregnancy: a systematic review. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012;24(6):387–394.
58. **Negrato CA, Montenegro Junior RM, von Kostrisch LM, Guedes MF, Mattar R et al.:** Insulin analogues in the treatment of diabetes in pregnancy. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2012;56(7):405–414.
59. **Nicholson W, Bolen S, Witkop CT, Neale D, Wilson L et al.:** Benefits and risks of oral diabetes agents compared with insulin in women with gestational diabetes: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2009;113(1):193–205.
60. **Oliveira D, Pereira J, Fernandes R:** Metabolic alterations in pregnant women: gestational diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012;25(9–10):835–842.
61. **Ovadia C, Dixit A:** The management of gestational diabetes. *Curr Diabetes Rev* 2012;8(4): 247–256.
62. **Partida HG, Fiorelli S, Arreola F:** Diabetes mellitus gestacional. Plan de alimentación. *Bol Hosp Ginec Obst* 1993;2:3.
63. **Pedersen J, Pedersen LM, Andersen B:** Assessors of fetal perinatal mortality in diabetic pregnancy; analysis of 1 332 pregnancies in the Copenhagen series, 1946–1972. *Diabetes* 1974;23:302.
64. **Perichart Perera O, Balas Nakash M, Parra Covarrubias A, Rodríguez Cano A, Ramírez Torres A et al.:** A medical nutrition therapy program improves perinatal outcomes in Mexican pregnant women with gestational diabetes and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Educ* 2009;53(6):1003–1013.
65. **Phillips AF, Rosenkrantz TS, Raye J:** Consequences of perturbations of fetal fuels in pregnancy. *Diabetes* 1985;34(Suppl 2):32.
66. **Pildes RS:** *Infants of diabetic mothers*. *Neonatology*. 3ª ed. 1985:332.
67. **Price N, Bartlett C, Gilmer MD:** Use of insulin glargine during pregnancy: a case-control pilot study. *BJOG* 2007;114:453.

68. **Reece EA, Coustan D:** *Diabetes mellitus in pregnancy*. New York, Churchill Livingstone, 1988.
69. **Reece EA, Hobbins JC:** Diabetic embryopathy pathogenesis prenatal diagnosis and prevention. *Obst Gynecol Surv* 1986;41:325.
70. **Reece EA, Homko CJ:** Pregnancy care and the prevention of fetal malformations in the pregnancy complicated by diabetes. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50(4):990–997.
71. **Robillard JE, Sessions D, Kennedy RL et al.:** Metabolic effects of constant hypertonic glucose infusion in well-oxygenated fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1978;30:199.
72. **Sandoval RT, Partida HG, Arreola F:** Diabetes mellitus ejercicio y embarazo. *Ginec Obst Méx* 1997;65:478.
73. **Sandoval T, Jiménez G, Uribe S et al.:** Morbimortalidad perinatal en mujeres con diabetes mellitus y embarazo. *Ginec Obst Méx* 1995;63:181.
74. **Sempowski IP, Houlden RL:** Managing diabetes during pregnancy. Guide for family physicians. *Can Fam Physc* 2003;49:761.
75. **Sepe SJ, Corell FA, Heiss LS et al.:** Gestational diabetes. Incidence, maternal characteristic and perinatal outcome. *Diabetes* 1985;34(Suppl 2):13.
76. **To WW, Mok CK:** Fetal umbilical arterial and venous Doppler measurements in gestational diabetic and nondiabetic pregnancies near term. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22(12):1176–1182.
77. **Uvena CJ, Catalano P:** The infant of the women with gestational diabetes mellitus. *Clin Obstet Gynecol* 2000;1:127.
78. **Vambergue A, Valat AS, Dufour P et al.:** Pathophysiology of gestational diabetes. *Gynecol Obstet Biol Reprod* 2002;31(Suppl 6):4S10.
79. **Vohr BR, Lipsitt LP:** Somatic growth of children of diabetic mothers with reference to birth size. *J Pediatr* 1980;97:196.
80. **Wollitzer A, Jovanovic L:** 10 years later (horizontal ellipsis). Diabetes mellitus and pregnancy (Review). *Endocrinologist* 2007;17(1):30.
81. **Ylinen K, Aula P, Sterman VH et al.:** Risk of minor and major fetal malformations in diabetics with high hemoglobin A_{1c} values in early pregnancy. *Br Med J* 1984;289:345.
82. **Zavorsky GS, Longo LD:** Exercise guidelines in pregnancy: new perspectives. *Sports Med* 2011;41(5):345–360.

Diabetes y menopausia

María Cristina Revilla Monsalve, Sergio A. Islas Andrade

INTRODUCCIÓN

La expectativa de vida se ha incrementado en forma importante, por lo que la proporción de adultos mayores se ha elevado y con ello, lógicamente, se ha aumentado la frecuencia de enfermedades correlacionadas con la edad, entre las que destacan la diabetes tipo 2 (DM2) y los padecimientos asociados a ésta.

Estudios epidemiológicos han demostrado que la prevalencia de DM2 se incrementa con la edad y que este aumento no se debe sólo al incremento en la expectativa de vida sino también a la presencia de factores de riesgo, como son la resistencia a la insulina, el sobrepeso, la obesidad y el sedentarismo, entre otros.

EFFECTO DE LA EDAD SOBRE EL METABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS

El metabolismo de los carbohidratos tiende a deteriorarse a medida que aumenta la edad. Tanto las concentraciones de glucosa en ayunas como las de poscarga aumentan ligera pero significativamente con el paso del tiempo. Las concentraciones de glucosa en ayuno aumentan 0.9 mg/dL (0.05 mmol/L) por cada decenio de vida y los niveles 1 o 2 h después de una carga oral de 75 g de glucosa aumentan de 6.8 a 13 mg/dL (0.38 a 0.72 mmol/L) por decenio de vida. Este incremento no es suficiente para incluir a las personas mayores dentro de la definición de diabetes, pero algunos deben ya ser incluidos en el grupo de intolerantes a la glucosa.

Los estudios realizados para explicar los mecanismos por los cuales hay un incremento en la intolerancia a la glucosa en función de la edad han demostrado que éstos son multifactoriales. La principal alteración está relacionada con la resistencia a la insulina y se ha demostrado que existe un retraso en su secreción temprana después de la estimulación con glucosa, y en algunos estudios se ha reportado una disminución o pérdida de la primera fase secretora. Los niveles de insulina en sangre después de una carga de glucosa son similares o aun mayores que los detectados en sujetos más jóvenes, debido en parte a que su eliminación de la circulación está disminuida. Los niveles elevados de insulina en presencia de hiperglucemia indican que la sensibilidad de la hormona en los tejidos está reducida y los niveles pueden ser más bajos que los que se presentarían en individuos más jóvenes con una tolerancia a la glucosa normal, expuestos al mismo grado de hiperglucemia. El defecto de las células β puede empeorar hasta un punto en el que la hiperinsulinemia compensatoria, necesaria para superar la resistencia a la insulina, ya no puede ser sostenida y por tanto se presenta una descompensación e hiperglucemia. Otra característica importante es que la absorción de la glucosa a nivel intestinal en los adultos mayores puede estar ligeramente retardada, lo que afecta la tolerancia posprandial a la glucosa.

El metabolismo anormal de los carbohidratos al envejecer puede ser secundario a varios factores relacionados con el incremento de la edad, como el aumento de la masa de grasa, la inactividad física, la ingesta reducida de carbohidratos, la alteración en la función renal, la hipocalemia (especialmente la inducida por diuréticos), la actividad incrementada del sistema nervioso simpático y los medicamentos. Todos estos factores pueden causar intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina en adultos mayores, que pueden disminuir pero no corregirse completamente con el incremento en la actividad física.

La obesidad está fuertemente asociada con la resistencia a la insulina y a la intolerancia a la glucosa. La masa muscular declina progresivamente con la edad (40% en sujetos sanos mayores de 70 años) y aun cuando el peso no cambie, una mayor proporción de la masa corporal corresponde a grasa. El músculo es el principal tejido encargado de la toma de glucosa mediada por insulina, por lo tanto la reducción de la masa muscular conduce a la resistencia a la insulina. Sin embargo, el papel del incremento de la adiposidad sobre la intolerancia a la glucosa relacionada con la edad es poco claro.

Son muchos los cambios relacionados con la edad que afectan la presentación clínica de la diabetes. Se ha propuesto que por lo menos la mitad de la población de diabéticos mayores no sabe que lo son. Parte del problema radica en que debido a los cambios fisiológicos asociados con la edad, los pacientes pocas veces presentan los síntomas típicos de la hiperglucemia. El umbral renal a la glucosa aumenta con la edad y por ello la glucosuria no se presenta en los niveles usuales. La polidipsia generalmente está ausente debido a la disminución de la sed aso-

ciada con la edad y la deshidratación es más común debido a que los pacientes mayores tienen una percepción alterada de la sed y un consumo inadecuado de líquidos; los síntomas más frecuentes son lasitud, falta de energía, cambio en el estado mental, caídas, deterioro de la movilidad e incontinencia urinaria. A menudo son diagnosticados debido a otro padecimiento, como alguna enfermedad cardiovascular, fracturas o infecciones de las vías urinarias.

Se ha reportado que la incidencia de diabetes se incrementa con la edad hasta cerca de los 65 años, edad después de la cual la incidencia y la prevalencia son iguales.

La morbimortalidad asociada con eventos macrovasculares es mucho más elevada en los adultos mayores que la ocasionada por complicaciones microvasculares. Los resultados del estudio *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) revelaron que 9% de los pacientes con diabetes tipo 2 desarrolló enfermedades microvasculares nueve años después, mientras que 20% desarrolló complicaciones macrovasculares.

Una complicación muy frecuente en los ancianos diabéticos es la hipoglucemia, la cual suele deberse a una alimentación pobre y errática, a la administración de una gran cantidad de medicamentos, al poco apego a los diversos tratamientos, a la alteración del metabolismo hepático y renal y a la presencia de condiciones comórbidas que pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia, como son la demencia, el delirio, la depresión, las anormalidades en el sueño, el infarto miocárdico o los accidentes cerebrovasculares; en menor grado se debe a síntomas adrenérgicos relacionados con una menor sensibilidad b adrenérgica que ocurre con el envejecimiento. Se ha demostrado que el control intensivo de los niveles de glucosa en pacientes ancianos con DM2 altera la respuesta clínica y hormonal a la hipoglucemia. Los pacientes diabéticos con niveles de glucosa de 67 mg/dL (3.7 mmol/L) desarrollan síntomas hipoglucémicos y liberan hormonas contrarreguladoras (adrenalina, glucagón, hormona del crecimiento y cortisol). Los episodios de hipoglucemia se han asociado principalmente al tratamiento con sulfonilureas o insulina.

La posibilidad de presentar hipoglucemia hace necesario que el control de la glucosa en los ancianos no sea tan estricto, logrando niveles < 198 a 252 mg/dL (< 11 a 14 mmol/L) con hemoglobina glucosilada A_{1c} (HbA_{1c}) < 8.1%.

La enfermedad cardiovascular es muy común en adultos mayores sin diabetes y se presenta en muchos pacientes diabéticos mayores, independientemente del tiempo de evolución de la diabetes. Se puede presentar en la edad avanzada sin los síntomas típicos, el infarto del miocardio puede ser indoloro y manifestarse por insuficiencia cardíaca, caídas y lasitud. La diabetes puede empeorar el pronóstico tanto del infarto del miocardio como del accidente vascular cerebral, lo que se puede deber a una aterosclerosis más extensiva y, en el caso del infarto del miocardio, a la miocardiopatía diabética.

La prevalencia de los factores de riesgo para enfermedad macrovascular (hipertensión, hiperlipidemia, obesidad, sedentarismo) son de dos a cuatro veces más comunes en los pacientes ancianos con DM2.

La prevalencia de hipertensión aumenta de 40% a los 45 años a 60% a los 75 años de edad, factor que contribuye significativamente a las complicaciones microvasculares y macrovasculares, debiendo controlarse para lograr la meta de < 130/85. Los resultados del estudio UKPDS y del programa *Systolic Hypertension in the Elderly* demostraron una reducción de 56% en enfermedad coronaria prematura con el control de la presión con diuréticos en ancianos con DM2.

Aún cuando la asociación entre la lipídemia y los trastornos cardiovasculares declina con la edad, se ha demostrado la persistencia de una asociación significativa hacia el octavo decenio de vida. Los estudios de prevención primaria en adultos de 73 años y de prevención secundaria a los 75 años de edad demostraron claramente que el reducir los niveles de colesterol reduce significativamente las enfermedades cardiovasculares.

Otro factor de riesgo importante es el tabaquismo. Los beneficios de dejar de fumar se hacen evidentes entre los tres y seis meses, reduciendo el riesgo de enfermedad aterosclerótica y de cáncer, al tiempo que mejora la función pulmonar.

Los problemas neurodegenerativos también se incrementan con la edad. Se ha demostrado que la diabetes duplica el riesgo de padecer demencia, y lo mismo sucede con la enfermedad de Alzheimer, independientemente de los factores de riesgo cardiovascular.

DIABETES Y MENOPAUSIA

Las proyecciones realizadas indican que para el año 2020 aproximadamente 124 millones de personas vivirán más de 80 años de edad y la mayoría de esa población estará conformada por mujeres menopáusicas, por lo que las mujeres vivirán más de una tercera parte de su vida con deficiencia de estrógenos.

De acuerdo con la información del Censo Poblacional presentada por el Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI), la expectativa de vida en el 2013 es de 77 años de edad para las mujeres. De acuerdo a estos datos las mujeres pasarán cerca de 30 años de su vida en la menopausia y la posmenopausia.

Son varios los síntomas que contribuyen al síndrome menopáusico y su frecuencia y gravedad varían, incluyen síntomas vasomotores, bochornos y sudación nocturna, sequedad vaginal, irritabilidad, mal humor, nerviosismo, depresión, insomnio, dolores de cabeza, migraña, desórdenes urinarios, atrofia vaginal y uterina, mayor susceptibilidad a infecciones urinarias, incontinencia, dolor en las

articulaciones, pérdida de elasticidad de la piel y fatiga, además de disminución de la libido. Sin embargo, es muy difícil determinar cuáles de las manifestaciones observadas en la menopausia son atribuibles a la modificación en las concentraciones hormonales y cuáles al envejecimiento y a los aspectos socioculturales. Más preocupantes son los importantes problemas de salud que se presentan en esta etapa de la vida, como son la resistencia a la insulina, la osteoporosis, la enfermedad coronaria y las enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer y el cáncer.

Cambios metabólicos en las pacientes diabéticas menopáusicas

La transición de la premenopausia a la posmenopausia está asociada con la aparición de muchas características propias del síndrome metabólico, como son el incremento en la grasa abdominal, la alteración en el perfil de lípidos hacia una condición más aterógena con incremento en las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y sus subfracciones más pequeñas y triglicéridos, la reducción de los lípidos de alta densidad (HDL) y potencialmente un incremento irregular de Lp(a), así como el aumento de los niveles de glucosa e insulina. La aparición de estos factores de riesgo puede ser el resultado directo de la insuficiencia ovárica o el resultado indirecto de las consecuencias metabólicas de la redistribución de grasa central con la deficiencia de estrógenos. Se ha demostrado que la resistencia a la insulina se incrementa después de la menopausia y está asociada a una serie de alteraciones metabólicas, entre las que se incluyen intolerancia a la glucosa, dislipidemia, disfunción endotelial, alteraciones hemodinámicas y un incremento en los efectos androgénicos, además de estar asociada a enfermedad cardiovascular, ovarios poliquísticos, hígado graso no alcohólico, apnea del sueño, ciertos cánceres, el síndrome metabólico y por supuesto la DM2. En un estudio realizado en mujeres con intolerancia a la glucosa para determinar la asociación de la menopausia con el riesgo de desarrollar la DM2, se encontró que no había asociación entre la menopausia natural y el riesgo de desarrollar diabetes, y además tampoco afectaba la respuesta a las intervenciones de prevención de diabetes, pero la DM2 sí triplica el riesgo de inicio temprano de la menopausia en mujeres menores de 45 años de edad. Sin embargo, hay otros estudios que demuestran una clara asociación entre la menopausia y el riesgo de desarrollar DM2.

Sobrepeso y obesidad en pacientes diabéticas y menopáusicas

La redistribución del tejido adiposo y su localización en la región abdominal da por resultado un incremento en la circunferencia de la cintura > 80 cm y un au-

mento de la relación cintura–cadera a > 0.8 . Los depósitos de grasa visceral en la mujer constituyen de 5 a 8% de todo el tejido adiposo en la edad reproductiva y aumenta a 20% en la posmenopausia.

Aunque muchos estudios han asociado el incremento de peso a la menopausia; el estudio SWAN (*Study of Women's Health Across the Nation*), que incluyó 16 000 mujeres de diferentes grupos étnicos, concluyó que los cambios hormonales de la menopausia no afectan el incremento de peso.

Se ha reportado que la prevalencia de obesidad abdominal es casi del doble de la obesidad general y es mayor en mujeres mayores de 60 años de edad, y que es el índice de masa corporal (IMC) y no la menopausia la que determina la adiposidad central en mujeres posmenopáusicas. Sin embargo, también hay evidencia de que la perimenopausia está asociada con un incremento más rápido de grasa y su redistribución en el abdomen, además de un incremento total de grasa.

La obesidad es el principal factor de riesgo para presentar incontinencia urinaria, demencia y algunos tipos de cáncer, como el endometrial, de mama y de colon, y está asociada con alteraciones musculoesqueléticas, especialmente la osteoartritis. La obesidad también se ha asociado a depresión o síntomas depresivos.

El incremento en el IMC y en la proporción de tejido adiposo visceral se han correlacionado con la hipertensión, con una serie de factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares, y con mayor incidencia de DM2. Tanto el sobrepeso como la obesidad están asociados con un incremento en la actividad del sistema nervioso simpático, especialmente en los riñones, lo que provoca un aumento en la secreción de renina, que incrementa la hipertensión. También se ha demostrado que los niveles de glucosa en ayunas son significativamente más altos en mujeres con sobrepeso y obesidad que en mujeres con peso normal, y son significativamente más altos en mujeres posmenopáusicas con un mayor índice de cintura–cadera.

El incremento progresivo del índice cintura–cadera disminuye los niveles de HDL, aumenta los triglicéridos y la presión sanguínea e induce cambios en la homeostasis de la glucosa, provocando intolerancia a la glucosa, un incremento en la glucosa de ayuno y finalmente diabetes. Para el caso de las mujeres, el proceso de envejecimiento se complica por los cambios hormonales, metabólicos y psicológicos que lo acompañan. Después de la menopausia, la secreción pancreática de insulina disminuye y la resistencia a la insulina se incrementa. Estos cambios pueden deberse a la combinación del envejecimiento con la deficiencia de estrógenos. Esta deficiencia también afecta el flujo sanguíneo hacia el músculo, limitando aún más la ya reducida toma de glucosa.

Osteoporosis en pacientes diabéticas menopáusicas

Se sabe que la edad avanzada es un factor de riesgo para la pérdida de hueso y la osteoporosis. Algunos de los factores que participan son el incremento en la

producción de citocinas inflamatorias, incremento en la generación de precursores de osteoclastos y la disminución de la preservación del hueso por falla gonadal, que da por resultado una menor producción de esteroides sexuales. La edad avanzada también está asociada con el incremento en las caídas, falta de ejercicio, utilización de fármacos que afectan negativamente el metabolismo del hueso y la función renal, como son los que se indican para el tratamiento de la diabetes y la hipertensión.

La menopausia incrementa la tasa de destrucción del hueso y es más rápida los tres o cuatro primeros años después de la menopausia, con una pérdida anual de aproximadamente 2.5%. Posteriormente la pérdida es sólo de 0.75% por año. Los factores como el tabaquismo favorecen el desarrollo de la osteoporosis.

Se ha demostrado claramente la relación de la pérdida de estrógenos durante la menopausia con el desarrollo de osteoporosis y existe una correlación inversa entre los niveles de estradiol y de estrona y la excreción urinaria de calcio, donde los niveles de estrona reflejan la reabsorción del hueso. Existe también una correlación inversa entre el peso corporal o exceso de grasa y la excreción de calcio, siendo la incidencia de osteoporosis mayor en las mujeres delgadas que en las que tienen sobrepeso, esto debido al incremento de la aromatización extragonadal de andrógenos.

La osteoporosis es asintomática y se diagnostica hasta que ocurre una fractura. Se ha calculado que una de cada cinco mujeres no es diagnosticada sino hasta que ocurre la fractura. La incidencia de fracturas se incrementa con la edad y está asociada con un incremento en la mortalidad y una disminución en la actividad funcional. En general, la prevalencia de la osteoporosis aumenta con la edad, que por sí misma está asociada con una pérdida gradual de densidad mineral ósea; sin embargo, en los 10 años que siguen a la menopausia las mujeres experimentan una pérdida de hueso más rápida que la que se podría predecir sólo por envejecimiento.

Aún cuando la osteoporosis no se ha considerado como una de las complicaciones de la diabetes, los pacientes con DM1 y DM2 presentan un mayor riesgo de desarrollar esta enfermedad. Las pacientes con DM1 tienen una menor densidad ósea y un aumento significativo en la tasa de fractura de cadera al compararlas con mujeres no diabéticas, siendo la densidad ósea menor en aquellas pacientes con > 5 años de evolución. El estudio *Iowa Women's Health* reveló que las mujeres con DM1 tenían 12.25 veces más fracturas que las mujeres sanas.

No se conoce el mecanismo de pérdida de hueso en la DM1, aunque con base en estudios con modelos animales se ha propuesto que los factores de crecimiento semejantes a la insulina (IGF-1) y las citocinas pueden afectar el metabolismo óseo. La retinopatía diabética, las cataratas corticales avanzadas y la neuropatía diabética se han asociado con el incremento en las fracturas, ya que son factores de riesgo para un incremento en las caídas, por la pérdida de la capacidad visual y la alteración en el equilibrio o la marcha.

En las pacientes con DM1 el inicio de la osteoporosis ocurre en etapas más tempranas, cuando la masa ósea aún se está incrementando. En adolescentes con DM1 se ha demostrado una menor densidad ósea en la región trabecular de la tibia y en el cuello del fémur y un menor contenido mineral y densidad en todo el esqueleto. La alteración en la adquisición de mineral para los huesos puede limitar la adquisición de la masa máxima y aumentar el riesgo de osteoporosis en la vida adulta. En mujeres menopáusicas con DM1 se ha demostrado una disminución muy importante de la densidad mineral del hueso en el cuello del fémur, que se ha asociado con un incremento en las concentraciones de interleucina 6 bioactiva (IL-6). La pérdida de la masa ósea en el cuello del fémur está también asociada con la edad de inicio de la menopausia y la duración de la diabetes. Por lo anterior la baja masa ósea debería ser considerada una complicación de la DM1.

Se han realizado estudios en pacientes con DM2 para determinar todos los factores de riesgo para una caída y se visto que se éstas se incrementan con la neuropatía periférica, la posible hipoglucemia, la nefropatía, la nocturia y la afección visual. Debido además a que muchos pacientes con este tipo de diabetes son obesos y sedentarios, la coordinación y el equilibrio, que son protectores para evitar las caídas, pueden estar ausentes.

En estos pacientes la calidad del hueso también puede verse afectada por eventos microvasculares comunes en la diabetes. En un estudio prospectivo (*Study of Osteoporotic Fractures*) realizado en mujeres mayores, quedó plenamente confirmado que las mujeres con DM2 presentan mayores tasas de fracturas en cadera, húmero y pies que las no diabéticas.

Las pacientes diabéticas con una mayor masa corporal y una densidad de masa ósea más alta tienen tasas de fracturas más elevadas por la fragilidad del hueso, que se cree es debida a su mala calidad. También se ha observado una mayor pérdida de hueso en pacientes con un control de la glucosa deficiente que en aquellas con un mejor control.

Los efectos de la DM2 sobre la masa ósea son controvertidos. La mayor parte de los estudios ha demostrado que los valores de densidad mineral ósea están incrementados en estas pacientes. Se ha demostrado que los valores de mineral de la masa ósea son más elevados en la región lumbar y la cadera, con valores semejantes de fosfatasa alcalina entre el grupo control y las posmenopáusicas diabéticas, con valores más bajos de osteocalcina y telopéptido/creatinina, existiendo una correlación significativa entre el IMC y los valores de densidad de la masa ósea. Estos resultados sugieren que la tasa de conversión es notablemente menor en mujeres posmenopáusicas diabéticas que en posmenopáusicas sanas.

Los resultados del grupo de estudio de fracturas osteoporóticas (*Osteoporotic Fractures Research Group*) demostraron que aun cuando las mujeres con DM2 tienen una mayor densidad mineral en los huesos, también un mayor riesgo para fracturas de cadera y parte proximal del húmero.

Un estudio comparativo realizado en mujeres posmenopáusicas con DM1 y con DM2 demostró que las primeras tenían menor densidad mineral ósea que las segundas y que éstas tenían mayor densidad ósea que las posmenopáusicas sanas. Los niveles de osteocalcina fueron significativamente más bajos en las mujeres posmenopáusicas con DM2, resultados que demuestran que las mujeres con este tipo de diabetes están relativamente protegidas contra pérdida posmenopáusica de hueso.

Se ha reportado que los niveles de insulina tienen una relación positiva entre la DM2 y la densidad ósea, ya que tienen un efecto anabólico sobre el hueso, debido a su homología estructural con IGF-1, interactuando con el receptor de IGF-1 que está presente en los osteoblastos y la vía de señalización de IGF-1 que es crucial para la adquisición de hueso. También se ha propuesto que la hiperinsulinemia puede tener un efecto mitogénico sobre los osteoblastos y sobre su diferenciación, estimulando la vía de señalización de IGF-1. La insulina también podría tener un efecto indirecto sobre la formación de hueso mediada por factores osteogénicos como la amilina, la osteoprotegerina, esteroides sexuales y la globulina de unión de las hormonas sexuales (SHBG).

En pacientes con DM1 y DM2 se han demostrado anomalías en el metabolismo del calcio, fosfato y vitamina D. Los niveles de 25(OH)D están significativamente reducidos en pacientes posmenopáusicas con DM2 y la prevalencia de esta hipovitaminosis es significativamente más alta en estas pacientes, lo cual provoca un deterioro de la diabetes y un incremento en el riesgo de fracturas.

Se sabe que la reparación de las fracturas es más lenta en las pacientes diabéticas probablemente debido a las alteraciones en los linajes celulares de los osteoclastos y los osteoblastos y al remodelamiento del hueso, ya que se ha demostrado que el hueso de las pacientes con DM2 tiene el doble de porosidad cortical que el de las sanas. Los riesgos de infecciones y complicaciones cardiovasculares posoperatorias, después de la fractura, así como tiempos prolongados de estancia hospitalaria son mayores en mujeres con DM2. Aunado a ello, la disminución de la actividad y movilidad después de la fractura es un factor que tiene un efecto negativo sobre el control glucémico.

Es importante señalar que se ha demostrado que el tejido adiposo de las mujeres diabéticas menopáusicas ejerce un efecto benéfico sobre el remodelamiento del hueso, ya que libera gran cantidad de adipocinas que están implicadas directa o indirectamente en el remodelamiento del hueso.

Enfermedad cardiovascular en mujeres diabéticas menopáusicas

La enfermedad cardiovascular es una de las principales complicaciones macrovasculares de la diabetes. Las enfermedades cardiovasculares, como el infarto

miocárdico y el accidente vascular cerebral, son las que presentan mayor prevalencia y son las principales causas de muerte entre las mujeres diabéticas.

Aún cuando hay una serie de factores de riesgo asociados con el desarrollo de la enfermedad cardiovascular, el impacto de la diabetes en la mujer es devastador. Las mujeres diabéticas tienen cinco veces más riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares que las no diabéticas.

En pacientes con DM1 se ha reportado que la muerte por cardiopatía coronaria es 9 veces mayor en varones diabéticos que en la población general y es 14 veces mayor en mujeres diabéticas. Para el caso de la DM2, el incremento es de 1.5 a 3 veces, siendo mayor el impacto en las mujeres diabéticas menopáusicas.

La enfermedad cardiovascular es menos común en mujeres premenopáusicas que en varones, pero esta diferencia desaparece una vez que la mujer llega a la menopausia, probablemente en relación con la disminución de los niveles de hormonas sexuales (estrógenos, progesterona, andrógenos o una combinación de los anteriores). La diabetes elimina las diferencias premenopáusicas relacionadas con el sexo por mecanismos no totalmente estudiados, los cuales incluyen factores metabólicos y hemodinámicos asociados con la diabetes. Uno de estos factores es la dislipidemia, que en la diabetes consiste en la presencia de niveles elevados de lipoproteínas de baja densidad (LDL), triglicéridos y presencia de partículas pequeñas de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), que son más aterogénicas. Además, esta dislipidemia interactúa con anormalidades hemodinámicas, como la hipertensión, y metabólicas, como el incremento en la agregación plaquetaria y los niveles del inhibidor del activador de plasminógeno 1 (PAI-1), promoviendo de esta manera el riesgo de enfermedad cardiovascular en la mujer diabética. Entre los factores de riesgo que incrementan su incidencia son la hipercolesterolemia, el tabaquismo y los antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura, la obesidad, la hipertensión, el sedentarismo, el incremento en la viscosidad sanguínea, el estrés, el desequilibrio autónomo y la deficiencia estrogénica.

Entre los factores que contribuyen al incremento del riesgo de padecer enfermedad cardiovascular en la mujer diabética está la hipercolesterolemia, el tabaquismo, los antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura, la obesidad, la hipertensión, el sedentarismo, la hipertensión, la viscosidad sanguínea, el estrés, la deficiencia estrogénica, la disfunción endotelial, el estrés oxidativo elevado, anormalidades en la función plaquetaria, coagulación, fibrinólisis y en las lipoproteínas, especialmente por las diferencias cualitativas en lipoproteínas que tienen los diabéticos. La oxidación de las lipoproteínas se incrementa en presencia de hiperglucemia e hipertrigliceridemia. Los triglicéridos se elevan en los diabéticos debido a la actividad de la lipoproteinlipasa. Las lipoproteínas oxidadas son citotóxicas para las células endoteliales y del músculo liso y contribuyen a la aterogénesis. En el estado hiperglucémico también se produce un incremento

de la glucosilación de la apoB que da por resultado un reconocimiento alterado de las LDL por los receptores del hepatocito y un incremento de su vida media, incrementándose con ello la exposición del endotelio a estas lipoproteínas aterógenas. La glucosilación de HDL incrementa su eliminación y con ello disminuye su vida media, lo que da por resultado un aumento de las VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad), LDL y la lipoproteína a (Lp(a)), así como un decremento en las concentraciones de HDL. La Lp(a), una forma modificada de LDL, se puede unir al endotelio y a componentes de la matriz extracelular, lo que provoca la acumulación localizada de colesterol y por tanto un incremento en la aterogénesis.

Las LDL también se han asociado con un incremento en el riesgo de embolias isquémicas en pacientes mayores cuando los valores son superiores a 100 mg/dL, pero sobre todo cuando existe una disminución concurrente de la relación HDL/apo A.

Se ha demostrado que la Lp(a) es un factor de predicción muy poderoso de enfermedad vascular aterosclerótica prematura y de su gravedad, ya que debido a su estructura, similar a la del plasminógeno, interfiere con la fibrinólisis y acentúa la trombosis, compitiendo con el plasminógeno por los sitios de unión. La Lp(a) se ha asociado también con el síndrome coronario agudo, siendo mayor el riesgo cuando los valores de Lp(a) son mayores de 3 mg/dL. La Lp(a) está también asociada con la resistencia a la insulina y no se modifica por efecto de las hormonas reproductivas, incluidos los andrógenos en mujeres premenopáusicas y perimenopáusicas. Aunado a esto, la oxidación y la glucosilación incrementada de LDL las hacen más aterógenas en pacientes diabéticos.

Otra alteración que favorece el desarrollo de enfermedades cardiovasculares es la presencia de los ácidos grasos libres, los cuales inducen estrés oxidativo y tienen además un efecto proinflamatorio que afecta la reactividad vascular, aun en sujetos sanos. Además, esta dislipidemia interactúa con anormalidades hemodinámicas, como la hipertensión, y metabólicas, como el incremento en la agregación plaquetaria y los niveles del inhibidor del activador de plasminógeno 1 (PAI-1), promoviendo de esta manera el riesgo de enfermedad cardiovascular en la mujer diabética.

La diabetes por sí misma es un factor de riesgo independiente para enfermedad coronaria y otras complicaciones macrovasculares, que incluyen embolia y enfermedad vascular periférica.

El estudio de Framingham demostró que el infarto del miocardio, la angina y la muerte repentina eran dos veces más frecuentes en pacientes diabéticos que en no diabéticos. Entre los 50 y los 59 años de edad el riesgo de morir por enfermedad coronaria entre los pacientes diabéticos es más elevado en las mujeres que en los varones. El riesgo de muerte por enfermedad coronaria es tres veces más elevado en mujeres diabéticas que en no diabéticas.

Los pacientes diabéticos son más susceptibles a la trombosis debido a la compleja interacción entre la hiperlipidemia, las plaquetas, la fibrinólisis, la trombosis y el daño endotelial. Los diabéticos tienen niveles incrementados del inhibidor del PAI-1, que bloquea la fibrinólisis. Los niveles de antitrombina III, proteína C y proteína S están disminuidos, lo que predispone a estos pacientes a la trombosis. Los niveles plasmáticos de factor von Willebrand están elevados, especialmente en asociación con el daño a las células endoteliales, el daño microvascular y macrovascular y un mal control de la diabetes. La concentración elevada de factor VIII en pacientes diabéticos acelera la velocidad de formación de trombina, que puede contribuir a la enfermedad vascular oclusiva. De igual manera, los niveles de fibrinógeno, factor VII y los complejos trombina-antitrombina son más elevados, lo que prolonga la supervivencia de coágulos sobre el endotelio dañado, ya que incrementan la formación de trombina.

La adhesión y la agregación plaquetaria también están aumentadas en los diabéticos, lo cual contribuye al ambiente de procoagulación; asimismo, la liberación de tromboglobina y el factor plaquetario 4 (PDGF-4) también están incrementados. Las plaquetas de los pacientes diabéticos tienen niveles menores de PDGF-4 y de serotonina, lo cual sugiere una liberación aumentada y una síntesis disminuida. La destrucción del óxido nítrico incrementa la agregación y adhesión plaquetaria a las células endoteliales. También es muy importante la menor supervivencia de las plaquetas, la generación incrementada de vasoconstrictores prostanoideos, la reducida generación de prostaciclina y de otros vasodilatadores prostanoideos y la glucosilación de las proteínas plaquetarias.

La actividad de la lipoproteína lipasa está disminuida en las células endoteliales, lo que afecta la conversión de VLDL a LDL, contribuyendo a los altos niveles de triglicéridos en los diabéticos.

La hiperglucemia también altera la producción de la matriz que contribuye al engrosamiento de la membrana basal, incrementa la síntesis de la colágena y fibronectina de la célula endotelial, retrasa su replicación y provoca su muerte por el aumento de oxidación y glucosilación. La hipercolesterolemia que frecuentemente presentan los pacientes diabéticos deteriora la relajación dependiente del endotelio. Hay una destrucción elevada del óxido nítrico derivado del endotelio y una disminución en la respuesta al óxido nítrico, un deterioro de la degradación de fibrina glucosilada y un aumento en los productos finales de la glucosilación avanzada, así como una elevada expresión, síntesis y concentración plasmática de endotelina-1 que contribuye a reducir la distensibilidad vascular y a aumentar la vasoconstricción.

Tres de cada cuatro pacientes diabéticos mueren por causas relacionadas con la aterosclerosis, la mayoría (75%) por enfermedad arterial coronaria. La aterosclerosis es uno de los trastornos más frecuentes en los pacientes diabéticos. Se ha demostrado a través de valoraciones angiográficas que estos pacientes a me-

nudo presentan una oclusión de las arterias coronarias de mayor magnitud y una mayor prevalencia de ataque de múltiples vasos, además de la reaparición de la estenosis después de intervenciones operatorias. Este padecimiento está asociado con la hipertrigliceridemia y con los bajos valores de HDL circulantes. La hipertrigliceridemia implica un incremento en las VLDL y en los remanentes del metabolismo de dichas lipoproteínas y de quilomicrones.

Otro factor importante es la disminución en las concentraciones de HDL que es un factor que contrarresta el riesgo de enfermedad vascular, lo cual se puede deber a una menor actividad de la lipoproteinlipasa que dificulta la transferencia al compartimiento de HDL, a valores de lipasa hepática mayores en los diabéticos y a la resistencia a la insulina. La disminución en las concentraciones de HDL predispone a la aterosclerosis, ya que interviene el transporte de lipoproteínas que intervienen en el flujo de colesterol a la pared arterial y desde ella interactúa con un receptor de superficie celular. El colesterol libre es transferido desde la célula al centro de HDL para ser intercambiado por triglicéridos durante el metabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos. La disminución de HDL también puede reflejar un menor catabolismo de lipoproteínas con abundantes triglicéridos y la presencia de sus restos aterógenos. El incremento de colesterol total y LDL constituye un importante factor de riesgo de arteriopatía coronaria en los pacientes diabéticos, ya que las LDL se fijan a su receptor en las células de los vasos y se incorporan en la placa aterosclerótica.

TRATAMIENTO DE REEMPLAZO HORMONAL (TRH)

Los niveles de estradiol para obtener efectos benéficos sobre la osteoporosis y la enfermedad cardiovascular están en el rango de 50 a 60 pg/mL. Cualquier elevación de estrógenos por arriba de los niveles basales necesariamente ejercerá efectos significativos. Existen diferentes esquemas de tratamiento, que tiene cada uno beneficios, efectos colaterales y contraindicaciones, por lo que la administración de este tratamiento se debe realizar con extremo cuidado y después de realizar una serie de estudios para conocer las condiciones de la mujer, al igual que sus antecedentes familiares.

Se ha demostrado que el tratamiento con estrógenos es de gran beneficio, no sólo para reducir los malestares de la menopausia, sino también para reducir la incidencia de enfermedad coronaria y el desarrollo de la osteoporosis. El estudio Nurses demostró una reducción de 50 a 60% en la incidencia de enfermedad coronaria en mujeres posmenopáusicas que tomaban estrógenos solos o combinados con progestina, lo cual sugería que son cardioprotectores.

Los mecanismos biológicos por los que ejercen su función cardioprotectora son complejos y no se han dilucidado por completo. Se ha demostrado que el

cambio en el perfil de lípidos asociado con el uso de estrógenos es uno de los factores determinantes.

Sin embargo, este cambio sólo puede explicar 30 a 50% de los beneficios vasculares de los estrógenos, por lo que su cardioprotección debe realizarse por un mecanismo adicional, como la inhibición de la agregación plaquetaria, vasodilatación, antioxidación, inhibición de la proliferación de las células del músculo liso endotelial y por un aumento en la expresión de la sintasa del óxido nítrico endotelial, con la consecuente producción de óxido nítrico. Como el endotelio tiene una función fundamental en la homeostasia de estos procesos, se cree que los estrógenos también ejercen su efecto protector por su regulación de la función endotelial, que es fundamental para evitar la aterosclerosis.

El tratamiento a largo plazo ha demostrado cardioprotección y reducción de la incidencia de osteoporosis, sin embargo, existen problemas colaterales, como cáncer cervicouterino y mamario, accidentes cerebrovasculares, tromboembolismo y enfermedad biliar.

La gran cantidad de estudios realizados con mujeres sanas posmenopáusicas ha demostrado los beneficios y las desventajas de los diferentes tratamientos y vías de administración sobre los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y osteoporosis, y recientemente sobre problemas cognoscitivos, demencia y enfermedad de Alzheimer.

La menopausia está asociada con un aumento en el riesgo de presentar resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa y DM2. La razón más importante del deterioro en la salud de la mujer posmenopáusica es la pérdida de estrógenos. Por ello, se ha considerado que el uso de estrógenos en estas mujeres tiene efectos benéficos sobre la homeostasis de la glucosa, además de que reduce la incidencia de DM2, aunque esto todavía es un tema controversial. En algunos estudios se ha demostrado que el reemplazo con estrógenos o el reemplazo con estrógenos y progesterona incrementan la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa, mientras que en otros trabajos se ha informado que el beneficio es poco o que tiene efectos adversos. Los resultados de estudios epidemiológicos y de seguimiento a largo plazo son similares, y es motivo de discusión el beneficio del tratamiento de reemplazo en mujeres diabéticas.

Las mujeres diabéticas tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares, y este riesgo se incrementa después de la menopausia. Al envejecer las mujeres son más propensas a desarrollar intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina y por lo tanto DM2. En los 50 y los 59 años de edad, aproximadamente 12.5% de las mujeres tiene DM2; a edades de 60 años o mayores, el porcentaje se incrementa a 17 a 18%. Sin embargo, la diabetes mellitus no se diagnostica en un tercio de las mujeres.

Una mujer diabética posmenopáusica tiene tres veces más probabilidad de desarrollar una enfermedad cardiovascular o sufrir infarto que una posmenopáusica

no diabética. Tiene además cuatro veces más probabilidades de morir por un infarto del miocardio que un varón diabético.

Los pacientes con DM2 tienen dos veces más hipertensión y niveles más elevados de colesterol total, LDL y triglicéridos; así como niveles más bajos de HDL. La menopausia incrementa las concentraciones de Lp(a), incrementa la oxidación de LDL y cambia el tamaño de las partículas de LDL a una forma más aterógena. Aun cuando no están implicados directamente como causa de DM2, estos factores relacionados con la menopausia contribuyen a condiciones comórbidas asociadas con la DM 2, como la enfermedad cardiovascular.

Efectos del tratamiento de reemplazo hormonal (TRH) sobre la enfermedad cardiovascular

Ha quedado plenamente establecido que la deficiencia de estrógenos en la mujer tiene gran importancia en el incremento de la enfermedad cardiovascular, provocando un aumento en la muerte de mujeres después de los 50 años de edad. Además del efecto directo de las hormonas ováricas sobre las paredes de los vasos sanguíneos, el cese de la función ovárica y la consecuente reducción de los niveles de hormonas sexuales esteroideas tiene importantes implicaciones metabólicas y patológicas que afectan negativamente al sistema cardiovascular. Por ello el incremento de la enfermedad cardiovascular después de la menopausia debe considerarse sobre bases multifactoriales.

La mayor parte de los resultados obtenidos sobre los efectos del reemplazo hormonal, ya sea con estrógenos solos o combinados con progesterona, son observacionales, por lo que tienen ciertas limitaciones. Sin embargo, sus resultados demuestran una reducción en los eventos cardiovasculares en las mujeres que utilizan el reemplazo hormonal. Los metaanálisis de estudios epidemiológicos encontraron que las mujeres que utilizaron estrógenos tenían una reducción de 34% en el riesgo relativo de presentar enfermedades cardiovasculares, en comparación con las que nunca los habían utilizado, pero los estudios realizados con el tratamiento combinado con progesterona son muy limitados.

Uno de los grandes estudios que incluyó el tratamiento combinado de estrógenos y progesterona fue el *Women's Health Initiative* (WHI), el cual tuvo que ser suspendido debido al incremento en la incidencia de cáncer de mama mucho antes de poderse obtener resultados sobre sus efectos cardiovasculares.

La valoración de la presencia de placas aterógenas en la carótida y del engrosamiento de la íntima-media realizada en mujeres posmenopáusicas con y sin tratamiento de reemplazo hormonal, demostró que aquellas mujeres con tratamiento hormonal presentaban menor ocurrencia de placas, tanto con la administración oral como con la transdérmica. Sin embargo, el engrosamiento de la íntima y de

la media de la carótida no se vio afectado. Por tanto, se concluyó que el tratamiento hormonal puede utilizarse para prevenir la formación de placas aterógenas en mujeres posmenopáusicas, especialmente si los estrógenos se administran por vía transdérmica.

El accidente vascular cerebral es otro de los grandes riesgos que presenta la mujer posmenopáusica, pero los estudios realizados sobre el efecto del tratamiento de reemplazo sobre este riesgo son contradictorios. Sin embargo, uno de los estudios más grandes que se ha realizado, el HERS (*Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study*), demostró que la administración de estrógenos conjugados más progestina a mujeres que ya habían tenido un evento coronario, no estaba asociada con el riesgo de accidente vascular cerebral no fatal, fatal o isquemia cerebral transitoria. Sorprendentemente, el IMC estaba asociado inversamente con el riesgo de accidente vascular cerebral.

Se ha demostrado que el tratamiento con estrógenos y el de estrógenos con progesterona tiene un efecto positivo en la presión sanguínea (que es un factor de riesgo independiente para la enfermedad arterial coronaria), en la respuesta al estrés psicológico y en la actividad de la renina plasmática en mujeres con DM2.

Los estudios para determinar la cardioprotección mediada por estrógenos se han realizado principalmente en mujeres no diabéticas y son pocos los que se han enfocado a las mujeres diabéticas, además de que a las mujeres diabéticas generalmente se les prescribe este tratamiento con mucha menor frecuencia.

La administración transdérmica de estradiol (8 mg) en combinación con noretisterona oral (1 mg/día) durante seis meses a mujeres posmenopáusicas diabéticas demostró que las concentraciones de triglicéridos y colesterol total se reducían bajo este esquema, aunque había una tendencia a una reducción de HDL. No se observaron cambios en las LDL, VLDL o la Lp(a), ni en las concentraciones de leptina. La actividad del factor VII disminuyó 16% y el antígeno del factor von Willebrand se redujo 7%; asimismo, no se detectaron cambios en el fibrinógeno, el activador del plasminógeno o el dímero D de la fibrina.

No se observaron mejoras en el control glucémico ni reducción de HbA_{1c}, por lo que se propone que este esquema de administración tiene ventajas particulares para reducir el alto riesgo de enfermedad cardiovascular en las mujeres posmenopáusicas diabéticas.

Al analizar los efectos vasculares del tratamiento de reemplazo hormonal con 0.625 mg/día de estrógenos equinos conjugados administrados a mujeres posmenopáusicas con DM 2, se observó una disminución de los niveles de LDL y un aumento de HDL. Los triglicéridos aumentaron, pero la HbA_{1c} se redujo. Sin embargo, el tratamiento con estrógenos no mejoró significativamente el flujo mediado por la respuesta tardía a la hiperemia; tampoco redujo significativamente los niveles de E-selectina, la molécula de adhesión intercelular-1, la molécula de adhesión vascular-1, la proteína quimioatrayente de monocitos-1 o la meta-

loproteínasa de matriz-9. Sí disminuyó el inhibidor del PAI-1, por lo que sus efectos, aunque benéficos en cuanto a la reducción en la concentración de lípidos, no tienen gran impacto en la respuesta vascular tardía y en otras funciones homeostáticas que son parcialmente afectadas por el óxido nítrico.

Es importante mencionar que los estudios realizados tanto con mujeres sanas como con diabéticas en relación a los beneficios del TRH son controversiales, por lo que se ha tratado de establecer consensos para su administración.

La Sociedad Internacional de Menopausia y la Sociedad Europea de Menopausia y Andropausia han establecido que el tratamiento de reemplazo hormonal:

- Es el tratamiento más efectivo para tratar los síntomas vasomotores, asociados a la menopausia en cualquier edad, pero los beneficios son mayores que los riesgos para mujeres sintomáticas antes de los 60 años de edad o en los 10 años después de la menopausia.
- Es efectivo y apropiado para la prevención de fracturas relacionadas con la osteoporosis en mujeres antes de los 60 años de edad o en los 10 años después de la menopausia.
- Los estudios clínicos aleatorizados, los observacionales y los metaanálisis han aportado evidencia de que la dosis estándar de estrógenos puede disminuir el riesgo de enfermedad coronaria y las causas de mortalidad en mujeres menores de 60 años de edad o en los 10 años después de la menopausia. Los datos del tratamiento con estrógenos más progesterona en esta población muestran una tendencia de mortalidad similar, pero en la mayoría de los estudios clínicos aleatorizados no se ha encontrado un incremento o decremento de la enfermedad coronaria.
- La aplicación local de la terapia con estrógenos es preferible para mujeres cuyos síntomas están limitados a sequedad vaginal o molestias en las relaciones sexuales.
- El tratamiento con estrógenos como agente sistémico es apropiado para mujeres después de la histerectomía, pero la adición de progesterona se requiere en presencia del útero.
- Optar por el TRH es una decisión individual en términos de calidad de vida y prioridades de salud, al igual que de factores de riesgo personal como la edad, el lapso desde la menopausia y el riesgo de tromboembolismo venoso, evento cerebrovascular, enfermedad isquémica y cáncer de mama.
- El riesgo de tromboembolismo venoso y evento cerebrovascular se incrementa con el tratamiento oral, pero el riesgo absoluto es raro antes de los 60 años de edad. Los estudios observacionales indican que hay un menor riesgo con el tratamiento transdérmico.
- El riesgo de cáncer de mama después de los 50 años de edad es complejo, y está asociado con la adición de progesterona y en relación a la duración

del tratamiento. El riesgo es poco y disminuye después de suspender el tratamiento.

- En mujeres con insuficiencia ovárica prematura, se recomienda el tratamiento sistémico hasta la edad promedio de la menopausia natural.
- No hay datos que apoyen el uso de la TRH en sobrevivientes de un cáncer de mama.

REFERENCIAS

1. **Agriener N, Cournot M, Dallongeville J, Arveiler D, Ducimetiere P et al.:** Menopause and modifiable coronary heart disease risk factors. A population based study. *Maturitas* 2010;65: 237–243.
2. **Aguilar SA, Arita MO:** Effects of estrogen/medrogestone therapy on the apoprotein B-containing lipoproteins in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus under satisfactory and non-satisfactory glycemic control. *Isr Med Assoc J* 2001;3(2):137–143.
3. **Akin O, Gol K, Akturk M et al.:** Evaluation of bone turnover in postmenopausal patients with type 2 diabetes mellitus using biochemical markers and bone mineral density measurements. *Gynecol Endocrinol* 2003;17(1):19–29.
4. **Anderson B, Johansson G, Holm G et al.:** Raloxifene does not affect insulin sensitivity or glycemic control in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus: a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:122–128.
5. **Araujo DA, Farías ML, Andrade AT:** Effects of transdermal and oral estrogen replacement on lipids and glucose metabolism in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Climateric* 2002;5(3):286–292.
6. **Bhavnani BR:** Estrogens and menopause: pharmacological of conjugated equine estrogens and their potential role in the prevention of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003;85:473–482.
7. **Borissova AM, Tankova T, Kamenova P et al.:** Effect of hormone therapy on insulin secretion and insulin sensitivity in postmenopausal diabetic women. *Gynecol Endocrinol* 2002;16(1):67–74.
8. **Carr MC:** The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocr Metab* 2003;88(6):2404–2411.
9. **Chau DL, Edelman S:** Osteoporosis and diabetes. *Clin Diab* 2002;20:153–157.
10. **Davis SR, Castelo Branco C, Chedraui P, Lumsden MA, Nappi RE et al.:** Understanding weight gain at menopause. *Climateric* 2012; 15:419–429.
11. **Denti L, Cecchetti A, Annoni V et al.:** The role of lipid profile in determining the risk of ischemic stroke in the elderly: a case-control study. *Arch Gerontol Geriatr* 2003;37(1):51–62.
12. **Fenkci S, Fenkci V, Yilmazer M et al.:** Effects of short-term transdermal hormone replacement therapy of glycemic control, lipid metabolism, C-reactive protein and proteinuria in postmenopausal women with type 2 diabetes or hypertension. *Hum Reprod* 2003;18(4): 866–870.
13. **Friday KE, Dong C, Fontenot RU:** Conjugated equine estrogen improves glycemic control and blood lipoproteins in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(1):48–52.
14. **Gorodeski GI:** Update on cardiovascular disease in postmenopausal women. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2002;16(3):329–355.

15. **Hamann C, Kirschner S, Gunther KP, Hofbauer LC:** Bone, sweet bone—osteoporotic fractures in diabetes mellitus. Nature reviews. *Endocrinology* 2012. Advance online publication.
16. **Hamilton EJ, Rakic V, Davis W, Chubb P, Kamber N et al.:** A five-year prospective study of bone mineral density in men and women with diabetes. The Fremantle Diabetes Study. *Acta Diabetol* 2012;49:153–158.
17. **Haines CJ, Farrell E:** Menopause management: a cardiovascular risk-based approach. *Climateric* 2010;13:328–339.
18. **Hemelaar M, van der Mooren MJ, Mijatovic V et al.:** Oral, more than transdermal, estrogen therapy improves lipids and lipoprotein (a) in postmenopausal women: a randomized, placebo-controlled study. *Menopause* 2003;10(6):550–558.
19. **Hlatky MA, Boothroyd D, Vittinghoff E et al.:** Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) trial. *JAMA* 2002;287(5):591–597.
20. **Isaia G, Giorgino R, Adami S:** High prevalence of hypovitaminosis D in female type 2 diabetic population. *Diabetes Care* 2001;24(8):1496.
21. **Kim C, Edelstein SL, Crandall JP, Dabelea D, Kitabchi AE et al.:** Menopause and risk of diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Menopause* 2011;18(8):857–868.
22. **Kozlov SG, Dotsenko IV, Sankova AV et al.:** Effect of hormone replacement therapy on blood serum lipids in postmenopausal women with type 2 diabetes. *Kardiologia* 2002;42(7):47–52.
23. **Le Gal G, Gourlet V, Hogrel V et al.:** Hormone replacement therapy use is associated with lower occurrence of carotid atherosclerotic plaques but not with intima-media thickness progression among postmenopausal women. The vascular aging (EVA) study. *Atherosclerosis* 2003;166(1):163–170.
24. **Lejskováá M, Alussiik SS, Sucháánek M, Zecováá S, Pittha J:** Menopause: clustering of metabolic syndrome components and population changes in insulin resistance. *Climateric* 2011; 14(1):83–91.
25. **Lin JW, Caffrey JL, Chang MH, Lin YS:** Sex, menopause, metabolic syndrome, and all-cause and cause-specific mortality—cohort analysis from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 Sep;95(9):4258–67.
26. **Ma L, Oei L, Jiang L, Estrada K, Chen H, Wang Z, Yu Q, Zillikens MC, Gao X, Rivadeneira F:** Association between bone mineral density and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Epidemiol* 2012;27(5):319–332.
27. **Malaguarnera M:** Alendronate reduces the daily consumption of insulin (DCI) in patients with senile type I diabetes and osteoporosis. *Arch Gerontol Geriatr* 2002;34:117–122.
28. **Mascarenhas MF, Marado D, Palavra F, Sereno J, Coelho A et al.:** Diabetes abrogates sex differences and aggravates cardiometabolic risk in postmenopausal women. *Cardiovasc Diabetol* 2013;12(61):1–14.
29. **Mitchell JL, Cruickshanks KJ, Klein BE et al.:** Postmenopausal hormone therapy and its association with cognitive impairment. *Arch Intern Med* 2003;163(20):2485–2490.
30. **Monterrosa Castro A, Blumel JE, Portela Buelvas K, Mezones Holguin E, Barón G et al.:** Type II diabetes mellitus and menopause: a multinational study. *Climateric* 2013, electronic publication. Update code 2013049.
31. **Nakhjavani M, Morteza A, Esteghamati A, Khalitzadeh O, Zandich A, Safari R:** Serum lipoprotein (a) levels are greater in female than male patients with type-2 diabetes. *Lipids* 2011;46:349–356.
32. **Perera M, Sattar N, Petrie JR et al.:** The effects of transdermal estradiol in combination with oral norethisterone on lipoproteins, coagulation and endothelial markers in postmeno-

- pausal women with type 2 diabetes: A randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol & Metab* 2001;86(3):1140–1143.
33. **Polotsky HN, Polotzky AJ:** Metabolic implications of menopause. *Semin Reprod Med* 2010;28(5):426–434.
 34. **Rachon D, Mysliwska J, Suchecka RK et al.:** Serum interleukin-6 and bone mineral density at femoral neck in post-menopausal women with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2003;20(6):475–480.
 35. *Raloxifene hydrochloride tablet prescribing information.* Indianapolis, Eli Lilly, 2000.
 36. **Rosano GM, Vitale C, Silvestri A et al.:** Hormone replacement therapy and cardioprotection: the end of the tale? *Ann NY Acad Sci* 2003;997:351–357.
 37. **Ryu SK, Hong BK, Kwon HM et al.:** Age-related contribution of Lp (a) with coronary artery calcification in patients with acute coronary syndrome: a potential role of metabolic disorder in calcified plaque. *Yonsei Med J* 2003;44(3):445–453.
 38. **Schwartz AV, Sellmer DE, Ensrud KE et al.:** Older women with diabetes have an increase risk of fracture: a prospective study. *J Clin Endocr Metab* 2001;86(1):32–38.
 39. **Simoncig A, Vujovic S, Ivovic M, Tancic Gajic M, Marina L, Barac M:** Relationships between obesity, lipids and fasting glucose in menopause. *Srp Arh Celok Lek* 2013;14(1–2): 41–47.
 40. **Sowers M, Crawford SL, Cauley JA et al.:** Association of lipoprotein (a), insulin resistance, and reproductive hormones in a multiethnic cohort of pre and perimenopausal women (the SWAN study). *Am J Cardiol* 2003;92(5):533–537.
 41. **Tripathy D, Mohanty P, Dhindsa S et al.:** Elevation of free fatty acids induces inflammation and impairs vascular reactivity in healthy subjects. *Diabetes* 2003;52(12):2882–2887.
 42. **Vestergaard P:** Diabetes and bone. *J Diabetes & Metabolism* 2011 <http://dx.doi.org/10.4172/2155-6156.S1-001>.
 43. **Villiers TJ, Gass MLS, Haines CJ, Hall JE, Lobo RA, Pierroz DD, Rees M:** Global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climateric* 2013;16:203–204.
 44. **Wilson PWF, Anderson KM, Kannel WB:** Epidemiology of diabetes mellitus in the elderly. The Framingham Study. *Am J Med* 1986;80 (Suppl 5A):3–9.
 45. **Whitcroft S, Herriot A:** Insulin resistance and management of the menopause: a clinical hypothesis in practice. *Menopause Intern* 2011;17:24–28.

Diabetes mellitus tipo 2 en niños y adolescentes

Jesús Fernando Guerrero Romero, Martha Rodríguez Morán

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 se consideró durante mucho tiempo como una enfermedad exclusiva de los adultos, entre los cuales es la forma más prevalente de diabetes; sin embargo, en los últimos 10 años se ha documentado una prevalencia claramente ascendente en la población infantil de diferentes grupos étnicos. La diabetes tipo 2 en niños y adolescentes, al igual que en los adultos, suele ser asintomática en los estadios tempranos, lo que puede retardar su diagnóstico, sobre todo si no se tiene en cuenta la posibilidad de que esta enfermedad ocurra en los niños y adolescentes. El diagnóstico a su vez puede complicarse, ya que algunos pacientes debutan con cuadros de cetoacidosis o con síntomas típicos de poliuria–polidipsia, mientras que la gran mayoría es asintomática o cursa con manifestaciones atípicas. Es por ello que los médicos en general, y sobre todo los pediatras e internistas, deben considerar entre las alternativas diagnósticas la presencia de diabetes mellitus tipo 2 en niños y adolescentes. En este capítulo, en un intento por facilitar a los clínicos el reconocimiento de este problema de salud, se presenta información sobre la emergencia de la diabetes tipo 2 en niños y adolescentes, así como los elementos para su diagnóstico y tratamiento.

EPIDEMIOLOGÍA

La evidencia disponible acerca de la prevalencia de diabetes tipo 2 en niños y adolescentes procede de estudios realizados en EUA, Australia, Japón, Libia,

Bangladesh, India, Australia, Canadá, Italia y Hungría; incluye poblaciones y etnias con diferentes grados de desarrollo socioeconómico, así como con distintas culturas y tradiciones, por lo que existen diferencias notables en la prevalencia de los factores de riesgo asociados con el desarrollo de diabetes. Sin embargo, la caracterización epidemiológica de esta enfermedad en niños y adolescentes es limitada, debido a que no se dispone de información en la mayor parte de los países, ni desarrollados ni en vías de desarrollo (caso de Latinoamérica).

Por otro lado, la prevalencia de diabetes tipo 2 en jóvenes varía significativamente de un estudio a otro, lo que depende principalmente de los grupos de edad estudiados y de las características étnicas de la población blanco, entre las cuales los nativos americanos, las poblaciones Indígenas australianas, los afroamericanos, los pobladores de las islas del Pacífico, los asiáticos y los hispanos se encuentran entre los grupos de alto riesgo. Por ejemplo, la incidencia de diabetes tipo 2 en los jóvenes es seis veces mayor en personas indígenas australianas que en la población general. Asimismo, en el *SEARCH for Diabetes in Youth Study*, se observó una mayor tasa de incidencia entre los jóvenes de 15 a 19 años de edad de poblaciones minoritarias (17.0 a 49.4 por 100 000 personas-año) en comparación con la población de blancos no hispanos (5.6 por 100 000 en personas-año). Otros análisis del mismo estudio sugieren que la contribución de los factores genéticos y ambientales pueden ser diferentes en los distintos grupos étnicos.

No obstante, los estudios de prevalencia de diabetes tipo 2 en jóvenes realizados en la población abierta son escasos, proviniendo la mayor parte de la información de estudios en niños y adolescentes con obesidad. El primer estudio que informó la presencia de diabetes tipo 2 en jóvenes se realizó en la población de indios pima, en los cuales más de 1% de los jóvenes de 15 a 24 años de edad tenía diabetes asociada con obesidad. Doce años después, en EUA la prevalencia nacional de diabetes tipo 2 e intolerancia a la glucosa en jóvenes blancos y estadounidenses de origen africano y mexicano de 10 a 19 años de edad en el periodo de 1988 a 1994 fluctuó entre 0.41 y 1.76%, respectivamente.

Las evidencias sobre el rápido crecimiento de la incidencia de este problema en EUA se derivan de estudios como el de Cincinnati, Ohio, en el que se estableció en 1992 una prevalencia de 2 a 4% de diabetes tipo 2 entre los casos de nuevo diagnóstico de diabetes en la población infantil, la cual creció a 16% en 1994.

En otro estudio se documentó que 31% de los jóvenes estadounidenses de origen mexicano menores de 17 años de edad con diagnóstico de diabetes que vivían en Ventura, California, padecían diabetes tipo 2. Por otro lado, el servicio de salud indígena de EUA informó un incremento de 54% en la prevalencia de diabetes en jóvenes de 15 a 19 años de edad de 1988 a 1996.

Asimismo, otros estudios realizados en población estadounidense han puesto de relieve que en el año en 2001 la prevalencia cruda de diabetes tipo 2 en los jóvenes estadounidenses de 10 a 19 años de edad se estimó en 42 casos por cada

Cuadro 8-1. Prevalencia de diabetes en niños y adolescentes

Raza/etnicidad	Año	Edad (años)	Prevalencia (%)
Blancos, estadounidenses de origen africano, estadounidenses de origen mexicano	1988 a 1994	12 a 19	0.41*
Indios pima	1992 a 1996	10 a 14	2.23*
Blancos, estadounidenses de origen africano	1994	0 a 19	16.0†
Hispanos	1990 a 1994	0 a 17	45.0†
Húngaros	2002	10 a 19	15.0‡
Multiétnica	1999 a 2001	4 a 10	4.0‡
Italianos	2003	6 a 18	0.1‡

* Estudios basados en población.

† Entre los casos nuevos de diabetes.

‡ En niños obesos.

100 000 jóvenes, y que la diabetes tipo 2 constituye un porcentaje cada vez mayor en relación a todos los casos nuevos de diabetes mellitus pediátricos, cifra que ha pasado de menos de 4% hace dos décadas hasta más de 80% de los casos de nuevo diagnóstico en los adolescentes de algunos grupos étnicos, como los indios americanos, asiáticos y poblaciones de las islas del Pacífico.

En el cuadro 8-1 se muestran algunos de los datos sobre la prevalencia de diabetes tipo 2 en niños y adolescentes, tanto de estudios basados en la población como de estudios clínicos, de lo que se puede determinar la importancia que tienen los factores étnicos, destacando por ejemplo la baja frecuencia de diabetes tipo 2 en los niños italianos con obesidad, en comparación con los niños obesos de nacionalidad húngara y los niños estadounidenses de origen mexicano.

En otra serie de casos, el diagnóstico de diabetes tipo 2 en la edad pediátrica mostró un crecimiento que va de menos de 4% antes del decenio de 1990 a más de 45%. También se ha documentado el rápido crecimiento en la prevalencia de diabetes tipo 2 en jóvenes; así por ejemplo, en los niños japoneses la incidencia creció de 7.3/100 000 en el periodo 1976 a 1980 a 12.1/100 000 de 1981 a 1985, y a 13.9/100 000 de 1991 a 1995. La incidencia de diabetes tipo 2 en niños y adolescentes japoneses mantiene un ritmo anual de crecimiento de 1.76 a 2.76/100 000, incidencia que es más elevada en los adolescentes (6.43/100 000 habitantes) que en los niños (0.78/100 000 habitantes). En el Reino Unido el diagnóstico primario de diabetes tipo 2 aumentó 31 y 176% en los niños y adolescentes de la población general y en aquellos con obesidad, respectivamente. De igual manera, las tasas de primera admisión por esta causa en los servicios hospitalarios de ese país se incrementó 70%. En EUA el incremento en la incidencia es de 50%. En forma global, en los primeros 20 años de emergencia de este problema de salud se estima que su crecimiento anual en los niños de 6 a 12 años de edad es de 0.2/100 000 a 2.0/100 000, mientras que en los jóvenes de 13 a 15 años de edad de 7.3 a 13.9/100 000.

En los primeros estudios sobre diabetes tipo 2 en niños se informó una mayor frecuencia en aquellas etnias en las que existe una elevada prevalencia de diabetes en los adultos, como los indios pima. Sin embargo, el cuerpo de evidencias acumulado hasta la fecha muestra un crecimiento de la incidencia de diabetes tipo 2 en niños paralelo al aumento de la prevalencia y la gravedad de la obesidad, así como de la disminución de la actividad física en todos los grupos étnicos.

Asimismo, además de la creciente prevalencia de la diabetes tipo 2 en los jóvenes, la tendencia de prediabetes entre los adolescentes es cada vez mayor. Sobre la base de los últimos datos de la Encuesta Nacional de Salud y de la Encuesta de Nutrición (NHANES) de EUA, se registró un aumento de 87.1% en la prevalencia de la alteración de la glucosa en ayuno (IFG) en los adolescentes estadounidenses de 12 a 19 años de edad, la que se incrementó de 7% en 1999 a 2000 a 13.1% en el periodo 2005 a 2006. Por otra parte, se estima que en el periodo en 2005 a 2006 16.1% de los adolescentes estadounidenses tenían IFG o intolerancia a la glucosa (IGT). La prevalencia de prediabetes es aún mayor en la población pediátrica que tienen otros factores de riesgo, como obesidad, hiperinsulinemia o antecedentes familiares de diabetes mellitus. El incremento sostenido de la prevalencia de la obesidad en los jóvenes de países asiáticos, como China y la India, hace presagiar que un número creciente de personas desarrollarán diabetes tipo 2 a edades más tempranas si no desarrollan estrategias eficaces de intervención para frenar la epidemia de obesidad.

En este contexto, el comportamiento de la diabetes tipo 2 en los niños tiene patrones de asociación con la obesidad y el sedentarismo, similares a los observados en los adultos con diabetes, por lo que el comportamiento epidemiológico de este problema en los niños es semejante al documentado en los adultos. De esta forma, cabe esperar que los casos conocidos de diabetes tipo 2 en los jóvenes sea sólo la punta del iceberg, y que por cada joven diagnosticado existan al menos tres casos sin diagnosticar, lo que aunado al riesgo del desarrollo temprano de complicaciones microvasculares y macrovasculares, ubica a la diabetes tipo 2 en niños y adolescentes como un problema emergente de salud pública.

FACTORES DE RIESGO

La diabetes tipo 2 es una enfermedad heterogénea compleja de etiología múltiple, en cuya fisiopatología participan tanto componentes genéticos como factores ambientales. Las diferencias raciales en la susceptibilidad a desarrollar diabetes que se han descrito en los adultos son evidentes también en los niños. Los nativos estadounidenses y los estadounidenses de origen africano y mexicano constituyen las razas con mayor susceptibilidad. La homeostasia de la glucosa depende

del equilibrio adecuado entre la secreción de las células beta del páncreas y la acción periférica de la insulina. Sin embargo, la presencia de resistencia a la insulina por sí sola es insuficiente para desarrollar diabetes tipo 2, requiriéndose una secreción inadecuada de insulina. Precisar cuál de estas anormalidades ocurre primero en la evolución de la diabetes es motivo de debate. Al respecto, algunas evidencias sugieren que la resistencia a la insulina es la primera anormalidad que aparece en la evolución de la diabetes tipo 2 en los niños y adolescentes y que la falla en la secreción de las células beta ocurre en forma tardía. Sin embargo, en la población mexicana, y de manera similar a otros estudios, la secreción de insulina está alterada en jóvenes delgados sin resistencia a la insulina y con antecedente de diabetes en familiares de primer grado. Estos datos sugieren la importancia de los factores hereditarios sobre la función de las células beta pancreáticas e indican que la anormalidad en la secreción de insulina puede estar presente de manera temprana en la evolución de la diabetes, incluso en ausencia de obesidad y resistencia a la insulina. En este contexto, el antecedente familiar de diabetes tipo 2 en uno o más de los familiares en primer grado de los niños y adolescentes con diabetes tipo 2 es un hallazgo común, y constituye uno de los criterios en el diagnóstico diferencial de la enfermedad. El impacto de la historia familiar de diabetes tipo 2 sobre la dinámica de la acción de insulina ha sido confirmado en estudios transversales, sugiriendo que la emergencia del riesgo aparece principalmente durante el periodo de crecimiento y desarrollo. Igualmente, evidencias basadas en estudios longitudinales indican que la historia familiar de diabetes, sobre todo en la rama materna, están relacionadas con el deterioro en la sensibilidad a la insulina y en la función de la célula beta del páncreas.

Estudios recientes sobre los componentes genéticos de la diabetes tipo 2 en niños y adolescentes han permitido identificar varios genes predisponentes mayores en los cromosomas 1q, 12q, 20q, y 17q y calpaína 10, así como varios genes predisponentes menores que incluyen el Pro12Ala, polimorfismos en el receptor PPAR- γ y la variante Kir 6.2 E23K. La mutación HNF-1 α G3195 se ha encontrado particularmente asociada al desarrollo de diabetes tipo 2 en los jóvenes.

Sin embargo, el incremento en las tasas de prevalencia de diabetes tipo 2 en los jóvenes ha ocurrido muy rápido como para explicarse sólo por un incremento en la susceptibilidad genética, por lo que se ha puesto particular énfasis en los aspectos socioculturales que repercuten en los hábitos de alimentación y ejercicio de la población y que favorecen el incremento en la prevalencia de obesidad. Ésta ejerce efectos adversos en el metabolismo de la glucosa desde temprana edad, por lo que aproximadamente 55% de la varianza en la sensibilidad a la insulina en los niños se relaciona con la adiposidad total. Lo anterior explica por qué los niños obesos cursan con hiperinsulinemia y por qué el aumento del índice de masa corporal constituye el principal factor de predicción del incremento en las concentraciones séricas de insulina.

Existe un incremento global en la prevalencia de la obesidad en todos los sectores de la población, en particular en la población infantil. Uno de los principales factores de riesgo asociados con este incremento es el hábito de consumo de comidas rápidas, el cual se ha incrementado dramáticamente. Así, se calcula que en los niños de edad escolar aproximadamente 25% del total de las calorías que consumen al día provienen de comida chatarra y que el consumo anual *per capita* de refrescos embotellados se ha incrementado a más de 150 L, con la consecuente disminución en el consumo de leche y bebidas naturales. Las compañías que fabrican comida chatarra y la industria de la comida rápida han aumentado paulatinamente el tamaño de las raciones y productos que ofrecen al consumidor, quien se ve motivado a recuperar su inversión con un mayor consumo. También la falta de espacios adecuados, la inseguridad y las grandes distancias en las grandes urbes hacen que sean pocos los niños que caminan a la escuela o que practican diariamente algún deporte, además la mayoría pasa cada vez más tiempo frente al televisor o la computadora y realiza cada vez menos actividad física. Todo ello favorece el desarrollo de la obesidad e incrementa la frecuencia de presentación de las entidades que se le asocian, como trastornos en la maduración sexual, disminución en los niveles de la hormona del crecimiento, hiperinsulinemia, diabetes tipo 2, dislipidemia, hipertensión arterial, trastornos ortopédicos y neurológicos, asma, alteraciones del sueño, que pueden influir en la disminución del aprendizaje, esteatosis hepática y alteraciones en la esfera social, con disminución de la autoestima, que puede conducir a una menor capacidad para hacer amigos y ser aceptado en el ámbito escolar. Todo este patrón que conduce a la obesidad en edades tempranas es un patrón aprendido por los niños de sus padres.

En este contexto, la mayoría de los niños obesos son miembros de familias obesógenas que consumen dietas con un contenido elevado de calorías.

Por otro lado, el síndrome de ovarios poliquísticos y la acantosis *nigricans* son factores de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2 en los niños, y aun cuando su frecuencia no es muy elevada, no por ello es de menor importancia. En ambas entidades la resistencia a la insulina es el sustrato común. Además, se ha demostrado que la incidencia de diabetes tipo 2 en los jóvenes es mayor en los grupos de edad de 10 a 19 años, coincidiendo con el periodo puberal, durante el cual la elevación en los niveles de hormonas sexuales favorece la presencia de resistencia a la insulina.

Sin embargo, el hecho de que las hormonas sexuales permanezcan elevadas después de la pubertad, mientras que la resistencia a la insulina disminuye, sugiere que hay otros elementos, además de las hormonas esteroides, que participan en el desarrollo de la resistencia a la insulina durante esta etapa. Entre éstos, uno de los más importantes es la hormona del crecimiento, que se incrementa significativamente durante la pubertad y declina al terminar ésta, comportamiento inverso al de la acción de la insulina.

En forma reciente, Cruz y col. encontraron una correlación negativa, independiente del índice de masa corporal, el sexo y la edad, entre los índices de resistencia a la insulina y los niveles de adenopectina, de manera que los niveles elevados de adenopectina predicen una menor prevalencia de diabetes tipo 2, lo que pudiera explicar, al menos en parte, la relación entre obesidad, resistencia a la insulina y diabetes tipo 2.

La exposición a la diabetes *in utero* y el bajo peso al nacer son dos factores de riesgo para el desarrollo de diabetes en el adulto que también se han identificado como factor de riesgo en los niños. El bajo peso al nacer se asocia con trastornos nutricionales *in utero* que se relacionan con una mayor frecuencia de disfunción de las células beta pancreáticas. La mayor frecuencia de desarrollo de obesidad central, hiperinsulinemia y dislipidemia, que constituyen los primeros componentes del síndrome de resistencia a la insulina durante la infancia, se asocian con el bajo peso al nacer. En la población mexicana, los recién nacidos con retardo del crecimiento intrauterino asociado con un bajo peso de la placenta presentan al nacimiento niveles séricos elevados de insulina sin manifestaciones de hipoglucemia; este hallazgo sugiere la presencia de alteraciones en la acción periférica de la insulina en este grupo.

Finalmente, se ha señalado que entre los latinos que viven en EUA los niveles bajos de aculturación están relacionados con dietas más sanas, así como con tasas más bajas de presión sanguínea, colesterol, tabaquismo y diabetes tipo 2, hallazgo que enfatiza el riesgo que el proceso de aculturación ejerce en el desarrollo de enfermedades crónicas, entre ellas la diabetes tipo 2.

A manera de resumen, los principales factores de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2 en niños y adolescentes incluyen antecedentes de diabetes tipo 2 en familiares de primer grado, bajo peso al nacer, edad de 10 a 19 años (periodo puberal), obesidad, sedentarismo, síndrome de ovarios poliquísticos y presencia de acantosis *nigricans*.

CUADRO CLÍNICO

La mayoría de los niños y adolescentes con diabetes tipo 2 tienen sobrepeso o son obesos y no presentan manifestaciones clínicas relevantes, de manera que el diagnóstico en estos casos se establece de manera incidental, como parte de alguna medición casual de la glucosa sérica. Otro grupo de niños puede presentar glucosuria sin cetonuria al momento del diagnóstico, con poliuria y polidipsia leve, aunque en ocasiones éstas pueden incluso estar ausentes. La tercera parte de los niños con diabetes tipo 2 tiene cetonuria al momento del diagnóstico y de 5 a 25% pueden presentar cetoacidosis, lo que hace que en ocasiones se confunda el diag-

nóstico con el de diabetes tipo 1, e incluso puede presentarse cetoacidosis en ausencia de algún factor desencadenante, como el estrés, las infecciones u otras enfermedades. Esta heterogeneidad en la presentación de la diabetes tipo 2 en niños y adolescentes obliga al clínico a tener en cuenta esta posibilidad en el diagnóstico diferencial.

Algunos elementos clínicos pueden servir de guía diagnóstica. El antecedente familiar de diabetes en uno o ambos progenitores se identifica en 45 a 80% de los casos, y en algún familiar en segundo grado en 74 a 100% de los casos. Asimismo, 85% de los pacientes cursa con sobrepeso u obesidad y 90% tiene acantosis *nigricans* o síndrome de ovarios poliquísticos. Además, la mayor parte de los casos se identifica en niños de más de 10 años de edad y es frecuente que al momento del diagnóstico los pacientes cursen con dislipidemia, hipertensión arterial o ambas. Hay que considerar que la diabetes tipo 2 es una enfermedad de aparición insidiosa, con pocas manifestaciones clínicas relevantes y que es más frecuente después del tercer decenio de la vida, de manera que en algunos casos el antecedente familiar de diabetes en los progenitores puede desconocerse, circunstancia que obliga a descartar la presencia de la enfermedad en ellos. Así, debe practicarse la curva de tolerancia a la glucosa en los padres, para confirmar la presencia o ausencia del antecedente familiar de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las formas más comunes de presentación de diabetes en los jóvenes incluyen la diabetes tipo 1, la diabetes atípica del joven (también denominada diabetes tipo 1.5) y la diabetes tipo 2. Tal vez la diabetes tipo 1.5 es la que pueda presentar mayores problemas de diagnóstico diferencial. Sin embargo, con base en las manifestaciones de presentación clínica, es posible integrar el diagnóstico diferencial entre estas entidades. Los pacientes con diabetes tipo 1.5 suelen presentar un inicio agudo con hiperglucemia significativa y cetosis o cetoacidosis, seguido por un curso clínico similar al de la diabetes tipo 2. Es posible identificar en ellos antecedentes familiares de que en tres o más generaciones previas se han presentado casos de diabetes en edad temprana. Cabe mencionar que estos pacientes no son obesos.

Un elemento útil en el diagnóstico diferencial es la forma de presentación de la enfermedad; si tiene un inicio agudo, generalmente con cetosis o cetoacidosis y cifras de glucosa mayores de 750 mg/100 mL, lo más probable es que se trate de un caso de diabetes tipo 1. Por lo general, estos pacientes son delgados, pero hay que considerar que ante el incremento de la incidencia de obesidad en la infancia, es probable que algunos niños con diabetes tipo 1 tengan sobrepeso o in-

cluso obesidad. De cualquier modo, hay que recordar que los pacientes con diabetes tipo 1.5 y diabetes tipo 2 también pueden debutar con un cuadro agudo de cetosis y cetoacidosis. Si el paciente es obeso y tiene antecedente de diabetes en los padres o familiares en segundo grado, es probable que se trate de un caso de diabetes tipo 2. Si el paciente no es obeso pero tiene antecedentes familiares en tres o más generaciones previas de casos de diabetes en edad temprana, el diagnóstico más probable será el de diabetes tipo 1.5. Si por el contrario, el paciente es delgado, habitualmente sin antecedentes familiares, el cuadro orientará a la posibilidad de diabetes tipo 1. No obstante, ante la duda diagnóstica es necesario obtener una determinación de anticuerpos, pues su presencia confirma los casos de diabetes tipo 1. En algunos pacientes se recomienda la vigilancia estrecha y el seguimiento durante al menos un año, ya que el curso clínico de la enfermedad puede ser de gran utilidad para confirmar el diagnóstico. En los casos de inicio insidioso, en los niños con sobrepeso u obesidad y en ausencia de antecedente en las generaciones previas de casos de diabetes en edades tempranas, se debe sospechar el diagnóstico de diabetes tipo 2. En estos casos, la ausencia del antecedente familiar de diabetes en los familiares de primer grado se debe confirmar con una curva de tolerancia a la glucosa en ambos padres.

Finalmente, hay que considerar que la presencia de acantosis *nigricans*, síndrome de ovarios poliquísticos, o ambos, es frecuente en la diabetes tipo 2 y que está ausente en las diabetes tipo 1 y 1.5. Por otro lado, la secreción de insulina en la diabetes tipo 1 es muy baja y moderadamente baja en la diabetes tipo 1.5, mientras que en los niños con diabetes tipo 2 los niveles séricos de insulina usualmente están elevados. La sensibilidad a la insulina está disminuida en los pacientes con diabetes tipo 2, mientras que en los pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 1.5 no se altera. El cuadro 8-2 muestra los principales rasgos para el diagnóstico diferencial de diabetes 2 en los jóvenes.

Cuadro 8-2. Características clínicas y de laboratorio para el diagnóstico diferencial de diabetes tipo en niños y adolescentes

Características	Diabetes tipo 1	Diabetes tipo 1.5	Diabetes tipo 2
Inicio	Agudo Cetosis	Crónico Hiperglucemia significativa	Crónico (a menudo asintomático) Hiperglucemia moderada
Antecedente familiar	-	+++	++
Obesidad	-	-	+++
Anticuerpos	+++	+++	-
Resistencia a la insulina	-	-	+++
Niveles séricos de insulina	-	±	+++

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y DE DETECCIÓN

De conformidad con la propuesta de la *American Diabetes Association*, el diagnóstico de diabetes tipo 2 en niños y adolescentes se fundamenta en las cifras de la concentración sérica de glucosa presente en cualquiera de las siguientes tres situaciones:

1. Ante la presencia de poliuria, polidipsia y pérdida inexplicable de peso, más una concentración sérica de glucosa casual mayor o igual a 200 mg/100 mL.
2. Si hay una glucosa plasmática en ayunas igual o mayor de 126 mg/mL, definiéndose la condición de ayunas como aquella en que no se han ingerido alimentos en las últimas 8 h; en ausencia de datos inequívocos de hiperglucemia o descompensación metabólica, el diagnóstico debe confirmarse en un día subsiguiente.
3. Con una concentración sérica de glucosa a las 2 h luego de una carga oral de 75 g de glucosa mayor o igual de 200 mg/100 mL. Como se mencionó en el apartado anterior, para establecer el diagnóstico de diabetes tipo 2 en niños y adolescentes se requiere, además, la confirmación del antecedente familiar de diabetes en familiares en primero o segundo grados y la presencia de sobrepeso u obesidad. Adicionalmente, es común documentar la presencia de acantosis *nigricans*, síndrome de ovarios poliquísticos o ambos. Finalmente, en caso necesario, se requiere corroborar la ausencia de anticuerpos antiGAD.

Para considerar la posibilidad de diagnóstico de la diabetes tipo 2 en un niño, más recientemente se propuso el siguiente esquema.

Características:

- Sobrepeso u obesidad ($IMC \geq 85$ a 94 y $>$ percentil 95 para edad y el sexo).
- Antecedentes familiares de diabetes tipo 2, por ejemplo, un padre o un abuelo con diabetes tipo 2, diabetes mellitus gestacional (DMG).
- Sustancial capacidad secretora de insulina residual al momento del diagnóstico de la hiperglucemia (p. ej., concentraciones de insulina y péptido C normales o elevados), incluso en presencia de cetoacidosis.
- Inicio insidioso de la enfermedad.
- Resistencia a la insulina (incluyendo pruebas clínicas de síndrome de ovarios poliquísticos o acantosis *nigricans*).
- Ausencia de autoinmunidad diabética (negativo para autoanticuerpos típicamente asociados con diabetes de tipo 1).
- Hipertensión y dislipidemia.

No obstante, persiste el debate acerca de si las campañas de detección de diabetes tipo 2 en niños y adolescentes deben dirigirse a la población abierta (como en el caso de los adultos) o sólo a los grupos de alto riesgo, como serían, para el caso, los niños obesos.

El Consenso de la *American Diabetes Association* reconoce que no se cuenta con la información suficiente para establecer una posición definitiva, y recomienda dirigir las pruebas de detección a los jóvenes con sobrepeso u obesidad que tengan dos o más de las siguientes condiciones:

1. Antecedentes familiares de diabetes en familiares en primer o segundo grados.
2. Signos de resistencia a la insulina o condiciones clínicas asociadas con resistencia a la insulina, como acantosis *nigricans*, síndrome de ovarios poliquísticos o ambos.
3. Diez años o más de edad o que hayan iniciado la pubertad.
4. Pertenecer a razas o etnias de alto riesgo.

Como herramienta de escrutinio se recomienda la determinación de glucosa en ayunas como prueba de detección, con una periodicidad bianual. Al respecto, habrá que considerar que suelen utilizarse dos estrategias para hacer frente a los problemas de salud pública:

1. Las basadas en la población, que son útiles cuando se dirigen a prevenir o curar problemas a bajo costo, como sucede con la utilización de vacunas.
2. Las estrategias dirigidas a identificar a las personas con alto riesgo de desarrollar una enfermedad y dirigir a ellos las acciones confirmatorias del diagnóstico, como ocurre en el caso de las estrategias recomendadas para la detección de diabetes tipo 2 en niños y adolescentes.

Sin embargo, es necesario considerar que en la población mexicana, que tiene una elevada prevalencia de diabetes en el adulto, la glucosa de ayunas como criterio diagnóstico, según lo propuesto por la *American Diabetes Association*, tiene una sensibilidad de 60%, lo que implica que cuatro de cada 10 sujetos con resultados de glucosa en ayunas dentro de los parámetros de normalidad cursan con intolerancia a la glucosa o diabetes.

De esta forma, parece más recomendable realizar la detección de diabetes en la población de niños obesos utilizando la curva de tolerancia a la glucosa, que permite establecer de una manera confiable el diagnóstico de diabetes o intolerancia a la glucosa. Para este propósito, la carga de glucosa que debe administrarse en la prueba de tolerancia a la glucosa en niños debe ajustarse a su peso, recomendándose 1.75 g de glucosa por kg de peso, sin rebasar la cantidad de 75 g en 150 mL de solución.

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento de la diabetes tipo 2 en niños y adolescentes es el de lograr y mantener la normogluceemia. Idealmente, habría que lograr y mantener glucemias de ayuno menores de 100 mg/dL y hemoglobina glucosilada no mayor de 6%. Sin embargo, en un sentido pragmático habrá que lograr y mantener la hemoglobina glucosilada en niveles menores de 7% y la glucemia de ayuno por debajo de 110 mg/dL. Además, se deben vigilar y mantener dentro de los rangos de normalidad (de acuerdo a edad y sexo) los valores de presión arterial, así como los niveles séricos de HDL- y LDL-colesterol, y triglicéridos.

Al igual que el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el adulto, la parte más importante del tratamiento en los niños y adolescentes debe tener como objetivo la reducción del peso y la promoción de la actividad física cotidiana. Para lograr estos objetivos se requiere la participación de un equipo experimentado, para que el consejo de dieta se traduzca en cambios permanentes en el hábito de la alimentación. La participación de la familia es de igual importancia para apoyar el nuevo estilo de alimentación recomendado; en condiciones ideales, se requiere que la familia adopte dichos cambios. De la misma manera, en condiciones de falta de espacio e inseguridad, la recomendación para realizar actividad física puede fracasar. En este caso sería recomendable que en las instituciones educativas se enfatizaran los programas de educación física, para que el alumno realice al menos cinco sesiones de ejercicio de por lo menos 30 min a la semana.

Los aspectos relativos a los cambios en el estilo de vida constituyen la piedra angular en el tratamiento, por lo que el clínico no debe escatimar esfuerzos para lograr que el paciente y su familia adopten de manera permanente los cambios necesarios en sus patrones de alimentación y ejercicio. Con respecto al tipo de dieta, recientemente se ha descrito que la dieta cetogénica muy baja en calorías es efectiva en tratamientos de corto plazo para la disminución de peso y el control de la glucemia en pacientes pediátricos con diabetes tipo 2, facilitando en ellos la discontinuación del tratamiento farmacológico. Esta dieta, aunque estricta, pudiera ser una alternativa del tratamiento farmacológico.

En relación con el manejo farmacológico y considerando que la fisiopatología de la diabetes tipo 2 en niños y adolescentes es similar a la del adulto, es razonable asumir que el arsenal terapéutico disponible para el adulto será útil en el tratamiento de los jóvenes con diabetes tipo 2. Sin embargo, hay que considerar algunos aspectos relacionados con los efectos colaterales de los fármacos que limitan su prescripción en los niños. Así, dado que las sulfonilureas promueven el aumento de peso, su uso como primera línea de tratamiento no es recomendable en niños con obesidad. En forma reciente, en un ensayo clínico de 24 semanas de duración, se reportó que el uso de glicempirida, una sulfonilurea de segunda generación, es segura para el tratamiento de niños y adolescentes con diabetes tipo 2,

reduciendo la hemoglobina glucosilada en forma similar a la disminución lograda con metformina. Sin embargo, el análisis de la variación de peso entre las condiciones basales y finales mostró que los niños que recibieron glimepirida aumentaron su índice de masa corporal 0.26 kg/m^2 , en comparación con la disminución de -0.33 kg/m^2 que se observó en los niños que recibieron metformina ($p = 0.003$).

De igual forma, en virtud de los efectos indeseables de los inhibidores de la glucosidasa alfa, este tipo de fármacos no se recomienda en niños y adolescentes. Las tiazolidinedionas no deben utilizarse en niños y adolescentes, ya que no existen suficientes estudios a largo plazo para determinar el posible efecto de estos fármacos en el proceso de crecimiento y desarrollo de los niños. Igualmente, no hay suficiente experiencia en la utilización de secretagogos de la primera fase de secreción de insulina, como la repaglinida o la nateglinida. Su utilización en los niños y adolescentes requiere de una valoración minuciosa en cada caso.

La insulina puede utilizarse para lograr un control adecuado. Sin embargo, debido al bajo riesgo de desarrollar cetoacidosis, a los problemas de aceptación por parte de los niños y adolescentes para utilizar insulina y al riesgo de hipoglucemia, esta opción terapéutica no está recomendada como primera opción de tratamiento. Finalmente, y teniendo en cuenta que en la mayor parte de los casos los jóvenes con diabetes tipo 2 tienen sobrepeso u obesidad, la primera opción terapéutica son las biguanidas. A este respecto, no hay una dosis recomendable o preestablecida de metformina, la que debe individualizarse para cada paciente. Será recomendable, sin embargo, iniciar con dosis bajas y fraccionadas de metformina y adaptar la dosis de acuerdo con la respuesta en la glucemia, según sea necesario. La figura 8-1 muestra un algoritmo, basado en los medicamentos autorizados para su uso en población pediátrica, para el manejo de la diabetes tipo 2 en niños y adolescentes.

En la actualidad están en curso tres ensayos clínicos para evaluar la seguridad y la eficacia de rosiglitazona, meglitinida y la combinación de metformina + gliburida en pacientes pediátricos con diabetes tipo 2. La aprobación de estos fármacos para uso en niños expandirá de manera significativa el arsenal terapéutico disponible y las opciones de tratamiento para el adecuado control de la glucemia en estos pacientes.

No obstante, la *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA) convocaron en febrero de 2013 a un grupo de clínicos expertos en diabetes pediátrica y representantes de la industria, para discutir las medidas que podrían adoptarse para facilitar la aprobación de nuevos fármacos para el tratamiento de los jóvenes con diabetes tipo 2. Durante esta reunión, se propuso una solución interesante al problema que representa llevar a cabo, a gran escala y largo plazo, ensayos clínicos aleatorios en adolescentes con diabetes tipo 2. Al respecto, la FDA y la EMA recomiendan que se pueden extrapolar a la po-

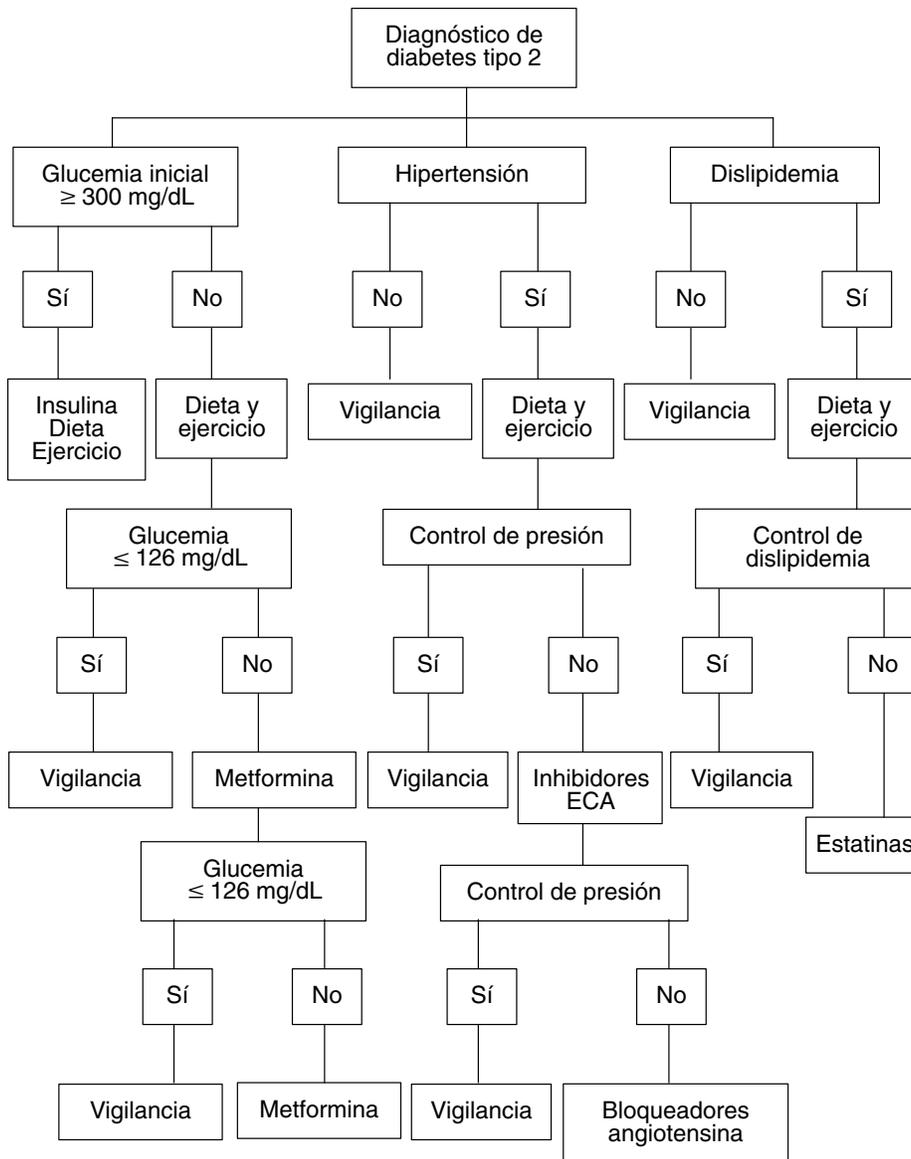


Figura 8-1. Árbol de decisión para el tratamiento de diabetes tipo 2 en niños y adolescentes.

blación pediátrica los resultados de estudios bien controlados realizados en adultos, de los que, sin embargo, se requieren datos completos, incluyendo los resultados de los estudios farmacocinéticos. En este escenario, se requerirán estudios

de seguridad posteriores a la aprobación de un fármaco para su uso en la población pediátrica, así como los registros de los pacientes pediátricos con diabetes tipo 2, que serán utilizados para la recolección de información acerca de la eficacia y de datos adicionales sobre la seguridad. Otra propuesta innovadora fue la de combinar varios medicamentos nuevos en un solo ensayo clínico aleatorio, en el que se incluyan diferentes brazos de estudio con los nuevos medicamentos experimentales y un solo grupo de control.

Es de esperar que estas y otras sugerencias ayuden a estructurar alternativas aceptables para romper el estancamiento de los medicamentos aprobados para los adolescentes con diabetes tipo 2. De lo contrario, parafraseando al Dr. Tamborlane, “tendremos que seguir luchando para tratar esta condición, con una o dos manos atadas a la espalda”.

Respecto la hipertensión arterial, la comorbilidad más frecuente de la diabetes tipo 2 tanto en adultos como en niños y adolescentes y un factor de riesgo mayor para el desarrollo de nefropatía y aterosclerosis, hay que tener en cuenta los siguientes elementos para su manejo en la población pediátrica. La primera línea de tratamiento es no farmacológica, y consiste en la modificación del estilo de vida, promoviendo una mayor tasa de ejercicio al día y una dieta sana rica en fibra, baja en grasas saturadas y alta en grasas insaturadas. En caso de no respuesta, el tratamiento farmacológico de primera línea es con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; los antagonistas del receptor de angiotensina II deben mantenerse como una segunda línea de tratamiento (figura 8-1).

De igual manera, se deben monitorear, al menos cada dos años, los niveles séricos de triglicéridos HDL-colesterol y LDL-colesterol. El objetivo de tratamiento será el mantener los niveles de LDL-colesterol, HDL-colesterol y triglicéridos < 100 mg/dL, > 35 mg/dL y < 150 mg/dL, respectivamente. De igual manera, en caso de niveles no apropiados, debe proveerse consejería de dieta y tratar más enérgicamente la glucemia. Si después de seis meses de esta intervención los niveles de LDL-colesterol se mantienen por arriba de 160 mg/dL, se debe iniciar medicación. Las estatinas son la primera y única línea de tratamiento farmacológico para la dislipidemia del paciente pediátrico con diabetes tipo 2. En la actualidad no se recomienda el abordaje farmacológico para la hipertrigliceridemia, a menos de que los valores de triglicéridos sean superiores a 1 000 mg/dL (figura 8-1).

REFERENCIAS

1. Alberti G, Zimmet P, Shaw J *et al.*: Type 2 diabetes in the young: the evolving epidemic. The International Diabetes Federation Consensus Workshop. *Diabetes Care* 2004;27: 1798-1811.
2. American Diabetes Association: Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care* 2000;23:381-389.

3. **Aylin P, Williams S, Bottle A:** Obesity and type 2 diabetes in children, 1996–7 to 2003–4. *BMJ* 2005;331:1167–1171.
4. **Bloomgarden Z:** American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Consensus conference on the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 2003;26:933–939.
5. **Bloomgarden ZT:** New insights in obesity. *Diabetes Care* 2002;25:789–795.
6. **Bloomgarden ZT:** Type 2 diabetes in the young. The evolving epidemic. *Diabetes Care* 2004;27:998–1010.
7. **Bourgeois MJ:** Screening, diagnosis, and management of non–insulin–dependent diabetes mellitus in adolescents. *Tex Med* 2002;98:47–50.
8. **Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ:** The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus—present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol* 2011;8:228–236.
9. **Coddington DA, Hisnanick JJ:** Clinical characteristics of non–insulin–dependent diabetes mellitus among southwestern American Indian youths. *J Health Popul Nutr* 2001;19:12–17.
10. **Copeland K, Silverstein J, Moore K et al.:** Clinical practice guideline: management of newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (T2DM) in children and adolescents. *Pediatrics* 2013;131:364–382.
11. **Copeland KC, Becker D, Gottschalk M et al.:** Type 2 diabetes in children and adolescents: risk factors, diagnosis, and treatment. *Clinical Diabetes* 2005;23:181–185.
12. **Craig ME, Femia G, Broyda V, Lloyd M, Howard NJ:** Type 2 diabetes in indigenous and non–indigenous children and adolescents in New South Wales. *Med J Aust* 2007;186:497–499.
13. **Cruz M, García Macedo R, García Valero Y et al.:** Low adiponectin levels predict type 2 diabetes in Mexican children. *Diabetes Care* 2004;27:1451–1453.
14. **Dabelea D, Dolan LM, D’Agostino R Jr et al.:** Association testing of TCF7L2 polymorphisms with type 2 diabetes in multi–ethnic youth. *Diabetologia* 2011;54, 535–539.
15. **Dabelea D, Hanson RL, Bennett PH et al.:** Increasing prevalence of type 2 diabetes in American Indian children. *Diabetologia* 1998;41:904–910.
16. **Dean HJ:** Dancing with many different ghosts. Treatment of youth with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:237–238.
17. Department of Pediatrics, University of California at Sacramento. Non–insulin–dependent diabetes mellitus in childhood and adolescence. *Pediatr Clin North Am* 1997;44:307–337.
18. Dr. Foster’s case notes. Obesity and type 2 diabetes in children, 1996–1997 to 2003–2004. *BMJ* 2005;331:1167.
19. **Drake AJ, Smith A, Betts PR et al.:** Type 2 diabetes in obese white children. *Arch Dis Child* 2002;86:207–208.
20. **Epstein LH, Valoski AM, Vara LS et al.:** Effects of decreasing sedentary behavior and increasing activity on weight change in obese children. *Health Psychol* 1995;14:109–115.
21. **Fagot CA, Saaddine J, Flegal KM et al.:** Diabetes, impaired fasting glucose and elevated HbA_{1c} in US adolescents: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2001;24:834–837.
22. **Freemark M, Bursey D:** The effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes. *Pediatrics* 2001;107:1–7.
23. **Glaser NS, Jones KL:** Non–insulin dependent diabetes mellitus in Mexican–American children. *West J Med* 1998;169:11–16.
24. **Goran MI, Ball GD, Cruz ML:** Obesity and risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1417–1427.

25. **Goran MI, Bergman RN, Ávila Q et al.:** Impaired glucose tolerance and reduced beta-cell function in overweight Latino children with a positive family history for type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:207–212.
26. **Goran MI, Bergman RN, Cruz ML et al.:** Insulin resistance and associated compensatory responses in African-American and Hispanic children. *Diabetes Care* 2002;25:2184–2190.
27. **Gottschalk M, Danne T, Vljajnic A, Cara JF:** Glimepiride vs. metformin as monotherapy in pediatric patients with type 2 diabetes. A randomized, single-blind comparative study. *Diabetes Care* 2007;30:790–794.
28. **Guerrero RF, Rodríguez MM, González OM et al.:** Insulin action and secretion in healthy Hispanic-Mexican first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest* 2001;24:580–586.
29. **Guerrero RF, Rodríguez MM:** The impaired glucose tolerance is a more advanced stage of alteration in the glucose metabolism than the impaired fasting glucose. *J Diabetes Complications* 2001;15:34–37.
30. **Haines L, Wan KC, Lynn R et al.:** Rising incidence of type 2 diabetes in children in the UK. *Diabetes Care* 2007;30:1097–1101.
31. **Hannon TS, Rao G, Arslanian SA:** Childhood obesity and type 2 diabetes. *Pediatrics* 2005;116:473–480.
32. **Horlick M:** Body mass index in childhood—measuring, a moving target. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4059–4060.
33. **Huang TTK, Johnson MS, Goran MI:** Development of a prediction equation for insulin sensitivity from anthropometrics and fasting insulin in prepubertal and early pubertal children. *Diabetes Care* 2002;25:1203–1210.
34. **Invitti C, Guzzaloni G, Gilardini L et al.:** Prevalence and concomitants of glucose intolerance in European obese children and adolescents. *Diabetes Care* 2003;26:118–124.
35. **Jones KL, Arslanian S, Peterokova VA et al.:** Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes. A randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2002;25:89–94.
36. **Kelly LA, Lane CJ, Weigensberg MJ et al.:** Parental history and risk of type 2 diabetes in overweight Latino adolescents. A longitudinal analysis. *Diabetes Care* 2007;30:2700–2705.
37. **Kitagawa T, Owada M, Urakami T, Yamauchi K:** Increased incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus among Japanese schoolchildren correlates with an increased intake of animal protein and fat. *Clin Pediatr (Phil)* 1998;37:111–115.
38. **Krakoff J, Hanson RL, Kobes S et al.:** Comparison of the effect of plasma glucose concentrations on microvascular disease between Pima Indian youths and adults. *Diabetes Care* 2001;24:1023–1028.
39. **Krakoff J, Lindsay RS, Looker HC et al.:** Incidence of retinopathy and nephropathy in youth-onset compared with adult-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:76–81.
40. **Li C, Johnson MA, Goran MI:** Effects of low birth weight on insulin resistance syndrome in Caucasian and African-American children. *Diabetes Care* 2001;24:2035–2042.
41. **Li C, Ford ES, Zhao G, Mokdad AH:** Prevalence of prediabetes and its association with clustering of cardiometabolic risk factors and hyperinsulinemia among US adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2006. *Diabetes Care* 2009;32:342–347.
42. **McCance DR, Pettit DJ, Hanson RL et al.:** Birth weight and non-insulin dependent diabetes: Thrifty genotype, thrifty phenotype? *BMJ* 1994;308:942–945.
43. **Mokdad AH, Serdula MK, Dietz WH et al.:** The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991–1998. *JAMA* 1999;282:1519–1522.

44. **Murtaugh MA, Jacobs DR, Moran A et al.:** Relation of birth weight to fasting insulin, insulin resistance, and body size in adolescence. *Diabetes Care* 2003;26:187–192.
45. **Neufeld ND, Raffel LJ, Landon C et al.:** Early presentation of type 2 diabetes in Mexican–American youth. *Diabetes Care* 1998;21:80–86.
46. **Pérez Escamilla R, Putnik P:** The role of acculturation in nutrition, lifestyle, and incidence of type 2 diabetes among Latinos. *J Nutr* 2007;137:860–867.
47. **Ramachandran A, Chamukuttan S, Kumpatla S et al.:** Type 2 diabetes in Asian Indian urban children. *Diabetes Care* 2003;26:1022–1025.
48. **Rodríguez MM, Guerrero RF:** Fasting plasma glucose diagnostic criterion, proposed by the American Diabetes Association, has low sensitivity for diagnoses of diabetes in Mexican population. *J Diabetes Complications* 2001;15:171–173.
49. **Rokholm B, Baker JL, Sorensen TI:** The levelling of the obesity epidemic since the year 1999, a review of evidence and perspectives. *Obes Rev* 2010;11:835–846.
50. **Rosenbloom AL, Joe JR, Young R et al.:** Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. *Diabetes Care* 1999;22:345–354.
51. **Liese AD, D'Agostino RB Jr, Hamman RF et al., SEARCH for Diabetes in Youth Study Group:** The burden of diabetes mellitus among US youth: prevalence estimates from the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics* 2006;118, 1510–1518.
52. **Sinha R, Fisch G, Teague B et al.:** Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 2002;346:802–810.
53. **Soltész G:** Diabetes in the young: a pediatric and epidemiological perspective. *Diabetologia* 2003;46:447–454.
54. **Sothorn MS, Loftin M et al.:** The health benefits of physical activity in children and adolescents: implications for chronic disease prevention. *Eur J Pediatrics* 1999;158:271–274.
55. **Steinberger J, Daniels SR:** Obesity, insulin resistance, diabetes, and cardiovascular risk in children. An American Heart Association scientific statement from the atherosclerosis, hypertension, and obesity in the young committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young) and diabetes committee (Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism). *Circulation* 2003;107:1448–1453.
56. **Tamborlane WV, Klingensmith G:** Crisis in care: limited treatment options for type 2 diabetes in adolescents and youth. *Diabetes Care* 2013;36:1777–1778.
57. **Urakami T, Kubota S, Nitadori Y et al.:** Annual incidence and clinical characteristics of type 2 diabetes in children as detected by urine glucose screening in the Tokyo metropolitan area. *Diabetes Care* 2005;28:1876–1881.
58. **Uwaifo GI, Fallon EM, Chin J et al.:** Indexes of insulin action, disposal, and secretion derived from fasting samples and clamps in normal glucose–tolerant black and white children. *Diabetes Care* 2002;25:2081–2087.
59. **Wei JN, Sung FC, Li CY et al.:** Low birth weight and high birth weight infants are both at an increased risk to have type 2 diabetes among schoolchildren in Taiwan. *Diabetes Care* 2003;26:343–348.
60. **Wiegand S, Maikowski U, Blankenstein O et al.:** Type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in European children and adolescents with obesity – a problem that is no longer restricted to minority groups. *Eur J Endocrinol* 2004;151:199–206.
61. **Will SM, Martin K, Datko FM, Brant BP:** Treatment of type 2 diabetes in childhood using a very–low–calorie diet. *Diabetes Care* 2004;27:348–353.
62. **Williams DE, Cadwell BL, Cheng YJ et al.:** Prevalence of impaired fasting glucose and its relationship with cardiovascular disease risk factors in US adolescents, 1999–2000. *Pediatrics* 2005;116, 1122–1126.

63. **Dabelea D, Bell RA, D'Agostino RB Jr et al.**, Writing Group for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group: Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA* 2007;297: 2716–2724.
64. **Young Hyman D, Schlundt DG, Herman L et al.**: Evaluation of the insulin resistance syndrome in 5– to 10–year–old overweight/obese African–American children. *Diabetes Care* 2001;24:1359–1364.

Sección IV

**Resistencia a la
insulina, hipertensión
arterial y aterosclerosis**

Resistencia a la insulina

Manuel González Ortiz, Esperanza Martínez Abundis

La resistencia a la insulina es una condición común en el ser humano con síndrome metabólico y se asocia con un incremento en el riesgo de diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular. La resistencia a la insulina es la habilidad reducida de la insulina para ejercer sus efectos biológicos sobre los tejidos periféricos (músculo esquelético, tejido adiposo e hígado). En términos clínicos pudiera ser definida como la situación donde la concentración de insulina es insuficiente para la concentración de glucosa.

La insulina es liberada de las células beta en el estado posprandial, como respuesta a la ingesta de alimento, lo que produce el ingreso de la glucosa en los tejidos periféricos y la supresión de la producción hepática de glucosa. La interferencia con alguno de esos procesos (a nivel periférico o hepático) tenderá a elevar la concentración de glucosa. En una etapa temprana, los procesos fisiopatológicos de resistencia a la insulina se encontrarán compensados con un incremento en la producción de insulina por las células beta, con el propósito de mantener la concentración normal de glucosa. Cuando la secreción de insulina no es suficiente para mantener el equilibrio, entonces aparece la hiperglucemia y se desarrolla la diabetes.

Es importante considerar que la sensibilidad a la insulina, que es la contraparte de la resistencia a la insulina, es una variable continua, de tal forma que los jóvenes delgados y físicamente activos tienen una sensibilidad mayor a la insulina que aquellos pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y obesidad. Debido a esa característica de continuidad es difícil establecer un punto de corte para definir a los individuos como sensibles o resistentes a la insulina, lo cual debe ser tomado en cuen-

ta cuando se contemplen las técnicas para estimar la sensibilidad a la insulina y se analicen e interpreten los resultados.

La resistencia a la insulina se asocia con la adiposidad visceral, que puede ser estimada por medio de la circunferencia de la cintura, la hipertensión arterial, la hiperglucemia y la dislipidemia, esta última caracterizada por disminución en la concentración de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad, predominio de las partículas pequeñas y densas de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad e hipertrigliceridemia; además, la resistencia a la insulina se asocia con un estado de hipercoagulación y con un incremento en las citocinas inflamatorias. Todas las anteriores constituyen las características del denominado síndrome metabólico, una condición común asociada con un incremento de riesgo cardiovascular y diabetes. Aunque la relación entre diabetes y obesidad con resistencia a la insulina se encuentra bien establecida, la resistencia a la insulina puede estar presente en pacientes sin diabetes ni obesidad.

La resistencia a la insulina, en su forma más común, tiene componentes genéticos y ambientales. Su herencia es poligénica, en la que se encuentran participando una amplia variedad de genes. Muchos genes candidatos han sido investigados, pero los sitios de los defectos no son conocidos en la mayoría de los casos. Se han implicado variantes en las proteínas de codificación de la vía de señalización de la insulina, tales como el sustrato-1 del receptor de la insulina, la fosfatidilinositol 3-cinasa y receptor beta-3 adrenérgico. Varios defectos hereditarios requieren de anomalías en la función de la célula beta para que aparezca diabetes. Las bases moleculares de resistencia a la insulina que son influidas por factores ambientales son relativamente mejor conocidas. Tal es el caso de la regulación a la baja en la respuesta de los transportadores de glucosa en el tejido adiposo de los pacientes con obesidad, donde se encuentra defectuosa la translocación hacia la superficie celular; los defectos en la oxidación en la síntesis de glucosa y glucógeno; la elevación de las concentraciones de ácidos grasos no esterificados que inhiben la utilidad de la glucosa periférica, y las fallas en la función de la célula beta y de la producción hepática de glucosa. De lo anterior existe evidencia que apoya la hipótesis del origen fetal, donde el ambiente predispone a resistencia a la insulina, con las correspondientes secuelas en la vida adulta.

Hasta el momento se han clonado dos familias moleculares distintas de transportadores celulares, una de glucosa y otra de hexosas, como fructuosa y lactosa. Los transportadores de glucosa están acoplados a sodio y se encuentran restringidos al intestino y al riñón, donde transportan glucosa activamente contra un gradiente de concentración por medio del cotransporte de sodio, que utilizan como sustrato energético. El otro grupo de transportadores ejerce esta función por difusión facilitada bajo un gradiente de concentración de glucosa. Este grupo se encuentra constituido por cinco proteínas transmembrana homólogas denominadas GLUT-1, 2, 3, 4 y 5, que se encuentran codificadas por distintos genes. Las pro-

teínas GLUT tienen distinta especificidad de sustrato, propiedades cinéticas y distribución en los tejidos, lo que da origen a diferentes funciones. El músculo es el sitio principal de utilización de glucosa estimulada por insulina *in vivo*, y una menor cantidad de glucosa es transportada al tejido adiposo.

La resonancia magnética nuclear se ha utilizado para demostrar que el transportador de glucosa es el mediador que controla el metabolismo de la glucosa en el músculo esquelético tanto en sujetos normales como en pacientes con diabetes tipo 2. El hecho de que los familiares no diabéticos de sujetos con diabetes tipo 2 también tengan resistencia a la insulina es una evidencia de su base genética. Se ha demostrado que el deterioro en el transporte de glucosa estimulado por insulina es el responsable de la resistencia a la síntesis de glucógeno inducida por insulina en el músculo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

El GLUT-4 es el principal transportador de glucosa estimulado por insulina y se encuentra localizado principalmente en las células musculares y adipocitos. La importancia del GLUT-4 en la homeostasis de la glucosa se demuestra de forma más clara por los estudios en ratones con un alelo del gen GLUT-4 sustraído. Estos ratones tienen aproximadamente una reducción de 50% del GLUT-4 en el músculo esquelético, el corazón y los adipocitos, con lo que manifiestan una resistencia grave a la insulina, y cerca de la mitad de los machos desarrollan una diabetes franca con la edad. En las células musculares y adiposas normales, el GLUT-4 es reciclado entre la membrana plasmática y un almacén intracelular. El transportador GLUT-4 difiere de otros transportadores de glucosa en que cerca de 90% se encuentra secuestrado intracelularmente en ausencia de insulina u otros efectos estimulantes, como el ejercicio. En presencia de insulina u otros factores estimulantes, el equilibrio de este proceso de reciclaje es alterado a favor de la translocación del GLUT-4 de las vesículas de almacenamiento intracelular a la membrana plasmática, y en el caso del músculo, a los túbulos transversos. El efecto neto es un incremento en la velocidad máxima de transporte de glucosa hacia el interior de la célula. El movimiento intracelular del GLUT-4 estimulado por insulina se inicia por la unión de la insulina a la porción extracelular del receptor transmembrana de la misma. La unión activa la tirosina cinasa que fosforila la porción intracelular del receptor. El principal sustrato para la tirosina cinasa incluye a los sustratos moleculares del receptor de insulina (IRS-1, IRS-2, IRS-3 e IRS-4), Gab-1 (Grb 2 [factor de crecimiento enlazado a receptor proteína 2]-asociado1), y SHC (Src y proteínas homólogas de la colágena), lo que es suficiente para inducir al menos una translocación parcial del GLUT-4 a la membrana plasmática. La activación en cascada de la serina-treonina proteína cinasa pudiera estar de igual forma involucrada. La fosfoinositido-3 cinasa también activa otra cinasa, por la generación de productos lipídicos del fosfatidilinositol en la bicapa lipídica de las membranas celulares. En esta vía una cinasa serina-treonina, denominada proteína cinasa B (o Akt) y una cinasa 1 dependiente de

fosfoinositido se encuentran unidas, permitiendo que la fosforilación de la última active a la proteína cinasa B. Algunas isoformas de proteína cinasa C también son activadas por la insulina, y la proteína cinasa 1 dependiente de fosfoinositido pudiera también contribuir a la activación de la proteína cinasa C, por la fosforilación de un asa de la proteína cinasa C. La translocación del GLUT-4 a la membrana plasmática es estimulada por la expresión de las formas activas de la proteína cinasa B, o isoformas atípicas de proteína cinasa C.

Lo anterior sugiere que alguna o ambas de estas cinasas pudieran ser el mediador *in vivo* del proceso por el cual la insulina estimula la translocación del GLUT-4. Las formas atípicas de proteína cinasa C son buenas candidatas, ya que se ha encontrado que el bloqueo de su acción atenúa el movimiento de translocación del GLUT-4 estimulado por insulina, mientras que el bloqueo de la actividad de la proteína cinasa B ha mostrado resultados controversiales respecto a la translocación del GLUT-4.

Por otro lado, en el músculo de sujetos diabéticos la estimulación del transporte de glucosa se encuentra deteriorada a concentraciones fisiológicas de insulina, aun cuando la activación de la proteína cinasa B es normal. Otras proteínas que regulan el acoplamiento de las vesículas que contienen el GLUT-4 a la membrana plasmática y su posterior fusión a ésta pudieran ser las aminopeptidasas dependientes de insulina, aun cuando su función fisiológica exacta permanece desconocida, además de la Rab-4, una pequeña proteína unida a GTP, que puede modificar la retención o movimiento de las vesículas de GLUT-4 y la sinaptobrevina (también conocida como vesícula asociada a proteína 2 de membrana, o v-SNARE).

En varios estados de resistencia a la insulina la expresión de los genes GLUT-4 es regulada de forma diferente en los tejidos muscular y adiposo, como se demuestra en varios estudios en animales y humanos. La concentración de GLUT-4 se encuentra reducida en adipocitos de sujetos obesos y en aquellos con deterioro de la tolerancia a la glucosa o diabéticos tipo 2, pero las concentraciones del GLUT-4 no se encuentran disminuidas en el tejido muscular de sujetos obesos, con diabetes tipo 1 o 2, diabetes gestacional o en familiares de pacientes diabéticos tipo 2 resistentes a la insulina. Ya que el músculo es el principal sitio de utilización de glucosa estimulada por insulina, el deterioro de la sensibilidad a la insulina, en estos casos, no puede ser explicado por una disminución en la producción del GLUT-4. En contraste, con el envejecimiento en el sujeto normal, la disminución de la producción de GLUT-4 en el músculo puede jugar un papel importante en la declinación en la sensibilidad a la insulina relacionada con la edad. Aunque la disminución en la producción del GLUT-4 no es la causa directa de la resistencia a la insulina en obesos y diabéticos, ésta puede tener un importante abordaje terapéutico, al aumentar la concentración de GLUT-4 en estas condiciones. La tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina son incre-

mentadas por la sobreproducción de GLUT-4 en el músculo o en el tejido adiposo, o ambos, de ratones obesos normales db/db, y diabéticos. De esta forma, un incremento en GLUT-4 reduce la hiperglucemia y aumenta la sensibilidad a la insulina en ratones con diabetes inducida por estreptozotocina. El ejercicio también incrementa la sensibilidad a la insulina y la concentración de GLUT-4 en el músculo de sujetos inicialmente sedentarios, en los de mediana edad, en ancianos con resistencia a la insulina y en sujetos con diabetes tipo 2.

La reducción en el consumo de glucosa estimulado por insulina en el músculo esquelético de sujetos obesos y en aquellos con diabetes se encuentra asociado con un deterioro en el movimiento de GLUT-4 de las vesículas intracelulares a la membrana plasmática, estimulado por insulina. De esta forma, las concentraciones de GLUT-4 son normales en el músculo esquelético de estos sujetos; la mayor explicación para la resistencia a la insulina es un defecto en la vía de señalización mediada por insulina que regula la translocación del GLUT-4, o en la maquinaria molecular directamente involucrada en el reclutamiento de las vesículas con GLUT-4 a la membrana plasmática, su acoplamiento y posterior fusión a esta membrana. Existen evidencias de por lo menos dos almacenes de GLUT-4 reclutables en el músculo, y el GLUT-4 de al menos uno de estos almacenes puede responder a otros estímulos distintos a la insulina en sujetos con resistencia a la insulina. Estímulos como la contracción muscular y la hipoxia activan los almacenes en forma distinta a como son activados por la insulina; la utilización de glucosa por el músculo en el ejercicio y en la hipoxia es normal en obesos y sujetos diabéticos. Las vesículas que contienen GLUT-4 también se han observado normales, los transportadores de glucosa en el músculo con resistencia a la insulina son activados normalmente por inhibidores, tanto de la serina-treonina fosfatasa, como de la tirosina fosfatasa. Ambas clases de inhibidores de la fosfatasa son capaces de prolongar la activación de los componentes distales de la cascada de señalización de la insulina.

Los defectos en la vía de señalización han centrado su atención en la fosfoinositido-3 cinasa, debido a su papel central en la translocación intracelular de GLUT-4 estimulada por insulina. La activación por la insulina de la fosfoinositido-3 cinasa en el músculo se encuentra reducida en sujetos con obesidad grave, con resistencia a la insulina y en aquellos con diabetes, mientras que la expresión de la subunidad reguladora de la fosfoinositido-3 cinasa se encuentra reducida en aquellos que son obesos de forma mórbida. De esta forma, el principal defecto en la señalización puede ser proximal en la secuencia de activación de la fosfoinositido-3 cinasa, debido a que las concentraciones del receptor fosforilado de insulina y de IRS-1 se encuentran también disminuidas en muchos sujetos con obesidad mórbida y en aquellos con diabetes. El deterioro en la utilización de glucosa estimulada por insulina puede también resultar de una regulación alta de las proteínas que inhiben la vía de señalización. La expresión y actividad de varias

proteínas tirosinfosfatasa se encuentran incrementadas en el músculo esquelético y grasa en sujetos obesos, pero no en los diabéticos tipo 2. El bloqueo de los genes para una de estas fosfatasa en ratones transgénicos incrementa la señalización de la insulina y previene tanto la resistencia a la insulina como la obesidad, que regularmente se presentan con dietas con alto contenido graso. Otros candidatos pueden ser los sustratos 15-kd de la proteína cinasa C, la cual se encuentra sobreexpresada en los tejidos blanco de la insulina tanto en obesos como en diabéticos. La sobreexpresión de esta proteína en cultivos celulares atenúa la translocación de GLUT-4 inducida por insulina, y de hecho disminuye el transporte de glucosa estimulado por insulina. La sobreexpresión de Rad, una pequeña proteína unida a GTP también inhibe la translocación de GLUT-4 en cultivos celulares, aunque existe controversia acerca de si la expresión de Rad se incrementa en el músculo de sujetos con diabetes 2. Estos hechos sugieren que la resistencia a la insulina puede ser sobrellevada por un incremento en la señalización de insulina. El vanadato, que inhibe la tirosina fosfatasa, estimula el transporte de glucosa por incremento en la translocación de GLUT-1 y GLUT-4 en las células del músculo y tejido graso. Varios compuestos de vanadato han demostrado mejorar la sensibilidad a la insulina en el músculo y en el hígado de sujetos con diabetes tipo 2 y reducir los requerimientos de insulina en sujetos con diabetes tipo 1.

La elevación crónica de la concentración de ácidos grasos séricos en la mayoría de los sujetos con obesidad o diabetes puede contribuir a la disminución en la utilización de glucosa por los tejidos periféricos. En el humano, la infusión de lípidos disminuye la utilización de glucosa inducida por insulina en el músculo, en asociación con una pérdida en la habilidad de la insulina para estimular la actividad de la fosfoinositido-3 cinasa. El efecto final puede conducir a una deficiente translocación de GLUT-4. En roedores, una dieta alta en grasa puede inducir resistencia a la insulina por medio de una combinación de una expresión reducida de GLUT-4 en el adipocito y un deterioro en la translocación inducida por insulina de GLUT-4 en el músculo esquelético, como un resultado de una señalización defectuosa de la fosfoinositido-3 cinasa. El defecto de la señalización puede ser provocado por la desviación de la glucosa a la vía de la hexosamina inducida por los ácidos grasos libres. A pesar del deterioro de la acción de la insulina en los animales que consumen dietas altas en grasa, el transporte de glucosa en el músculo es activado de forma normal por la hipoxia y por agentes que estimulan la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico.

La hiperglucemia por sí misma tiene un efecto deletéreo sobre la secreción de insulina y sobre la acción de la insulina en los tejidos periféricos. La incubación *in vitro* de fibras musculares en altas concentraciones de glucosa conduce a una reducción en la utilización de glucosa inducida por insulina. De esta forma, el deterioro inducido por glucosa en la acción de la insulina puede ser revertido llevando la glucosa a concentraciones normales, lo que sugiere que el control en la

concentración de glucosa sanguínea en sujetos con diabetes puede mejorar la resistencia a la insulina en el músculo. El mecanismo de la glucotoxicidad en el músculo involucra la vía de la hexosamina, en la cual la enzima glutamina-fructuosa-6-fosfato aminotransferasa desvía la glucosa de la vía glucolítica a nivel de la fructuosa-6-fosfato. La exposición del músculo a la glucosamina reduce la estimulación por insulina del transporte de glucosa y de la translocación de GLUT-4. Los ratones transgénicos que sobreexpresan glutamina-fructuosa-6-fosfato aminotransferasa son resistentes al efecto de la insulina sobre la utilización de glucosa en el músculo. En el músculo esquelético de sujetos con diabetes la actividad de la glutamina-fructuosa-6-fosfato aminotransferasa se encuentra incrementada.

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) tiene un potente efecto inhibitor sobre la señalización de insulina en el tejido muscular y adiposo. El TNF- α secretado por el músculo y el tejido adiposo tiene un efecto paracrino. El hallazgo de que la expresión del TNF- α se encuentra elevada en el músculo y el tejido graso de los sujetos obesos y diabéticos dio lugar a la hipótesis de que éste puede causar resistencia a la insulina *in vivo*.

El apoyo a esta posibilidad proviene de estudios de ratas Zucker genéticamente obesas, en las cuales la administración sistémica de anticuerpos monoclonales que neutralizan el TNF- α revierte la resistencia a la insulina. Sin embargo, la administración de anticuerpos similares a sujetos con diabetes tipo 2 no ha resultado en mejoría de la resistencia a la insulina.

Las sesiones de ejercicio estimulan la translocación de GLUT-4 a la membrana plasmática e incrementan el transporte de glucosa en el músculo esquelético. Las señales que median el reclutamiento de GLUT-4 inducido por ejercicio son diferentes de aquellas que son estimuladas por insulina, en la que la actividad de la fosfoinositido-3 cinasa no es requerida para el efecto del ejercicio y en su lugar participa la cinasa activada por 5' AMP. La estimulación de la translocación de GLUT-4 inducida por ejercicio es normal en sujetos con resistencia a la insulina. De esta forma, el ejercicio tiene un efecto terapéutico sobre el control de la glucemia en sujetos con diabetes. En forma adicional, la actividad física regular disminuye el riesgo de diabetes tipo 2 en sujetos que tienen un alto riesgo para la enfermedad.

El ejercicio induce la producción de óxido nítrico, y consecuentemente la producción de guanósín monofosfato cíclico (GMPc), que puede estar involucrado en la regulación del transporte de glucosa en el músculo, independientemente del efecto del óxido nítrico en la vasodilatación. Las bradicininas pueden también jugar un papel importante en el transporte de glucosa inducido por el ejercicio, éstas son liberadas del músculo durante el ejercicio y en las células que expresan receptores para bradicinina estimulan la translocación de la GLUT-4. El músculo tiene altas concentraciones de receptores de bradicinina, y al igual que la utilización

de glucosa estimulada por el ejercicio, la utilización de glucosa inducida por bradicinina no es bloqueada por la inhibición de la fosfoinositido-3 cinasa.

Los factores de crecimiento similares a insulina I y II (IGF-I e IGF-II) tienen un alto grado de secuencias homólogas a la insulina. De igual forma, el receptor para el IGF-I tiene alta homología con el receptor de la insulina, y la vía de señalización intracelular activada por este receptor es de igual forma muy similar. Tanto el IGF-I como el IGF-II tienen un efecto similar a la insulina sobre el transporte de glucosa en el músculo y los adipocitos *in vitro*. El IGF-I provoca translocación de GLUT-4 a la superficie de la célula muscular *in vitro* y su administración *in vivo* tiene un efecto hipoglucemiante potente. Las concentraciones séricas de IGF-I y II libres son normalmente muy bajas, debido a su unión a proteínas específicas. Evidencias recientes sugieren que la alteración en las concentraciones séricas de estas proteínas, como en los pacientes con diabetes 1 descontrolada, puede afectar la homeostasis de la glucosa. El efecto de puente de la IGF-I a nivel del receptor de la insulina disminuye efectivamente la concentración de glucosa sanguínea en algunos sujetos con síndrome de resistencia a la insulina grave de varias causas, incluyendo la mutación del receptor de la insulina, y en sujetos con diabetes tipo 1 y tipo 2.

El péptido C que se encuentra relacionado con el procesamiento de la proinsulina hacia insulina madura en la célula beta pancreática también incrementa la entrada de glucosa hacia el músculo esquelético, tanto en sujetos normales como en sujetos con diabetes tipo 1. El péptido C no actúa a través del receptor de la insulina y no tiene un papel importante en el tratamiento de la resistencia a la insulina, ya que sus concentraciones séricas son altas e insuficientes para normalizar la disposición de glucosa en individuos con resistencia a la insulina.

La leptina es el producto proteico del gen *ob*, es una hormona secretada por los adipocitos. Funciona como una señal de “adipostato” al cerebro, en respuesta a cambios en los depósitos energéticos. El sitio primario de acción de la leptina parece estar situado en el hipotálamo, pero también tiene acción en los tejidos periféricos. La administración de leptina en ratones normales, genéticamente obesos o diabéticos mejora la sensibilidad a la insulina y reduce la hiperinsulinemia antes de que se presente algún cambio en la ingesta de alimentos o en el peso corporal. Así, este rápido incremento en la sensibilidad a la insulina puede ser debido a un aumento en la disposición de glucosa en el músculo esquelético y en el tejido graso pardo; el efecto es indirecto, ya que la leptina no incrementa directamente el transporte de glucosa en músculos o adipocitos. En forma indirecta, la leptina induce un incremento en la oxidación de los ácidos grasos, pudiendo mejorar la disposición de glucosa. Aún está en controversia si el efecto sobre el metabolismo de la glucosa en tejidos sensibles a la insulina es mediado indirectamente a través del cerebro y del sistema nervioso simpático. La administración de insulina puede también incrementar la sensibilidad a la misma, como resultado de cam-

bios en la actividad física, termogénesis, concentración sérica de sustratos, como los ácidos grasos, y flujo de glucosa hacia el hígado.

La tasa de transporte de glucosa hacia el músculo y el tejido graso también es afectada por las concentraciones de hormonas tiroideas. La administración por varios días de hormonas tiroideas a animales normales incrementa el consumo de glucosa basal, mediado por insulina tanto en el músculo como en el adipocito, al menos en parte como resultado de un aumento en la expresión de GLUT-4. En ratas Zucker obesas, la administración de hormonas tiroideas se asocia con una disminución de la hiperinsulinemia total.

La estimación cuantitativa de la sensibilidad a la insulina no es utilizada como rutina en la práctica clínica. El propósito fundamental de la identificación de la sensibilidad a la insulina en un individuo o población particular es llevar a cabo acciones tendentes a modificar la evolución de la enfermedad a través de las prevenciones primaria y secundaria. Idealmente, el método para determinar la acción de la insulina debería estar disponible y ser rápido, barato, bien tolerado, exacto, sensible, reproducible, independiente de las concentraciones de glucosa e insulina, y dispuesto a proporcionar los mecanismos celulares comprometidos; por desgracia, ninguna de las técnicas actuales cumple con todos esos requerimientos.

A continuación se exponen algunos métodos que permiten calcular la acción de la insulina, ya que la medición de insulina en forma aislada, aunque se ha asociado con complicaciones cardiovasculares, no ha demostrado ser de utilidad en todos los casos, debido a su amplia variabilidad.

Hasta el momento actual la pinza glucosa-insulina es reconocida como el método de referencia para valorar la acción de la hormona. Se lleva a cabo por medio de una infusión constante de insulina durante al menos 2 h para producir un estado de hiperinsulinemia, así como por medio de la administración variable de dextrosa intravenosa suficiente para mantener un valor euglucémico (glucemia dentro de valores normales) o isoglucémico (glucemia similar a la del valor basal), cuyo gasto es directamente proporcional a la sensibilidad a la insulina. Existe una variante de la técnica (hiperglucémica), que consiste en la administración de una infusión de dextrosa, que al estimular a las células beta pancreáticas permite también valorar las fases temprana y tardía de la secreción de insulina. En términos generales la tasa de infusión de glucosa en individuos no diabéticos muestra un rápido gasto en los primeros 40 min, con un incremento posterior más lento y, aunque en forma estricta no se logra un estado estacionario de la glucosa, los últimos 40 a 60 min de una prueba de dos horas proporcionan un índice satisfactorio de sensibilidad a la insulina. Se debe hacer notar que la administración de glucosa es proporcional a la disposición de la glucosa por el organismo, sólo cuando la producción endógena es nula, lo que se lleva a cabo con su bloqueo posterior a la administración de insulina durante 30 a 50 min.

Estas técnicas permiten utilizar cualquier combinación de concentraciones de glucosa e insulina, que pueden simular múltiples situaciones fisiológicas y fisiopatológicas. Es posible combinarlas con marcadores radiactivos y estudios radiográficos, que arrojan información más profunda. Sin embargo, presentan varios requerimientos técnicos principales. Primero, dos líneas intravenosas, una para las infusiones y otra para las tomas de muestras sanguíneas, esta última con el fin de arterializar la sangre y evitar variaciones arteriovenosas en la glucosa; la canalización se lleva a cabo en forma retrógrada en la muñeca o en la mano, y se incrementa la temperatura de manera externa por arriba de los 40 °C. Segundo, las bombas de infusión deben estar bien calibradas para poder administrar las cantidades exactas de insulina y glucosa a lo largo del estudio, y sobre todo deben ser capaces de ajustar la infusión a cantidades pequeñas. Tercero, las determinaciones de glucosa deben realizarse inmediatamente a pie de cama (menos de 1 min) para poder efectuar los ajustes pertinentes a la infusión de glucosa; además, el analizador de glucosa debe calibrarse en forma permanente durante la prueba, para evitar modificaciones. Aunque se dispone de algunos algoritmos computarizados para el cálculo de las infusiones, la de glucosa puede ajustarse en forma empírica, pero debe llevarse a cabo por personal previamente capacitado. Por último, la dosis de insulina administrada suele ser alta y a dosis farmacológica, lo que puede resultar en hipoglucemia posterior al estudio, por lo que debe vigilarse al paciente para prevenirla. De las muestras de sangre recolectadas a lo largo de la prueba se pueden calcular los siguientes parámetros:

- a. Metabolismo de glucosa (M), que es un indicador de sensibilidad a la insulina y se expresa en mg/kg/min.
- b. Estado estacionario de insulina (EEI) que hace referencia a la hiperinsulinemia alcanzada promedio a lo largo de la prueba.
- c. Tasa de aclaramiento metabólico de insulina (TAMI), que corresponde a un estimado de la tasa de eliminación de insulina a lo largo de la prueba. Dada la alta tecnología requerida, el gran costo y la necesidad de personal adiestrado, este estudio se limita sólo a algunos centros de investigación.

La prueba de supresión de insulina es una pinza de glucosa–insulina invertida, en la cual se mantiene una infusión durante 180 min de glucosa (6 mg/kg/min) e insulina (0.77 mU/kg/min) exógenas para obtener un estado estacionario (150 a 180 min); a mayor valor de hiperglucemia obtenido, la sensibilidad a la insulina es menor. La hiperglucemia inducida experimentalmente estimula la liberación endógena de insulina, por lo que una forma de suprimirla es con octreótido, que reduce los valores de péptido C y glucagón alrededor de 50% y refleja mejor la sensibilidad periférica a la hormona. El inconveniente es que la concentración de glucosa no logre estabilizarse satisfactoriamente durante el periodo de infusión y que en individuos muy sensibles los valores disminuyan por debajo del valor

basal. Por el contrario, en pacientes con diabetes o resistentes a la insulina, la hiperglucemia puede exceder el umbral renal y, por lo tanto, producir glucosuria, lo que modificaría el resultado de la prueba, de modo que es necesario realizar un ajuste posterior a este respecto. En términos generales, los valores de esta prueba no pueden equipararse con los obtenidos en la pinza de glucosa–insulina, por las diferentes condiciones experimentales de ambas técnicas.

El modelo mínimo es un desarrollo matemático de la prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa para valorar la sensibilidad a la insulina; toma en cuenta las concentraciones de glucosa y la hormona bajo una representación matemática simplificada de la relación entre ambas; describe el comportamiento de la glucosa a través de dos ecuaciones diferentes. Una representa la cinética de la glucosa, que asume que ésta se distribuye en un compartimiento único y la otra describe el efecto de la insulina, que presupone un compartimiento remoto. El comportamiento de la glucosa se describe como lineal a partir del valor basal de la concentración de insulina y se utiliza para valorar la sensibilidad a la misma. Una limitación inherente a esta prueba es que se requiere de una respuesta discreta de la hormona y, por lo tanto, en sujetos con deficiencia de ella se tienen resultados erróneos, para lo cual se han propuesto varios protocolos, que incluyen insulina para asegurar una respuesta adecuada de insulina. Por la naturaleza empírica del modelo, la interpretación fisiológica de los índices no se ha establecido completamente. S_1 se considera que representa la capacidad de la hormona para aumentar la disminución de la glucosa total del líquido extracelular al bloquear la producción endógena de glucosa y aumentar su utilización. Por otra parte, S_g se describe como una medida del efecto que tiene la glucosa por sí misma. Aunque las opiniones sobre el significado exacto de S_1 y S_g difieren, los resultados teóricos y experimentales indican que estos índices del modelo mínimo son aproximaciones de dos características de la función dosis–respuesta. S_1 correlaciona con el análogo estimado obtenido de la pinza glucosa–insulina sobre un amplio rango de sensibilidad a la insulina. Sin embargo, en resistencia a la insulina grave el modelo mínimo frecuentemente resulta en valores negativos para S_1 y la correlación con la pinza glucosa–insulina puede no ser significativa. Este problema se imputa a las simplificaciones del modelo y ocurre cuando la dosis de insulina inyectada es insuficiente, pero que puede ser prevenida por una adecuada dosis de la misma. La utilidad de S_g como un estimado de la utilización de la glucosa es menos cierto, en cuanto que no existe una comparación reportada entre S_g y un determinado trazador de aclaración de glucosa. S_g se ha utilizado para estimar la aclaración de glucosa de sujetos resistentes a la insulina; sin embargo, los resultados de la simulación sugieren que errores en el modelo pueden introducir una sustancial variabilidad. S_g debería de entenderse como un estimado fraccional de la utilización de la glucosa, y por lo tanto, también como un índice de sensibilidad a la insulina. S_g no expresa una propiedad independiente de la acción de la insulina,

como pudiera sugerir el término efectividad de la glucosa. La efectividad de la glucosa es un determinante de la tolerancia a la glucosa; sin embargo, eso no sucede en sujetos con resistencia a la insulina grave o pérdida de la respuesta pancreática. La clara ventaja del modelo mínimo es que con un solo examen se obtienen tres índices con respecto a la insulina, a saber: uno de sensibilidad y dos de secreción (fase temprana y fase tardía). Otra ventaja adicional es que no requiere de mediciones inmediatas de la glucosa en sangre. Por otro lado, persisten varias dificultades. Primero, se requieren dos líneas venosas para múltiples muestras de sangre en un periodo largo, con posibilidades de hipoglucemia. Segundo, dada la inyección de insulina exógena, se puede modificar la fase tardía de insulina. Tercero, la simplificación del modelo introduce sesgos en algunos de sus cálculos. Por último, los resultados no son inmediatamente accesibles al paciente.

La prueba de tolerancia a la insulina fue el primer método desarrollado para valorar la sensibilidad a la hormona *in vivo*, el cual está basado en la medición de la tasa de disminución de la concentración de la glucosa en sangre después de una inyección en bolo de insulina regular (0.1 U/kg). Las concentraciones de glucosa se miden cada 3 min durante 15 min y se observa cómo declina la glucosa en forma generalmente lineal cuando se utiliza una escala semilogarítmica. La caída de la glucosa se calcula con una fórmula específica que toma en cuenta la vida media de la glucosa ($t^{1/2}$) obtenida a través de cuadrados mínimos, que se expresa como una constante que establece la sensibilidad a la insulina (fórmula de Lundbaek = $0.693/t^{1/2} \times 100$). Entre mayor es la caída de la glucosa en sangre, mayor es la sensibilidad a la insulina. El fundamento de este método asume que la glucosa está distribuida en un compartimiento único, en el cual la insulina acelera la disminución neta de la glucosa en sangre al promover su entrada a los tejidos y bloquear su producción endógena. La disminución de la glucosa se correlaciona significativamente con el cálculo de la sensibilidad a la insulina obtenida con la pinza de glucosa-insulina. Sin embargo, debe destacarse que el cálculo asume que la declinación de la glucosa es monoexponencial y no multiexponencial, como es en la realidad, aunque el grupo de investigación desarrolló una fórmula que toma en cuenta esta última característica. Por otra parte, la dosis de insulina utilizada es farmacológica y por ello está presente la posibilidad de que ocurra hipoglucemia, particularmente en individuos muy sensibles o ancianos.

La concentración de insulina en sangre (14 μ U/mL) se ha utilizado como una expresión de la sensibilidad a la hormona. De hecho, la disminución en el gasto de glucosa por el organismo mediada por la insulina es realmente la expresión de resistencia a la insulina más que la concentración de insulina por sí misma. Para calcular la acción del polipéptido se han utilizado tanto las concentraciones de insulina en ayunas, como después de una carga de glucosa. El producto de la relación glucosa:insulina con diversos índices se ha propuesto como una aproximación de la acción de la hormona. Cuando esos índices se comparan con la valo-

ración de la sensibilidad a la insulina obtenida por medio de la pinza de glucosa–insulina, se ha encontrado que tienen una buena correlación, pero sólo pueden llegar a explicar una pequeña fracción (5 a 25%) de la variabilidad, sin importar qué transformación o manipulación de esas variables se lleve a cabo. La concentración de insulina no depende únicamente de la sensibilidad a ella, sino que también participan la secreción, la distribución y la degradación de la insulina. Por otra parte, la concentración de glucosa es controlada por más factores que la insulina, como son los valores de glucagón portal. En poblaciones específicas, las concentraciones de insulina en ayunas parecen correlacionarse mejor con los factores de predicción de los componentes del síndrome de resistencia a la insulina que con los valores de insulina obtenidos luego de una carga de glucosa. A continuación se enumeran algunas fórmulas que se utilizan para calcular los índices mencionados:

1. Recíproca de insulina = $1/\text{insulina } (\mu\text{U/mL})$.
2. Relación glucosa insulina = $\text{glucosa (mg/100 mL)}/\text{insulina } (\mu\text{U/mL})$.
3. Análisis del modelo homeostático = $\text{insulina } (\mu\text{U/ml}) \times \text{glucosa (mmol/L)}/22.5$.
4. Índice de Raynaud = $40/\text{insulina } (\mu\text{U/mL})$.
5. Índice de Belfiore = $2/[\text{insulina (pmol/L)} \times \text{glucosa (mmol/L)} + 1]$.
6. Recíproca del índice de resistencia a la insulina en ayunas = $1/[\text{glucosa (mmol/L)} \times \text{insulina } (\mu\text{U/mL})/25]$.
7. Índice cuantitativo de sensibilidad a la insulina = $1/(\log \text{insulina } [\mu\text{U/mL}] + \log \text{glucosa [mg/100 mL]})$.
8. Recíproca de insulina 120 = $1/\text{insulina 120 min } (\mu\text{U/mL})$.
9. Relación de área bajo la curva de glucosa e insulina = $\text{ABC glucosa (mg/100 mL)}/\text{ABC insulina } (\mu\text{U/mL})$.
10. Índice de Cederholm = $\text{tasa de depuración metabólica}/\log \text{glucosa promedio}$.
11. Índice de Belfiore con curva de tolerancia a la glucosa oral = $2/[\text{ABC insulina } (\mu\text{U/mL}) \times \text{ABC glucosa (mg/100 mL)}] + 1$.
12. Índice de Matsuda = $10\,000/[\text{glucosa (mg/100 mL)} \times \text{insulina } (\mu\text{U/mL})] \times [\text{glucosa promedio (mg/100 mL)} \times \text{insulina promedio } (\mu\text{U/mL})]$.

Aunque se cuenta con un método de referencia, que es la pinza de glucosa–insulina, las opciones para calcular la sensibilidad a la insulina son muy amplias y se pueden acomodar a diversas necesidades y oportunidades. En general, se recomienda que la forma de valorar la acción de la insulina corresponda con el objetivo que se persigue al llevarla a cabo y con la población blanco, las facilidades tecnológicas y los recursos financieros, así como con la experiencia en el campo o con las opciones de apoyo externo disponibles.

El estudio de resistencia a la insulina, lejos de disminuir, día a día muestra un incremento de posibilidades de investigación en favor del conocimiento médico.

REFERENCIAS

1. **Amador N, Espinoza G, Guizar JM, González Ortiz M, Alpízar M:** Comparación del Homa IR con el Modelo mínimo para medir la sensibilidad a la insulina en el síndrome de ovarios poliquísticos. *Rev Invest Clin* 2001;53:407–412.
2. **Chakraborty C:** Biochemical and molecular basis of insulin resistance. *Curr Protein Pept Sci* 2006;7:113–121.
3. **González Ortiz M, Martínez Abundis E, Cardona Muñoz EG, Lifshitz A, Quiñones Galván A:** Metabolic profile and insulin sensitivity in healthy, young Mexicans with a strong family history of non–insulin dependent diabetes mellitus in the paternal branch. *Arch Med Res* 1997;28:421–424.
4. **González Ortiz M, Martínez Abundis E, Escalante Pulido JM:** Comparison of homeostasis model analysis with insulin tolerance test in the assessment of insulin resistance in healthy young people. *Diab Nutr Metab* 1998;11:136–139.
5. **González Ortiz M, Martínez Abundis E, Lifshitz A:** Insulin sensitivity and sex steroid hormone levels during the menstrual cycle in healthy women with non–insulindependent diabetic parents. *Gynecol Obstet Invest* 1998;46:187–190.
6. **González Ortiz M, Martínez Abundis E, Pascoe González S:** Comparison between usual and low doses of insulin sensitivity with a short insulin tolerance test in obese women. *Arch Med Res* 1999;30: 385–387.
7. **González Ortiz M, Martínez Abundis E:** Maternal effect of type 2 diabetes mellitus on insulin sensitivity and metabolic profile in healthy young Mexicans. *Diab Nutr Metab* 1999; 12:32–36.
8. **González Ortiz M, Martínez Abundis E et al.:** Serum leptin concentrations in young insulin sensitive and insulin resistant volunteers. *Horm Metab Res* 2000;32:273–276.
9. **González Ortiz M, Martínez Abundis E, Mora Martínez JM:** Acute effect of physiologic hyperinsulinemia and serum leptin concentration in healthy young people. *Acta Diabetol* 2000;37:83–86.
10. **González Ortiz M, Martínez Abundis E, Balcázar Muñoz BR, Pascoe González S:** Effect of sleep deprivation on insulin sensitivity and cortisol concentration in healthy subjects. *Diab Nutr Metab* 2000; 13:80–83.
11. **González Ortiz M, Medina Santillán R, Martínez Abundis E, Reynoso Von Drateln C:** Effect of glycine on insulin secretion and action in healthy first–degree relatives of type 2 diabetes mellitus patients. *Horm Metab Res* 2001;33:358–360.
12. **González Ortiz M, Martínez Abundis E, Balcázar Muñoz BR, Robles Cervantes JA:** Inhibition of cyclooxygenase 1 or 2 on insulin sensitivity in healthy subjects. *Horm Metab Res* 2001;33:250–253.
13. **González Ortiz M, Robles Cervantes JA, Cárdenas Camarena L, Bustos Saldaña R, Martínez Abundis E:** The effects of surgically removing subcutaneous fat on the metabolic profile and insulin sensitivity in obese women after large volume liposuction treatment. *Horm Metab Res* 2002;34:446–449.
14. **González Ortiz M, Martínez Abundis E:** Comparison of several formulas to assess insulin action in the fasting state with the hyperglucemic–hyperinsulinemic clamp technique in healthy individuals. *Rev Invest Clin* 2003;55:419–422.
15. **González Ortiz M, Pascoe González S, Martínez Abundis E, Kam Ramos AM, Hernández Salazar E:** Effect of celecoxib, a cyclooxygenase–2–specific inhibitor, on insulin sensitivity, c–reactive protein, homocysteine, and metabolic profile in overweight or obese subjects. *Metabolic Syndrome* 2005;3:95–101.

16. **González Ortiz LJ, Martínez Abundis E, González Ortiz M:** A new model to fit glucose concentration during the insulin tolerance test improving the predictive. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006;16:78–79.
17. **González Ortiz M, Martínez Abundis E, Jacques Camarena O, Hernández González SO, Valera González IG, Ramos Zavala MG:** Prevalence of the metabolic syndrome in adults with excess of adiposity: comparison of the Adult Panel III criteria with the International Diabetes Federation definition. *Acta Diabetol* 2006;43:84–86.
18. **Guerrero Romero F, Rodríguez Morán M, González Ortiz M, Martínez Abundis E:** Insulin action and secretion in healthy Hispanic Mexican first degree relatives of subjects with type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest* 2001;24:580–586.
19. **Guerrero Romero F, Rodríguez Morán M, González Ortiz M, Martínez Abundis E:** Early decrease of the percent of Homa beta–cell function is independently related to family history in healthy young non obese individuals. *Diabetes Metab* 2005;31:382–386.
20. **Guerrero Romero F, Rodríguez Morán M, Pérez Fuentes R, Sánchez Guillén MC, González Ortiz M et al.:** Prediabetes and its relationship with obesity in Mexican adults: The Mexican Diabetes Prevention (MexDiab) Study. *Metabolic Syndrome* 2008;6:15–23.
21. **Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM:** Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2006;444:840–846.
22. **Krebs M, Roden M:** Molecular mechanisms of lipid–induced insulin resistance in muscle, liver and vasculature. *Diabetes Obes Metab* 2005;7:621–632.
23. **Mlinar B, Marc J, Janez A, Pfeifer M:** Molecular mechanisms of insulin resistance and associated diseases. *Clin Chim Acta* 2007;375:20–35.
24. **Morino K, Petersen KF, Shulman GI:** Molecular mechanisms of insulin resistance in humans and their potential links with mitochondrial dysfunction. *Diabetes* 2006;55 (Suppl 2):S9–S15.
25. **Muoio DM, Newgard CB:** Mechanisms of disease: molecular and metabolic mechanisms of insulin resistance and beta cell failure in type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008;9: 193–205.
26. **Ramírez López G, González Villalpando G, Salmerón J, González Ortiz M, Valles Sánchez V:** Triglycerides and high–density lipoprotein cholesterol are associated with insulinemia in adolescents. *Salud Pùb Mèx* 2006;48:293–299.
27. **Ramírez López G, González Villalpando C, Salmerón Castro J, Valles Sánchez V, González Ortiz M, Sánchez Corona J:** Niveles de insulina y lípidos séricos en adolescentes de preparatoria en Guadalajara. *Salud Pùb Mèx* 2003;45:103–107.
28. **Robles Cervantes JA, Martínez Abundis E, González Ortiz M, Cárdenas Camarena L, Hernández Salazar E, Olvera Ozuna R:** Behavior of insulin sensitivity and its relation to leptin and tumor necrosis factor alpha in obese women undergoing liposuction: six month follow–up. *Obes Surg* 2007;17:1242–1247.
29. **Rodríguez Morán M, Guerrero Romero F, Brito Zurita O, Rascón Pacheco A, Pérez Fuentes R et al.:** Cardiovascular risk factors and acculturation in Yaquis and Tepehuanos: The Mexican Diabetes Prevention (MexDiab) Study. *Arch Med Res* 2008;39:352–357.
30. **Savage DB, Petersen KF, Shulman GI:** Mechanisms of insulin resistance in humans and possible links with inflammation. *Hypertension* 2005;45:828–833.
31. **Schinner S, Scherbaum WA, Bornstein SR, Barthel A:** Molecular mechanisms of insulin resistance. *Diabet Med* 2005;22:674–684.
32. **Schwartz EA, Reaven PD:** Molecular and signaling mechanisms of atherosclerosis in insulin resistance. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006;35:525–549.
33. **Youngren JF:** Regulation of insulin receptor function. *Cell Mol Life Sci* 2007;64:873–891.

Inflamación y diabetes

Martha Rodríguez Morán, Jesús Fernando Guerrero Romero

En los últimos años se han acumulado evidencias sobre el papel de la inflamación crónica leve en la patogénesis de la diabetes tipo 2, la aterosclerosis y la enfermedad cardiovascular. Además, la inflamación crónica leve y la disfunción endotelial, dos de los principales factores involucrados en la patogénesis de la aterosclerosis, ayudan a explicar, al menos en parte, por qué el deterioro en la tolerancia a la glucosa se asocia al desarrollo de la enfermedad cardiovascular.

RESPUESTA INFLAMATORIA

La inflamación es una respuesta orgánica a un estímulo agresor, respuesta que puede ser:

1. Neuroendocrina, es decir, que favorece el desarrollo de fiebre y el incremento de cortisol y adrenalina.
2. Hematopoyética, con leucocitosis, trombocitosis y anemia en las formas crónicas.
3. Metabólica, en la cual se genera lipólisis, un equilibrio nitrogenado negativo y caquexia.

El sistema inmunitario también participa de manera importante en el proceso de respuesta a los estímulos ofensores ambientales al coordinar la acción de los leucocitos y la producción de moléculas de adhesión, citocinas y quimiocinas.

Las quimiocinas participan en la regulación del proceso inflamatorio y son mediadoras de la quimiotaxia celular al sitio de inflamación. Por su parte, las citocinas desencadenan la llamada respuesta de fase aguda, misma que se produce por estímulos derivados de infecciones, neoplasias, y lesiones físicas, químicas o ambas.

Entre las citocinas más importantes están el TNF- α , la interleucina-6 (IL-6) y la interleucina-1 (IL-1), que son producidas por macrófagos, monocitos y células endoteliales.

Como consecuencia de la respuesta de fase aguda desencadenada por las citocinas, se eleva la concentración plasmática de algunas proteínas producidas en el hígado, las llamadas proteínas positivas de fase aguda, entre las que se encuentra el fibrinógeno, los factores VII y VIII, el inhibidor del activador de plasminógeno, la glucoproteína α_1 , la antiqumiotripsina α_1 , la haptoglobina, la proteína C reactiva, el amiloide A sérico y el ácido siálico y se disminuye la concentración de otras, las llamadas proteínas negativas de fase aguda, como la albúmina y la transferrina. En este contexto, recientemente se ha sugerido que la microalbuminuria pudiera ser también un componente de la respuesta de fase aguda.

La respuesta de fase aguda debe visualizarse como una respuesta protectora del hospedador ante los estímulos agresores, tanto del ambiente como de los generados por el propio organismo. Así, por ejemplo, la ceruloplasmina y la haptoglobina, proteínas positivas de fase aguda, son antioxidantes que protegen al organismo contra los metabolitos tóxicos de oxígeno producidos en el sitio de lesión e inflamación. Sin embargo, la activación prolongada de la respuesta de fase aguda produce enfermedad en lugar de proteger contra el daño.

INFLAMACIÓN CRÓNICA LEVE Y DIABETES

A finales del decenio de 1990, el Dr. Pickup, del Departamento de Patología Química del Hospital Guy en Londres, propuso que el origen de la diabetes tipo 2 y de algunas de sus complicaciones puede residir en los efectos a largo plazo de los estímulos ambientales que activan el proceso inflamatorio y de una adaptación anormal del organismo a la respuesta de fase aguda.

Desde que esta hipótesis fue formulada, las evidencias que la apoyan se han acumulado paulatinamente y varios estudios han mostrado que los marcadores circulantes de inflamación y las principales citocinas mediadoras de la respuesta de fase aguda son predictores del desarrollo de diabetes tipo 2.

En el estudio *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) se demostró que algunos marcadores de inflamación tales como la hipoalbuminemia, leucocitosis, fibrinógeno y ácido siálico predicen el desarrollo de diabetes tipo 2 en adultos

de edad media; de igual forma, en el *US Cardiovascular Health Study* se encontró que la proteína C reactiva se asocia al desarrollo de diabetes en ancianos, y en el *Women's Health Study* que la proteína C reactiva y la IL-6 son factores de riesgo independientes para diabetes tipo 2. Otros estudios de población muestran resultados consistentes con estos primeros hallazgos. En los indios pima, en japoneses de edad media y en el *US National Health and Nutrition Examination Survey* se encontró una fuerte asociación entre leucocitosis y diabetes. Otros estudios, como el *West of Scotland Coronary Prevention Study* en Escocia, el *Hoorn Study* en los Países Bajos, el *MONICA Augsburg Study* de Alemania, y el *Mexico Diabetes Study* de la ciudad de México, reportan la asociación entre la elevación de proteína C reactiva y el desarrollo de diabetes (en el último de los estudios mencionados, la asociación se encontró en las mujeres, pero no en los hombres). En el *US Insulin Resistance and Atherosclerosis Study* la proteína C reactiva y fibrinógeno, y en el *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Postdam Study* la IL-6 fueron marcadores de inflamación asociados con diabetes. De igual manera, varios estudios poblacionales con diseño transversal que comparan sujetos con diabetes vs. sujetos libres de la enfermedad han mostrado la asociación entre los marcadores de inflamación y diabetes.

Además, en los pacientes con diabetes tipo 2 que tienen manifestaciones del síndrome metabólico se han encontrado concentraciones elevadas de marcadores bioquímicos de la respuesta de fase aguda, tanto de citocinas proinflamatorias como de proteínas de fase aguda.

Entre los mecanismos patofisiológicos involucrados, hay que tener en cuenta que algunas citocinas, como las interleucinas 1 y 6, actúan en el cerebro estimulando la producción hipofisaria de hormonas diabéticas, como la hormona ACTH y la GH, produciendo hipercortisolemia, un hallazgo común en los pacientes con diabetes tipo 2 que favorece el desarrollo de resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, hipertensión arterial y obesidad central. Además, la elevación de las citocinas incrementa los niveles séricos de triglicéridos, la producción de moléculas de adhesión, la proliferación del músculo liso vascular y el incremento de la permeabilidad endotelial, cambios que contribuyen a la aterogénesis, a la formación de microtrombos y a la aparición de microalbuminuria. En forma adicional, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) inhibe la actividad de la cinasa de tirosina del receptor de insulina, inhibición implicada en el desarrollo de resistencia a la insulina. Asimismo, las citocinas proinflamatorias ejercen un efecto deletéreo sobre la acción periférica de la insulina y contribuyen, al menos parcialmente, al desarrollo de algunas de las complicaciones asociadas con la diabetes, en particular de la aterosclerosis acelerada.

Se ha documentado que la elevación del TNF- α y la proteína C reactiva se vincula de manera independiente con la hipomagnesemia. Si se tiene en cuenta que el magnesio participa en más de 300 reacciones enzimáticas del metabolismo de

los carbohidratos y proteínas y que es, al igual que el TNF- α , un inhibidor de la cinasa de tirosina, es probable que la hipomagnesemia desempeñe un papel importante en la cadena de la respuesta de fase aguda. Finalmente, teniendo en cuenta que *in vitro* la insulina es un inhibidor de la síntesis de proteínas de fase aguda, la resistencia a la insulina pudiera ser por sí misma un mecanismo regulador de la respuesta de fase aguda.

Estos hallazgos en su conjunto proveen las bases para entender las vías y los mecanismos a través de los cuales la respuesta inmune de fase aguda puede contribuir al desarrollo de la diabetes tipo 2 y a la aparición temprana de sus complicaciones.

ORIGEN DEL PROCESO INFLAMATORIO CRÓNICO LEVE

No obstante las evidencias sobre la elevación de los reactantes de fase aguda en el paciente con diabetes y en ausencia de los factores conocidos capaces de producir una respuesta inflamatoria, no se conoce aún el origen de la inflamación crónica leve, ni el porqué de la adaptación anormal del organismo a la respuesta de fase aguda. Al respecto, se ha especulado en diferentes direcciones; Pickup y col. proponen que algunas personas pueden ser genéticamente propensas, metabólicamente programadas en las etapas tempranas de la vida, o ambas, a desarrollar respuestas incrementadas al estrés y a los estímulos agresivos del ambiente. En relación con esto se ha señalado que el bajo peso al nacer, los trastornos nutricionales *in utero*, o ambos, parecen desempeñar un papel importante en la programación de la respuesta endocrina al estrés.

En otro contexto, se han aportado evidencias acerca de que los mediadores de la inflamación son inducidos por glucotoxinas presentes en la dieta, los llamados productos finales de la glucosilación avanzada, los cuales se forman de manera espontánea durante la reducción de azúcares, proteínas y lípidos. Además de su reactividad química, que los define como agentes oxidantes potentes, los productos finales de la glucosilación avanzada son promotores de la producción de TNF- α , IL-6 y moléculas de adhesión e incrementan los niveles séricos de proteína C reactiva, lo que sugiere que, al menos en parte, el proceso inflamatorio asociado con la diabetes está mediado por oxidantes exógenos productores de estrés, como los productos finales de la glucosilación avanzada. Entre los alimentos más comunes generadores de productos finales de la glucosilación avanzada se encuentran las carnes rojas, el pollo asado, los huevos cocidos, el queso, el pan blanco tostado, las pastas de harina (cocidas más de 12 min) y el atún ahumado. Se calcula que la concentración de productos finales de la glucosilación avanzada en una comida “sana” puede ser de 12 a 22 millones de unidades, suficientes para inducir daño.

Además, se ha señalado que el estímulo desencadenador de la inflamación puede tener su origen en los adipocitos, los que secretan y responden de una manera muy activa a las citocinas, particularmente al TNF- α , IL-1 e IL-6. En este contexto, se ha encontrado una asociación independiente entre los niveles tanto de TNF- α como de proteína C reactiva con la obesidad central, hallazgo que apoya la hipótesis de la participación del tejido adiposo en la patogénesis de la inflamación.

Recientemente se reportó un estudio en el que se encontraron evidencias que vinculan el estatus socioeconómico con marcadores inflamatorios en mujeres mexicanoamericanas, asociación íntimamente relacionada con la obesidad y el contenido de grasa en la dieta. No obstante, estos datos son preliminares y requieren ser conformados por estudios subsecuentes con muestras más grandes y que involucren diferentes etnias, para establecer si la raza desempeña algún rol en esta relación.

Otro mecanismo que parece estar involucrado en la génesis de la respuesta inflamatoria crónica es la exposición a contaminantes ambientales, particularmente a partículas aéreas < 2.5 μm de diámetro que provienen del uso de combustibles fósiles por los vehículos automotores y plantas de generación de electricidad. Estas partículas finas pueden depositarse en las vías aéreas bajas y de intercambio de gases en el alveolo pulmonar, e incluso pueden alcanzar el torrente circulatorio. La exposición sostenida a este tipo de contaminantes se asocia, de manera consistente, al incremento de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular en el enfermo con diabetes. La inflamación debida al incremento del estrés oxidativo pudiera ser el mecanismo responsable de esta asociación, como sugieren los resultados de estudios experimentales. De manera reciente, O'Neill y col. examinaron si la presencia de algunos marcadores de disfunción endotelial e inflamación estaba asociada a la exposición de partículas aéreas en una población de adultos de edad media con diabetes. Después de controlar los principales confusores, los autores concluyeron que el incremento en los marcadores de inflamación se asocia significativamente a la exposición de contaminantes ambientales, especialmente a partículas aéreas de bajo diámetro, lo que sugiere que el incremento en la morbilidad, sobre todo de tipo cardiovascular, del paciente con diabetes puede estar relacionada al proceso inflamatorio crónico leve derivado por exposición continua a la polución. Estos resultados son consistentes con reportes que sugieren la importancia de la inflamación como mecanismo con el cual se puede explicar la susceptibilidad de los pacientes diabéticos al desarrollo de problemas cardiovasculares relacionados con la exposición a la contaminación ambiental.

Recientemente se ha descrito que la composición de la microbiota intestinal se asocia con varias características distintivas del síndrome metabólico, como la obesidad y la diabetes tipo 2, las enfermedades cardiovasculares y la esteatohepatitis no alcohólica. La evidencia creciente sugiere que los microbios intestinales

contribuyen a la aparición de la inflamación crónica leve a través de mecanismos asociados con disfunciones de barrera intestinal. Al respecto, se ha demostrado que las células neuroendocrinas y el sistema endocannabinoide desempeñan un rol importante para controlar la permeabilidad del intestino y la endotoxemia metabólica. Por otra parte, en estudios preliminares, tanto experimentales como de población, las intervenciones nutricionales específicas con hidratos de carbono no digeribles y propiedades prebióticas han mostrado resultados prometedores en la mejoría de la resistencia a la insulina y la inflamación. Por lo tanto, surge la necesidad de un mejor conocimiento del impacto de la dieta, que contenga prebióticos y probióticos, en la conducción de las estrategias de la composición microbiana del colon humano, para entender las posibilidades de mantener la función intestinal saludable que repercute favorablemente en el metabolismo de los carbohidratos y en el bienestar de la población. La evidencia emergente sugiere el importante rol de la microbiota en la regulación de la homeostasis de la glucosa; de esta forma, las intervenciones dietéticas en combinación con probióticos, que mejoran la composición microbiana intestinal alterada, surgen como una nueva estrategia para disminuir la progresión y evitar el desarrollo de la diabetes.

Finalmente, los autores de este capítulo han planteado que un incremento en el roce endotelial generado por el aumento de la viscosidad sanguínea relacionada con los picos posprandiales de glucosa pudiera desencadenar o contribuir en el desarrollo del proceso inflamatorio crónico leve en los pacientes con diabetes.

ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA INFLAMACIÓN CRÓNICA LEVE

Con base en las evidencias acumuladas, resultaría recomendable usar antiinflamatorios no esteroideos (ácido acetilsalicílico) a dosis bajas en los pacientes con diabetes, los que podrán ser útiles no sólo en la prevención de la enfermedad coronaria, sino que podrían modificar favorablemente la evolución de la enfermedad.

La eficacia de las estatinas en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular ha sido bien establecida, mostrando reducciones dramáticas de eventos coronarios mayores, en la morbilidad y en todas las causas de mortalidad cardiovascular. Igualmente, se han demostrado las propiedades antiinflamatorias y antioxidantes de las estatinas, propiedades que pudieran ejercer un efecto benéfico adicional no sólo en la reducción del riesgo cardiovascular, sino en la disminución de la inflamación crónica que acompaña a la diabetes, mejorando con ello la sensibilidad a la insulina. Las estatinas reducen el crecimiento de los macrófagos dentro de la placa aterosclerótica, disminuyen la producción de superóxido en las células de músculo liso vascular, e incrementan la producción de

óxido nítrico. Varios estudios han mostrado de manera consistente el impacto de las estatinas en la reducción en los niveles séricos de proteína C reactiva, lo que sugiere la conveniencia de su uso en el paciente con diabetes tipo 2.

Por otro lado, la evidencia sobre el efecto de los agentes sensibilizadores de la insulina, como las tiazolidinedionas, en la disminución de la inflamación, no es aún lo suficientemente sólida. Se ha señalado que el sustrato del receptor de insulina (IRS)-1, un sitio crítico en la señalización de insulina, puede ser afectado por el proceso inflamatorio crónico leve, y que algunas cinasas, incluyendo la cinasa c-Jun NH₂ terminal (JNK) y la cinasa I_κB (IKKB), son mediadores en los eventos deletéreos asociados a la inflamación. Estudios recientes muestran que el uso de tiazolidinedionas previene la activación de JNK e IKKB disminuyendo los efectos adversos de la inflamación a nivel de la señalización de insulina y el desarrollo de resistencia a la misma. De esta manera, el tratamiento agresivo en forma temprana con glitazonas podría coadyuvar a reducir el estado de inflamación crónica leve, y por ende a reducir la posibilidad de progresión a la diabetes.

REFERENCIAS

1. **Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM:** Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001;286:64-70.
2. **Aljada A:** Endothelium, inflammation and diabetes. *Metabo Syndrome Relat Disord* 2003; 1:3-21.
3. **Axling U, Olsson C, Xu J, Fernández C, Larsson S et al.:** Green tea powder and *Lactobacillus plantarum* affect gut microbiota, lipid metabolism and inflammation in high-fat fed C57BL/6J mice. *Nutr Metab (Lond)* 2012;9:105.
4. **Barengolts E:** Vitamin D and prebiotics may benefit the intestinal microbacteria and improve glucose homeostasis in prediabetes and type 2 diabetes. *Endocr Pract* 2013;21:1-40.
5. **Barker DJP, Hales CN, Fall CHD et al.:** Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993;36:62-67.
6. **Barzilay JI, Abraham L, Heckbert SR et al.:** The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly. The Cardiovascular Health Study. *Diabetes* 2001;50:2384-2389.
7. **Barzilay JI, Freedland ES:** Inflammation and its relationship to insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, and endothelial dysfunction. *Metabol Syndrome Relat Disord* 2003;1:55-67.
8. **Brook RD, Franklin B, Cascio W et al.:** Air pollution and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the Expert Panel on Population and Prevention Science of the American Heart Association. *Circulation* 2004;109:2655-2671.
9. **Burcelin R:** Regulation of metabolism: a cross talk between gut microbiota and its human host. *Physiology (Bethesda)* 2012;27:300-307.
10. **Campos SP, Baumann H:** Insulin is a prominent modulator of the cytokine-stimulated expression of acute-phase protein genes. *Mol Cell Biol* 1991;12:1789-1797.

11. **Cani PD, Osto M, Geurts L, Everard A:** Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity. *Gut Microbes* 2012;3:279–288.
12. **Dali Youcef N, Mecili M, Ricci R, Andrés E:** Metabolic inflammation: connecting obesity and insulin resistance. *Ann Med* 2013;45:242–253.
13. **Dalla Vestra M, Mussap M, Gallina P et al.:** Acute-phase markers of inflammation and glomerular structure in patients with type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(Suppl 1):S78–S82.
14. **de Jager J, Dekker JM, Kooy A et al.:** Endothelial dysfunction and low-grade inflammation explain much of the excess cardiovascular mortality in individuals with type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:1086–1093.
15. **Donath MY, Schumann DM, Faulenbach M, Ellingsgaard H, Perren A, Ehses JA:** Islet inflammation in type 2 diabetes: from metabolic stress to therapy. *Diabetes Care* 2008;31(Suppl 2):S161–S164.
16. **Duncan BB, Schmidt MI, Offenbacher S, Wu KK, Savage PJ et al.:** Factor VIII and other hemostasis variables are related to incident diabetes in adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetes Care* 1999;22:767–772.
17. **Duncan SH, Flint HJ:** Probiotics and prebiotics and health in ageing populations. *Maturitas* 2013;75:44–50.
18. **Esposito K, Marfella R, Gigliano D:** Stress hyperglycemia, inflammation, and cardiovascular events. *Diabetes Care* 2003;26:1650–1651.
19. **Esposito K, Nappo F, Gigliano F et al.:** Cytokine milieu tends toward inflammation in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1647.
20. **Esposito K, Nappo F, Marfella R et al.:** Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans. *Circulation* 2002;106:2067.
21. **Everard A, Cani PD:** Diabetes, obesity and gut microbiota. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013;27:73–83.
22. **Feingold KR, Grunfeld C:** Role of cytokines in inducing hyperlipidemia. *Diabetes* 1992;41(Suppl 2):97–101.
23. **Fernández Real JM, Broch M, Vendrell J et al.:** Insulin resistance, inflammation, and serum fatty acid composition. *Diabetes Care* 2003;26:1362–1368.
24. **Fernández Real JM, Ricart W:** Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocrine Reviews* 2003;24:278–301.
25. **Festa A, D'Agostino Jr R, Howard G et al.:** Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000;102:42–47.
26. **Festa A, D'Agostino R, Tracey RP, Haffner SM:** Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 2002;51:1131–1137.
27. **Festa A, Haffner SM:** Inflammation and cardiovascular disease in patients with diabetes: lessons from the Diabetes Control and Complications Trial. *Circulation* 2005;111:2414–2415.
28. **Flint HJ, Scott KP, Louis P, Duncan SH:** The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9:577–589.
29. **Ford ES:** Leukocyte count, erythrocyte sedimentation rate, and diabetes incidence in a national sample of US adults. *Am J Epidemiol* 2002;155:57–64.
30. **Freeman DJ, Norrie J, Caslake MJ et al., for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group.** C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of

- diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes* 2002;51:1596–1600.
31. **Frohlich M, Imhof A, Berg G et al.:** Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2000;23:1385–1389.
 32. **Gallo LC, Fortmann AL, de los Monteros KE, Mills PJ, Barrett CE, Roesch SC, Matthews KA:** Individual and neighborhood socioeconomic status and inflammation in Mexican American women: what is the role of obesity? *Psychosom Med* 2012;74:535–542.
 33. **Guerrero RF, Rodríguez MM:** Relation of C-reactive protein to features of the metabolic syndrome in normal glucose tolerant, impaired glucose tolerant, and newly diagnosed type 2 diabetic subject. *Diabetes Metab* 2003;29:65–71.
 34. **Guerrero RF, Rodríguez MM:** Relationship between serum magnesium levels and C-reactive protein concentration, in non-diabetic, non-hypertensive obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:469–474.
 35. **Gurgueira SA, Lawrence J, Coull B et al.:** Rapid increases in the steady-state concentration of reactive oxygen species in the lungs and heart after particulate air pollution inhalation. *Environ Health Perspect* 2002;110:749–755.
 36. **Haffner SM:** Do interventions to reduce coronary heart disease reduce the incidence of type 2 diabetes? A possible role for inflammatory factors. *Circulation* 2001;103:346–347.
 38. **Han TS, Sattar N, Williams K, González Villalpando C, Lean MEJ et al.:** Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 2002;25:2016–2021.
 39. **Hotamisligil GS, Spiegelman BM:** Tumor necrosis factor α : a key component of the obesity–diabetes link. *Diabetes* 1994;43:1271–1278.
 40. **Johnson AM, Olefsky JM:** The origins and drivers of insulin resistance. *Cell* 2013;152:673–684.
 41. **Krakoff J, Funahashi T, Stehouwer CDA et al.:** Inflammatory markers, adiponectin, and risk of type 2 diabetes in the Pima Indians. *Diabetes Care* 2003;26:1745–1751.
 42. **Lappi J, Kolehmainen M, Mykkänen H, Poutanen K:** Do large intestinal events explain the protective effects of whole grain foods against type 2 diabetes? *Crit Rev Food Sci Nutr* 2013;53:631–640.
 43. **Lin Y, Rajala W, Bergert JP et al.:** Hyperglycemia-induced production of acute phase reactants. *J Biol Chem* 2001;276:42077–42083.
 44. **Manotvani A, Bussolino F, Intrano M:** Cytokine regulation of endothelial function. *FASEB J* 1992;6:2591–2599.
 45. **Markle JG, Frank DN, Mortin Toth S, Robertson CE, Feazel LM et al.:** Sex differences in the gut microbiome drive hormone-dependent regulation of autoimmunity. *Science* 2013;339:1084–1088.
 46. **Mendall MA, Patel P, Ballam L et al.:** C-reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population-based cross sectional study. *Br J Med J* 1996;312:1061–1065.
 47. **Molinaro F, Paschetta E, Cassader M, Gambino R, Musso G:** Probiotics, prebiotics, energy balance, and obesity: mechanistic insights and therapeutic implications. *Gastroenterol Clin N Am* 2012;41:843–854.
 48. **Nakanishi N, Yoshida H, Matsuo Y, Suzuki K, Tatara K:** White blood-cell count and the risk of impaired fasting glucose or type II diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetologia* 2002;45:42–48.
 49. **O'Neill MS, Veves A, Sarnat JA, Zanobetti A, Gold DR et al.:** Air pollution and inflammation in type 2 diabetes: a mechanism for susceptibility. *Occup Environ Med* 2007;64:373–379.
 50. **O'Neill MS, Díez Roux AV, Auchincloss AH, Franklin TG, Jacobs Jr DR et al.:** Airborne

- particulate matter exposure and urinary albumin excretion: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Occup Environ Med* 2007;10.1136/oem.2007.035238.
51. **Panés J, Kurose I, Rodríguez VMD et al.:** Diabetes exacerbates inflammatory responses to ischemia–reperfusion. *Circulation* 1996;93:161–167.
 52. **Panwar H, Rashmi HM, Batish VK, Grover S:** Probiotics as potential biotherapeutics in the management of type 2 diabetes—prospects and perspectives. *Diabetes Metab Res Rev* 2013;29(2):103–112.
 53. **Patel TN, Shishehbor MH, Bhatt DL:** A review of high-dose statin therapy: targeting cholesterol and inflammation in atherosclerosis. *Eur Heart J* 2007;28:664–672.
 54. **Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD et al.:** NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome. *Diabetologia* 1997;40:1286–1292.
 55. **Pickup JC:** Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:813–823.
 56. **Pickup JC:** Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia* 1998;41:1241–1248.
 57. **Piya MK, Harte AL, McTernan PG:** Metabolic endotoxaemia: is it more than just a gut feeling? *Curr Opin Lipidol* 2013;24:78–85.
 58. **Pradhan A, Manson JE, Rifai N et al.:** C-reactive protein, interleukin-6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001;286:327–334.
 59. **Rhoden CR, Lawrence J, Godleski JJ et al.:** N-acetylcysteine prevents lung inflammation after short-term inhalation exposure to concentrated ambient particles. *Toxicol Sci* 2004;79:296–303.
 60. **Richardson AP, Tayek JA:** Type 2 diabetic patients may have a mild form of an injury response: a clinical research center study. *Am J Physiol* 2002;282:E1286–E1290.
 61. **Ridker P, Hennekens CH et al.:** C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836–843.
 62. **Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE et al.:** Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001;344:1959–1965.
 63. **Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E:** Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1999;100:230–235.
 64. **Rodríguez MM, Guerrero RF:** Elevated concentrations of C-reactive protein in subjects with type 2 diabetes mellitus is moderately influenced by glycemic control. *J Endocrinol Invest* 2003;26:216–221.
 65. **Rodríguez MM, Guerrero RF:** Increased levels of C-reactive protein in non-controlled type 2 diabetic subjects. *J Diabetes Complications* 1999;13:211–215.
 66. **Salas A, Panés J, Elizalde JI et al.:** Mechanisms responsible for the enhanced inflammatory response to ischemia–reperfusion in diabetes. *Am J Physiol (Heart Circ Physiol 44)* 1998;275:H1773–H1781.
 67. **Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR et al.:** Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study): a cohort study. *Lancet* 1999;353:1649–1652.
 68. **Schulze MB, Hoffmann K, Manson JE et al.:** Dietary pattern, inflammation, and incidence of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr* 2005;82:675–684.
 69. **Seaton A, Soutar A, Crawford V et al.:** Particulate air pollution and the blood. *Thorax* 1999;54:1027–1032.

70. **Snijder MB, Dekker JM, Visser M et al.:** C-reactive protein and diabetes mellitus type 2. *Diabetologia* 2001;44 (Suppl. 1):115A.
71. **Spranger J, Kroke A, Möhlig M et al.:** Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes. Results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Postdam Study. *Diabetes* 2003;52:812–817.
72. **Stuart J, George AJ, Davies AJ et al.:** Hematological stress syndrome in atherosclerosis. *J Clin Pathol* 1981;34:464–467.
73. **Tanti JF, Ceppo F, Jager J, Berthou F:** Implication of inflammatory signaling pathways in obesity-induced insulin resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2012;3:181.
74. **Thompson D, Harrison SP, Evans Whicher JT:** Insulin modulation of acute-phase protein production in a human hepatoma cells line. *Cytokine* 1991;3:619–626.
75. **Thorand B, Lowel H, Schneider A, Kolb H, Frohlich M, Koenig W:** C-reactive protein as a predictor for incident diabetes mellitus among middle-aged men: results from the MONICA Augsburg cohort study. *Arch Intern Med* 2003;163:93–99.
76. **Todd MKK, Watt MJ, Le J, Hevener AL, Turcotte LP:** Thiazolidinediones enhance skeletal muscle triacylglycerol synthesis while protecting against fatty acid-induced inflammation and insulin resistance *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;292:E485–E493.
77. **Tremaroli V, Bäckhed F:** Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature* 2012;489:242–249.
78. **Upritchard JE, Sutherland WHE, Mann JI:** Effect of supplementation with tomato juice, vitamin E, and vitamin C on LDL oxidation and products of inflammatory activity in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:733–738.
79. **van Exel E, Gussekloo J, de Craen AJM et al.:** Low production capacity of interleukin-10 associates with the metabolic syndrome and type 2 diabetes. The Leiden 85-Plus study. *Diabetes* 2002;51:1088–1092.
80. **Vassilopoulou Sellin R:** Endocrine effects of cytokines. *Oncology* 1994;8:43–46.
81. **Vlassara H, Cai W, Crandall J et al.:** Inflammatory mediators are induced by dietary glycotoxins, a major risk factor for diabetic antipathy. *PNAS* 2002;99:15596–15601.
82. **Vozarova B, Weyer C, Lindsay RS, Pratley RE, Bogardus C et al.:** High white blood cell count is associated with a worsening of insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:455–461.
83. **Yokota T, Hansson GK:** Immunological mechanisms in atherosclerosis. *J Intern Med* 1995;238:479–789.

Síndrome metabólico. Un punto de vista latinoamericano

Rolando E. Caballero A., Sergio A. Islas Andrade

El síndrome metabólico (SM) es una mezcla de los factores de riesgo de origen metabólico más peligrosos para los problemas cardiovasculares. Estos factores de riesgo son la disglucemia, la dislipidemia aterogénica, la hipertensión arterial, y los estados proinflamatorios y protrombóticos. Sin embargo, los factores de riesgo subyacentes más importantes para el síndrome metabólico son la obesidad y la resistencia a la insulina (RI). Existen otros factores que pueden precipitar los anteriores, como la inactividad física, algunos factores genéticos endocrinos y el aumento de la edad.

El SM, también conocido previamente como síndrome X, síndrome de insulina resistencia, síndrome de Reaven y adiposidad central, fue descrito originalmente por Crepaldi y más tarde por Reaven, especialmente por su asociación con la enfermedad cardiovascular. Su historia se remonta a 1920, y es más una guía práctica de enfermedad de riesgo cardiovascular que una entidad diagnóstica, y sigue siendo objeto de muchos debates.

El informe del Programa Nacional de Educación del Colesterol (NCP) en su versión III (ATP III) definió al SM como la presencia de tres de los siguientes parámetros: aumento del perímetro abdominal, aumento de los triglicéridos plasmáticos, de la presión arterial o de la glucosa plasmática en ayunas, o disminución del HDL colesterol, tomando en consideración que estas anormalidades metabólicas han demostrado estar independientemente asociadas con el riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó en 1999 su definición, que es similar, pero incluyendo también la IR. Más recientemente la Federación

Internacional de Diabetes (IDF) publicó un consenso que sugirió una definición que sirviera de puente entre las definiciones conocidas, haciendo de la obesidad central un requerimiento mandatorio más dos de cualquiera de los siguientes: hipertrigliceridemia o HDL bajo, o hipertensión arterial o disglucemia (ver las diferencias más adelante).

La IDF considera que alrededor de 20 a 25% de la población adulta mundial tiene SM, y que si se compara con la población sana tiene de dos a tres veces más riesgo de morir de una cardiopatía isquémica o de una enfermedad vascular cerebral. Además, más de 200 millones de personas tienen diabetes y 80% de ellas mueren de enfermedad cardiovascular, por lo que es necesario identificar temprano a estos individuos para que las intervenciones en su estilo de vida y el tratamiento apropiado puedan prevenir el desarrollo de diabetes y enfermedad cardiovascular.

Un grupo numeroso de expertos ha desarrollado criterios clínicos para el SM. Los más ampliamente aceptados han sido producidos por la OMS, el Grupo Europeo para el Estudio de la RI (EGIR), y NCEP-ATP III. Lo importante es que todos los grupos aceptan como base del SM la obesidad, la RI, la hipertensión y la dislipidemia, pero aplican los criterios en forma diferente para identificar el componente.

A continuación se resumen las guías de OMS y ATP III.

CRITERIOS DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD PARA EL SÍNDROME METABÓLICO

Para tener un diagnóstico de SM un paciente debe tener intolerancia a la glucosa, diabetes o RI, junto con dos o más de los siguientes componentes:

- Intolerancia a la glucosa o diabetes, RI, hipertensión arterial $\geq 140/90$ mmHg.
- Hipertrigliceridemia ≥ 150 mg/dL o HDL bajo < 35 mg/dL en varones, < 39 mg/dL en mujeres; obesidad central (varones: relación cintura-cadera > 0.90 , mujeres: relación cintura-cadera > 0.85) e IMC > 30 kg/m².
- Microalbuminuria (excreción urinaria de albúmina ≥ 20 g/min o relación albúmina:creatinina ≥ 30 mg/g).

IDENTIFICACIÓN CLÍNICA DEL SÍNDROME METABÓLICO POR EL ATP III

Tres o más de los siguientes cinco factores de riesgo:

Factor de riesgo	Nivel de definición
Obesidad central	Circunferencia de cintura
Varones	> 102 cm (> 40 pulgadas)
Mujeres	> 88 cm (> 35 pulgadas)
Triglicéridos	≥ 150 mg/dL
HDL colesterol	
Varones	< 40 mg/ dL
Mujeres	< 50 mg/ dL
Presión arterial	≥ 130 / = 85 mmHg
Glucosa en ayuno	≥ 110 mg/ dL

Debido a las diferencias de criterio entre OMS y ATP III, otros grupos como EGIR y la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE) han documentado en diferentes momentos modificaciones a los procesos de identificación del síndrome metabólico.

Por lo alarmante de la presentación del SM a nivel mundial, la IDF produjo un consenso para una definición mundial del SM.

De acuerdo con la nueva definición de la IDF, para catalogar a una persona con SM debe tener:

- **Obesidad central**, la cual se define como una circunferencia de cintura ≥ 94 cm para varones de origen europeo y ≥ 80 cm para mujeres de origen europeo, con valores específicos para otros grupos étnicos (si el IMC es > 30 kg/m², se puede asumir que hay obesidad central y no hay que medir la circunferencia de cintura).

Más dos de cualquiera de los siguientes factores:

- **Triglicéridos elevados:** ≥ 150 mg/dL, o tratamiento específico para esta anormalidad lipídica.
- **Colesterol HDL disminuido:** < 40 mg/dL en varones y < 50 mg/dL en mujeres, o tratamiento específico para esta anormalidad lipídica.
- **Elevación de la presión arterial:** sistólica ≥ 130 o diastólica ≥ 85 mmHg, o tratamiento de hipertensión diagnosticada previamente.
- **Aumento de la glucosa plasmática en ayunas** ≥ 100 mg/dL, o diabetes tipo 2 diagnosticada previamente.

DIABETES MELLITUS Y SÍNDROME METABÓLICO

La evolución hacia la enfermedad cardiovascular de los pacientes que tienen los factores de riesgo que integran el SM hace obligatorio que se revise, profundi-

zando en cada uno de estos factores, porque al final son los culpables de la muerte por enfermedad cardiovascular.

Anualmente mueren en el mundo alrededor de 3.2 millones de personas por complicaciones relacionadas con la diabetes mellitus, y la incidencia mayor se concentraba en el Pacífico y en el Medio Este; sin embargo, en los últimos años en países como México se ha comenzado a registrar DM como primera causa de mortalidad, mientras que en otros países latinoamericanos se acerca a la cuarta causa de mortalidad general.

A pesar de lo mencionado, no puede olvidarse que las estadísticas demuestran claramente que aun cuando los niveles de glucosa no sean diagnósticos de diabetes, los niveles de intolerancia a la glucosa asociados a cambios en los lípidos sanguíneos, como el aumento de los triglicéridos y la disminución del HDL-colesterol, aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Las causas subyacentes del SM continúan siendo estudiadas, pero tanto la RI como la obesidad central son consideradas como factores significativos.

RESISTENCIA A LA INSULINA

La resistencia a la insulina (RI) ocurre cuando las células del cuerpo, especialmente los adipocitos, el tejido muscular esquelético y el hígado, se hacen menos sensibles y al final resistentes a la acción de la insulina, por lo tanto a recibir la glucosa como principal fuente de energía, por lo que la glucosa se mantiene elevada en sangre, exigiendo cada vez mayor producción de insulina y llevando a un hiperinsulinismo para intentar utilizar adecuadamente la glucosa, lo que causa un agotamiento en la producción de insulina por las células beta y al final la aparición de la DM.

OBESIDAD CENTRAL

La obesidad central, que como ya se mencionó en la definición de la IDF, es la piedra angular en el diagnóstico del SM, y no sólo se asocia a RI, sino que contribuye en forma importante a la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia, la hiperglucemia y el colesterol HDL bajo, y se vincula en forma independiente con riesgo de enfermedad cardiovascular y también a algunas formas de cáncer, los cuales aumentan con la elevación del índice de masa corporal (IMC), y especialmente con un exceso de la grasa abdominal medida simplemente con la circunferencia de cintura, que es más indicativa del perfil del SM que el IMC.

En este apartado deben mencionarse los diferentes patrones de medida de cintura publicados en la literatura y en los diferentes trabajos de investigación en proceso, como el latinoamericano, que permitirían separar este grupo de los asiáticos entre quienes se nos ha ubicado, con un parámetro diferente

SÍNDROME METABÓLICO EN ALGUNOS PAÍSES DE CENTROAMÉRICA Y SUDAMÉRICA

Por la importancia que representan para los presupuestos de salud de todos los países de Latinoamérica, algunas de estas naciones han hecho investigaciones propias sobre el SM.

De esta manera, en estudios en la provincia de Córdoba, en Dean Funes y en Oncativo, Argentina, Hugo Luques, Loredó y col. presentan 21.4% de prevalencia de SM, según la definición del ATP III para individuos de 20 a 70 años de edad.

En Chile, uno de cada dos o tres chilenos mayores de 45 años de edad tiene SM (36%), 48% en mayores de 64 años de edad, según los criterios diagnósticos de NECP-ATP III, luego de una encuesta nacional de salud de la Escuela de Medicina y la Pontificia Universidad Católica de Chile.

En Colombia, en estudios de Pablo Aschner en la región andina de este país, se reportan 2.8% en varones de población rural vs. 17.9% de mujeres de la misma región geográfica, con un aumento de 25.3% en varones de población urbana vs. 34.8% de mujeres del mismo sitio. Venezuela, en un estudio aislado, reporta recientemente 35.3% de prevalencia del SM.

Pozuelo y Sánchez, de Perú, reportan 16.8% de pacientes con SM, en un estudio publicado recientemente.

Cerritos, Quezada, Aguilar y col. reportan en El Salvador una prevalencia de 22.68% utilizando los criterios de NECP-ATP III, y de 30.8% utilizando la última clasificación de la IDF, con 51% varones y 48% mujeres, siendo más prevalente entre los 30 y 60 años de edad.

En esta misma publicación se hace referencia a Villegas y col. en Colombia, y a Hall Martínez y col. en Honduras, en estudios publicados en 2004, lo mismo que Tagle y su grupo en Ecuador, que han hecho estudios en áreas urbanas y reportan cifras muy parecidas a las de El Salvador.

En el *MexDiab Study* la prevalencia de obesidad, sobrepeso y alteraciones metabólicas sugestivas de SM, como son IGT (intolerancia a la glucosa) y AGA (anomalías de glucosa de ayuno o glucosa de ayuno alterada), fue de 76.9%.

Las sociedades centroamericanas de endocrinología, diabetes y metabolismo se han comprometido recientemente, con el aval de la Asociación Latinoameri-

cana de Diabetes (ALAD), a efectuar estudios de investigación epidemiológica con protocolos similares, para conocer la realidad del SM en Centroamérica.

TRATAMIENTO

Sin importar cuál de los criterios se utilice para diagnosticar el SM, lo importante es el tratamiento agresivo de cada uno de los componentes del síndrome y controlar en forma intensiva la DM ligada estrechamente a los otros factores de riesgo.

Hay que insistir en modificaciones del estilo de vida y, si esto no fuera suficiente, iniciar prontamente tratamiento farmacológico, con la finalidad de reducir los riesgos individuales y su asociación con la enfermedad cardiovascular.

REFERENCIAS

1. **Alberti KG, Zimmet P, Shaw J:** IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059–1062
2. **Alberti KG, Zimmet P, Shaw J:** Metabolic syndrome—a new worldwide definition. Consensus Statements from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006;23(5):469–480.
3. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adults treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486–2497.
4. **Hall Martínez J, Alvarenga Thiebaud M:** Prevalencia del síndrome metabólico en una comunidad hondureña. *ALAD* 2004;12:25–30.
5. **Tagle M, López C:** Identificación del síndrome metabólico en una población de la costa ecuatoriana en sujetos que presentan al menos uno de los criterios del NCEP–ATP III. *ALAD* 2005;13:61–67.
6. **Villegas y Botero JF:** Prevalencia del síndrome metabólico en El Retiro, Colombia. *ALAD* 2004;12:20–24.
7. **Juárez X, Benítez J, Quezada R, Cerritos R, Aguilar R:** Prevalencia del síndrome metabólico en la población urbana de San Salvador. *ALAD* vol. XIV– No 1, marzo 2006:25–33.
8. **Aschner P:** Síndrome metabólico en una población rural y una población urbana en la región andina de Colombia. *Rev Med* 2007;15(2):154–162.
9. **Pozuelo J, Sánchez J:** El síndrome metabólico en adultos en Perú. *An Fac Med* 2007;68(1):38–46.
10. **Rydes E:** Una epidemia global: el síndrome metabólico. *An Venez Nutr* 2005;18:105–109.
11. **Luques H et al.:** Síndrome metabólico: prevalencia en dos comunidades de Córdoba, Argentina, de acuerdo con definiciones ATP–III y OMS. *Rev Fed Arg Cardiol* 2005;34:195–201.
12. www.Minsal.gov.cl. Ministerio de Salud de Chile. *Encuesta nacional*.
13. **Guerrero Romero F, Rodríguez Morán M, Pérez Fuentes R, Sánchez Guillén C et al.:** Prediabetes and its relationship with obesity in Mexican adults: the Mexican Diabetes Prevention (MexDiab Study). *Metabolic Syndrome and Related Disorders* 2008;6:15–23.

Sección V

El laboratorio clínico en la diabetes

Diagnóstico y seguimiento del paciente diabético. La importancia del laboratorio clínico

María Cristina Revilla Monsalve, Sergio A. Islas Andrade

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es un desorden metabólico caracterizado por hiperglucemia crónica y por alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas, debido a la resistencia a la insulina causada por alteraciones en la secreción y acción de la insulina. Es una enfermedad proinflamatoria, un estado hipercoagulable que predispone a los pacientes a desarrollar enfermedades cardiovasculares, que son la principal causa de morbilidad y mortalidad. Está asociada con factores de riesgo para aterosclerosis, alteración en la hemostasis, dislipidemia, hipertensión e inflamación.

La diabetes generalmente se diagnostica sobre bases clínicas, tomando en consideración los síntomas y las complicaciones agudas o crónicas, secundarias a los niveles de glucosa sanguínea elevados. Sin embargo, es importante no perder de vista que el estado diabético, aun cuando llena ciertos criterios diagnósticos, varía de acuerdo a la gravedad de sus manifestaciones clínicas iniciales y puede presentarse en forma repentina como una alteración metabólica potencialmente letal o, por el contrario, manifestarse con pocos o ninguno de los síntomas o signos clásicos y por ello escapar a la detección durante muchos años.

En la actualidad, el diagnóstico se establece tomando en cuenta los síntomas (poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso) y una determinación al azar de la glucosa plasmática ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) o una determinación de glucosa plasmática en ayunas (sin ingestión de calorías por lo menos durante 8 h) con valores ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L) o niveles de glucosa > 200 mg/dL a las

2 h después de la administración de una carga de 75 g de glucosa o con valores de hemoglobina glucosilada $A_{1c} \geq 6.5\%$.

En apoyo al diagnóstico, a través de las manifestaciones clínicas de la enfermedad, existen diversas pruebas de laboratorio para confirmarlo o descartarlo, así como para vigilar adecuadamente los resultados del tratamiento y conocer las condiciones del paciente diabético, de lo cual dependen su pronóstico y calidad de vida.

Es de suma importancia conocer la utilidad y las limitaciones de cada una de las pruebas de laboratorio, para realizar una adecuada indicación e interpretación de los resultados.

Actualmente se han establecido lineamientos que tienen como objetivo brindar al médico, a los pacientes y a sus familiares la información necesaria para una mejor atención de este padecimiento, que por ser una enfermedad crónica requiere de una atención médica continua, de cambios de estilo de vida y de la educación del paciente y de sus familiares, para prevenir las complicaciones agudas (cetoacidosis diabética, el estado hiperosmolar y la hipoglucemia) y reducir el riesgo de desarrollar las complicaciones tardías (nefropatía, retinopatía, neuropatía y enfermedades cardiovasculares) que conducen a la incapacidad y a la muerte del paciente, con un alto costo social y económico.

Debido al gran incremento de la prevalencia de la diabetes, se hace necesario recurrir a estrategias que permitan realizar una detección temprana de esta enfermedad, para poder realizar las intervenciones que permitirán evitar o retardar el desarrollo de las complicaciones que caracterizan a esta enfermedad.

¿Cuándo y a quién es necesario realizar las determinaciones?

Estudios recientes indican que en el 2010 la prevalencia de diabetes en adultos entre 20 y 79 años de edad fue de 6.4%, afectando a 285 millones, y esta prevalencia aumentará 7.7% para 2030, por lo que habrá 439 millones de diabéticos. Entre 2010 y 2030 habrá un incremento de 69% en el número de adultos diabéticos en los países en vías de desarrollo y sólo un incremento de 20% en los países desarrollados. En los países en vías de desarrollo el incremento en el número de individuos diabéticos será en todos los grupos de edad, duplicándose en los individuos mayores de 60 años. En contraste, en los países desarrollados sólo habrá un incremento de 38%, que se espera sólo sea en los individuos mayores de 60 años de edad, con ligeras disminuciones en los grupos de menor edad.

Actualmente el mayor número de pacientes con diabetes se encuentra en el grupo de 40 a 59 años de edad, pero para 2030 habrá más individuos con diabetes en el grupo de 60 a 79 años de edad.

El incremento en la predicción en el número de pacientes con diabetes de 2010 a 2030 es de 54%, con un crecimiento anual de 2.2%.

De acuerdo a este estudio, en 2010 México ocupaba el 10º lugar con 6.8 millones de adultos diabéticos entre 20 y 79 años de edad y en 2030 se calcula que serán 11.9 millones los mexicanos diabéticos, ocupando el 7º lugar a nivel mundial.

En México la diabetes se encuentra entre las primeras causas de muerte. El reporte preliminar de la ENSA 2012 reveló que la proporción de adultos con diagnóstico previo de diabetes es de 9.2%* (ENSA 2000 fue de 4.6%; ENSANUT 2006 fue de 7.3%), lo que significa que 6.4 millones de personas refirieron haber sido diagnosticadas con diabetes; tanto en hombres como en mujeres se observó un incremento importante en la proporción de adultos que refirieron haber sido diagnosticados con diabetes en el grupo de 50 a 59 años de edad, similar en mujeres (19.4%) y en hombres (19.1%). Para los grupos de 60 a 69 años de edad se observó una prevalencia ligeramente mayor en mujeres que en hombres (26.3 y 24.1%, respectivamente) que se acentuó en el grupo de 70 a 79 años de edad (27.4 y 21.5%, respectivamente).

No están aún disponibles los resultados de las determinaciones de glucosa, por lo que no es posible saber con certeza si este hallazgo representa un incremento real en la prevalencia o se trata de un incremento ocasionado por mayores actividades de detección y el concomitante aumento de la proporción de personas que saben que tienen diabetes.

Se ha considerado que por cada paciente diagnosticado hay otro que no ha sido diagnosticado. por lo que es importante realizar pruebas de escrutinio a los individuos con factores de riesgo y poder así prevenir el desarrollo de la enfermedad o iniciar el tratamiento en forma temprana.

Con base en lo anterior, se considera necesario realizar las determinaciones diagnósticas a través del tamizaje a los sujetos con factores de riesgo, a los niños y a los adolescentes con sobrepeso u obesidad, y a las mujeres gestantes con factores de riesgo, teniendo en cuenta los criterios que a continuación se detallan.

CRITERIOS PARA REALIZAR EL TAMIZAJE

Para el tamizaje de adultos no gestantes se debe tener en cuenta que la determinación de las concentraciones de glucosa se le debe realizar a todos los adultos con sobrepeso u obesidad ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$) y a los que presenten uno o más de los siguientes factores de riesgo:

- Sedentarismo.
- Familiares en primer grado con diabetes.

- Ser de una raza con alto riesgo (afroamericanos, latinos, nativos americanos).
- Mujeres con productos de más de 4 kg o que fueron diagnosticadas con diabetes gestacional.
- Hipertensión ($\geq 140/90$ mm HG o con tratamiento antihipertensivo),
- Niveles de colesterol HDL < 35 mg/dL (0.9 mmol/L) y triglicéridos > 250 mg/dL (2.82 mmol/L).
- Mujeres con síndrome de ovario poliquístico.
- Niveles de $A_{1c} \geq 5.7\%$.
- Intolerancia a la glucosa o intolerancia a la glucosa de ayuno.
- Condiciones clínicas asociadas a resistencia a la insulina (obesidad severa y acantosis *nigricans*).
- Antecedentes de enfermedad cardiovascular.

En caso de no presentar ninguno de estos factores de riesgo los análisis se deberán iniciar a los 45 años de edad, y si los resultados son normales el estudio se deberá repetir en intervalos de tres años, siempre y cuando no aparezca ninguno de los factores de riesgo y no se presenten alteraciones en los niveles de glucosa. Con valores de prediabetes las determinaciones se deberán realizar una vez al año. Para realizar el escrutinio de diabetes o prediabetes se deben utilizar las determinaciones de glucosa en ayunas, la curva de tolerancia a la glucosa o la hemoglobina glucosilada (A_{1c}) (ver valores en el cuadro 12-2).

A aquellos pacientes que se diagnostiquen con prediabetes se les deberán realizar análisis para identificar otros factores de riesgo cardiovascular.

Para el tamizaje en niños y adolescentes (18 años o menores) se debe tener en cuenta que la determinación de las concentraciones de glucosa se debe realizar a todos los niños y adolescentes con sobrepeso, con IMC $>$ a la percentila 85 para la edad y el sexo, peso para la talla $>$ a la percentila 85, o peso $> 120\%$ del ideal en relación a la talla, y que tengan dos o más de los siguientes factores de riesgo:

- Antecedentes familiares de DM2 en primero y segundo grado.
- Ser de una raza con alto riesgo (afroamericanos, latinos, nativos americanos).
- Signos de resistencia a la insulina o condiciones asociadas (acantosis *nigricans*, hipertensión, dislipidemia, síndrome de ovario poliquístico, bajo peso para la edad gestacional).
- Antecedente materno de diabetes o de diabetes gestacional durante la gestación del niño.

La valoración se debe iniciar a los 10 años de edad o al inicio de la pubertad si ésta ocurre a edades más tempranas y repetir cada tres años.

Para el tamizaje y diagnóstico de diabetes gestacional se debe tener en cuenta que, debido al incremento en la epidemia de obesidad y diabetes, actualmente se

Cuadro 12-1. Valores para el tamizaje y diagnóstico de la diabetes gestacional

	Valores
Ayuno	≥ 92 mg/dL (5.1 mmol/L)
1 hora	≥ 180 mg/dL (10.0 mmol/L)
2 horas	≥ 153 mg/dL (8.5 mmol/L)

diagnostica con mayor frecuencia en mujeres en edad reproductiva, por lo que es conveniente que se realice un estudio para detectar posibles alteraciones del metabolismo de la glucosa o diabetes a mujeres:

- En edad reproductiva que desean embarazarse, y especialmente en las que tengan factores de riesgo, utilizando los criterios diagnósticos para adultos.
- Gestantes no diagnosticadas previamente, en las semanas 24 a 28 de gestación, utilizando la curva de tolerancia a la glucosa y los valores diagnósticos del cuadro 12-1.
- Que cursaron con diabetes gestacional, para identificar diabetes persistente, 6 a 12 semanas después del parto, utilizando la curva de tolerancia a la glucosa con valores para adultos no gestantes.
- Con antecedentes de diabetes gestacional, se les deberá monitorear por lo menos cada tres años para determinar el desarrollo de prediabetes o diabetes.

La curva de tolerancia a la glucosa debe realizarse en la mañana, después de un ayuno de por lo menos 8 h. Se tomará una muestra de sangre en ayuno (basal), se administrarán los 75 g de glucosa y se tomarán nuevamente muestras a la hora y dos horas. Estos nuevos criterios, modificados en función del incremento en la prevalencia de obesidad y diabetes, van a incrementar significativamente la prevalencia de diabetes gestacional debido a que un solo valor anormal es suficiente para hacer el diagnóstico, pero tendrá la gran ventaja de detectarla oportunamente y optimizar los resultados de la gestación. Es importante señalar que esta modificación de los valores diagnósticos fue el consenso de la Asociación Internacional de Grupos de Estudio de Diabetes y Embarazo (IADPSG), una asociación que representa a diversas organizaciones de obstetricia y de diabetes, entre las que se encuentra la ADA (*American Diabetes Association*).

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

De acuerdo a la ADA y con base en los consensos de los comités de expertos y la experiencia clínica, se ha establecido que el diagnóstico de diabetes se puede

Cuadro 12–2. Valores para el tamizaje y diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 en adultos no gestantes

1. Glucosa en ayuno ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L), siendo el ayuno por lo menos de 8 h*
2. Síntomas de hiperglucemia y una determinación al azar de glucosa plasmática ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) realizándose la determinación a cualquier hora del día, sin ayuno
3. Glucosa a las 2 h ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) después de una carga de glucosa de 75 g, curva de tolerancia a la glucosa
4. $A_{1c} \geq 6.5\%$

* En ausencia de poliuria, polidipsia y pérdida inexplicable de peso, estas determinaciones deben ser confirmadas repitiendo el examen unos días después.

realizar con la determinación de los niveles de glucosa en ayuno, la curva de tolerancia a la glucosa o la determinación de hemoglobina glucosilada (A_{1c}). Asimismo, el comité de expertos internacionales convocados por la *American Diabetes Association*, la *European Association for the Study of Diabetes* y la *International Diabetes Federation* ha propuesto a la A_{1c} como la mejor prueba diagnóstica. Los valores establecidos para el tamizaje y diagnóstico de DM2 se muestran en el cuadro 12–2.

En el cuadro 12–3 se muestran los valores para el diagnóstico de otras alteraciones en el metabolismo de la glucosa.

DETERMINACIÓN DE GLUCOSA EN AYUNO

En los pacientes con diabetes, especialmente en los que padecen DM1, los niveles de glucosa fluctúan sustancialmente a la misma hora del día en días sucesivos y a lo largo del día. Por ello, las determinaciones ocasionales de glucosa proveen una imagen incompleta y potencialmente engañosa del estado glucémico del paciente, no habiendo una buena correlación entre las determinaciones de glucosa posprandial, las determinaciones al azar y los niveles de A_{1c} .

En los pacientes con DM2 los cambios en los niveles de glucosa son más estables de un día a otro y tienen un patrón similar a los que presentan los individuos sanos, aunque con valores más altos, existiendo una correlación entre las deter-

Cuadro 12–3. Valores para el diagnóstico de alteraciones en el metabolismo de la glucosa (prediabetes)

Intolerancia a la glucosa de ayuno	Glucosa de ayuno 100 a 125 mg/dL (5.6 a 6.9 mmol/L)
Intolerancia a la glucosa	Glucosa a las 2 h poscarga 140 a 199 mg/dL (7.8 a 11.0 mmol/L)
A_{1c}	5.7 a 6.4%

minaciones de glucosa en ayunas, el nivel promedio diario de glucosa plasmática (automonitoreo) y las determinaciones de A_{1c}, de manera que una determinación única de glucosa sanguínea, en especial si es en ayunas, provee una adecuada estimación del control del estado diabético. Esta variación en los niveles de glucosa puede alterarse aún más en los pacientes que cambian su comportamiento para obtener resultados aceptables en los días de los exámenes, factores que deben ser considerados por el médico para la interpretación de los resultados de las determinaciones de glucosa.

Las marcadas fluctuaciones de la glucosa plasmática están asociadas con un incremento del riesgo cardiovascular, y éstas pueden ser el resultado de un incremento en estrés oxidativo y de la elevación de la presión arterial.

Los resultados de diversos estudios clínicos han demostrado una relación significativa entre la glucosa de ayuno y los eventos cerebrovasculares, cardiovasculares, falla cardíaca, nefropatía, retinopatía proliferativa, fase terminal de la enfermedad renal y muerte.

Recomendaciones

Para los pacientes con DM2, la determinación de glucosa plasmática es razonablemente confiable para el control glucémico y es conveniente realizarla cada tres meses. En los pacientes recién diagnosticados y en la fase de ajuste de la dosis de hipoglucemiantes, es necesario realizarlas con mayor frecuencia, de manera ideal cada dos a cuatro semanas, hasta que se logre ajustar la dosis adecuada.

En pacientes con diabetes gestacional que son tratadas con dieta, la determinación de glucosa se debe realizar en ayunas y 2 h después de comer, cada una a dos semanas, desde el momento del diagnóstico hasta las 30 semanas de gestación.

Para la realización de esta prueba es de suma importancia que el ayuno sea realmente de por lo menos 8 h, siendo preferible un ayuno de 12 h, ya que de lo contrario los resultados no serán confiables.

Para la realización e interpretación de estas determinaciones se debe considerar además que la muestra de sangre total, idealmente, se debe obtener en tubos que contengan fluoruro de sodio (para inhibir el metabolismo celular de la glucosa) y oxalato de sodio (evita que se forme el coágulo) y que la muestra tendrá una caída inicial del contenido de glucosa hasta de 10% a temperatura ambiente, pero será más estable posteriormente. La muestra debe centrifugarse de inmediato, ya que los eritrocitos realizan un consumo de glucosa que puede alterar los valores reales. Una vez separado el suero o plasma, la determinación de glucosa debe realizarse lo más pronto posible o, en su defecto, mantener la muestra congelada hasta que se realice la determinación.

Se debe tener en cuenta que la glucosa sanguínea es 10 a 15% más baja que la plasmática, si el hematócrito es normal, ya que los eritrocitos contienen menos

glucosa que el plasma, y la glucosa arterial, a concentraciones normales, es 7% más alta que la lectura venosa correspondiente. Las concentraciones de glucosa en sangre venosa son más bajas que las de sangre capilar, debido a que la glucosa es extraída por los tejidos.

Es recomendable repetir la determinación dos o tres días después para confirmar o descartar el diagnóstico, en especial, si la determinación fue al azar, ésta se deberá confirmar con una determinación de glucosa en ayunas y, en caso de duda, con una curva de tolerancia a la glucosa; es preferible confirmar el diagnóstico con la misma prueba que se utilizó. No será necesario repetir la determinación si existen síntomas clínicos de diabetes como poliuria, polidipsia y pérdida inexplicable de peso.

Cuando los valores de glucosa sugieran intolerancia a la glucosa o intolerancia a la glucosa de ayuno, se recomienda la realización de una curva de tolerancia a la glucosa para poder establecer mejor el riesgo de desarrollar de diabetes.

CURVA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA

Los valores de glucosa reflejan el balance entre los carbohidratos que son absorbidos en el intestino, la salida de glucosa hepática y la toma periférica de glucosa, principalmente por el músculo.

Esta prueba se utiliza para el diagnóstico de diabetes, pero también para identificar alteraciones en el metabolismo de la glucosa, como son la intolerancia a la glucosa y la intolerancia a la glucosa de ayuno.

Esta prueba refleja la capacidad de las células β para secretar insulina en respuesta a un estímulo con glucosa y la sensibilidad de los tejidos a la insulina.

Los criterios para realizarla son:

- Hacerla por la mañana, después de un ayuno mínimo de 8 h, el ideal es de 12 h, durante el cual sólo se puede ingerir agua.
- Indicar una dieta los tres días anteriores por lo menos con 200 g de carbohidratos diarios.
- El paciente debe mantenerse sentado durante la prueba, no fumar ni hacer ningún tipo de ejercicio.
- Se deben tomar en consideración todos aquellos factores que interfieran con los resultados de la prueba (cuadro 12-4).
- Hay que tomar en cuenta cualquier respuesta adversa que se presente durante la prueba, como náuseas, vómito, diarrea, mareo, etc.

Antes de administrar la carga de glucosa se debe tomar una muestra de sangre,

Cuadro 12-4. Factores que interfieren con los resultados de la curva de tolerancia a la glucosa

- Cualquier situación que altere el metabolismo de los carbohidratos (estrés, ayuno muy prolongado, inactividad física prolongada)
- Ingestión de inhibidores de monoaminooxidasa, propranolol, alcohol, salicilatos a grandes dosis, diuréticos tiazídicos, anticonceptivos, estrógenos, glucocorticoides, catecolaminas, ácido nicotínico, agentes simpaticomiméticos, difenilhidantoína
- Enfermedades subyacentes, como las pancreáticas: pancreatocistomía, hemocromatosis, fibrosis quística, pancreatitis crónica
- Endocrinopatías, como el síndrome de Cushing, acromegalia, feocromocitoma, aldosteronismo primario, glaucoma

con el objeto de realizar la determinación de los niveles de glucosa iniciales (basales). Una vez que se conocen estos valores, se administran por vía oral 75 g de glucosa disueltos en agua (actualmente se pueden conseguir ligeramente saborizados para evitar las náuseas), que deben ingerirse en 2 a 3 min (es recomendable administrar la glucosa fría para evitar las náuseas).

Para los niños, la carga de glucosa debe ser de 1.75 g/kg de peso, hasta un máximo de 75 g. Para las mujeres embarazadas, la carga debe ser de 75 g, información con la que debe contar el médico para la adecuada interpretación de los resultados.

Para el diagnóstico de diabetes gestacional, de acuerdo a los nuevos criterios, se requiere una toma de muestra 1 y 2 h después. Para el diagnóstico de adultos no gestantes, se requiere la segunda toma y se realiza a las 2 h. Las muestras intermedias, cada 30 min, no son necesarias ni tampoco la de 3 h, éstas se utilizan sólo en casos especiales y para investigación.

Recomendaciones

La tolerancia a la glucosa no es una prueba costosa ni riesgosa, pero es incómoda para el paciente porque debe acudir al laboratorio y permanecer en él durante un mínimo de dos horas y media.

Actualmente se considera que las determinaciones que produzcan menos estrés al paciente (como determinación de glucosa al azar o en ayunas) en presencia de síntomas hiperglucémicos son suficientes para establecer el diagnóstico, y sólo se debe recurrir a la prueba de tolerancia a la glucosa en personas con ausencia de síntomas o valores de glucosa ligeramente superiores a los normales, cuando el diagnóstico esté en duda o se sospeche intolerancia a la glucosa. De hecho, 25% de los diabéticos se puede diagnosticar sin realizarles la prueba de tolerancia a la glucosa.

Cuadro 12–5. Valores normales de la curva de tolerancia a la glucosa

Estado	Valor
Ayunas (basal)	60 a 100 mg/dL
1 hora	< 200 mg/dL
2 horas	< 140 mg/dL

Una ventaja adicional de esta prueba es la posibilidad de establecer el diagnóstico de intolerancia a la glucosa, la cual se define en términos de los valores de glucosa a las 2 h después de una carga de glucosa de 75 g.

Los resultados de la curva de tolerancia a la glucosa son variables en un mismo individuo con aproximadamente 8 y 20% para la glucosa de ayuno y a las 2 h, respectivamente. Esto significa que en 20% de las pruebas que se repiten y se comparan con la inicial, los valores de glucosa en ayunas van a ser por lo menos 13% más altos o 13% más bajos, y los valores a las 2 h van a ser 33% más altos o 33% más bajos (cuadro 12–5).

GLUCOSA POSPRANDIAL

Es una prueba que mide la glucosa plasmática a las 2 h después de que el paciente consumió alimentos que contengan aproximadamente 100 g de carbohidratos. La ingestión de alimento se utiliza como prueba de reto para elevar la cifra de glucosa. Los individuos sanos secretan insulina inmediatamente después de una comida en respuesta al aumento de glucosa, lo que hace que la cifra de glucosa vuelva al rango previo antes de las 2 h después de la comida. Los pacientes diabéticos permanecen con los niveles de glucosa elevados después de las 2 h de haber ingerido algún tipo de alimento.

Recomendaciones

Para que los valores obtenidos a través de esta prueba sean confiables, es necesario que se cumplan las siguientes condiciones:

- Ayuno mínimo de 8 h, idealmente de 12 h.
- Se deberá tomar muestra de sangre en ayunas.
- Debe ingerir alimentos como cereal con leche, jugo de naranja, *hot cakes*, etc.
- A las 2 h se deberá tomar nuevamente una muestra de sangre.

Cuadro 12–6. Valores para el diagnóstico de DM2 en adultos no gestantes a través de la glucosa posprandial

	Valores 2 h después del alimento
Normal	< 140 mg/100 mL
Intolerancia	150 a 200 mg/100 mL
DM	> 200 mg/100 mL

Factores que alteran los valores de glucosa, por lo que deberá evitar

- Realizar ejercicios violentos.
- El estrés, deberá estar relajado por lo menos 30 min antes de que se realice la prueba.
- Fumar.
- Mascar chicles.

La hiperglucemia posprandial tiene un papel muy importante en el riesgo cardiovascular de los pacientes diabéticos. Múltiples estudios clínicos han demostrado la relación entre la glucosa posprandial y las complicaciones macrovasculares (infarto del miocardio) y la mortalidad de los pacientes con DM2 (cuadro 12–6).

El estudio DECODE (*Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe*) demostró que los niveles elevados de glucosa posprandial estaban asociados con un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular. El *Diabetes Intervention Study* demostró que la glucosa posprandial es un factor de riesgo independiente para infarto del miocardio y mortalidad por enfermedad cardiovascular en pacientes con DM2. El estudio *San Luigi Gonzaga* demostró que la glucosa posprandial y no la glucosa en ayuno es un factor independiente de riesgo cardiovascular para eventos cardiovasculares en pacientes con DM2.

HEMOGLOBINA GLUCOSILADA (A_{1c})

La hiperglucemia crónica es la causa de las complicaciones que caracterizan a la diabetes, por lo que la prueba que determina las concentraciones de glucosa a largo plazo es un mejor indicador de la presencia y gravedad de la enfermedad, que aquellas pruebas que sólo detectan la concentración en un momento determinado.

Uno de los argumentos que se han utilizado para no aceptar a la A_{1c} como una prueba diagnóstica es que este estudio no ha logrado ser estandarizado. Sin embargo, la medición de la glucosa tampoco es tan confiable como se cree, ya que

se demostró que 41% de los instrumentos (en EUA) que se utilizan para su determinación tienen desviaciones con respecto al método de referencia, lo que daría por resultado una clasificación equivocada de 12% en los pacientes.

Aunado a ello hay que considerar los potenciales errores preanalíticos, debido al manejo de las muestras y la labilidad de la glucosa al colectarse y mantenerse a temperatura ambiente. Aun cuando las muestras sean colectadas en tubos con fluoruro de sodio y oxalato de sodio, lo cual no ocurre en el laboratorio clínico de rutina, para evitar la glicólisis *in vitro*, el mantenerlos a temperatura ambiente durante 1 a 4 h antes de realizar la determinación da por resultado una disminución de los niveles de glucosa de 3 a 10 mg/dL en individuos no diabéticos.

En contraste, los valores de A_{1c} son relativamente más estables después de la obtención de la muestra, y se ha avanzado en la estandarización del método en todos los equipos que se utilizan. Además, el coeficiente de variación en el mismo individuo y entre diferentes individuos es sustancialmente menor que el de las mediciones de glucosa. La variabilidad de los valores de A_{1c} también es considerablemente menor que la de los valores de glucosa de ayuno; la variabilidad día a día del mismo paciente es de 2% para la A_{1c}, mientras que para la glucosa de ayuno es de 12 a 15% (la variabilidad se incrementa sobre todo en periodos de estrés o enfermedad). Aunado a ello, para el paciente la determinación de A_{1c} es más conveniente, ya que no requiere de ninguna preparación previa, se puede tomar la muestra en cualquier momento y ésta es estable a temperatura ambiente. Comparada con la determinación de glucosa, la determinación de A_{1c} es más adecuada para determinar el nivel de hiperglucemia, tiene mejores atributos técnicos, incluyendo la menor inestabilidad preanalítica, es clínicamente más conveniente y tiene un mejor índice biológico.

En resumen, el comité de expertos plantea que para el diagnóstico de diabetes:

- Una medición que representa la exposición crónica a la glucosa da más información en relación a la presencia de diabetes que una medición única de glucosa,
- La A_{1c} representa una medición confiable de la glucemia crónica que se correlaciona con el riesgo de las complicaciones a largo plazo de la diabetes
- La A_{1c}, estandarizada tiene ventajas técnicas, preanalíticas y analíticas sobre la medición de glucosa que se realiza en los laboratorios, lo cual le permite ser una mejor prueba diagnóstica que la determinación de los niveles de glucosa.
- El diagnóstico de diabetes se realiza si los niveles de A_{1c} son $\geq 6.5\%$. El diagnóstico debe ser confirmado con otra prueba de A_{1c}, a menos de que el paciente presente síntomas clínicos inequívocos de hiperglucemia o tenga niveles de glucosa > 200 mg/dL (> 11.1 mmol/L).
- Si no se puede realizar la determinación de A_{1c} debido a características del

paciente que interfieran con la determinación como son las hemoglobino-patías, anemias, o el recambio eritrocitario anormal (embarazo, transfusión reciente), o porque no se tenga disponible la prueba, se deberá recurrir a las pruebas diagnósticas de glucosa en ayunas o la curva de tolerancia a la glucosa. No se recomienda combinar los métodos diagnósticos para confirmar el diagnóstico.

- En niños y adolescentes la A_{1c} no es la prueba de elección, ya que no se ha determinado si el valor de corte es el mismo que para los adultos.

Se ha demostrado que la fracción A_{1c} es la menos afectada por la adición de diversas sustancias, como narcóticos, plomo y alcohol, y es más resistente a otros factores, como la temperatura, por lo que su determinación se considera como la más confiable.

Su utilidad clínica radica en que permite vigilar las condiciones del paciente en las ocho semanas precedentes bajo condiciones de vida reales, y se ha utilizado para discriminar el diagnóstico de diabetes y de intolerancia a la glucosa. Es un criterio de la calidad del control de la diabetes, el cual brinda la posibilidad de conocer los efectos de los diferentes tratamientos; asimismo, se ha utilizado para realizar estudios de relación entre glucosa sanguínea y desarrollo de las complicaciones crónicas de la diabetes.

Se ha visto además que existe una interferencia con otras sustancias, en particular con carbamilación en la uremia, penicilina, aspirina en grandes cantidades y con los metabolitos en el alcoholismo y la adicción al opio. Las variantes de hemoglobina también causan problemas. Se ha informado que la vitamina C y E reducen los valores de A_{1c}, quizá al ejercer un bloqueo de la glucosilación. La hipertrigliceridemia elevada y la ictericia pueden aumentar estos valores alterando la carga de la molécula.

La comparación de los valores de A_{1c} con los de la prueba de tolerancia a la glucosa demuestra que puede utilizarse para discriminar entre los distintos tipos de DM, ya que los pacientes con valores de tolerancia a la glucosa alterados presentan valores de hemoglobina glucosilada intermedios, similares al rango alto de los sujetos sanos.

Como ya se mencionó, la A_{1c} refleja la concentración de glucosa promedio de los 120 días precedentes y que los grandes cambios en el control de la glucosa no se acompañan por cambios en la A_{1c} durante muchas semanas. Se ha demostrado que los cambios recientes contribuyen más que los distantes. El nivel de glucosa sanguínea un mes antes de la toma de la muestra contribuye con cerca de 50% del valor de la A_{1c}, mientras que el control de los tres a cuatro meses previos contribuye sólo con 10%. Por ello, la rápida mejoría inicial de los pacientes recién diagnosticados se acompaña por un decremento rápido de la A_{1c} en los dos primeros meses, seguida de un descenso gradual a los cuatro meses.

Cuadro 12-7. Correlación entre los niveles de glucosa en ayunas con los valores de A_{1c}

Valores de A _{1c} (%)	Valores de glucosa en ayuno (mg/dL)
6	126
7	154
8	183
9	212
10	240
11	269
12	298

Recomendaciones

Debido a que la determinación no se ve afectada por cambios agudos, tiene la ventaja de que la muestra se puede tomar a cualquier hora del día sin que se requiera la preparación previa del paciente. La muestra de sangre total se puede conservar en refrigeración a 4 °C hasta por una semana antes de realizar la determinación o durante meses a -70 °C.

Esta determinación se debe realizar cada tres o cuatro meses. Es útil para contribuir al control a largo plazo, que constituye la base para poder realizar ajustes apropiados en el tratamiento, pero además se relaciona con el control de las complicaciones. Con esta determinación se confirman las coincidencias o discrepancias entre los resultados del automonitoreo que realiza el paciente y el verdadero grado de control.

Los niveles de glucosa sanguínea tienden a aumentar con la edad, aun en los individuos no diabéticos; los valores de HbA_{1c} de 8 a 9% en los pacientes de edad avanzada pueden relacionarse con un nivel aceptable de control (cuadro 12-7).

Los pacientes con DM1 tienen valores promedio de HbA_{1c} de 8 a 9% que corresponden a valores promedio de glucosa de 200 mg/100 mL (11.1 mmol/L). Los adolescentes presentan valores 0.5 a 1.0% mayores, con una glucosa sanguínea de 20 a 40 mg/100 mL por arriba de los valores de los adultos. Los pacientes recién diagnosticados o los mal controlados la presentan de 20 a 25%.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS PARA EL SEGUIMIENTO DEL PACIENTE DIABÉTICO

Una vez establecido el diagnóstico el control metabólico es fundamental para el pronóstico. Las complicaciones microvasculares, como la nefropatía y la retino-

patía, y las macrovasculares, como la aterosclerosis coronaria, la cerebrovascular y la enfermedad vascular periférica; los trastornos neuropáticos, como la neuropatía sensitivomotora, y las enfermedades vasculares y neuropáticas mixtas, como las úlceras del pie y de la pierna, así como la movilidad articular limitada y las alteraciones en el crecimiento, características de la DM2, son dependientes de los niveles de glucosa circulante y pueden evitarse o retrasarse llevando a cabo un estricto control glucémico.

El control de los niveles de glucosa en ayuno se deberá realizar en tiempos pre-establecidos con estudios de laboratorio, A_{1c} y con el automonitoreo.

El seguimiento del paciente diabético no se debe centrar exclusivamente en la determinación de los valores de glucosa, es importante también analizar otros parámetros bioquímicos que contribuyen a identificar la presencia y evolución de las complicaciones de la diabetes.

De acuerdo a los criterios de la *American Diabetes Association*, las pruebas de laboratorio que se deben realizar para tener una evaluación completa de la diabetes son:

- Determinación de A_{1c}.
- Perfil de lípidos en ayuno, incluyendo colesterol total, LDL y HDL, además de triglicéridos.
- Pruebas de función hepática.
- Microalbuminuria y proteinuria.
- Creatinina sérica y velocidad de filtración glomerular.
- TSH en pacientes con DM1, a pacientes con dislipidemia y a mujeres mayores de 50 años de edad.

Además de las pruebas recomendadas por los comités de expertos, es conveniente realizar el examen general de orina, ya que brinda información importante para conocer la condición del paciente

EXAMEN GENERAL DE ORINA

Este estudio incluye la determinación de densidad, pH, glucosuria, cetonuria, microalbuminuria y proteinuria, hemoglobina, bilirrubina, nitritos, urobilinógeno.

Densidad

Mide la función de concentración y dilución del riñón. La densidad la da la concentración de sustancias disueltas en la orina; normalmente varía de 1.015 a

1.025 g/mL. El grado de densidad de la orina en pacientes con riñones sanos proporciona información acerca del estado de hidratación del paciente. La densidad se va a encontrar disminuida en pacientes con DM1.

pH

Los riñones normales pueden producir orinas con una gran variedad de pH (de 4.6 a 8), la ingestión de diferentes alimentos y sustancias químicas (como bicarbonato de sodio) también afecta el pH urinario. Para que el pH urinario tenga un significado clínico debe hacerse la medición en orinas recién emitidas. El pH es altamente ácido en pacientes con cetosis diabética e insuficiencia renal aguda.

GLUCOSURIA

La glucosa se filtra libremente en el glomérulo y es absorbida activamente en el túbulo proximal. La absorción es limitada, siendo el límite máximo el umbral de glucosa renal, que está excedido cuando la concentración de glucosa en sangre es en promedio $> 180 \text{ mg}/100 \text{ mL}$ ($10 \text{ mmol}/\text{L}$). En el momento que la glucemia supera los $180 \text{ mg}/\text{dL}$ ($10 \text{ mmol}/\text{L}$) se satura la capacidad del riñón para reabsorber la glucosa, produciéndose glucosuria, la cual, por un efecto osmótico, provoca poliuria y una polidipsia compensatoria que va acompañada de pérdida de peso, debido a la fuga de calorías a través de la orina. Desde este rango, las concentraciones de glucosa en orina deben ser proporcionales a la hiperglucemia. Un umbral bajo para la glucosa da por resultado glucosuria en presencia de niveles normales de glucosa sanguínea, situación común durante el embarazo. Por el contrario, en un paciente con un umbral renal alto puede existir hiperglucemia importante, con pruebas de glucosa en orina negativas.

Esta prueba es barata y de sencilla aplicación por el mismo paciente, pero se debe tener en cuenta que:

- El umbral renal es alto en algunos individuos, como es el caso de los que han sido diabéticos por largo tiempo, de manera que pueden presentar hiperglucemia importante sin glucosuria.
- El umbral es bajo en algunos individuos, como sucede en el embarazo y en los niños, de manera que pueden presentar glucosuria con concentraciones normales de glucosa.
- El umbral renal varía entre los diferentes pacientes, pero también cambia en el mismo individuo a través del tiempo.

- El consumo de líquidos y la concentración urinaria afectan los resultados.
- El resultado no refleja el nivel de glucosa en el momento de la toma, sino el promedio durante el tiempo en que se acumuló en la vejiga. La disfunción autónoma que conduce a hipotonía, una situación común en la diabetes, resulta en una mezcla persistente de orina recién formada y de orina acumulada en la vejiga.
- Un resultado negativo no permite distinguir entre hipoglucemia, normoglucemia e hiperglucemia moderada hasta 180 mg/dL (hasta 10 mmol/L).
- Algunos medicamentos pueden interferir con la determinación.
- Los pacientes de reciente inicio de la enfermedad cursan con hiperfiltración glomerular, lo que puede afectar el resultado.

A pesar de la controversia que existe sobre la utilidad y la validez de la determinación de glucosuria, hay estudios que demuestran que existe una asociación entre la glucosuria durante la gestación con un mayor IMC, circunferencia de cintura y grasa de los productos, dando por resultado productos macrosómicos, por lo que se ha considerado como un muy buen indicador de hiperglucemia durante la gestación. Las determinaciones de glucosa en orina pueden ayudar a establecer directamente la glucosuria y prever una cuantificación de la excreción diaria de glucosa; la glucosuria es sólo una medición semicuantitativa de la glucosa sanguínea y refleja los niveles promedio de glucosa sanguínea durante el tiempo en que se recolectó la orina. Un estudio realizado para determinar la validez de la medición semicuantitativa de la glucosuria con tiras reactivas demostró que era moderada, con más de una quinta parte de lecturas incorrectas, y concluyó que la validez de la determinación de glucosuria con las tiras reactivas es bastante útil para descartar glucosuria. Esta prueba se emplea especialmente en pacientes de edad avanzada que son incapaces o se niegan a realizarse las determinaciones en sangre y en los que no está indicado el control estricto de la glucosa, a pesar de que muchos parecen tener umbrales renales altos para la glucosa.

En resumen, la determinación de glucosa urinaria es una prueba que puede ser utilizada para discriminar la glucosuria, pero debe correlacionarse con la determinación de glucosa en ayuno y poder garantizar un estricto control glucémico. Esta prueba no detecta la hipoglucemia y no debe utilizarse como prueba diagnóstica.

CETONURIA

Debido a la falta de insulina, característica de la diabetes, las reservas de proteínas y lípidos empiezan a hidrolizarse para la obtención de energía. Una ausencia

absoluta de insulina puede producir una movilización masiva de ácidos grasos, que posteriormente son metabolizados a nivel hepático en cetonas. Esto provocará cetonemia, cetonuria y finalmente cetoacidosis.

Las cetonas urinarias, relacionadas con el metabolismo de los lípidos, proveen un indicador de la deficiencia absoluta o relativa de insulina, y su detección oportuna previene contra una amenaza o establecimiento de cetoacidosis. Los niveles urinarios de cetonas de ++ o +++ son característicos de pacientes con diabetes tipo 1, pero es importante tener en cuenta que los ayunos prolongados o las enfermedades intercurrentes graves pueden inducir tales grados de cetosis en pacientes con DM2.

Recomendaciones

La determinación de cetonas en los pacientes con DM1 debe realizarse en los días críticos de la enfermedad y durante los periodos de hiperglucemia marcada. Los pacientes con DM2 por lo general son resistentes a la cetosis, pero es conveniente que todos los pacientes, independientemente del tipo de diabetes que padezcan, vigilen sus cetonas cuando presenten síntomas de cetoacidosis (náuseas, vómito, dolor abdominal) y cuando los niveles de glucosa sanguínea estén consistentemente por arriba de 240 mg/dL (13.3 mmol/L). Su concentración permite un diagnóstico temprano de cetoacidosis y coma diabético.

La gestación incrementa el riesgo de cetosis y las cetonas pueden afectar adversamente al producto, ya que su concentración está relacionada con la muerte fetal, por lo que todas las mujeres embarazadas con diabetes, en especial las de DM1, deben recolectar la primera orina de la mañana para la determinación de cetonas, así como someterla a mediciones cuando su glucosa plasmática exceda 150 mg/100 mL.

Las pruebas para determinar los niveles de cetonas urinarias son baratas, sencillas, están disponibles en la forma antigua de tabletas (Acetest, que contiene nitroprusiato, glicina y fosfato disódico, específico para la detección de β -hidroxibutirato y acetoacetato) o en forma de una tira fácilmente cuantificable (Ketostix®).

Su concentración permite un diagnóstico temprano de cetoacidosis y coma diabético, fundamental en mujeres embarazadas, ya que está relacionado con la muerte fetal.

MICROALBUMINURIA-PROTEINURIA

Una de las complicaciones más comunes en los pacientes diabéticos es la nefropatía, la cual evoluciona por varias fases:

1. Una fase temprana de anomalías fisiológicas de la función renal, conocida como microalbuminuria
2. Una fase clínica con proteinuria persistente
3. Una etapa final de insuficiencia renal.

Al inicio se producen cambios estructurales en el endotelio alterando la microcirculación, que están caracterizados por engrosamiento de la membrana basal endotelial, aumento del tejido mesangial, incremento de la presión intraglomerular, daño a los podocitos (células epiteliales localizadas en la parte externa del glomérulo) y un aumento del tamaño del glomérulo, que se debe a la expansión mesangial y al aumento de los capilares glomerulares por angiogénesis. Como consecuencia de estas alteraciones también se presentan alteraciones en la selectividad de cargas que ocurre antes de la pérdida de la selectividad de tamaño de las moléculas que pueden atravesar la barrera de filtración del glomérulo. En consecuencia, se presenta la hiperfiltración (aumento en la tasa de filtración glomerular) y posteriormente hay un aumento en la fuga a través de la membrana basal glomerular, con paso de albúmina al filtrado glomerular y por tanto a la orina.

Los cambios histológicos característicos de la glomerulopatía se dan en más de 96% de los pacientes con DM1 con proteinuria y en aproximadamente 85% de los pacientes con DM2 con proteinuria y retinopatía concomitantes.

Diversos estudios demuestran que 25 a 50% de los diabéticos desarrollan enfermedad renal y requerirán diálisis, trasplante renal o ambos; además, la mortalidad en estos pacientes con nefropatía es 20 a 40 veces más alta que la de pacientes sin nefropatía. Por ello, es fundamental detectar oportunamente las alteraciones vinculadas con este padecimiento, por lo que se debe tener en cuenta que una gran proporción de diabéticos presenta velocidades elevadas de excreción urinaria de albúmina mucho antes de que se desarrolle la proteinuria clínica persistente. Se ha reportado que la prevalencia de microalbuminuria en pacientes con DM1 se incrementa gradualmente desde el inicio de la enfermedad (6% después de uno a tres años) hasta alcanzar más de 5% después de 20 años. En pacientes con DM2 la prevalencia es de 20 a 25% tanto en pacientes recién diagnosticados como en aquellos ya diagnosticados; es un factor de predicción del desarrollo de nefropatía clínica para pacientes con DM1 y se acompaña de un riesgo 20 veces mayor de progresión hacia la enfermedad renal, en comparación con los normoalbuminúricos.

La microalbuminuria es un signo temprano y de fácil detección en el diagnóstico de nefropatía diabética en desarrollo, de retinopatía y es un indicador de riesgo elevado de enfermedad cardiovascular, incluyendo daños macrovasculares y microvasculares.

Una vez que se establece la microalbuminuria, la tasa de excreción de albúmina tiende a aumentar 15% por año y tiene una duración promedio de 8 a 10 años.

En el paciente diabético descontrolado y con hipertensión, la microalbuminuria aumenta 60% por año.

El promedio de variación diaria en la excreción de la albúmina es casi de 40% y es similar en individuos normales y diabéticos, lo que exige que la clasificación adecuada de la tasa de excreción de albúmina requiera de múltiples mediciones (por lo menos tres muestras de orina) tomadas en una semana.

Recomendaciones

La determinación de albúmina se debe realizar con orina recolectada a una hora establecida, ya que así se puede calcular la velocidad de excreción de la albúmina. La muestra más adecuada es la orina de 24 h, pero debido a las dificultades para recolectar la muestra, la relación albúmina/creatinina en la orina de toda la noche es una alternativa útil. Se ha demostrado que esta determinación se puede realizar en otro tipo de muestras: orina nocturna, orina de 3 h en la mañana y primera orina de la mañana, corrigiendo el flujo urinario y la concentración de creatinina.

Hoy en día se cuenta también con pruebas para medir las tasas bajas de excreción de albúmina, que permiten detectar la albúmina urinaria en concentraciones de 24 mg/L a través de tiras reactivas; éstas cambian de color de acuerdo con la reacción de una enzima unida a un anticuerpo, y la intensidad del color es proporcional a la concentración de albúmina en la orina.

Esta prueba es una determinación semicuantitativa de la concentración de albúmina en cinco etapas: 0, 10, 20, 50 y 100 mg/L, que tiene la ventaja de no ser afectada por factores como la presencia de cuerpos cetónicos o glucosa, las variaciones de pH o la contaminación bacteriana. Esta determinación se debe realizar en la primera orina de la mañana, lo cual resulta definitivamente más fácil para el paciente. Para la interpretación de los resultados de la determinación de microalbuminuria se debe tomar en cuenta que ésta varía de un día a otro y que existe un coeficiente de variación intraindividual en la excreción de la albúmina de 45%, por lo que los resultados deben confirmarse con pruebas repetidas. También se debe considerar que la microalbuminuria puede deberse a otros factores, como estrés, infección y ejercicio. La presencia de hematuria, inclusive microscópica, es suficiente para invalidar la prueba, que no debe practicarse durante la menstruación o si existen infecciones urinarias.

Una vez que se detecta proteinuria persistente con valores > 500 mg/día, el pronóstico sin tratamiento es malo. Aun cuando la filtración glomerular puede seguir elevada al inicio de la proteinuria, en general disminuye en 50% en tres años y la creatinina sérica y el nitrógeno ureico se elevan (> 2.0 y > 30 mg/100 mL, respectivamente). En un promedio de dos años después de que la creatinina se elevó, 50% de los individuos progresa a insuficiencia renal terminal.

El método más sencillo que se utiliza para detectar concentraciones más altas de albúmina en la orina es el empleo de tiras reactivas que utilizan anticuerpos monoclonales y que permiten detectar concentraciones de 300 a 500 mg/L, las cuales, para propósitos prácticos, representan una enfermedad renal irreversible.

Durante los primeros cinco años de la enfermedad se debe realizar por lo menos una vez al año un análisis de orina y una determinación de microalbuminuria, así como de las concentraciones de nitrógeno ureico y creatinina. Después de cinco años y después de la pubertad se debe realizar además una valoración de la filtración glomerular.

Una vez detectada la microalbuminuria, la proteinuria o la elevación de creatinina o nitrógeno ureico debe vigilarse la función renal por lo menos tres veces al año.

La función renal puede valorarse a través de diferentes pruebas. La depuración de creatinina puede ser un parámetro útil cuando no es factible realizar las pruebas de filtración glomerular. La creatinina plasmática es otro parámetro importante para el seguimiento de la nefropatía establecida y su aumento se relaciona con un pobre control glucémico y con hipertensión. El valor recíproco de una serie de mediciones de creatinina plasmática refleja un descenso en la tasa de filtración glomerular.

Cuando los niveles de creatinina alcanzan 200 mmol/L, la etapa final de la insuficiencia renal puede esperarse en un promedio de 26 meses.

Medicamentos que interfieren con la determinación de microalbuminuria: etazolamida, aminoglicósidos, anfotericina B, cefalosporinas, colistina, griseofulvina, litio, meticilina, nafcilina, medicamentos nefrotóxicos (tales como arsenicales, sales de oro), oxacilina, penicilamina, penicilina G, fenazopiridina, polimixina B, salicilatos, sulfonamidas, tolbutamida y viomicina.

Los valores también pueden incrementarse después de realizar ejercicio vigoroso o por deshidratación, estrés severo, uso de medios de contraste y orina contaminada con secreciones vaginales o después de una cirugía. Los factores de riesgo asociados a microalbuminuria son el mal control glucémico, la hipertensión descontrolada, tabaquismo y obesidad central (cuadro 12-8).

Cuadro 12-8. Etapas de la enfermedad renal crónica

Etapa	Descripción	TFG (mL/min/ 1.73 m ² de superficie corporal)
1	TFG* normal o aumentada	≥ 90
2	TFG levemente disminuida	60 a 89
3	TFG moderadamente disminuida	30 a 59
4	TFG severamente disminuida	15 a 29
5	Falla renal	< 15 o diálisis

* TFG tasa de filtración glomerular.

PERFIL DE LÍPIDOS

La resistencia a la insulina juega un papel fundamental en la patogénesis de la diabetes y contribuye a la dislipidemia, ya que está asociada a un aumento en los niveles de insulina y agotamiento de las células β , lo que provoca un deterioro en la regulación de las lipoproteínas circulantes y en los niveles de glucosa. Hay reportes que sugieren que el deterioro en la capacidad de la insulina para suprimir la producción hepática de triglicéridos (TG) ricos en lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) en pacientes con DM2 da por resultado la elevación de los TG plasmáticos. La acción deteriorada de la insulina sobre los adipocitos causa una defectuosa supresión de la hidrólisis intracelular de los triglicéridos, liberándose a la circulación ácidos grasos libres no esterificados (NEFA), y el incremento de la entrada de NEFA al hígado promueve que éste sintetice TG y el ensamblaje y secreción de grandes moléculas de VLDL, que da como resultado concentraciones elevadas en el plasma de VLDL (hipertrigliceridemia) e hiperlipidemia posprandial, que se agrava por la alteración en la actividad de la lipoproteína lipasa que está asociada independientemente con la enfermedad arterial coronaria. La hipertrigliceridemia puede provocar alteraciones trombogénicas en el sistema de coagulación. Las VLDL reducen el HDL, ya que los TG son transferidos cuando estas partículas chocan. La reducción de HDL va acompañada de una reducción en la actividad antioxidante y antiaterogénica. Existe una clara relación entre los niveles de LDL y el riesgo de enfermedad cardiovascular. Los niveles elevados de LDL son más patogénicos en pacientes con DM, debido a la presencia de partículas pequeñas y densas y de otras lipoproteínas potencialmente aterogénicas, como las VLDL y las IDL (lipoproteína de densidad intermedia). Se ha demostrado que reducir los niveles de LDL reduce el riesgo de eventos de la enfermedad cardiovascular en pacientes con DM2.

Se ha demostrado que los TG son un factor de riesgo coronario independiente, con un incremento de riesgo cardiovascular de 30% en el varón y hasta de 75% en la mujer (cuadro 12-9).

Las determinaciones se deben realizar por la mañana después de un ayuno mínimo de 8 h, siendo el ideal el de 12 h.

Recomendaciones

La determinación del perfil de lípidos se debe realizar por lo menos una vez al año a todos los pacientes diabéticos. A los individuos adultos con un valores de bajo riesgo cardiovascular, es decir aquellos que presentan valores de LDL < 100 mg/dL, HDL > 50 mg/dL y triglicéridos < 150 mg/dL se les deben repetir las determinaciones cada dos años.

Cuadro 12–9. Valores obtenidos en el perfil de lípidos

Valores de colesterol total	Condición
< 200 mg/dL	Deseable
200 a 239 mg/dL	Límite
> 240 mg/dL	Alto
Valores de triglicéridos	Condición
< 150 mg/dL	Deseable
150 a 199 mg/dL	Límite
200 a 499 mg/dL	Alto
> 500 mg/dL	Muy alto
Valores de HDL	Condición
< 40 mg/dL (hombres)	Pobre
< 50 mg/dL (mujeres)	
40 a 49 mg/dL (hombres)	Mejor
50 a 59 mg/dL (mujeres)	
≥ 60 mg/dL	Ideal

Factores que afectan los valores de los lípidos

El consumo de alcohol incrementa los valores de HDL y los de triglicéridos, el tabaquismo incrementa los valores de triglicéridos y LDL y reduce los valores de HDL y de apoA–1. El consumo de café eleva los valores de colesterol total, LDL y triglicéridos. El ejercicio, especialmente el aeróbico, disminuye las concentraciones de triglicéridos y aumenta las de HDL y apoA–1. El embarazo incrementa las concentraciones de todos los lípidos. La obesidad aumenta las concentraciones de colesterol total, triglicéridos y LDL, y disminuye las de HDL. En la perimenopausia los niveles de colesterol total y LDL aumentan de 15 a 20%.

PRUEBAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA

El hígado es el principal órgano asociado a lipogénesis, gluconeogénesis y metabolismo del colesterol, juega un papel muy importante en la homeostasis metabólica y es el principal centro de síntesis, metabolismo, almacenamiento y redistribución de carbohidratos, proteínas y lípidos. El incremento en la obesidad ha determinado un incremento en la prevalencia del hígado graso no alcohólico, que se caracteriza por la acumulación de lípidos en los hepatocitos, lípidos que se derivan de los ácidos grasos libres debido a la desregulación de la lipólisis periférica

inducida por la resistencia a la insulina. Se sabe que el metabolismo de los lípidos hepáticos y de la glucosa está relacionado con la señalización inflamatoria, proliferativa y apoptósica dentro del hígado, y que los procesos anabólicos y catabólicos no se pueden separar. Por ello es importante conocer a través de las pruebas de función hepática las condiciones del hígado, para así determinar su impacto sobre el metabolismo de la glucosa. Se ha encontrado una asociación importante entre los valores de gammaglutamiltransferasas (GGT) y de alanina aminotransferasa (ALT) con la DM2, y se sabe que su incremento son factores de riesgo aditivos e independientes para el desarrollo de DM2 en sujetos que no padecen hígado graso o alteraciones en la función hepática. También se ha demostrado que la actividad de GGT en el síndrome metabólico y DM2 está asociada con el sexo masculino, alcoholismo, edad, triglicéridos en ayuno, proteína C reactiva y LDL, independientemente del IMC. La actividad de GGT predice modestamente la hipertensión, el síndrome metabólico y la diabetes en ambos sexos. La GGT está involucrada en el riesgo cardiovascular, principalmente por su papel en la adiposidad.

Los niveles altos de bilirrubina no contribuyen a la predicción de DM2, pero niveles más altos han demostrado tener un papel protector del riesgo de enfermedad cardiovascular en las mujeres, independiente de los niveles circulantes de GGT.

Recomendación

Las pruebas de función hepática, incluyendo GGT, se deben realizar una vez al año a los pacientes con factores de riesgo de desarrollar diabetes y a los pacientes con DM2.

AUTOMONITOREO

El automonitoreo es una de las herramientas más valiosas para determinar el estado glucémico, medir la eficacia del tratamiento y realizar los ajustes necesarios en el plan de alimentación, el ejercicio y el tratamiento, para lograr las metas terapéuticas y el mejor control.

Obtener un control glucémico adecuado depende de una serie de factores, y uno de los principales es conocer los niveles de glucosa en diferentes tiempos, algo que no es factible en el laboratorio o el consultorio, por lo que las determinaciones realizadas por el propio paciente son de suma importancia.

El automonitoreo se ha convertido en un componente esencial del control del paciente diabético en general, pero sobre todo se utiliza para adecuar el trata-

miento con insulina. La realización de las determinaciones de glucosa por el propio paciente ha permitido que éste se comprometa y conozca mejor la situación de su enfermedad y por ello sea más consciente de la necesidad de llevar una dieta adecuada y hacer ejercicio para complementar su tratamiento.

La frecuencia con la que el paciente debe realizar las determinaciones depende del tipo de diabetes y del grado de control glucémico. Cuando el paciente con DM1 recibe un tratamiento mínimo con un régimen de inyecciones constante, se recomienda una determinación en ayunas para ajustar la insulina regular de la mañana. La terapéutica promedio requiere mediciones más frecuentes; la glucosa en ayunas se utiliza para ajustar la dosis de insulina previa al desayuno y, si es necesario, la dosis de insulina intermedia de la noche. Una determinación antes de la comida puede ser útil para determinar qué tan adecuada fue la insulina intermedia de la mañana y la necesidad de ajustar la insulina regular antes de la comida. Se requieren determinaciones adicionales cuando cambian las condiciones durante un viaje y en pacientes con hipoglucemia recurrente. En aquellos pacientes cuya ocupación convierte a la hipoglucemia en una condición especialmente peligrosa, como son los trabajadores de la construcción, los conductores o las personas que manejan equipos de alta precisión, se requieren determinaciones más frecuentes. Los pacientes con un tratamiento intensivo de insulina que requieren ajustes frecuentes de la hormona para equilibrar los niveles de glucosa, la dieta y el ejercicio, deben realizarse determinaciones de glucosa antes de cada comida, ocasionalmente posprandiales, antes de acostarse, antes del ejercicio, cuando sospechen niveles bajos de glucosa y antes de manejar, lo que representa seis a ocho determinaciones de glucosa, por lo menos.

Para los pacientes con DM2, el automonitoreo no requiere de determinaciones de niveles de glucosa tan frecuentes, aunque debido a que algunos de ellos se tratan con insulina o con agentes hipoglucemiantes orales, son vulnerables a la hipoglucemia, por lo que conviene que se realice por lo menos una determinación diaria en ayunas. Se recomienda que todos los sujetos diabéticos, sin importar el tipo de diabetes, realicen este tipo de mediciones al terminar de ejercitarse.

Mientras más cercanos a la normalidad quiera el paciente mantener sus niveles de glucosa, con más frecuencia debe realizar el monitoreo.

Actualmente ya se cuenta con sensores de glucosa intersticial (que correlaciona con la glucosa plasmática) con los que se puede realizar un monitoreo constante de la glucosa y que además cuentan con alarmas para hipoglucemia e hiperglucemia, y han demostrado ser más efectivos que automonitoreo para reducir los niveles de A_{1c} en pacientes con DM1.

Algunas tiras reactivas que utilizan glucosa-oxidasa para la determinación realizan la reacción por medios electroquímicos al insertar la tira en el equipo. Se deben preferir las determinaciones por medio de glucómetros, ya que son mucho más precisas que las determinaciones visuales.

La prueba debe realizarse estrictamente de acuerdo con las indicaciones; sin embargo, en la práctica se ha visto que 50% de las lecturas que realiza el paciente son incorrectas, por lo que el entrenamiento en el uso del equipo es sumamente importante. Por lo anterior, los valores de glucosa obtenidos a través del automonitoreo deben validarse a través de pruebas periódicas realizadas en el laboratorio.

A pesar de la importancia de llevar a cabo el automonitoreo de los niveles de glucosa sanguínea, pocos son los pacientes que la realizan, debido, entre otras causas, al dolor que produce la punción del dedo para la obtención de la muestra y al alto costo de las tiras, en particular si la lectura se realiza con un glucómetro.

Las determinaciones realizadas en sangre capilar utilizando glucómetros no tiene valor diagnóstico, éste se deberá establecer, como ya se mencionó, con A_{1c}, glucosa en ayuno o con una curva de tolerancia a la glucosa.

Existen otras pruebas que no se realizan en forma rutinaria pero que contribuyen a brindar un mejor conocimiento del padecimiento, de sus complicaciones y de su pronóstico.

PROTEÍNA C REACTIVA ULTRASENSIBLE

La proteína C reactiva (PCR) es una proteína de fase aguda sintetizada por el hígado en respuesta a interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) y al factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Es un marcador de inflamación sistémica y predictor de eventos cardiovasculares, incluyendo infarto del miocardio, evento cerebrovascular, enfermedad arterial periférica, disritmias cardíacas y muerte cardíaca súbita. Es un mejor predictor de enfermedad cardiovascular que el colesterol de baja densidad (LDL). Los pacientes con DM cursan con niveles altos de PCR, lo que sugiere que el factor inflamatorio de la enfermedad contribuye a la aterosclerosis acelerada que presentan estos enfermos. Diferentes estudios han demostrado que los pacientes diabéticos con más de 0.3 mg/dL de PCR tienen mayor riesgo de presentar enfermedad arterial coronaria que con concentraciones menores.

Los individuos sanos presentan concentraciones de PCR de 0.25 mg/dL, pero ésta se puede incrementar hasta > 50 mg/dL durante las infecciones agudas.

La determinación de PCR ultrasensible permite la detección de elevaciones de 0.05 a 1.00 mg/dL, por lo que se puede evaluar y con ello determinar la inflamación sistémica baja, y es además una herramienta muy útil para predecir la enfermedad cardiovascular y la cerebrovascular, así como la aterosclerosis. Su elevación y la de IL 6 están asociadas significativamente con el riesgo de desarrollar DM2. En los pacientes con DM2 con hipertensión esencial y con un mejor control metabólico, se ha demostrado que está asociada con albuminuria (cuadro 12-10).

Cuadro 12-10. Valores de PCR ultrasensible asociados con el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular

Valores de PCR ultrasensible	Riesgo de desarrollo de enfermedad cardiovascular
< 1 mg/L	Riesgo bajo
1 a 3 mg/L	Riesgo moderado
> 3 mg/L	Riesgo alto
10 mg/L	Son indicadores de una elevación inespecífica relacionada con un proceso inflamatorio general

La resistencia a la insulina y una disfunción de la célula β está asociada con niveles más altos de PCR ultrasensible y con la prevalencia de complicaciones macrovasculares, por lo que es un marcador para el riesgo cardiovascular que puede utilizarse en el laboratorio clínico.

Péptido C

La insulina se sintetiza como una molécula precursora, la proinsulina. Las cadenas A y B de la proinsulina se mantienen unidas por un péptido conector, el péptido C. La proinsulina es convertida a insulina por las células β , que se cosecreta con el péptido C en cantidades equimolares, siendo mayor la vida media del péptido C que la de la insulina.

La medición del péptido C no se utiliza para el diagnóstico de la diabetes, se emplea principalmente para verificar la clasificación y es muy útil para conocer la capacidad secretora de las células β en individuos que han desarrollado anticuerpos antiinsulina, especialmente si han sido tratados con insulina no humana. La administración exógena de insulina no produce elevación de los niveles del péptido C, en cambio la producción endógena de insulina si los eleva.

Los valores normales del péptido C son 0.5 a 2.0 ng/mL.

REFERENCIAS

1. **Allen KR, Hamilton AD, Bodansky AJ et al.:** Prevalence of hemoglobin variants in a diabetic population and their effect on glycosylated hemoglobin measurement. *Ann Clin Biochem* 1992;29:426-429.
2. American Diabetes Association. Position statement. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2013;36(Suppl 1):11-20.
3. **Arumugam K, Abdul Majeed N:** Glycosylated haemoglobin is a good predictor of neonatal hypoglycaemia in pregnancies complicated by diabetes. *Malays J Pathol* 2011;33(1):21-24.

4. **Bekhof J, Kollen BJ, Groot JL, Delman C, van de Leur S, van Straaten H:** Validity and interobserver agreement of reagent strips measurement of glykucosuria. *Scand J Clin Lab Invest* 2011;71:248–252
5. **Berry J:** Microalbuminuria testing in diabetes: is a dipstick as effective as laboratory tests? *Br J Community Nurs* 2003;8(6):267–273.
6. **Bleyer AJ, Hire D, Russel GB, Xu J, Divers J et al.:** Ethnic variation in the correlation between random serum glucose concentration and glycated haemoglobin. *Diabet Med* 2009;26(2):128–133.
7. **Bruns DE, Knowler WC:** Stabilization of glucose in blood samples: why it matters. *Clin Chem* 2009;55:850–852.
8. **Ceriollo A, Giugliano D, Quantro A et al.:** Vitamin E reduction of protein glycosylation in diabetes: new prospect for prevention of diabetic complications. *Diabetes Care* 1991;14: 68–72.
9. **Chan AYW, Cockram CS, Swaminathan R:** Effect of delay in separating plasma for glucose measurement upon the interpretation of oral glucose tolerance tests. *Ann Clin Biochem* 1990;27:73–74.
10. **Chen YH, Chen HS, Tarng DC:** More impact of microalbuminuria on retinopathy than moderately reduced GFR among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2012;35(4):803–808.
11. **Csako G:** False-positive results for ketones with mesma and other free sulfhydryl compounds. *Clin Chem* 1987;33:289–292.
12. **Czyzewska J, Wailenwska K, Kaminska J, Koper O, Kemonia H et al.:** Assess the impact of concentrations of inflammatory markers IL-6, CRP in the presence of albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Pol Merkur Lekarski* 2012;32(188):98–102.
13. **Dandona P:** Effects of antidiabetic and antihyperlipidemic agents on C-reactive protein. *Mayo Clin Proc* 2008;83(3):333–342.
14. **Davidson MB:** The effect of aging on carbohydrate metabolism. A review of the English literature and a practical approach to the diagnosis of diabetes mellitus in the elderly. *Progr Endocrinol Metab* 1979;28:688–705.
15. **Davie SJ, Gould BJ, Yudkin JS:** Effect of vitamin C on glycosylation of proteins. *Diabetes* 1992;41:167–173.
16. **Gambino R:** Glucose: a simple molecule that is not simple to quantify. *Clin Chem* 2007; 53:2040–2041.
17. **Gambino R, Piscitelli J, Ackattupathil TA, Theriault JL, Andrin RD et al.:** Acidification of blood is superior to sodium fluoride alone as an inhibitor of glycolysis. *Clin Chem* 2009;55:1019–1021.
18. **Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA et al.:** Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care* 1995;18:896–909.
19. **Goldstein DE, Little RR, Wiedmeyer HM et al.:** Glycated hemoglobin methodologies and clinical applications. *Clin Chem* 1986;32:B64–70.
20. **Gordon A, Glasser B, Wald M et al.:** Glycosylated serum protein levels assayed with highly sensitive immunoradiometric assay accurately reflect glycemic control of diabetic patients. *Diabetes Care* 1992;15:645–650.
21. **Gutiérrez JP, Rivera Dommarco J, Shamah Levy T, Villalpando Hernández S, Franco A et al.:** *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales.* Cuernavaca, Instituto Nacional de Salud Pública (MX), 2012.
22. **Henrichs HR, Lehmann P, Vorberg E:** An improved fructosamine assay for monitoring blood glucose control. *Diabet Med* 1991;8:580–584.

23. **Islas Andrade S:** Diabetes mellitus, ventajas de la nueva clasificación. *Rev Med (IMSS)* 1997;35(4):321–325.
24. **Keen H, Barnes DJ:** The diagnosis and classification of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. En: Pickup J, Gareth W (eds.): *Textbook of diabetes*. London, Blackwell Science, 1997.
25. **Kim D, Kim KJ, Huh JH, Lee BW, Kang ES, Cha BS, Lee HC:** The ratio of glycated albumin to glycated haemoglobin correlates with insulin secretory functions. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;77(5):679–683.
26. **Kim CH, Park JY, Lee KU, Kim JH, Kim HK:** Association of serum gamma–glutamyl-transferase and alanine aminotransferase activities with risk of type 2 diabetes mellitus independent of fatty liver. *Diabetes Metab Res Rev* 2009;25(1):64–69.
27. **Kitabchi AE, Duckworth WC, Stentz FB:** Insulin synthesis, proinsulin and C–peptides. En: Rifkin H, Porte D Jr (eds.) *Diabetes mellitus: theory and practice*, 4ª ed. New York, Elsevier, 1990:71.
28. **Kirkman MS, Jones V, Clark N, Florez H, Haas L et al.:** Diabetes in older adults. *Diabetes Care* 2012;35:2650–2661.
29. **Koskinen LK, Lantela JK, Koivula TA:** Fetal hemoglobin in diabetic patients. *Diabetes Care* 1994;17:828–831.
30. **Lee SW, Lee S, Kim SH, Kim TH, Kang BS et al.:** Parameters measuring beta–cell function are only valuable in diabetic subjects with low body mass index, high blood glucose level, or long–standing diabetes. *Yonsei Med J* 2011;52(6):939–947.
31. **Malone JL, Rosenbloom AL, Grgic A et al.:** The role of urine sugar in diabetic management. *Am J Dis Child* 1976;1340:1324–1327.
32. **Manegold C, Hasslacher C, Wahl P:** *Micral–test a new semi–quantitative rapid test for detection of microalbuminuria*. *Recent Progr Clin Chem*. Annual Meeting of the German Diabetes Association. Düsseldorf, May 24–26, 1990.
33. **Matteucci E, Giampietro O:** Point–of–care testing in diabetes care. *Mini–reviews in Medicinal Chemistry* 2011;11:178–184.
34. **McCance DR, Coulter D, Smye M et al.:** Effect of fluctuations in albumin on serum fructosamine assay. *Diabetic Med* 1987;4:434–436.
35. **Miller WG, Myers GL, Ashwood ER, Killeen AA, Wang E:** State of the art in trueness and interlaboratory harmonization for 10 analytes in general clinical chemistry. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:838–846.
36. **Mongkolsohlit S, Patumanond J, Tawichasril C, Komoltri C, Rawdaree P:** Meta–regression of risk factors for microalbuminuria in type 2 diabetes. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2012;43(2):455–466.
37. **Muktabhant B, Sanchaisuriya P, Sarakarn P, Tawityanon W, Trakulwong M et al.:** Use of glucometer and fasting blood glucose as screening tools for diabetes mellitus type 2 and glycated haemoglobin as clinical reference in rural community primary care settings of a middle income country. *BMC Public Health* 2012;12:349–356.
38. **Murphy JM, Browne RW, Hill L, Boelli GF, Abagnato C et al.:** Effects of transportation and delay in processing on the stability of nutritional and metabolic biomarkers. *Nutr Cancer* 2000;37:155–160.
39. **Ohlsen P, Danowski TS et al.:** Discrepancies between glycosuria and home estimates of blood glucose in insulin treated diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1980;3:178–183.
40. **Oke JL, Stevens RJ, Gaitskell K, Farmer AJ:** Establishing an evidence base for frequency of monitoring glycated haemoglobin levels in patients with type 2 diabetes: projections of effectiveness from a regression model. *Diabet Medicine* 2012; 266–271.

41. **Onat A, Can G, Ornek E, Cicek G, Ayhan E et al.:** Serum γ -glutamyltransferase: independent predictor of risk of diabetes, hypertension, metabolic syndrome and coronary disease. *Obesity* 2011;20(4):842–848.
42. **Pate S, Fraser A, Smith G, Lindsay R, Sattar N et al.:** Association of gestational diabetes, existing diabetes, and glycosuria with offspring obesity and cardiometabolic outcomes. *Diabetes Care* 2012;35:63–71.
43. **Pfutzner A, Standl E, Strotmann HJ, Schultz J, Hohnberg C et al.:** Association of high-sensitive C-reactive protein with advanced stage β -cell dysfunction and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Chem Lab Med* 2006;44(5):556–560.
44. **Pfutzner A, Weber MM, Forst T:** A biomarker concept for assessment of insulin resistance, beta cell function and chronic systemic inflammation in type 2 diabetes mellitus. *Clin Lab* 2008;54(11–12):485–490.
45. **Pickup J:** Diabetic control and its measurement. En: Pickup J, Gareth W (eds) *Textbook of diabetes*. London, Blackwell Science, 1997;30.
46. **Pitkänen E:** 1,5-anhidro-D glucitol—a novel type of sugar in the human organism. *Scand J Clin Lab Invest* 1990;50(Suppl 201):55–62.
47. **Revilla MC:** Pruebas de laboratorio útiles para el control de la diabetes mellitus. Hemoglobina glucosilada. *Rev Med (IMSS)* 1995;33(5):501–504.
48. **Ruilope L, Izzo J, Haller H, Waeber B, Oparil S et al.:** Prevention of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes: what do we know? *J Clin Hypertension* 2010;12(6):422–430.
49. **Satchell SC, Tooke JE:** What is the mechanism of microalbuminuria in diabetes: a role for glomerular endothelium? *Diabetologia* 2008;51:714–725.
50. **Seino S, Shibasaki T, Minam K:** Dynamics of insulin secretion and the clinical implications for obesity and diabetes. *J Clin Invest* 2011;121(6):2118–2125.
51. **Seitz P, Rosemann T, Gensichen J, Huber CA:** Interventions in primary care to improve cardiovascular risk factors and glycated haemoglobin (HbA_{1c}) levels in patients with diabetes: a systemic review. *Diabetes Obes Metabol* 2011;13:479–489.
52. **Shaw JE, Sicree, RA y Zimmet PZ:** Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diab Res Clin Pract* 2010;87:4–14.
53. **Tobe SW, McFarlane PA, Naimark DM:** Microalbuminuria in diabetes mellitus. *CMAJ* 2012;167:499–503.
54. **Tuttleman M, Lipsett L, Harris MI:** Attitudes and behaviors of primary care physicians regarding tight control of blood glucose in IDDM patients. *Diabetes Care* 1993;16:765–772.
55. **Vijayaraghavan K:** Treatment of dyslipidemia in patients with type 2 diabetes. *Lipids Health Disease* 2010;9:144.
56. **Viberti C, Jarrett RJ, Mahmud U et al.:** Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982;1:430.
57. **Wang X, Bao W, Liu J, Ouyang YY, Wang D et al.:** Inflammatory markers and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2013;36(1):166–175.

Sección VI

Complicaciones crónicas

Retinopatía diabética

Evalicia Murúa Martínez Saldaña

INTRODUCCIÓN

Cerca de 135 millones de personas alrededor del mundo presentan diabetes. La patología ocular diabética es la principal causa de ceguera entre la edad económicamente activa en los países desarrollados. Así pues, el edema macular diabético (EMD) y la retinopatía diabética proliferativa son la principal causa de pérdida visual. En los pacientes con diabetes tipo 2, cerca de 20% presenta un grado significativo de retinopatía en el momento del diagnóstico de la enfermedad. Existe evidencia de que la retinopatía comienza a desarrollarse al menos siete años antes del diagnóstico clínico de la diabetes tipo 2. En el Reino Unido la retinopatía afecta a cerca de 40% de la población diabética, siendo de ésta 10% la que presenta retinopatía avanzada que amenaza la visión. La población afrocaribeña e indioasiática radicada en el Reino Unido tienen una prevalencia de complicaciones relacionadas con la diabetes de dos a cinco veces mayor que la población de origen europeo. En EUA la diabetes afecta más de 18.2 millones de personas (6.3% de la población total) y 800 000 nuevos casos de diabetes tipo 2 son diagnosticados cada día.

En México la prevalencia para la población general de entre 20 a 69 años de edad es de 6.7%, considerando exclusivamente a la diabetes mellitus no dependiente de insulina (tipo 2), ya que ésta representa 90% de los casos. La Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas en México identifica a la diabetes mellitus como un problema prioritario. En la población de bajos recursos de la ciudad de México que se encuentra entre los 35 y 64 años de edad, la prevalencia de diabetes

mellitus es mayor: de 12 a 14%. La diabetes mellitus es causa importante de morbilidad por complicaciones multisistémicas, como insuficiencia renal, enfermedad cardiovascular y en especial retinopatía diabética (RD).

La RD es una de las principales causas de ceguera previsible en la población económicamente activa. El riesgo de ceguera en los diabéticos es 25 veces superior al del resto de la población.

Se ha demostrado que el diagnóstico y el tratamiento oportunos de la RD reducen el riesgo de pérdida de la visión en 50%. Determinar cuáles son los casos que requieren tratamiento, principalmente en población de alto riesgo, es una prioridad de salud pública.

En este capítulo se analizan de manera sencilla algunos conceptos referentes a la epidemiología, los factores de riesgo, la patogénesis, el diagnóstico y el tratamiento oportuno de la RD, así como los criterios clínicos de severidad y referencia.

FACTORES DE RIESGO

Los principales factores de riesgo de la retinopatía diabética han sido reportados en varios estudios epidemiológicos y están resumidos en la siguiente tabla. Algunos de ellos serán revisados en el texto más adelante.

Resumen de los factores de riesgos de la retinopatía diabética identificados en estudios epidemiológicos/cohorte

Factores de riesgo consistentes

- Duración de la diabetes.
- Hiperglucemia/valor de la hemoglobina glucosilada.
- Hipertensión.
- Hiperlipidemia.
- Embarazo.
- Nefropatía /enfermedad renal.

Factores de riesgo menos consistentes

- Obesidad.
- Tabaquismo.
- Consumo moderado de alcohol.

- Inactividad física.
- Otros.

Duración de la diabetes

Mitchell y col. reportaron que cerca de 8% de pacientes podía presentar retinopatía diabética por cada año que se incrementaba la duración de la diabetes. Como la duración de la diabetes es un total reflejo del control de la glucemia y la exposición a otros factores de riesgo, y la prevalencia de la RD está altamente relacionada con el incremento de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), la duración de la diabetes es un factor importante para la incidencia y desarrollo de RD. Se han encontrado conclusiones similares en varios estudios (incluyendo el UKPDS) el cual demuestra que la duración de la diabetes y la hiperglucemia contribuyen al desarrollo de la RD, y que si se tiene un excelente control de la glucemia en el inicio, la RD puede ser controlada.

Control glucémico

Estudios epidemiológicos tempranos han mostrado una relación consistente entre los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) y la incidencia de RD. Esta observación importante se ha confirmado en grandes estudios controlados aleatorios, demostrando que un estrecho control de la glucemia reduce tanto la incidencia como la progresión de la RD.

El efecto protector del control metabólico se ha confirmado también en los pacientes con diabetes tipo 2. El *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) es un estudio clínico controlado con pacientes diabéticos tipo 2, el cual demostró que el tratamiento intensivo de la diabetes reduce en 25% el riesgo de complicaciones microvasculares. El análisis epidemiológico en este estudio demostró una relación continua: por cada punto porcentual de disminución de hemoglobina glucosilada disminuía en 35% el riesgo de complicaciones microvasculares.

Los resultados del DCCT y del UKPDS mostraron que el estrecho control no previene la retinopatía, pero sí disminuye el riesgo de desarrollo y progresión de la misma, lo que clínicamente se traduce en la preservación de visión y la disminución de la necesidad de tratamiento con fotocoagulación. En la actualidad se acepta que los estándares de calidad en la atención del paciente diabético incluyen la observación estrecha del control metabólico. En la población mexicana urbana de nivel socioeconómico bajo se encontró que los diabéticos tipo 2 con buen control metabólico presentaron menos retinopatía diabética ($p < 0.03$). Por desgracia, la mayor parte de la población estudiada (48 a 69%) tenía mal control metabólico.

El estricto control de la glucemia tiene dos efectos clínicos adversos importantes. El primero es el riesgo de un empeoramiento temprano de la retinopatía diabética. En el estudio DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) esto ocurre en 13.1% de control intensivo, contra 7.6% del grupo con tratamiento convencional. Sin embargo, este efecto es reversible en 18 meses, y ningún caso de empeoramiento temprano resultó en una pérdida visual seria. Efectos similares fueron reportados en otros estudios. El análisis que se hace al respecto es que los participantes del estudio, en riesgo de este empeoramiento temprano tuvieron niveles más elevados de hemoglobina glucosilada basal (es decir, al inicio del estudio) y se indujo una reducción más rápida en los primeros seis meses, lo que sugiere a los médicos evitar reducciones rápidas de los niveles de HbA_{1c} en lo que sea posible. Además un estrecho control glucémico es un factor conocido de riesgo de episodios de hipoglucemia y cetoacidosis diabética. Un análisis de 14 estudios, incluyendo el DCCT, indican que un tratamiento intensivo está asociado con un riesgo tres veces mayor de hipoglucemia, y 70% mayor riesgo de cetoacidosis si se compara con el tratamiento convencional. El riesgo de cetoacidosis fue siete veces mayor entre pacientes que usaban exclusivamente la bomba de insulina; lo que sugiere que la inyección múltiple diaria de insulina puede ser una estrategia más segura.

Hipertensión

Los estudios epidemiológicos no han encontrado que la presión sanguínea sea un factor de riesgo consistente para la incidencia y progresión de la RD. Sin embargo, la evidencia de estudios controlados aleatorios indican que un estrecho control de la presión sanguínea es un factor importante, modificable, de la incidencia y progresión de la RD.

Se realizó un estudio aleatorio en pacientes con hipertensión que tuvieron un control estricto de la presión (sistólica/diastólica meta de < 150/< 85 mmHg) y otro grupo con control convencional (presión meta de < 180/< 105 mmHg). Después de nueve años de seguimiento, los pacientes que tuvieron un control estricto registraron una reducción de 34% en la progresión de la RD, 47% en el deterioro de la agudeza visual y 35% de reducción en la necesidad de fotocoagulación con láser, comparado con aquellos que tuvieron un control convencional.

Los hallazgos del estudio UKPDS contrastan con los del estudio ABCD (*Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes*), en el cual 470 personas con diabetes tipo 2 e hipertensión de manera aleatoria recibieron control estricto o moderado de la presión arterial. Por más de cinco años no hubo diferencia en la progresión de la RD entre los grupos. La crítica que se hace a este estudio es que es poco eficaz, ya que hubo pobre control glucémico, un seguimiento corto y niveles bajos de la presión arterial basal, comparados con el estudio de UKPDS.

El estudio EUCLID (*EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*) evaluó los efectos del lisinopril —inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina— sobre la progresión de la RD en pacientes con diabetes tipo I normotensos y normoalbuminúricos. Por más de dos años el lisinopril redujo la progresión de la RD en 50% y la progresión de la RD proliferativa en 80%. El estudio EUCLID tiene limitaciones: hubo diferencias en los niveles basales de glucemia entre los grupos (el grupo tratado tuvo los menores niveles de hemoglobina glucosilada) y un corto seguimiento (dos años).

No es claro si los nuevos medicamentos para tratar la hipertensión arterial tienen efectos benéficos adicionales sobre los pacientes diabéticos normotensos.

Hiperlipidemia

El manejo de las dislipidemias también tiene un papel en la reducción del riesgo de las complicaciones microvasculares asociadas con la diabetes tipo 2. La evidencia temprana de que los pacientes con dislipidemias combinadas tienen un incremento en la incidencia de las anomalías retinianas favorece la hipótesis de que los niveles anormales de triglicéridos y colesterol pueden estar implicados en la patogénesis de la retinopatía diabética.

Además, los estudios epidemiológicos muestran que los lípidos séricos elevados y los triglicéridos notablemente elevados están relacionados con el desarrollo de exudados duros maculares.

Estos datos estimularon la investigación del potencial de la terapia moderadora de lípidos, especialmente los fibratos, en el manejo de la retinopatía diabética. Los estudios preliminares demostraron reducción en los exudados maculares con el tratamiento con fibratos; no hubo cambios en la agudeza visual, lo cual no sorprende, dado que los pacientes reclutados en este estudio presentaban una retinopatía avanzada basal.

Algunos estudios realizados en la población abierta han demostrado que el colesterol total es un factor relacionado con la presencia y la gravedad de exudados duros en la retina de pacientes diabéticos. A su vez, la gravedad de los exudados duros se ha identificado como un factor de riesgo significativo para edema macular y disminución importante de la visión ($p < 0.002$). Estos resultados sugieren que un buen control de los lípidos en sangre puede reducir el riesgo de formación de exudados duros y la disminución de la agudeza visual dependiente de edema macular en pacientes con retinopatía diabética.

Proteinuria

La microalbuminuria es la excreción urinaria de pequeñas cantidades de albúmina (0.03 a 0.29 g/L) y se relaciona con un riesgo aumentado de nefropatía y com-

plicaciones cardiovasculares en pacientes diabéticos. Algunos estudios informan que la microalbuminuria es un marcador vinculado significativamente con la presencia de cualquier nivel de RD, y que los diabéticos diagnosticados antes de los 30 años de edad con microalbuminuria tienen tres veces más riesgo de presentar RD proliferativa. Otros informes no han sido consistentes, quizá por diferencias metodológicas. Se requieren investigaciones longitudinales para determinar una relación temporal entre microalbuminuria y retinopatía diabética.

Los pacientes con diabetes tipo 2 con RD proliferativa presentan más frecuentemente afección renal, incluyendo incremento en la IEAU (índice de excreción de albúmina urinaria en 24 h = 20 a 199 μ g/min) dentro del rango de microalbuminuria (albúmina = 17 a 176 mg/L en un prueba aleatoria de orina o 30 a 299 mg en colección de 24 h). Por lo tanto, todos los pacientes con RD proliferativa deberían ser sometidos a una evaluación de la función renal que comprenda mediciones de albúmina urinaria.

La asociación entre RD proliferativa y microalbuminuria observada en el estudio de Boelter y col. podría explicarse porque la microalbuminuria podría representar el estado de disfunción vascular generalizada.

Embarazo

Algunos informes indican que el embarazo se relaciona con la progresión de la retinopatía diabética y otros afirman que no tiene relación. Klein y col. realizaron un estudio de casos y controles, comparando mujeres de edad y duración de diabetes mellitus similar, embarazadas y no embarazadas. Los resultados se ajustaron para diferentes factores de riesgo y se demostró que el embarazo se vincula en forma significativa con la progresión de la retinopatía diabética (OR 2.3 $p < 0.005$).

Por estas razones debe recomendarse la revisión oftalmológica completa antes de la concepción, y es necesario realizar valoraciones cada tres meses durante la gestación.

Tabaquismo

El tabaquismo es una causa importante de morbimortalidad evitable en el mundo. Existe controversia respecto a la relación entre el tabaquismo y la retinopatía diabética. Se ha informado que el tabaco aumenta los niveles de carboxihemoglobina, disminuye la capacidad del transporte de oxígeno y favorece la hipoxia retiniana. El tabaco no inicia las alteraciones vasculares, pero puede tener una influencia negativa una vez iniciada la retinopatía diabética.

Aunque la información disponible señala al tabaquismo como promotor de la aparición y progresión de la RD, otros autores no confirman esta asociación. Clí-

nicamente es más recomendable fomentar el abandono del tabaquismo, ya que sin duda es un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular, enfermedad respiratoria y cáncer.

Factores demográficos

La retinopatía diabética puede observarse con mayor frecuencia en ciertos grupos étnicos, lo que sugiere que existe un riesgo de aparición relacionado con factores genéticos. Algunos estudios informan que la frecuencia de cualquier grado de retinopatía diabética, así como de edema macular, es mayor en la raza negra, en comparación con la raza blanca; sin embargo, en contraste con esta información, en otro estudio se observó que la progresión de la retinopatía diabética es menor en los negros. Otro caso es el de los estadounidenses de origen mexicano residentes en San Antonio, Texas, en quienes se ha encontrado una frecuencia dos veces mayor de retinopatía diabética en comparación con los blancos no hispanicos residentes del mismo lugar. Tales hallazgos pusieron a esta población dentro de la categoría de doble riesgo, ya que se sabe que tiene mayor frecuencia de diabetes mellitus, además de que estos enfermos tienen complicaciones microvasculares con más frecuencia.

Por otro lado, un estudio similar realizado en el Valle de San Luis no encontró diferencias entre los blancos no hispanicos y los de origen hispanico.

Los mexicanos con diabetes que residen en la ciudad de México tienen una frecuencia de retinopatía de cualquier grado de 48.6%, que en 31.9% adopta formas clínicas graves que amenazan la visión. Otros estudios realizados en la población mexicana concuerdan con una prevalencia similar de retinopatía diabética.

Cuando se comparó la población de diabéticos de bajos recursos de la ciudad de México con la de estadounidenses de origen mexicano radicados en la ciudad de San Antonio, Texas, se demostró que la prevalencia de cualquier grado de RD es al menos similar para las dos poblaciones; sin embargo, no hay duda de que el riesgo de RD moderada a grave es mayor para los diabéticos de la ciudad de México. De estos resultados se puede inferir que los diabéticos mexicanos también tienen mayor riesgo de desarrollar RD moderada a grave, en comparación con la población blanca no hispanica. Es posible que las prevalencias observadas sean resultado de una susceptibilidad genética catalizada por un estado crónico de control metabólico deficiente.

Factores genéticos

La relación entre los factores genéticos y la prevalencia e incidencia de la retinopatía diabética no ha sido consistente. Los estudios clínicos informan una asocia-

ción positiva entre la gravedad de la retinopatía y la presencia de antígenos HLA–B8, HLA–B15 o HLA–DR 4 en pacientes con diabetes tipo 1. En un estudio de casos y controles de la Clínica Joslin, los pacientes diabéticos tipo 1 con DR 3/0, 4/0 y X/X presentaban mayor incidencia de RD proliferativa que los pacientes con 3/X, 4/X o 3/4. Sin embargo, otros autores no relacionan los antígenos del *locus* BF localizado en el cromosoma 6 con la retinopatía diabética proliferativa.

En un grupo de pacientes diabéticos tipo 1 del WESDR, después de ajustar otros factores asociados con retinopatía diabética proliferativa, la presencia de DR4 y ausencia de DR3 se asocia con un aumento de 5.4 veces el riesgo de presentar RD proliferativa, en comparación con la ausencia tanto de DR4 como de DR3. No se presentaron asociaciones estadísticamente significativas con otros factores genéticos. Sin embargo, en el estudio del seguimiento a diez años del WESDR, la presencia de DR4 parece tener un efecto protector estadísticamente significativo para RD proliferativa. Esto se puede explicar en parte por la mortalidad más alta (7.6%) en pacientes con DR4+, en comparación con DR4– (4.7%). Sin embargo, el efecto protector se encontró en pacientes con tiempos de evolución de diabetes más cortos, por lo que la mortalidad no explica completamente estas asociaciones.

Las razones específicas para relacionar los antígenos HLA–DR con el riesgo de desarrollar retinopatía diabética más grave no son muy aparentes. El estudio de los factores genéticos específicos asociados con los factores patogénicos de retinopatía diabética podría aportar mayor conocimiento sobre las posibles relaciones causales. Quizás en el futuro se puedan encontrar relaciones más sólidas que permitan dilucidar el papel de los factores genéticos en esta patología.

FISIOPATOLOGÍA

El desarrollo y la evolución de la retinopatía diabética probablemente sean secundarios a una compleja interacción de varios factores, que pueden agruparse en bioquímicos, hemáticos, fisiológicos, endocrinos y anatómicos.

Dentro de los cambios bioquímicos, la vía del sorbitol ha sido una de las más estudiadas, implicándola como causal de las lesiones iniciales de la retinopatía diabética. La aldosa reductasa es una enzima que convierte a los azúcares presentes en concentraciones elevadas en sus respectivos alcoholes. Así, la glucosa se convierte en sorbitol (después éste se transforma en fructosa por medio de deshidrogenasa de sorbitol) y la galactosa se convierte en dulcitol.

La concentración intracelular de sorbitol, dulcitol y fructosa se eleva y por ello también aumenta la presión osmótica, favoreciendo la difusión del agua al interior de la célula y el desequilibrio electrolítico.

La aldosa reductasa se encuentra en concentraciones elevadas en las células epiteliales del cristalino y los pericitos retinianos. Algunos investigadores sugieren que el daño en la retinopatía diabética es mediado por la aldosa reductasa, y los estudios experimentales informan que los inhibidores de esta enzima evitan la formación de cataratas, el engrosamiento de la membrana basal y la pérdida de pericitos. A pesar de todos estos beneficios, las pruebas clínicas controladas en humanos que se han realizado hasta ahora no han demostrado una reducción en la incidencia de la retinopatía diabética con el uso de inhibidores de la aldosa reductasa.

Los cambios hematológicos en pacientes diabéticos afectan a los elementos que forman la sangre, sobre todo los eritrocitos y las plaquetas. Existe un aumento de la agregación de los eritrocitos que parece condicionado por el nivel de control metabólico y por los elevados niveles de proteínas plasmáticas. El eritrocito además pierde su capacidad de deformación fisiológica para pasar a través de los capilares retinianos. Los eritrocitos rígidos dañan las células endoteliales y alteran y obstruyen el flujo sanguíneo. La capacidad de deformación del eritrocito disminuye en relación con el grado de retinopatía y está disminuida en pacientes con retinopatía diabética proliferativa. Se ha informado que existe adhesión y agregación plaquetaria anormal en los pacientes diabéticos, lo cual causa oclusiones capilares focales e isquemia retiniana, que a su vez contribuyen al desarrollo de la retinopatía diabética.

Los vasos retinianos, incluidos los capilares, normalmente son impermeables a las moléculas grandes. En contraste, la pared de los vasos retinianos en los pacientes diabéticos sufre los efectos de una circulación alterada. El coeficiente de rozamiento es superior al normal e interacciona con la célula endotelial, que ya presenta algunas alteraciones bioquímicas y la sigue lesionando hasta hacerla desaparecer. Este cambio estructural aumenta la permeabilidad de los vasos, sobre todo en el ámbito capilar, provocando la salida de plasma, proteínas, carbohidratos y lípidos.

Dentro de los cambios anatómicos, el engrosamiento de la membrana basal microvascular es un hecho ampliamente observado en los pacientes diabéticos. La membrana basal se engruesa y posteriormente presenta vacuolización y depósitos de colágeno fibrilar. Se ha mencionado la vía del sorbitol, la síntesis de glicoproteínas y la glicación del colágeno como mecanismos que podrían influir en este proceso. Los pericitos se sitúan en el espesor de la membrana basal del capilar y rodean en parte o en su totalidad a las células endoteliales. En la retina normal existe aproximadamente el mismo número de células endoteliales y pericitos. Algunos autores consideran la pérdida selectiva de pericitos en los capilares de la retina como un hallazgo histológico patognomónico de retinopatía diabética. Se desconoce el mecanismo que explica la pérdida selectiva de pericitos, aunque se ha relacionado con la vía del sorbitol.

Los microaneurismas son anomalías vasculares características pero no patognomónicas de la retinopatía diabética; son la manifestación clínica que puede detectarse en forma más temprana, y su desarrollo se asocia con áreas de oclusión capilar.

El mecanismo de formación de microaneurismas no se ha determinado, pero se piensa que la pérdida de pericitos debilita la pared capilar. Las dilataciones capilares se desarrollan en sitios de pérdida de pericitos, con desaparición de las uniones endoteliales y daño a la barrera hematorretiniana. Las dilataciones pueden ser saculares o fusiformes y generalmente miden de 20 a 100 micras. Los microaneurismas inicialmente aumentan de tamaño, después disminuyen por engrosamiento de la pared vascular y finalmente se ocluyen. Pueden sangrar (en tal caso, causan hemorragias retinianas) o filtrar lipoproteínas que se acumulan en la capa plexiforme (lo cual da lugar a exudados duros que adoptan diferentes formas). Si la mácula se compromete, la visión central queda amenazada.

En 1954 Michaelson fue el primero en proponer que la retina hipóxica producía un factor vasoproliferativo que se difunde por vía sanguínea induciendo neovascularización. Algunos estudios de laboratorio han encontrado sustancias que inducen neovascularización. Las moléculas angiogénicas más importantes son los polipéptidos; algunas que se conocen en la actualidad son factor de crecimiento de fibroblastos α y β , factor de crecimiento del endotelio vascular y factor transformador del crecimiento.

Se ha demostrado por métodos inmunocitoquímicos que algunas células de la retina son capaces de sintetizar los factores de crecimiento de fibroblastos α y β . Se han encontrado niveles elevados de factor de crecimiento de fibroblastos β en muestras de vítreo de pacientes con RD proliferativa activa, mientras que los niveles estaban disminuidos en RD ya regresiva.

El factor de crecimiento del endotelio vascular aumenta de forma importante en respuesta a la hipoxia (*in vivo*) y a la isquemia (*in vitro*). Los niveles del factor de crecimiento del endotelio vascular aumentan en el vítreo de ojos con neovascularización retiniana secundaria a retinopatía diabética proliferativa. Se ha observado sinergismo entre el factor de crecimiento de fibroblastos y del endotelio vascular.

El factor transformador de crecimiento es producido por los pericitos y por las células musculares lisas; se activa por la interacción con las células del endotelio vascular. Recientemente, el factor transformador del crecimiento demostró participar en la fibrosis en casos de vítreo de retinopatía proliferativa. La concentración de dicho factor es tres veces mayor en casos de vítreo de retinopatía proliferativa moderada a grave, en comparación con los casos que no la tienen.

La microangiopatía y la oclusión capilar son los fenómenos que sustentan la patogénesis de la retinopatía diabética. Juntos favorecen la filtración microvascular y la ruptura de la barrera hematorretiniana, resultando en hemorragia reti-

niana, exudados y edema, así como el desarrollo de edema macular. Además, la oclusión microvascular y la isquemia dan como origen a las manchas “cotonosas”, cambios capilares, puentes (*shunts*) arteriovenosos y neovascularización. Un incremento en el nivel de VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial) es probablemente uno de los principales factores angiogénicos implicados en la patogénesis de la retinopatía diabética.

Varias vías bioquímicas se han propuesto en asociación con la hiperglucemia y las complicaciones microvasculares. Estas incluyen la acumulación de poliol, la formación de productos terminales de glicolización avanzada (AGE), estrés oxidativo y activación de proteincinasa C (PKC). Se cree que estos procesos modulan el proceso patológico a través de efectos sobre el metabolismo celular, la señalización y los factores de crecimiento.

Vía de los polioles

La vía de los polioles del metabolismo de la glucosa comienza a activarse cuando los niveles de la glucosa intracelular se elevan de manera anormal. La aldosa reductasa entonces se activa, enzima que reduce la glucosa a sorbitol usando NADPH como cofactor; el sorbitol se metaboliza a fructosa por la sorbitol deshidrogenasa que usa NAD⁺ como cofactor.

Los efectos son múltiples. El sorbitol es un alcohol, polihidroxilado y fuertemente hidrofílico, por lo tanto no se difunde con facilidad a través de las membranas, por lo que se acumula intracelularmente con posibles consecuencias osmóticas.

La fructuosa producida por la vía de los polioles puede ser fosforilada en fructuosa-3-fosfato, la cual se rompe en 3-deoxiglucosona; ambos componentes son poderosos agentes glucosilantes que entran en la formación de productos terminales de glucosilación avanzada (AGE).

El uso de NADPH por la aldosa reductasa puede resultar en menor cofactor disponible para la glutatión reductasa, la cual es crítica para mantener el almacén intracelular de glutatión-reductasa. Esto puede reducir la capacidad de las células para responder al estrés oxidativo. Puede ocurrir un incremento compensatorio en la actividad de la vía alterna de la glucosa monofosfato, el principal proveedor de NADPH celular.

El uso de NAD por la deshidrogenasa del sorbitol favorece un incremento en el índice de NADH/NAD⁺, lo cual se ha denominado “seudohipoxia” y asociado a multitud de cambios metabólicos y señalización, conocidos como función celular alterada.

Se ha propuesto que el exceso de NADH puede convertirse en sustrato para la NADH oxidasa, y este podría ser un mecanismo para la generación de especies oxidantes intracelulares.

Por lo tanto, la activación de la vía de los polioles puede alterar la tonicidad intracelular, generar precursores AGE, y exponer a las células al estrés oxidativo probablemente a través de disminuir las defensas antioxidantes y la generación de especies oxidantes, pudiendo iniciar múltiples mecanismos de daño celular. Las células ganglionares retinianas, las células de Müller y los pericitos vasculares además de las células endoteliales están provistas de aldosa reductasa en todas las especies estudiadas, incluyendo a los humanos.

De aquí que estos tipos celulares estén expuestos a la activación de la vía de los polioles en la diabetes. Son también las células que manifiestan los cambios o daño mejor conocidos en la diabetes.

Las consecuencias bioquímicas de la activación de la vía de los polioles han sido estudiadas en toda la retina de animales diabéticos. Las mejores documentadas son la acumulación de la fructosa y sorbitol, y la generación o incremento del estrés oxidativo.

Daño oxidativo

El estrés oxidativo es un proceso caracterizado por un desequilibrio bioquímico entre la producción de radicales libres (o especies reactivas de oxígeno) con respecto a los antioxidantes a favor de los primeros, con implicaciones en la homeostasis del organismo por daño a nivel celular, tisular y sistémico. El estrés oxidativo ha sido relacionado con más de 100 enfermedades crónico-degenerativas, entre las que están la aterosclerosis, el cáncer, la artritis reumatoide y por supuesto la diabetes mellitus. Químicamente un radical libre se define como un átomo o molécula que en su último orbital presenta un electrón no apareado, por lo que es una especie altamente inestable, y reactiva y precisa de obtener el átomo que le falta de las moléculas vecinas, y dependiendo de dónde y cuánto se genere puede estabilizarse tomando el electrón que requiere de las biomoléculas próximas a él; si esto sucede, puede afectar la fisiología de las células al oxidar a los lípidos de la membrana, a los carbohidratos, a las proteínas, e incluso al DNA, lo cual sería uno de los mecanismos de daño.

La hiperglucemia puede favorecer el estrés oxidativo y la formación de especies reactivas de oxígeno, favoreciendo el daño vascular. La formación de especies reactivas de oxígeno (radicales libres) puede resultar de la autooxidación de la glucosa, la glucosilación no enzimática de proteínas, el incremento en el flujo a través de la vía de los polioles, y la producción de prostanoides.

Se ha encontrado que la normalización de la producción de superóxido estimulado por la glucosa bloquea al menos tres vías independientes de daño vascular inducido por hiperglucemia.

Además, estudios en animales sugieren que los antioxidantes, como la vitamina E, puede prevenir algo de la disfunción vascular asociada con diabetes.

Activación de proteincinasa

Existe un incremento en la evidencia de que la activación de la PKC está relacionada con la disfunción microvascular inducida por hiperglucemia en la diabetes.

La activación de la proteincinasa (PKC) resulta en numerosos cambios celulares, incluyendo un incremento en la expresión de las proteínas de la matriz, como son la colágena y la fibronectina, y un incremento en la expresión de un potente mediador vasoactivo como es la endotelina. Los cambios que se observan son engrosamiento de la membrana basal, incremento en la permeabilidad vascular retiniana, y alteraciones en el flujo sanguíneo retiniano. Aunque la actividad de múltiples isoformas de PKC está incrementada en los tejidos vasculares en la diabetes (α , β 1, β 2 y ϵ), los estudios sugieren que la isoforma PKC- β 2 es la que preferencialmente media las complicaciones patológicas asociadas con la hiperglucemia.

Más allá, la PKC- β ha mostrado ser un componente integral de la señalización celular para los VEGF (factores de crecimiento endotelial vascular), importantes mediadores de la neovascularización secundaria a isquemia retiniana y al edema macular diabético.

Factores de crecimiento

Los VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) son una familia de proteínas que, además de ser uno de los principales factores angiogénicos implicados en la patogénesis de la RD, son también mitogénicas para las células endoteliales vasculares, incrementando así la permeabilidad vascular. Normalmente el VEGF es importante en el desarrollo vascular fetal, con una disminución de los niveles al nacimiento. Sin embargo, se ha registrado un incremento en la expresión de VEGF en retinopatía diabética. Además, se ha mostrado que el VEGF está regulado por hipoxia, por lo que se observa un incremento en los niveles de VEGF en el vítreo, asociado con un incremento en la isquemia retiniana.

Existe mayor evidencia de que la inhibición de la PKC- β puede prevenir los efectos de aumento en la permeabilidad y neovascularización del VEGF en animales.

La hormona del crecimiento IGF-1 se ha sospechado juega un papel en la progresión de la retinopatía diabética. En una época anterior, la hipofisectomía mostraba una regresión en la proliferación de la retinopatía en un estudio de 100 pacientes. De manera similar, los enanos diabéticos con niveles sistémicos de IGF-1 bajos debido a una deficiencia en la hormona del crecimiento tienen una incidencia menor de RD proliferativa, comparada con pacientes diabéticos de la misma edad y sexo. Otra evidencia incluye observaciones de la progresión de retinopatía diabética en estados de IGF-1 elevados, tales como la pubertad y el embarazo, y una rápida mejoría en cuanto existe control metabólico.

En resumen, la alteración de la circulación capilar es la causa de edema y proliferación vascular. En la retina del paciente diabético se encuentra invariablemente engrosamiento de la membrana basal de los capilares y pérdida de pericitos que, junto con el aumento de la viscosidad sanguínea, la agregación plaquetaria y la rigidez de los eritrocitos, resulta en aumento de permeabilidad en algunos capilares y oclusión en otros, dando origen a todas las manifestaciones clínicas que se derivan de estos dos fenómenos (figura 13-1).

CLASIFICACIÓN

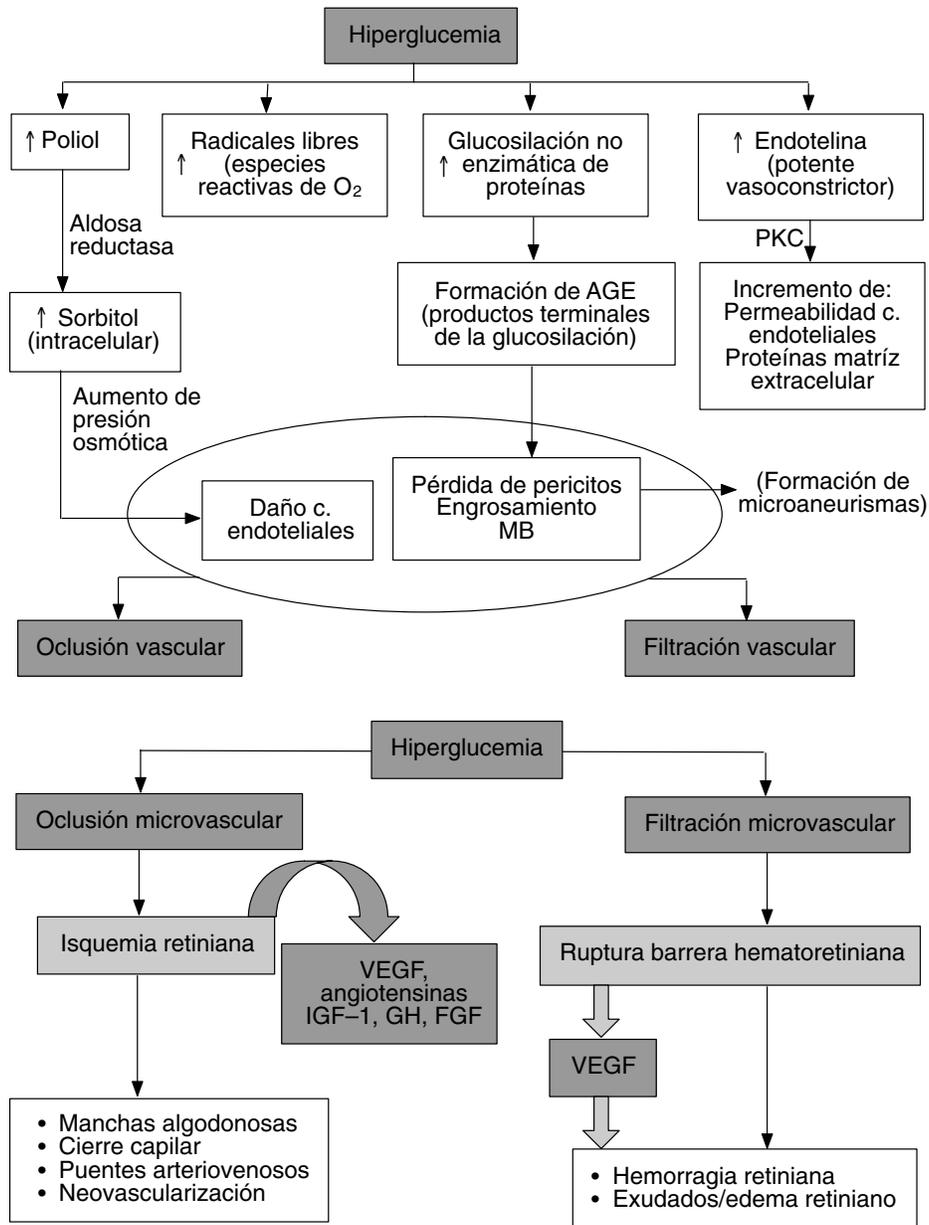
Se han propuesto varias clasificaciones para reflejar la evolución natural de la retinopatía diabética. La clasificación más completa y detallada es la que se utiliza en los ensayos clínicos controlados, que valora 21 lesiones diferentes en esteofotografías a color de siete campos estandarizados de fondo de ojo. Esta clasificación tiene una alta sensibilidad y especificidad y es reproducible, pero requiere de mucho tiempo y es costosa. En la práctica es conveniente utilizar una clasificación modificada basada en la anterior:

- Ausencia de retinopatía diabética (figura 13-1).
- Retinopatía diabética no proliferativa:
 - Leve.
 - Moderada.
 - Grave.
- Retinopatía diabética proliferativa.
 - Con características de alto riesgo.
 - Sin características de alto riesgo.
- Edema macular.
 - Retinopatía diabética no proliferativa.
 - Leve a moderada.

Retinopatía diabética no proliferativa

El primer estadio es la retinopatía diabética no proliferativa, en el que predominan las alteraciones de la permeabilidad vascular. La retinopatía diabética no proliferativa leve a moderada se manifiesta por microaneurismas, exudados duros y hemorragias intrarretinianas.

Un microaneurisma es una lesión rojiza redondeada de menos de 125 μm (aproximadamente un espesor de vena sobre la papila) y de márgenes precisos.



© Editorial Ailfi. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 13-1. Patogénesis de retinopatía diabética (aspectos bioquímicos). IGF1: factor de crecimiento similar insulina; GH: hormona de crecimiento; FGF: factor de crecimiento de fibroblastos; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular. Tomado de: Dodson PM Diabetic retinopathy: treatment and prevention. *Diabetes Vasc Dis Res* 2007;4(3): S9-S11.

Una hemorragia intrarretiniana es cualquier lesión rojiza redondeada de 125 μm o más en su diámetro mayor; puede ser redondeada, en flama con márgenes irregulares y de densidad desigual o presentar ambas características.

Los exudados duros son depósitos de lípidos blanquecinos o blanco–amarillentos de bordes muy precisos. Pueden estar dispuestos individualmente, como parches confluentes, o en anillo, rodeando zonas de edema retiniano o grupos de microaneurismas.

Cada una de estas anormalidades pueden presentarse aisladamente o en combinación. Estos cambios son asintomáticos, a menos que incluyan a la mácula, y en ese caso se presenta disminución importante de la visión.

La retinopatía diabética no proliferativa grave se manifiesta por exudados blandos, arrosariamientos venosos y anormalidades microvasculares intrarretinianas.

Los exudados blandos o algodinosos son áreas de oclusión capilar e isquemia consecuente con infarto de la capa de fibras nerviosas de la retina. Se observan como áreas blanquecinas, amarillentas o grisáceas de bordes poco precisos, superficiales y que muestran estriaciones paralelas a la capa de fibras nerviosas.

Los arrosariamientos venosos son aumentos localizados del calibre venoso. Otras alteraciones venosas incluyen asas venosas, reduplicaciones en un segmento, envainamientos y estrechamientos focales.

Las anormalidades microvasculares intrarretinianas son cambios patológicos a nivel capilar. Los capilares se observan tortuosos y telangiectásicos, con calibres que varían de apenas visibles hasta 30 μm y se localizan en áreas de la retina con perfusión alterada. Cuando se observan estas anormalidades existe 50% de riesgo de desarrollar proliferación en un año.

Retinopatía diabética proliferativa

En el segundo estadio, llamado retinopatía diabética proliferativa, la isquemia retiniana progresiva promueve la formación de nuevos vasos frágiles que pueden sangrar. Oftalmoscópicamente se observa que la neovascularización se localiza a nivel de la papila o en el plano retiniano. La gravedad de la neovascularización está determinada por la extensión de la misma. Los neovasos crecen enfrente de la retina o hacia la superficie posterior del vítreo y se relacionan con amplias áreas retinianas sin perfusión. La proliferación fibrosa puede localizarse en cualquier parte de la retina y crece con frecuencia sobre la papila y las arcadas vasculares, donde forma desde finas láminas hasta extensas condensaciones de tejido.

La contracción del vítreo y de las proliferaciones fibrosas origina hemorragias al traccionar los frágiles neovasos. La sangre puede quedar atrapada entre el vítreo y la retina (hemorragia prerretiniana) o bien diseminarse en la cavidad vítrea

(hemorragia vítrea). En algunas ocasiones las hemorragias vítreas se reabsorben con rapidez, pero si son densas el proceso puede ser lento o pueden llegar a no reabsorberse nunca. Las tracciones ejercidas sobre la retina por el tejido fibroso o por la contracción vítrea pueden ocasionar desprendimiento de retina. Este tipo de desprendimientos de retina traccionales pueden ser extramaculares, que son localizados y pueden observarse sin cirugía, o bien maculares, que requieren tratamiento quirúrgico.

La RD proliferativa es leve cuando existen neovasos en la retina que no se consideran de alto riesgo. Las características de alto riesgo para la pérdida de la visión en la retinopatía diabética proliferativa son:

- Neovasos en el disco óptico que ocupen de un cuarto a un tercio de toda su área y que pueden acompañarse de hemorragia vítrea o prerretiniana.
- Hemorragia vítrea o prerretiniana que se asocie con neovascularización de menos de un cuarto del área del disco óptico o con neovascularización extrapapilar que ocupe en su extensión medio diámetro papilar o más.

Edema macular

La mácula es la porción central de la retina, donde radica la visión fina. El edema macular es la manifestación clínica de la microangiopatía diabética en esta área de la retina. El edema macular diabético es una de las formas graves de la retinopatía diabética que amenazan la visión central, por lo que es muy importante clasificarla en forma adecuada y poder ofrecer tratamiento en los casos que así lo ameriten. El edema macular puede ir acompañado de diferentes grados de retinopatía diabética en la retina ecuatorial y periférica.

El edema macular clínicamente significativo se define como el engrosamiento retiniano a menos de 500 μm del centro que puede o no estar acompañado de exudados duros, o bien una zona de engrosamiento retiniano que abarque más de un diámetro papilar y que parte de esta zona esté a menos de un diámetro papilar del centro de la mácula.

DIAGNÓSTICO

Una revisión técnica previa publicada en *Diabetes Care* brindó una extensa revisión de los elementos de la comprensión en la evaluación ocular y los niveles de la retinopatía diabética, así como el manejo de la retinopatía diabética. La presente revisión discute:

1. Técnicas de rastreo de la retinopatía diabética.
2. Intervalos de evaluación de pacientes sin retinopatía.
3. Una nueva clasificación de la gravedad de la retinopatía diabética.
4. La tomografía óptica coherente (OCT).

Muchas técnicas son usadas en la detección de la retinopatía diabética, incluyendo la oftalmoscopia directa e indirecta, la fluorangiografía, la fotografía de fondo basada en película a color digital, y fotografía de campo único digital a color o monocromática con dilatación o sin dilatación de la pupila.

El que se considera el estándar de oro en la detección de retinopatía diabética definido por el grupo ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) es el estudio con fotografías del fondo del ojo a color, estereoscópicas de siete campos estandarizados (SSF). Aunque este estudio es exacto y reproducible, es una labor intensa que requiere fotógrafos hábiles, un equipo de lectores, un equipo de fotografía sofisticado y un proceso de filmación y archivo.

La oftalmoscopia es la técnica más comúnmente usada para monitorear la retinopatía diabética. Sin embargo, la oftalmoscopia sin dilatación, especialmente por no oftalmólogos, tiene poca sensibilidad, comparada con el estudio ya descrito de siete campos estandarizados. En condiciones clínicas típicas, la oftalmoscopia directa por no oftalmólogos tiene una sensibilidad de menos de 50% para la detección de retinopatía proliferativa.

Existe también la fotografía de campo único que tiene gran sensibilidad; este estudio no sustituye el examen oftalmoscópico de un oftalmólogo experimentado; sin embargo, existe evidencia de estudios comparativos bien diseñados de que la fotografía de fondo de campo único puede ser una herramienta útil en la evaluación inicial de la retinopatía diabética para identificar pacientes con RD y para ser referidos para evaluación y manejo oftalmológico. Su efectividad está demostrada por su fácil uso (sólo se requiere una fotografía), costo, conveniencia y habilidad para detectar retinopatía.

Midriasis y fotografía de campo único

Aunque muchos pacientes pueden ser fotografiados sin dilatación farmacológica, la opacidad del cristalino (cataratas) en pacientes mayores puede resultar en fotografías de poca calidad, por lo que es recomendable en estos y en la mayoría de los casos realizar el estudio bajo dilatación pupilar.

Intervalo de revisión

El examen regular bajo dilatación es un manejo efectivo para detectar pacientes con retinopatía diabética que amenaza la visión; tiene un costo bajo y previene la ceguera.

En términos generales se sugieren revisiones anuales bajo dilatación. Esto permite algunas otras consideraciones: examinar a los pacientes mayores que pueden tener riesgo de presentar, además de RD, catarata, glaucoma, y degeneración macular relacionada con la edad, todas estas entidades relacionadas con pérdida visual.

Además, durante el examen oftalmológico el oftalmólogo puede reforzar al paciente el concepto de la necesidad de mantener el control metabólico y de la presión arterial y mantenerlo consciente de las implicaciones que esto tendría sobre la pérdida visual.

Nueva clasificación

En el pasado no había una terminología estándar común que fuera aceptada internacionalmente para intercambiar datos e información, hasta que una nueva escala de gravedad de retinopatía diabética fue desarrollada por el grupo de retinopatía diabética global en el Congreso Internacional de Oftalmología en Sydney, Australia, en abril de 2002.

Esta clasificación se muestra en el cuadro 13-1, para retinopatía diabética y en el cuadro 13-2, para edema macular diabético. Esto permitirá al examinar, reconocer y categorizar los niveles de retinopatía y la presencia o ausencia de edema macular diabético.

La identificación de niveles específicos de gravedad resultará en una mayor y más apropiada referencia a los centros de tratamiento.

Cuadro 13-1. Escala internacional de gravedad de retinopatía diabética (valoración clínica)

Nivel de gravedad	Hallazgos observables con oftalmoscopia/dilatación
Retinopatía no aparente	Ninguna anomalía
RDNP leve	Sólo microaneurismas.
RDNP moderada	Más que sólo microaneurismas, pero menos que en la RDNP grave
RDNP grave	Cualquiera de lo siguiente: \geq 20 hemorragias intrarretinianas en cada uno de los cuatro cuadrantes "Arrosariamiento" venoso en más de dos cuadrantes Anormalidades microvasculares intrarretinianas prominentes en más de un cuadrante
RD proliferativa	Sin signos de RD proliferativa. Uno o más de lo siguiente: Neovascularización Hemorragia vítrea/prerretiniana

Cuadro 13–2. Escala internacional de gravedad de edema macular diabético (valoración clínica)

Nivel de severidad	Hallazgos observables con oftalmoscopia/dilatación
EMD aparentemente ausente	Engrosamiento retiniano, exudados duros no aparentes en polo posterior
EMD aparentemente presente	Engrosamiento retiniano, exudados duros algo aparentes en polo posterior
EMD presente	EMD leve: engrosamiento retiniano o exudados duros en polo posterior, pero distante del centro macular EMD moderada: engrosamiento retiniano o exudados duros que se aproximan al centro macular pero no lo involucran EMD grave: engrosamiento retiniano o exudados duros que involucran el centro macular

Nota: los exudados duros son signos de edema macular previo o existente. El EMD está definido como el engrosamiento retiniano, y requiere valoración tridimensional, que es mejor realizada ya sea por examen bajo dilatación usando la lámpara de hendidura (biomicroscopio), o la fotografía estereoscópica del fondo.

Tomografía óptica coherente

La tomografía óptica coherente (OCT) provee imágenes por la proyección de un par de rayos infrarrojos en el ojo. El patrón de interferencia resultante de estos rayos es dependiente del grosor y la reflectividad de las estructuras retinianas y es detectado por el sistema de medición.

La imagen producida parece ser una corte seccional de la retina y permite que el grosor retiniano pueda ser medido.

El poder medir el grosor retiniano permite darle seguimiento al EMD de manera cuantitativa (figuras 13–2 a 13–4).

Al tratar a un paciente diabético, el médico de primer contacto tiene la oportunidad de iniciar la prevención de la ceguera mediante una oftalmoscopia bajo midriasis. La exploración debe realizarse con dilatación pupilar, ya que de otra manera el porcentaje de error en la identificación de la retinopatía diabética es hasta de 50%. Antes de proceder al examen, se debe interrogar acerca de antecedentes de glaucoma o de episodios de dolor ocular relacionados con visión borrosa y percepción de halos coloreados alrededor de las luces. Es necesario medir la agudeza visual, y para dilatar la pupila se utiliza tropicamida, un agente anticolinérgico que paraliza el esfínter del iris y termina en midriasis por la acción, sin oposición del dilatador de la pupila. También causa parálisis parcial del músculo ciliar (cicloplejía), por lo que se pierde la capacidad de enfoque cercano. Se aplica una gota en cada ojo, que puede repetirse a los 5 min; el efecto máximo ocurre a los 20 min y dura aproximadamente 4 h.

La oftalmoscopia directa monocular debe realizarse en un cuarto oscuro. Se le solicita al paciente que fije la mirada en un punto lejano y se observa primero

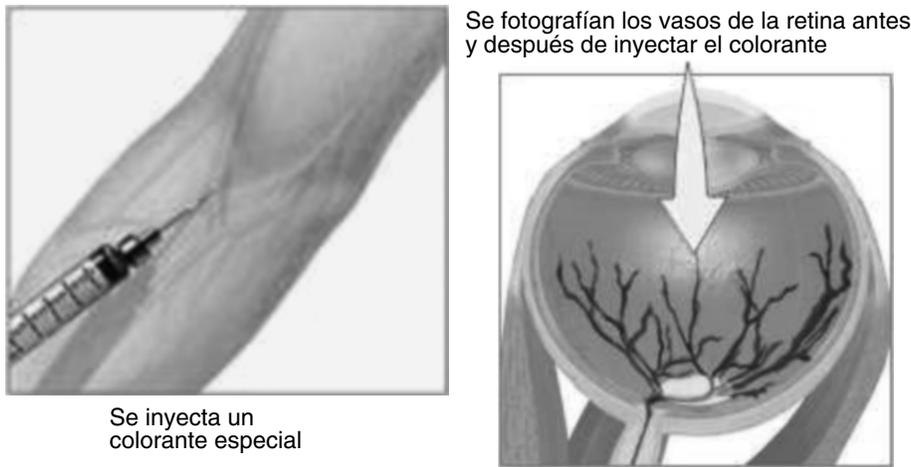
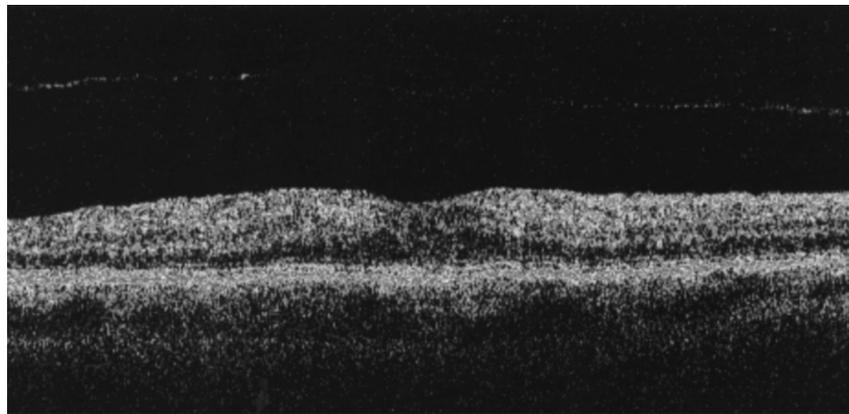


Figura 13–2. Tomado de la página web de la Clínica Adam. Madrid, España. <http://www.clinicadam.com/Salud/6/9329.html>.

el reflejo rojizo del fondo aproximadamente a 30 cm de distancia. La catarata, la hemorragia vítrea o el desprendimiento de retina pueden oscurecer o eliminar este reflejo. Se requiere de un examen cuidadoso y detallado para identificar la presencia de retinopatía diabética, el estadio de la enfermedad y la necesidad de fotocoagulación con láser. Aun cuando la mayor parte de las alteraciones se con-



© Editorial Añil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 13–3. Imagen normal de OCT (*optical coherence tomography*) que se observa como una "rebanada" de retina, en donde la parte central y deprimida corresponde a la fovea (región de visión fina de la mácula). Tomado de: The Liverpool Ocular Oncology Centre. Royal Liverpool University Hospital. (Imagen tomada del sitio web).

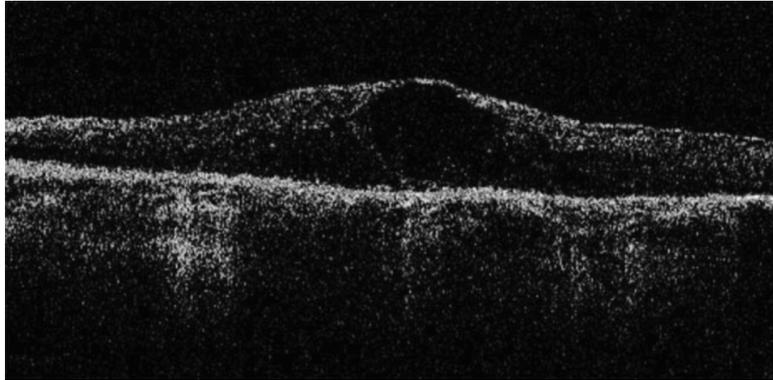


Figura 13–4. Imagen de OCT de la misma región mostrada arriba pero con EMD (obsérvese el acúmulo de líquido por debajo de las capas de la retina en la región central de la mácula). Tomado de: Williams P, Callanan, D. Treating diabetic macular edema with ocular NSAID. 2007. Retinal Physicians. Continuing Medical Education. Lippincott Williams & Wilkins Vision Care Group (consultado por internet).

centran en el polo posterior, puede existir dificultad para una visualización adecuada si no se dilata la pupila.

El reconocimiento preciso del edema macular, de la neovascularización y de las hemorragias vítreas puede requerir magnificación o un campo más amplio, lo que se logra utilizando el biomicroscopio o el oftalmoscopio indirecto.

La fotografía del fondo de ojo y la fluorangiografía pueden documentar áreas de filtración, de falta de perfusión y de neovascularización. La fluorangiografía además es útil como guía en el tratamiento con láser del edema macular, además de poder dar seguimiento a la RD.

Este estudio, que además es el más usado en el medio, consiste en la aplicación intravenosa de un pigmento, la fluoresceína, que es un producto vegetal, no tóxico que puede ser utilizado en forma segura en la mayoría de las personas. Una vez que es inyectado llega a dos grandes sistemas: la circulación retiniana y la circulación coroidea.

Bajo dilatación y a través de una lámpara de hendidura que tiene integrada una cámara especial para fotografiar el fondo del ojo, se emite una luz proveniente de esta cámara que excita a la fluoresceína. La luz, que emite el pigmento ya excitado, regresa entonces a la cámara en forma de luz verde–amarilla y puede ser fotografiada, dando origen a fotos en negro con la circulación "dibujada" en verde–amarillo.

El 80% del compuesto permanece unido a las proteínas, evitando que éste manifieste fluorescencia; el 20% restante queda libre en el torrente sanguíneo y es el que da origen a la fluorescencia observada en el estudio.

Cuadro 13–3. Manejo del paciente con retinopatía diabética

Estado de la retina	Seguimiento (meses)	Láser	FA
Normal	12	No	No
RDNP leve	12	No	No
RDNP moderada	6	No	No
RDNP grave	3 a 4	Eventual	Eventual
RDNP + EMD	2 a 4	Sí	Sí
RDP	3 a 4	Sí	Eventual
RDP + EMD	2 a 4	Sí	Sí

Tomado de: Quiroz Mercado: *Retina, diagnóstico y tratamiento*. McGraw–Hill Interamericana 1996; 77;127–128. FA: fluorangiografía.

Tratamiento

El manejo del paciente con retinopatía debe ser integral y multidisciplinario para poder controlar la enfermedad ocular pero también sistémica, ya que del control de ésta última puede depender la evolución de la retinopatía.

La primera etapa del plan de tratamiento incluye la clasificación de cada ojo, según los lineamientos ya mencionados.

Se debe informar tanto al paciente como a sus familiares cercanos el diagnóstico y el pronóstico, así como los riesgos que conlleva no apegarse al tratamiento (cuadro 13–3).

INTERVENCIÓN PRIMARIA

Existe fuerte evidencia de que el control estrecho de la glucemia reduce la incidencia y progresión de la RD. Para la diabetes tipo 1 el estudio DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) muestra que por cada decremento de 10% en el nivel de la HbA_{1c}, se reduce el riesgo de RD a 39% y este efecto benéfico persiste tiempo después del periodo de control intensivo. En la diabetes tipo 2 el UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) muestra que por cada decremento de 10% de los niveles de HbA_{1c} se reduce el riesgo de eventos microvasculares, incluyendo la RD a 25%.

Existe también fuerte evidencia de que el control estrecho de la presión arterial en pacientes con hipertensión y diabetes es benéfico, al reducir la pérdida visual en la RD. El UKPDS muestra que por cada 10 mmHg de decremento en la presión sistólica se reduce el riesgo de complicaciones microvasculares en 13%, independientemente del control glucémico. El beneficio del tratamiento de la presión

arterial en pacientes diabéticos normotensos es menos claro. Aún permanece inconclusa la evidencia acerca de los beneficios de la terapia con hipolipemiantes para la prevención de la RD. Existe también poca evidencia de que la aspirina y otros agentes antiplaquetarios o inhibidores de la aldosa reductasa confiera algún beneficio en reducir la progresión de la RD. El papel de los inhibidores de la hormona del crecimiento o de la proteincinasa C (PKC) es actualmente poco claro, y los resultados de estudios que están en proceso aún están pendientes.

INTERVENCIÓN SECUNDARIA

Retinopatía diabética proliferativa

Existe fuerte evidencia de que la panretinofotocoagulación (PRFC) con láser reduce el riesgo de pérdida visual severa en la RD proliferativa en al menos 50%. Los beneficios son más marcados en aquellos con elevado riesgo de RD proliferativa, en quienes la PRFC debería iniciarse sin retraso.

La vitrectomía temprana debe ser considerada en pacientes con diabetes tipo 1 y hemorragia vítrea persistente o cuando la hemorragia previene otro tratamiento. El beneficio de la vitrectomía es menos claro para aquellos con diabetes tipo 2. Con los avances en cirugía vitreoretiniana, la vitrectomía puede estar indicada más tempranamente en ojos con hemorragia vítrea que no se absorbe.

Retinopatía diabética no proliferativa

Aunque hay evidencia de que la PRFC temprana reduce el riesgo de pérdida visual severa en la RD no proliferativa, la absoluta reducción del riesgo es pequeña, y los riesgos de diferir el tratamiento son bajos. En RD no proliferativa leve a moderada los factores sistémicos como el control de la glucemia y la presión arterial deben optimizarse gradualmente y diferirse la PRFC, con un seguimiento cuidadoso. El ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Protocol*) y algunos estudios controlados aleatorios sugieren que la PRFC debe ser considerada en RD no proliferativas más graves, especialmente en pacientes con diabetes tipo 2. Este beneficio de la PRFC debe ser valorado contra el bajo riesgo de pérdida visual. La PRFC temprana está recomendada en estos pacientes si el seguimiento regular no es viable, si existe una opacidad de medios significativa o una catarata puede estar afectando la habilidad de aplicar un tratamiento futuro con láser, o si hay factores de riesgo concomitantes (p. ej., embarazo) que favorezcan la progresión rápida.

Edema macular diabético

Existe fuerte evidencia de que la fotocoagulación focal con láser reduce el riesgo de pérdida visual moderada en el edema macular diabético por al menos 50% e incrementa la posibilidad de mejoría visual. En pacientes con RD proliferativa coexistente y EMD el tratamiento focal con láser junto con o con PRFC previa es lo recomendado.

Existe evidencia moderada de que la inyección intravítrea de acetónido de triamcinolona pueda ser útil en ojos con EMD persistente y pérdida de visión a pesar del tratamiento convencional, incluyendo el tratamiento focal con láser y la atención de los factores de riesgo sistémicos. Los pacientes deben ser advertidos de los efectos adversos y la necesidad de reinyecciones. Nuevos estudios están tratando de determinar la dosis ideal y la eficacia y seguridad a largo plazo.

Agentes antiangiogénicos intravítreos

Varios estudios controlados aleatorios están actualmente evaluando tres agentes que suprimen al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) para el tratamiento del EMD. El pegaptanib (Macugen, Pfizer, New York, NY) actúa sobre 165 isoformas de VEGF para el tratamiento de la degeneración macular neovascular relacionada con la edad (DMRD). El ranibizumab (Lucentis, Genentech, South San Francisco, Ca.) es otro agente antiVEGF usado para el tratamiento de DMRD neovascular y también puede ser útil para la RD y el EMD. Finalmente el bevacizumab (Avastin, Genentech/Roche) es un agente antiVEGF similar al ranibizumab que está aprobado para el tratamiento del cáncer colorrectal diseminado y no aceptado para el uso intraocular. Sin embargo, el bevacizumab parece que muestra una eficacia similar para el tratamiento del DMRD neovascular y puede también ser efectivo para el EMD y la RD proliferativa.

El bevacizumab tiene un interesante atractivo por su bajo costo. Un estudio aleatorio controlado patrocinado por el *US National Eye Institute* está comparando los efectos del tratamiento con láser, el bevacizumab intravítreo y la combinación de ambos en el EMD.

En resumen, la inyección intravítrea de agentes antiVEGF está siendo evaluada en varios estudios clínicos, y aún quedan varias hipótesis por contestar.

El principal método usado en el tratamiento de la retinopatía diabética es la fotocoagulación con láser. Es un procedimiento que no requiere hospitalización y que se realiza bajo anestésico tópico con un biomicroscopio (también llamado lámpara de hendidura) y un lente de contacto que permite la magnificación y la estereoscopia del área a tratar. En el proceso de la fotocoagulación la energía del láser es absorbida por las capas pigmentadas de la retina. El consecuente aumento

de la temperatura produce desnaturalización de las proteínas del tejido y de esta manera se destruye la retina isquémica. La hipótesis aceptada en la actualidad es que la retina isquémica elabora un factor angiogénico y la ablación de esta retina por fotocoagulación elimina dicho factor.

Dos importantes estudios multicéntricos realizados en EUA analizan la evolución de la retinopatía diabética, así como las indicaciones y el valor de la fotocoagulación con láser.

El *Diabetic Retinopathy Study* (DRS) demostró el valor de la fotocoagulación en la retinopatía diabética proliferativa al reducir el riesgo de disminución de la visión en 50%.

El *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) demostró el valor de la fotocoagulación focal para el edema macular clínicamente significativo, puesto que reduce el riesgo de disminución grave de la visión en 50%, y además concluye que la panfotocoagulación retiniana está indicada en la retinopatía diabética proliferativa de alto riesgo y debe practicarse cuando se aproxima a ese estadio. Los resultados de estos ensayos clínicos controlados constituyen la base más sólida para desarrollar las pautas para el diagnóstico y el tratamiento. Se han comunicado los resultados del análisis de la rentabilidad en otros países, el cual revela ahorros sustanciales a los sistemas de salud al aplicar estas medidas.

La vitrectomía, un procedimiento quirúrgico para remover hemorragias vítreas, también puede extirpar el tejido fibroso y así tratar de prevenir el desprendimiento de la retina por tracción. Para realizar este procedimiento se requieren tres vías de entrada. Por un lado, se remueve el vítreo, la hemorragia o la fibrosis con un instrumento de corte y succión; por otro lado se utiliza una vía de infusión con solución salina modificada, y finalmente se introduce una fibra óptica para una adecuada visualización e iluminación del fondo de ojo. Por cualquiera de estas vías también se puede usar un endoláser para fotocoagulación transoperatoria.

Basados en el conocimiento actual de la evolución de la retinopatía diabética y la eficacia del tratamiento, se establecen lineamientos para las exploraciones oftalmológicas periódicas:

1. Los pacientes diabéticos tipo 1 deben someterse a una valoración oftalmológica anual cinco años después de iniciada la diabetes. En general, no se indica antes de la pubertad.
2. Los pacientes diabéticos tipo 2 deben someterse a una revisión oftalmológica poco después de recibir el diagnóstico y repetirla anualmente. Los hallazgos anormales en cualquiera de las exploraciones determinarán un seguimiento más frecuente. El médico de primer contacto, basado en los antecedentes clínicos y los hallazgos oftalmoscópicos, deberá referir al paciente con el oftalmólogo en las siguientes situaciones, complementarias a las ya mencionadas:

- a. Referencia inmediata:
 - Disminución de la visión aguda y reciente.
 - Dolor ocular.
- b. Referencia en el lapso de una semana:
 - Exudados duros en el polo posterior, específicamente en la mácula (por sospecha de edema macular).
 - Retinopatía diabética proliferativa.
 - Hemorragia vítrea o prerretiniana.
- c. Referencia en el lapso de un mes cualquier retinopatía diabética menos grave que la mencionada en el punto anterior y que no haya sido valorado por un oftalmólogo en los seis meses previos.

Aunque presenten daño retiniano grave por retinopatía diabética, muchos pacientes permanecen asintomáticos. Estos pacientes no son referidos a exploraciones oftalmológicas completas y aquellos que se beneficiarían con la terapéutica con láser no la reciben. Ciertamente hay múltiples razones para ello, pero es muy probable que tanto pacientes como médicos de primer contacto carezcan del conocimiento de la importancia de las revisiones oftalmológicas periódicas y de los beneficios potenciales del láser en el tratamiento de la retinopatía diabética. Algunas organizaciones consideran necesario planear proyectos educativos que aseguren una transferencia efectiva de los resultados de la investigación aplicables a la práctica médica rutinaria. Uno de los proyectos más ambiciosos es el llamado *Eliminación de la ceguera prevenible por diabetes para el año 2000* o *Diabetes 2000*. El objetivo de este proyecto es dar a conocer los resultados de la investigación clínica más reciente a oftalmólogos y médicos de primer contacto, y aumentar la educación del paciente diabético y el público en general.

OTRAS CONSIDERACIONES

Catarata y diabetes

La catarata es una complicación bien reconocida de la diabetes y se ha estimado que en el Reino Unido, por ejemplo, 20% de todas las cirugías de catarata se realizan en pacientes diabéticos.

En 1997 los lineamientos del *Royal College of Ophthalmologist* estableció que todas las formas de retinopatía diabética progresaban en gravedad después de cirugía de catarata. Sin embargo, mucha de esta evidencia cuando se hicieron estas afirmaciones provenía de estudios retrospectivos de pacientes sometidos a cirugía extracapsular. Cuando los pocos estudios prospectivos controlados empeza-

ron a conducirse en esta área, la evidencia empezó a hacer que estas afirmaciones fueran menos convincentes.

En un estudio de Squirrell y col. los resultados sugieren que la cirugía de catarata con la técnica de facoemulsificación no es responsable del índice de aceleración de la progresión de la RD en el posoperatorio. De hecho, los hallazgos del estudio sugieren que cualquier progresión que ocurra en el posoperatorio puede simplemente representar la historia natural de la enfermedad, encontrando también que aunque el EMD fue un hallazgo común después de cirugía de catarata, con frecuencia tenía un curso benigno y, en muchos casos, estaba acompañado de cambios similares en el ojo contralateral.

Así pues, la progresión posoperatoria de RD se reportaba menos común en pacientes sometidos a facoemulsificación que aquellos que se sometían a extracción de catarata con técnica extracapsular, pero la progresión posoperatoria sigue observándose en 20 a 30% de pacientes después de facoemulsificación. Las causas de progresión de RD y EMD después de cirugía de catarata incluyen los factores sistémicos (pobre control glucémico, uso de insulina y la edad), el estadio preoperatorio de la RD y el curso natural de la enfermedad.

Glaucoma y diabetes

La diabetes se había sugerido como un factor de riesgo para el glaucoma primario de ángulo abierto —el tipo de glaucoma más común en la población— junto con otros factores de riesgo, como una historia familiar positiva con un familiar en primer grado y miopía elevada. La inclusión de la diabetes en esta lista es controversial. Aunque varios estudios anteriores lo sugerían, estudios más actuales empezaron a sostener, e incluso a refutar, la asociación entre estas dos patologías.

En un estudio realizado por Ellis se realizó una investigación para establecer la incidencia de casos de glaucoma en un grupo de pacientes diabéticos y un grupo similar de pacientes no diabéticos, con un seguimiento de dos años, para evaluar si la diabetes era un factor de riesgo para glaucoma.

La conclusión a la que se llegó es que el exceso moderado en la incidencia de glaucoma en pacientes con diabetes se sospecha sea debido a que ellos tienen un incremento en la detección de esta enfermedad (una entidad con condiciones asintomáticas y que aumenta su prevalencia con la edad), lo que contribuye significativamente con esta asociación observada. Se requieren otros estudios para que esto sea concluyente.

CONCLUSIONES

La retinopatía diabética sigue siendo la principal causa de ceguera. Sin embargo, la comprensión de la fisiopatología de la enfermedad ha ido en aumento con-

forme se han identificado nuevas vías bioquímicas. También ha mejorado la habilidad para diagnosticar y clasificar la retinopatía. Además, el tratamiento actual involucra no sólo la fotocoagulación con láser y la cirugía vitreoretiniana, sino además el control de la glucemia, la hipertensión y los lípidos séricos. En un futuro cercano, los estudios clínicos para varios agentes farmacológicos podrán permitir la introducción de tratamientos adicionales, lo que conllevará deseablemente la reducción en la frecuencia de la pérdida visual.

La retinopatía diabética es una de las causas principales de ceguera en la población económicamente activa. Se ha demostrado que el diagnóstico y el tratamiento oportuno reducen el riesgo de pérdida de la visión en 50%. La determinación de los casos que requieren tratamiento, principalmente en la población de alto riesgo, es una prioridad de salud pública. El manejo del paciente con retinopatía diabética debe ser integral, para lograr un control de la enfermedad ocular y sistémica, ya que de esta última puede depender la evolución de la retinopatía.

La población mexicana, según señala la evidencia disponible, tiene gran susceptibilidad a la diabetes y se encuentra frecuentemente bajo un control metabólico deficiente. Además, los diabéticos de México tienen mayor riesgo de desarrollar RD, particularmente las formas graves. Esta situación es preocupante, ya que la RD en sus estadios tratables con frecuencia pasa desapercibida, lo que desemboca en la pérdida de la visión en estos pacientes. El problema se agrava por las discrepancias entre los especialistas en México para aplicar criterios diagnósticos, terapéuticos y de seguimiento aceptados internacionalmente.

Para enfrentar este difícil reto se requiere planear estrategias adecuadas. Resulta crítico optimizar recursos e incrementar el nivel de conciencia de los profesionales, unificando criterios diagnósticos y terapéuticos de acuerdo con estándares internacionales. También es necesario desarrollar, aplicar y valorar los programas educacionales a todos los niveles para la detección y el tratamiento oportunos de la retinopatía diabética, y lograr así la prevención de la ceguera.

REFERENCIAS

1. **Akagi Y, Kador PF, Kuwabara T et al.:** Aldose reductase localization in human retinal mural cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983,24:1516–1519.
2. American Academy of Ophthalmology. Diabetic retinopathy, preferred practice pattern. San Francisco: American Academy of Ophthalmology, 2003.
3. American College of Physicians, American Diabetes Association, American Academy of Ophthalmology. Screening guidelines for diabetic retinopathy, clinical guidelines. *Ophthalmology* 1992;99:1626–1628.
4. **Arfken CL, Salicrup AE, Meuer SM:** Retinopathy in African Americans and whites with insulin dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1994;154:2597.
5. **Baudouin C, Fredj-Reygrobelle D, Caruelle JP:** Acidic fibroblastic growth factor distribution in normal human eye and possible implication in ocular pathogenesis. *Ophthalmic Res* 1990,22:73–81.

6. **Chew EY, Klein MI, Ferris FL:** Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Association of elevated serum lipids with retinal hard exudates in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1079–1084.
7. **Chylack LT, Henriques HF, Cheng HM:** Efficacy of alrestatin, an aldose reductase inhibitor, in human diabetic and non diabetic lenses. *Ophthalmology* 1979;86:1579.
8. **Connor T, Roberts A, Sporn M:** Correlation of fibrosis and transforming growth factor-beta type 2 levels in the eye. *J Clin Invest* 1989;83:1661–1666.
9. **Cruickshanks K, Ritter L, Klein R et al.:** The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. The association of microalbuminuria with diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1993;100:862–867.
10. **Cruickshanks KJ, Vadheim CM, Moss SL:** Genetic marker associations with proliferative retinopathy in persons diagnosed with diabetes prior to 30 years of age. *Diabetes* 1992;41:879–885.
11. DCCT Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes in the development of and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes. *N Engl J Med* 1993;329:977–986.
12. Diabetic Retinopathy Study Research Group: Indications for photocoagulation treatment of diabetic retinopathy DRS report no.14. *Int Ophthalmol Clin* 1987;27:239–253.
13. **Diamantopoulos EJ, Raptis SA, Mouloupoulos SD:** Red blood cell deformability index in diabetic retinopathy. *Horm Metab Res* 1987;19:569–573.
14. **Dobbie JG, Kwaan HC, Colwell J et al.:** Role of platelets in pathogenesis of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1974;91:107–109.
15. Early Treatment Diabetic Retinopathy Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. ETDRS report No.1. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796–1806.
16. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy ETDRS report no. 9. *Ophthalmology* 1991;98:766–785.42.
17. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs. An extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. *Ophthalmology* 1991;98:786–806.
18. **Ferris FL, Davis MD, Aiello LM:** Treatment of diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 1999;341:667–668.
19. **Fong DS, Aiello L, Gardner TW et al.:** Retinopathy in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27 (Suppl 1):S84–S87.
20. **Frank RN:** Diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2004;350:48–58.
21. **González ME, González C, Stern M et al.** and The Mexico City Diabetes Study Retinopathy Group. Concordance between retina specialists and a preferred practice pattern in treatment and follow up criteria for diabetic retinopathy. *Arch Med Res* 1996;27:205–211.
22. **González ME, González C, Stern MP et al.,** and The Mexico City Diabetes Study Retinopathy Group. Concordance in diagnosis of diabetic retinopathy by fundus photography between retina specialists and a standardized reading center. *Arch Med Res* 1995;26:127–131.
23. **González VC, González VME, Martínez DS et al.:** A diabetic retinopathy screening program as a strategy for blindness prevention. *Arch Med Res* 1996;28:129–135.
24. **González VC, Stern MP, Arredondo PB et al.:** The level of metabolic control in low income Mexico City diabetics. The Mexico City Diabetes Study. *Arch Med Res* 1994;25:387–391.
25. **González VC, Stern MP, Villalpando E:** Prevalencia de diabetes mellitus e intolerancia a la glucosa en una comunidad urbana de nivel económico bajo. Estudio en población abierta. *Rev Invest Clín* 1992;44:321.

26. **González VME, Arredondo PB, González VC:** Retinopatía diabética: prevalencia y severidad. Registro Hospital Central Sur PEMEX. *Rev Mex Oftalmol* 1994;68:61–66.
27. **González VME, González VC, Arredondo PB et al.:** Diabetes retinopathy in Mexico. Prevalence and clinical characteristics. *Arch Med Res* 1994;24:355–359.
28. **González VME, González VC, Arredondo PB et al.:** Moderate–severe diabetic retinopathy is more prevalent in Mexico City than in San Antonio Tx. *Diabetes Care* 1997;20(5):767–771.
29. **Graeber JE, Glaser BM:** 15 Hydroxyeicosatetraenoic stimulates migration of human retinal microvessel endothelium *in vivo* and neovascularization *in vivo*. *Prostaglandin* 1990;39:665–673.
30. **Haffner SM, Fong D, Stern MP et al.:** Diabetic retinopathy in Mexican Americans and non Hispanic Whites. *Diabetes* 1988;37:878–884.
31. **Hamman RF, Mayer EJ, Moo Young GA:** Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in non Hispanic whites and Hispanics with NIDDM; San Luis Valley Diabetes Study. *Diabetes* 1989;38:1231–1237.
32. **Harris MI, Hadden WC, Bennet PH:** Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in U.S. population aged 20–74 years. *Diabetes* 1987;36:523–530.
33. **Javitt JC, Aiello LP, Bassi LJ et al.:** Detection and treating retinopathy in patients with type I diabetes mellitus. Savings associated with improved implementations of current guidelines. *Ophthalmology* 1991;98:1565–1573.
34. **Kador PF, Akagi Y, Terubayashi H:** Prevention of pericyte ghost formation in retinal capillaries of galactosemic dogs by aldose reductase inhibitors. *Arch Ophthalmol* 1988;106:1099.
35. **Keck PJ, Hauser SD, Krivi G:** Vascular permeability factor, an endothelial mitogen related to PDGF. *Science* 1989;246:1309–1315.
36. **Kim KJ, Li B, Winer J:** Inhibition of vascular endothelial growth factor induced angiogenesis suppresses tumor growth *in vivo*. *Nature* 1993;362:841–844.
37. **Klein BEK, Klein R, Moss SE et al.:** A cohort study of the relationship of diabetic retinopathy to blood pressure. *Arch Ophthalmol* 1995;113:601–606.
38. **Klein BEK, Moss SE, Klein R et al.:** The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. *Ophthalmology* 1991;98:126–165.
39. **Klein BEK, Moss SE, Klein R:** Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1990;13:34–40.
40. **Klein R, Klein BE, Moss SE et al.:** The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984;102:520–526.
41. **Klein R, Klein BE, Moss SE et al.:** The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 years or more. *Arch Ophthalmol* 1984;102:527–532.
42. **Klein R, Klein BE, Moss SE et al.:** The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. Long term incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1995;102:7–16.
43. **Klein R, Klein BEK, Moss S et al.:** Proteinuria in diabetes. *Arch Intern Med* 1988;148:181–186.
44. **Klein R, Klein BEK, Moss SE et al.:** Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy? *Arch Intern Med* 1989;149:2427–2431.
45. **Klein R, Klein BEK, Moss SE et al.:** The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Reti-

- nopathy. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1994;112:1217.
46. **Klein R, Moss SE, Klein BEK:** Is gross proteinuria a risk factor for the incidence of proliferative diabetic retinopathy? *Ophthalmology* 1993;100:1140–1146.
 47. **Knowler WC, Bennet PH, Ballintine EJ:** Increase incidence of retinopathy in diabetics with elevated blood pressure. *N Engl J Med* 1980;302:645–650.
 48. **Kuwabara T, Gogan DG:** Studies of retinal vascular pattern I Normal architecture. *Arch Ophthalmol* 1960;64:904–911.
 49. **Little HL:** Alteration in blood elements in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1981; 88:647–654.
 50. **Marshall G, Garg SK, Jackson WE et al.:** Factors influencing the onset and progression of diabetic retinopathy in subjects with insulin dependent diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1993;100:1133–1139.
 51. **Michaelson IC:** *Retinal circulation in man and animals*. Springfield, Charles C. Thomas, 1954.
 52. **Moss SE, Klein R, Kessler SD et al.:** Comparison between ophthalmoscopy and fundus photography in determining severity of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1985;92:62–67.
 53. **Mulhauser Y, Sawicki P, Berger M:** Cigarette smoking as a risk factor for macroproteinuria and proliferative retinopathy in non-insulin dependent diabetes. *Diabetologia* 1986;29: 500–502.
 54. National Advisory Eye Council: Vision research, a national plan: 1978–1982. US Department of Health, Education and Welfare. *DHEW NIH* 1977;78:1258.
 55. **Raab MF, Gagliano DA, Sweeney HE:** Diabetic retinopathy in blacks. *Diabetes Care* 1990;13:1202.
 56. **Rand LI, Krolewski ASA, Aiello LM et al.:** Multiple factors in the prediction of risk of proliferative diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 1985;313:1433–1438.
 57. **Robison W, Kador P, Kinoshita J:** Retinal capillaries basement membrane thickening by galactosemia prevented with aldose reductase inhibitor. *Science* 1983; 221:1177.
 58. **Rodríguez VE, Ramírez BEJ, Cervantes AF:** Frecuencia y oportunidad en el diagnóstico de retinopatía diabética. *Salud Pública Méx* 1994;36:275–280.
 59. Secretaría de Salud: Dirección General de Epidemiología. *Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas 1993*. México, D. F.
 60. **Sivalingam A, Kenney JK, Brown GC:** Basic fibroblastic growth factor levels in vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1990;108:869–972.
 61. **Smith RE, Patz A:** Diabetes 2000—closing the gap. *Ophthalmology* 1990;97:153–154.
 62. Sorbinil Retinopathy Trial Research Group: A randomized trial of sorbinil, an aldose reductase inhibitor in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1234.
 63. UK Prospective Diabetes Study Group: Effect of intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes UKPDS 33. *Lancet* 1998;352:837–853.
 64. UK Prospective Diabetes Study Group: Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998;317:713–720.
 65. UK Prospective Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703–713.
 66. The Liverpool Ocular Oncology Centre. Royal Liverpool University Hospital. (Imagen tomada del sitio web).

67. **Williams P, Callanan D:** *Treating diabetic macular edema with ocular NSAID. 2007. Retinal Physicians. Continuing medical education.* Lippincott Williams & Wilkins–Vision Care Group (consultado en internet).
68. **Rosado Pérez J, Mendoza Núñez VM:** Minirrevisión: inflamación crónica y estrés oxidativo en la diabetes mellitus. (Artículo de revisión; Química clínica). *Bioquímica* 2007;32(2): 58–69. (Consultado en internet). UNAM Facultad de Estudios Superiores Zaragoza.
69. **Quiroz Mercado H:** Retina. Diagnóstico y tratamiento. McGraw–Hill Interamericana, 1996;77,119–133.
70. American Diabetes Association. All about diabetes (webpage). Available from www.diabetes.org/about-diabetes.jsp. Accessed 16 January 2004.
71. **Fong DS, Aiello LP, Ferris FL:** Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2004;27:2540–2553.
72. **Keech A, Simes RJ, Barter P:** Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus. (The FIELD study): randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1849–1861.
73. Diabetes UK. Diabetes and blindness: a focus on action. A report from diabetes UK. Accessed 3 September, 2007). Harriss MI: Undiagnosed NIDDM, clinical and public health issues. *Diabetes Care* 16;642–652,1993.
74. **Day C:** The rising tide of type 2 diabetes. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2001;1:37–43).
75. American Diabetes Association. All about diabetes (webpage). Available from www.diabetes.org/about-diabetes.jsp. Accessed 16 January 2004.
76. **Van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC et al.:** Risk factor for incident retinopathy in a diabetic and non-diabetic population: the Hoorn study. *Arch Ophthalmol* 2003;12(2) 245–251.
77. **Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ:** The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy, XVII: the 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology* 1998;105(10):1801–1815.
78. **Wong TY, Klein R, Islam FM et al.:** Diabetic retinopathy in a multi-ethnic cohort in the United States. *Am J Ophthalmol* 2006;141(3):446–455
79. **Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY:** Management of Diabetic Retinopathy. A Systematic Review. *JAMA* 2007;
80. **Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ:** The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy, XVII: the 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology* 1998;105(10):1801–1815.
81. **Wong TY, Klein R, Islam FM et al.:** Diabetic retinopathy in a multi-ethnic cohort in the United States. *Am J Ophthalmol* 2006;141(3):446–455.
82. **Olsen BS, Sjolie A, Hougaard P et al.:** Danish Study Group of Diabetes in Childhood. A 6-years nationwide cohort study of glycaemic control in young people with type 1 diabetes: risk markers for the development of retinopathy, nephropathy and neuropathy. *J Diabetes Complications.* 2000;13(6):295–300.
83. **Van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC et al.:** Risk factor for incident retinopathy in a diabetic and non-diabetic population: the Hoorn study. *Arch Ophthalmol* 2003;12(2) 245–251.
84. **Klein R, Palta M, Allen C, Shen G, Han DP, Dalession DJ:** Incidence of retinopathy and associated risk factors from time of diagnosis of insulin-dependent diabetes. *Arch Ophthalmol* 1997;115(3):351–356.
85. **Van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC et al.:** Blood pressure, lipids, and obesity are associated with retinopathy : the Hoorn study. *Diabetes Care* 2002;25(8):1320–1325.
86. **Klein R, Moss SE, Klein BE, Davis MD, De Mets DL:** The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy, XI: the incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1989;96 (10);1501–1510.

87. **Klein BE, Klein R, Moss SE, Palta M:** A cohort study of the relationship of diabetic retinopathy to blood pressure. *Arch Ophthalmol* 1995;113(5):601–606.
88. **Klein R, Sharrett AR, Klein BE et al.:** ARIC Group. The association of atherosclerosis, vascular risk factors, and retinopathy In adults with diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Ophthalmology* 2002;109(7):1225–1234.
89. **Klein R, Klein BE, Moss SE, Linton KL:** The Beaver Dam Eye Study: retinopathy in adults with newly discovered and previously diagnosed diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1992;99(1):58–62.
90. **Chew EY, Klein ML, Ferris FL et al.:** Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. *Arch Ophthalmol* 1996;114(9):1079–1084.
91. **Klein BE, Moss SE, Klein R:** Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1990;13(1):34–40.
92. **Cruickshanks KJ, Ritter LL, Klein R, Moss SE:** The association of microalbuminuria with diabetic retinopathy : the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology* 1993;100(6):862–867.
93. **Klein R, Moss SE, Klein BE:** Is gross proteinuria a risk factor for the incidence of proliferative diabetic retinopathy? *Ophthalmology* 1993;100(8):1140–1146.
94. **Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ et al.:** UK-PDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia* 2001;44(2):156–163.
95. **Moss SE, Klein R, Klein BE:** Association of cigarette smoking with diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1991;14(2):119–126.
96. **McKay R, McCarty CA, Taylor HR:** Diabetic retinopathy in Victoria, Australia: the Visual Impairment Project. *Br J Ophthalmol* 2000;84(8):865–870.
97. **Kriska AM, LaPorte RE, Patrick SL, Kuller LH, Orchard TJ:** The association of physician activity and diabetic complications in Individuals with insulin-dependent diabetes mellitus: the Epidemiology of Diabetes Complications Study–VII. *J Clin Epidemiol* 1991; 44(11):1207–1214.
98. **Mitchell P, Moffitt P:** Update and implications from the Newcastle diabetic retinopathy study. *Aust N Z J Ophthalmol* 1990;18:13–17.
99. **Xiao-Ling C, Fang W, Li-Nong J:** Risk factors of diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients. *Chin Med Journal* 2006;119 (10):822–826.
100. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. UKPD 22. *Lancet* 1998;352:837–853.
101. **Olsen BS, Sjolie A, Hougaard P et al.:** Danish Study Group of Diabetes in Childhood. A 6-year nationwide cohort study of glycaemic control in young people with type 1 diabetes: risk markers for the development of retinopathy, nephropathy and neuropathy. *J Diabetes Complications* 2000;14(6):295–300.
102. **Van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC et al.:** Risk factors for incident retinopathy in a diabetic and non-diabetic population: the Hoorn study. *Arch Ophthalmol* 2003;121(2):245–251.
103. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Progression of retinopathy with intensive *versus* conventional treatment In the Diabetes Control and Complications Trial. *Ophthalmology* 1995;102(4):647–661.
104. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group: Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 dia-

- betes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000;342(6):381–389.
105. **Wang PH, Lau J, Chalmers TC:** Metaanalysis of the effects of intensive glycemc control on late complications of type I diabetes mellitus. Online J Curr Clin Trials. May 21, 1993; Doc No. 60
 106. **Wang PH, Lau J, Chalmers TC:** Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes. *Lancet* 1993;341(8856):1306–1309.
 107. **Egger M, Davey Smith G, Stettler C, Diem P:** Risk of adverse effects of intensified treatment in insulin-dependent diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabet Med* 1997;14(11): 919–928.
 108. **Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY:** Management of diabetic retinopathy. A systematic review. *JAMA* 2007; 298(8):902–916.
 109. **Van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC et al.:** Blood pressure, lipids, and obesity are associated with retinopathy: the Hoorn study. *Diabetes Care* 2002;25(8):1320–1325.
 110. **Klein R, Moss SE, Klein BE, Davis MD, De Mets DL:** The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy XI: the incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1989;96 (19):1501–1510.
 111. **Wong TY, Mitchell P:** The eye in hypertension [published correction appears in *Lancet* 2007;369(9579):2078] *Lancet* 2007;369(9559):425–435.
 112. **Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, De Mets DL:** Is blood pressure a predictor of the incidence or progression of diabetic retinopathy? *Arch Intern Med* 1989;149(11):2427–2432.
 113. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317 (7160):703–713.
 114. **Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW:** Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23(suppl 2): B54–B64.
 115. **Schrier RW, Estacio RO, Jeffers B:** Appropriate blood pressure control in NIDDM (ABCD) trial. *Diabetologia* 1996;39(12):1646–1654.
 116. **Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM et al.:** EUCLID Study Group. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. *Lancet* 1998;351(9095):28–31.
 117. **Knudsen ST, Bek T, Poulsen PL, Hove MN, Rehling M, Mogensen CE:** Effects of losartan on diabetic maculopathy In type 2 diabetic patients: a randomized, double-masked study. *J Intern Med* 2003;254(2):147–158.
 118. **Dodson PM, Galton DJ, Winder AF:** Retinal vascular abnormalities in the hyperlipidemias. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1981;101:17–21.
 119. **Chew EY, Klein ML, Ferris FL et al.:** Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. ETDRS Report 22. *Arch Ophthalmol* 1996;114: 1079–1084.
 120. **Chowdhury TA, Hopkins D, Dondson P, Vafidis G:** The role of serum lipids in exudative diabetic maculopathy: is there a place for lipid-lowering therapy? *Eye* 2002;16:689–693.
 121. **Lyons TJ, Jenkins AJ, Zheng D et al.:** Diabetic retinopathy and serum lipoprotein subclasses in the DCCT/EDIC cohort. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45:910–918.
 122. **Ucgun NI, Yildirim Z, Kilic N, Gursel E:** The importance of serum lipids in exudative diabetic macular edema in type 2 diabetic patients. *Ann NY Acad Sci* 2007;100:213–217.
 123. **Duncan LJ, Cullen JF, Ireland JT et al.:** A three-year trial of atromid therapy in exudative diabetic retinopathy. *Diabetes* 1968;17:458–467.

124. **Harrold BP, Marmion VJ, Gaugh KR:** A double blind controlled trial of clofibrato in the treatment of diabetic retinopathy. *Diabetes* 1969;18:285–291.
125. **Cullen JE, Town SM, Campbell CI:** Double-blind trial of atomid-S in exudative diabetic retinopathy. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1974;94:554–562.
126. **Boelter MC, Gross JL, Canani LH et al.:** Proliferative diabetic retinopathy is associated with microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Braz J Med Biol Res* 2006;39(8): 1033–1039.
127. **Deckert T, Feldt RB, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed EA:** Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia* 1989; 32:219–226.
128. **Fong DS, Aiello LP, Ferris FL, Klein R:** Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2004;27: 2540–2553.
129. **Nguyen TT, Wong TY:** Retinal vascular manifestations of metabolic disorders. *Trends Endocrinol Metab* 2006;17:262–268.
130. **Caldwell RB, Bartoli M, Behzadian MA et al.:** Vascular endothelial growth factor and diabetic retinopathy: role of oxidative stress. *Curr Drug Targets* 2005;6:511–514.
131. **Nguyen QD, Tatlipinar S, Shah SM et al.:** Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2006;142:961–969.
132. **Fong DS, Aiello LP, Ferris FL, Klein R:** Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2004;27: 2540–2553.
133. **Gabbay KH:** The sorbitol pathway and the complications of diabetes. *N Engl J Med* 1973; 16:831–836.
134. **Lorenzi M:** The polyol pathway as a mechanism for diabetic retinopathy: attractive, elusive, and resilient. Hindawi Publishing Corporation. Experimental Diabetes Research. Vol. 2007, Article ID 61038.
135. **Szwergold BS, Kappler F, Brown TR:** Identification of fructose 3-phosphate in the lens of diabetic rats. *Science* 1990;247,4941:451–454.
136. **González RG, Miglior S, von Saltza I, Buckley L, Neuringer LJ et al.:** PNMR studies of the diabetic lens. *Magnetic resonance in medicine* 1988;6:4:435–444.
137. **Barnett PA, González RG, Chylack Jr. IT, Cheng HM:** The effect of oxidation on sorbitol pathway kinetics. *Diabetes* 1986;35:426–432.
138. **Williamson JR, Chang K, Frangos M et al.:** Hyperglycemic pseudohypoxia and diabetic complications. *Diabetes* 1993;42:6:801–813.
139. **Lassegue B, Clempus RE:** Vascular NAD(p)H oxidases: specific features, expression, and regulation. *Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol* 2003;285:2:R277–R297.
140. **Dagher Z, Park YS, Asnaghi V, Hoehn T, Gerhardinger C, Lorenzi M:** Studies of rat and human retinas predict a role for the polyol pathway in human diabetic retinopathy. *Diabetes* 2004;53:9:2404–2411.
141. **Lorenzi M, Gerhardinger C:** Early cellular and molecular changes induced by diabetes in the retina. *Diabetologia* 2001;44:7:791–804.
142. **Asnaghi V, Gerhardinger C, Hoehn T, Adeboje A, Lorenzi M:** A role for the polyol pathway in the early neuroretinal apoptosis and glial changes induced by diabetes in the rat. *Diabetes* 2003;52:5:506–511.
143. **Obrosova IG, Minchenko AG, Vasupuram R et al.:** Aldose reductase inhibitor fidarestat prevents retinal oxidative stress and vascular endothelial growth factor overexpression in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetes* 2003;52:3:864–871.
144. **Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G:** Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care* 1996;19:257–267.
145. **Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura T et al.:** Normalizing mito-

- chondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 2000;404:787–790.
146. **Kunisaki M, Bursell SE, Clermont AC, Ishii H, Ballas LM et al.:** Vitamin E prevents diabetes-induced abnormal retinal blood flow via the diacylglycerol-protein kinase C pathway. *Am J Physiol* 1995;269:E239–E246.
 147. **Fong DS, Aiello LP, Ferris III, FL, Klein R:** Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2004; 27(10):2540–2553.
 148. **Ways DK, Sheetz MJ:** The role of protein kinase C in the development of the complications of diabetes. *Vitam Horm* 2000;60:149–193.
 149. **Shiba T, Inoguchi T, Sportsman JR, Heath WF, Bursell S, King GL:** Correlation of diacylglycerol level and protein kinase C activity in rat retina to retinal circulation. *Am J Physiol* 1993;265:E783–E793.
 150. **Inoguchi T, Battan R, Handler E, Sportsman JR, Heath W, King GL:** Preferential elevation of protein kinase C isoform beta II and diacylglycerol levels in the aorta and heart of diabetic rats: differential reversibility to glycemic control by islet cell transplantation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:11059–11063.
 151. **Xia P, Aiello LP, Ishii H, Jiang ZY, Park DJ et al.:** Characterization of vascular endothelial growth factors effect on the activation of protein kinase C, its isoforms, and endothelial cell growth. *J Clin Invest* 1996; 98:2018–2026.
 152. **Miller JW, Adamis AP, Aiello LP:** Vascular endothelial growth factor in ocular neovascularization and proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Metab Rev* 1997;13:37–50.
 153. **Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD et al.:** Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994;331:1480–1487.
 154. **Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD et al.:** Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994;331:1480–1487.
 155. **Aiello LP, Pierce EA, Foley ED, Takagi H, Chen H et al.:** Suppression of retinal neovascularization *in vivo* by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF-receptor chimeric proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:10457–10461.
 156. **Aiello LP, Bursell SE, Clemont A, Duh E, Ishii H et al.:** Vascular endothelial growth factor-induced retinal permeability is mediated by protein kinase C *in vivo* and suppressed by an orally effective β isoform-selective inhibitor. *Diabetes* 1997;46:1473–1480.
 157. **Sharp PS, Fallon TJ, Brazier OJ, Sandler L, Joplin GF, Kohner EM:** Long-term follow-up of patients who underwent yttrium-90 pituitary implantation for treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetologia* 1987;30:199–207.
 158. **Chew EY, Mills JL, Metzger BE, Remaley NA, Jovanovic PL et al.,** the National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study Group. Metabolic control and progression of retinopathy: the Diabetes in Early Pregnancy Study. *Diabetes Care* 1995;18:631–637.
 159. **Fong DS, Aiello LP et al.:** Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2004; 27(10):2540–2553.
 160. **Aiello LP, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD et al.:** Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1998;21:143–156.
 161. **Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY:** Management of diabetic retinopathy. A systematic review. *JAMA* 2007; 298(8):902–916.
 162. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy: ETDRS report number 9. *Ophthalmology* 1991;98(5 Suppl):766–785.
 163. **Lövestam AM, Agardh CD, Torffvit O, Agardh E:** Type 1 diabetes patients with severe

- non proliferative retinopathy may benefit from panretinal photocoagulation. *Acta Ophthalmol Scand* 2003; 81(3): 221–225.
164. **Cunningham ET, Adamis AP et al.:** Macugen Diabetic Retinopathy Study Group. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005;112(10): 1747–1757.
 165. **Brown DM, Kaiser PK et al.:** ANCHOR Study Group. Ranibizumab vs. verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355(14):1432–1444.
 166. **Chun DW, Heier JS, Topping TM, Duker JS, Bankert JM:** A pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with center-involving clinically significant diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2006;113(10):1706–1712.
 167. **Avery RL:** Regression of retinal and iris neovascularization after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. *Retina* 2006;113(10):1706–1712.
 168. **Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ et al.:** Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006;113:1695.
 169. **Spaide RF, Fisher YL:** Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina* 2006;113:1695.
 170. **Rosenfeld PJ:** Intravitreal Avastin: the low cost alternative to Lucentis? *Am J Ophthalmol* 2006;26(3):175–278.
 171. National Eye Institute Clinical Studies Database. A phase 2 evaluation of anti-VEGF therapy for diabetic macular edema: bevacizumab (Avastin). <http://www.nei.nih.gov/neitrials/viewStudyWeb.aspx?id=129>. Accessibility verified July 23, 2007.
 172. **Joannou J, Kalk WF, Van Heuven WA, Walters JA, Tuley MR et al.:** Screening for diabetic retinopathy: the wide-angle retinal camera. *Diabetes Care* 1993;6:889–895..
 173. **Javitt JC, Aiello LP:** Cost effectiveness of detecting and treating diabetic retinopathy. *Ann Intern Med* 1995;124:164–169.
 174. **Javitt JC, Aiello LP, Chaing Y, Ferris FL 3rd, Canner JK, Greenfield S:** Preventative eye care in people with diabetes is cost-saving to the federal government: implications for healthcare reform. *Diabetes Care* 1994;17:909–917.
 175. Diabetic Retinopathy Study Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings: DRS Report 8. *Ophthalmol* 1981;88:583–600.
 176. ETDRS Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 1985;193:1796–1806.
 177. **Wilkinson CP, Ferris FL, 3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD et al.,** The Global Diabetic Retinopathy Project Group.:Proposed International clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003;110:1677–1682.
 178. **Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG et al.:** Optical coherence tomography. *Science* 1991;254:1178–1181. <http://www.nyee.edu/optical-coherence-tomography-clinical-database.html>
 179. **Rivellese M, George A, Reichel E, Puliafito C:** Optical coherence tomography after laser photocoagulation for clinically significant macular edema. *Ophthalm Surg Lasers* 2000; 31:192–197.

Nefropatía diabética

Sergio A. Islas Andrade, Benjamín Vázquez

DEFINICIÓN

La nefropatía diabética es una enfermedad renal progresiva derivada de una angiopatía de los capilares glomerulares. Se caracteriza por presencia de síndrome nefrótico y glomérulo esclerosis nodular. Se debe principalmente a diabetes de larga evolución y es la causa principal de insuficiencia renal, diálisis y trasplantes renales en el mundo.

También se le conoce con otros nombres: glomérulo esclerosis diabética, enfermedad de Kimmestlel–Wilson y nefropatía diabética.

La definición clásica de nefropatía diabética es una elevación progresiva de la albuminuria con aumento en la presión arterial, que deriva en baja de la filtración glomerular y termina en insuficiencia renal en fase terminal.

HISTORIA NATURAL

La pérdida de albúmina generalmente es pequeña y muy selectiva y sólo es posible descubrirla por métodos especiales, ya que las pruebas de proteinuria clínicas no son capaces de detectar la microproteinuria. La pérdida de proteínas aparece 5 a 15 años después de iniciar la diabetes clínica, ya sea tipo 1 o tipo 2. La filtración glomerular aumenta en un principio y no desciende hasta que aparece proteinuria detectable por métodos habituales. Lo anterior lleva al paciente diabético a insuficiencia renal terminal.

En EUA se ha visto que en la gente de color el riesgo de padecer nefropatía es mucho mayor que en gente blanca. La historia natural de la nefropatía diabética se refiere a que 2 a 3% de la población diabética desarrolla microproteinuria cada año.

La incidencia acumulada de microproteinuria es de 50% de los diabéticos en su tiempo de vida. Un tercio de los microproteinúricos desarrolla proteinuria, y casi todos los pacientes que la padecen llegan a tener insuficiencia renal crónica terminal o mueren prematuramente de enfermedad cardiovascular.

HISTORIA

El síndrome fue descrito por el médico inglés Clifford Wilson (1906–1997), y un médico estadounidense nacido en Alemania, Paul Kimmestlel (1900–1970), lo publicó en 1936 por primera vez.

EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome se presenta en pacientes con diabetes de larga evolución (15 años), por lo que la mayoría son mayores de 50 años de edad. La enfermedad es progresiva y capaz de matar al paciente dos o tres años después de su inicio; además, es más frecuente en hombres. La nefropatía diabética es la causa más común de insuficiencia renal crónica terminal en América, y existe más peligro de dañar la función renal si no son controladas correctamente la glucosa y la presión arterial.

FISIOPATOLOGÍA (ANORMALIDADES ESTRUCTURALES)

Generalmente se tiene la creencia de que el aumento de albúmina en la nefropatía diabética es de origen glomerular, pero para que aparezca la albúmina en la orina tiene que traspasar la barrera del glomérulo, que consiste en “fenestrar” a las células endoteliales de la membrana basal del glomérulo y a la célula epitelial o podocito.

Hace ya mucho tiempo se describió que la albuminuria es el resultado del aumento de presión intraglomerular, la pérdida de sustancias cargadas negativamente en la membrana basal y posteriormente el aumento de tamaño de los poros. Los cambios microscópicos incluyen el engrosamiento de la membrana basal

glomerular y el aumento de las células del mesangio, aunado al crecimiento del mismo. Cuando la enfermedad avanza, se detecta una expansión del mesangio y una baja en la filtración glomerular.

Glomerulares

- Engrosamiento de la membrana basal glomerular.
- Crecimiento del mesangio.
- Desfase y pérdida del podocito.

Existen también cambios en el intersticio tubular, que incluyen engrosamiento de la membrana basal, atrofia tubular, fibrosis intersticial y arteriosclerosis. Se sugiere que la acumulación de proteínas en el citoplasma de las células tubulares proximales causa una reacción inflamatoria que da origen a lesiones tubulointersticiales.

El podocito es una célula epitelial con un cuerpo que desarrolla múltiples ramificaciones. Una de las ramificaciones, que descansa en la membrana basal del glomérulo, da apoyo a los capilares glomerulares y amortigua la presión intraglomerular. Esta es la última barrera para evitar que las proteínas se pierdan a las vías urinarias. El riesgo cardiovascular aumenta cuando se inicia la nefropatía. Los avances recientes hablan de anormalidades en el epitelio glomerular o podocito. La base del podocito se ensancha y hace que se pierda una proteína específica del podocito llamada nefrina.

Eventualmente se pierden los podocitos. Estos cambios pueden contribuir al inicio de la proteinuria. La nefropatía se puede prevenir si se alcanza un control eficiente de la presión arterial y de la glucosa. Cuando se descubre microproteinuria o proteinuria hay que controlar la presión intraglomerular con el uso de inhibidores del sistema renina–angiotensina, lo cual también controla su presión arterial y alarga el tiempo en que se hace necesaria la terapia de reemplazo (diálisis y trasplante).

El manejo agresivo de los riesgos cardíacos también ayuda al retraso de la presentación de la nefropatía.

Tubulointersticiales

- Engrosamiento de la membrana basal del túbulo.
- Atrofia tubular.
- Fibrosis intersticial.
- Arteriosclerosis.

Proteinuria

En México se estudió este padecimiento en una población de escasos recursos socioeconómicos de 15 532 habitantes en una colonia de la ciudad de México; las edades fueron de 35 a 64 años y fueron elegibles para el estudio 3 505 (22.6%). La duración de la diabetes en hombres fue 9.2 ± 8.1 años en hombres y 7.3 ± 6.7 años en mujeres. Se diagnosticó hipertensión arterial en 19.8% en hombres y 19.8% en mujeres. El promedio de HbA_{1c} fue de 9.6 en hombres y 9.5 en mujeres. La proteinuria se encontró en 24.7% en hombres y 9.6% en mujeres. La microalbuminuria en 84.4% en hombres y 63.8% en mujeres. En 203 diabéticos se estudió la depuración de creatinina de orina de 24 h y se encontró la función renal disminuida en 26% de los hombres y 50% de las mujeres. La insuficiencia renal se encontró en 4.9% de hombres y 1.6% de mujeres. Con estos hallazgos se concluye que la nefropatía diabética tiene una elevada prevalencia en México y que ocasiona una elevada tasa de microalbuminuria, proteinuria, e insuficiencia renal; todo ello secundario a diabetes no controlada por varios años y con comorbilidades asociadas con la hipertensión arterial.

En el año 2005 Cueto Manzano y col. reunieron a 756 pacientes diabéticos tipo 2 en diferentes dispensarios de consulta externa; en su primera consulta les fue tomada orina para proteinuria y una muestra de sangre. A los que resultaron con proteinuria se les practicó análisis de depuración de creatinina y proteinuria de 24 h. Se encontró que 40% de ellos tenían nefropatía en etapa inicial y los principales factores que la causaron fueron: edad avanzada, duración de la diabetes, retinopatía diabética, hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular.

Después de un cuidadoso estudio comparativo de pacientes con diabetes tipo 2 tratados por médicos familiares, en comparación con los pacientes que fueron derivados tempranamente al médico nefrólogo, se concluyó que la derivación temprana de pacientes con diabetes tipo 2 se asoció a una mayor eficiencia para el control de la función renal y a un mejor control de la hipertensión.

El nefrólogo usó con más frecuencia los inhibidores de enzima convertidora, los bloqueadores de receptores de angiotensina y las estatinas. Además, discontinuó el uso de drogas antiinflamatorias no esteroideas que frecuentemente son utilizadas por el médico familiar. Sin embargo, el control metabólico y el dejar de fumar no se lograron en ninguno de los dos grupos.

ETIOPATOLOGÍA

El engrosamiento de los glomérulos es el cambio radical que se presenta tempranamente en la nefropatía diabética. En esta etapa el riñón empieza a dejar pasar

pequeñas cantidades de albúmina, se conoce como “microalbuminuria” y tiene una posible detección años antes de que se inicie la hipertensión y la insuficiencia renal. La nefropatía diabética progresa destruyendo a gran número de glomérulos por medio de glomérulo esclerosis nodular, dando como consecuencia proteinuria de más de 3 g al día.

SIGNOS Y SÍNTOMAS

La insuficiencia renal secundaria a glomérulo esclerosis causa trastornos hemodinámicos que derivan en hipertensión arterial, en retención de líquidos (edema) y, secundario a la proteinuria, el síndrome nefrótico.

En estadios tempranos no hay síntomas, éstos se presentan secundarios a la proteinuria y a la insuficiencia renal, y son: edema con aumento de peso secundario al mismo, anorexia, náusea, vómitos, adinamia, astenia, cefalea, hipo y prurito generalizado, con palidez.

En los análisis de laboratorio al principio se presentará microproteinuria con glucosuria, así como elevación de urea y creatinina en forma paulatina, a medida que la insuficiencia renal progresa.

La función renal es un marcador eficiente para calcular el riesgo cardiovascular de un paciente, o sea la proteinuria, junto con una disminución de filtración glomerular; se presenta en hipertensión de larga duración.

Los métodos que se utilizan para la protección del riñón en la historia natural de la nefropatía diabética se refieren principalmente al uso de inhibidores de enzima convertidora e inhibidores de angiotensina II. Ambos son muy efectivos, particularmente en aquellos pacientes que tienen microalbuminuria y filtración disminuida. La reducción de la albuminuria puede disminuir el daño cardiovascular y renal.

En conclusión, la monitorización de la filtración glomerular y la proteinuria puede predecir el riesgo tanto cardiovascular como renal en los pacientes diabéticos. Lo principal es prevenir o disminuir la albuminuria y controlar eficazmente la hipertensión arterial.

Se ha descrito que el uso continuo de inhibidores de enzima convertidora no siempre da como resultado una disminución de los niveles de aldosterona plasmática, y en ocasiones la aumenta cuando su uso es crónico; a esto se le llama “escape de aldosterona”.

Se realizó un estudio a 45 pacientes con diabetes tipo 2 e inicio de nefropatía, quienes fueron tratados con inhibidores de enzima convertidora por 40 semanas. Con este tratamiento se logró una disminución de 40% de albúmina urinaria; sin embargo, en 18 pacientes con “escape de aldosterona” la excreción de albúmina

fue mayor que en 27 que no tenían “escape”. A los 18 pacientes con “escape” se añadió al tratamiento 25 mg de espironolactona, además del inhibidor de enzima convertidora. Después de 24 semanas de tratamiento la proteinuria y la masa ventricular izquierda disminuyeron significativamente, sin haber cambios en su presión arterial.

En conclusión, el estudio demuestra que el “escape de aldosterona” se presenta en 40% de pacientes con diabetes tipo 2 a pesar del uso de inhibidores de enzima convertidora. Este estudio sugiere que el uso de inhibidores de aldosterona puede optimizar el tratamiento. Lo anterior requiere de más estudios doble ciego.

TRATAMIENTO

Manejo de microalbuminuria y proteinuria

Una vez que se presenta pérdida de albúmina por orina es casi imposible detener completamente la progresión de la nefropatía, pero sí es posible retardar sustancialmente su evolución. Lo anterior se logra con un control estricto de la hipertensión arterial, además del mejor control de la glucemia.

Los estudios que se refieren al control estricto de la glucemia han sido insuficientes y no es posible concluir aún.

Reducción de la presión intraglomerular

La presión intraglomerular aumenta debido a los efectos vasoconstrictores de la angiotensina II en la arteriola glomerular eferente. Debido a lo anterior, uno de los objetivos del tratamiento es disminuir esta presión intraglomerular usando inhibidores del sistema renina-angiotensina. Se ha demostrado que en los pacientes con diabetes tipo 1 y presión arterial normal la administración de inhibidores de enzima convertidora disminuye la progresión de la proteinuria, comparado con pacientes en los que se usó placebo.

El estudio demostró que a pesar de mantenerse estable la presión arterial con el uso de estos medicamentos se disminuyó la proteinuria, concluyendo que los efectos fueron secundarios a disminución de la presión intraglomerular.

En la diabetes tipo 2 hay varios estudios que demuestran los efectos benéficos en pacientes con presiones menores a 140/90 con uso de inhibidores de ECA (enzima convertidora), comparado con placebo. El uso de los inhibidores de ECA, además de controlar la proteinuria, mantiene una creatinina estable durante un promedio de cinco años. Este beneficio es independiente del control de la presión arterial.

Tanto en diabetes tipo 1 como en diabetes tipo 2 se concluye que la prescripción de inhibidores del sistema de renina–angiotensina graduados a la dosis más alta tolerada debe ser asignada como obligatoria, sin importar si hay o no hipertensión arterial. Los medicamentos deben iniciarse a dosis bajas e ir elevándolas cada dos semanas según la tolerancia, la proteinuria, los niveles de creatinina y el potasio sérico de cada paciente. Se espera una pequeña elevación de la creatinina, que al principio será como de 20%, pero se debe mantener básicamente en meseta. En caso de que la creatinina se incremente, los medicamentos deben suspenderse inmediatamente.

Control de la presión arterial sistémica

Existen varios estudios que demuestran que un control adecuado de la presión arterial sistémica, además de disminuir la presión intraglomerular, retarda la caída de la filtración glomerular. Se ha demostrado que con un buen control la proteinuria se puede reducir a microalbuminuria. Tanto en la diabetes tipo 1 como en la tipo 2 el control de la presión arterial suele ser insuficiente a pesar del uso simultáneo de varios fármacos. Como se ha dicho en un capítulo anterior, es recomendable el uso de inhibidores de aldosterona junto con los otros fármacos cuando existe el “escape” de aldosterona. Además, existen pacientes que se beneficiarían también de los diuréticos de asa y de las tiazidas para desalojar el exceso de sal que han acumulado.

Objetivos del tratamiento

En la diabetes tipo 1 la meta es llevar la presión arterial a niveles de 120/70 y a 135/85 en pacientes con diabetes tipo 2. Se cree que el paso de proteínas por el glomérulo acelera el daño y utiliza más medicamentos antihipertensivos hasta lograr controlar la proteinuria a un nivel casi normal.

Dieta baja en proteínas

A los pacientes se les debe instituir una dieta baja en proteínas (0.89 g/kg de peso) que es capaz de disminuir la proteinuria. Sin embargo, en varios estudios en los que se comparó a pacientes con dieta normal con otros con dieta baja en proteínas la caída de la filtración glomerular fue similar en ambos grupos, (más o menos 3.9 mL/min cada año). Sin embargo, los pacientes que llegaron al estadio final en insuficiencia renal terminal y muerte fueron los que siguieron una dieta alta en proteínas(10 y 27%, $p = 0.042$).

Concluyendo, se debe utilizar una dieta de 0.8 a 1 g/kg de peso, y el tipo de proteína más adecuada sería la vegetal.

Manejo terapéutico integral

Los objetivos del tratamiento integral del paciente diabético son principalmente evitar los efectos secundarios que la diabetes va a tener en un futuro en el riñón, ocasionando la nefropatía diabética, y en el aparato cardiovascular, aumentando el riesgo de enfermedades cardíacas; así, el tratamiento impedirá la neuropatía diabética, la retinopatía y prolongará en lo más posible la historia natural de las mismas. Esto se logrará con las medidas pertinentes desde el momento en que se presenta el diagnóstico.

El control de la glucemia, con ejercicio, dieta y, si es necesario, medicamentos o insulina, debe ser el inicio, además de una detallada explicación al paciente sobre los riesgos que a largo plazo van a presentarse.

Es muy importante monitorizar los valores de filtración glomerular, microproteinuria y presión arterial por lo menos cada seis meses, con el objeto de detectar tempranamente el inicio del daño renal para poder programar el tratamiento adecuado y así poder prolongar la historia natural de la enfermedad durante varios años.

Lo anterior se logrará con las medidas antes descritas, y que pueden resumirse en:

- Control estricto de la glucemia.
- Inicio temprano de tratamiento con inhibidores de enzima convertidora y antagonistas de angiotensina II, exista o no hipertensión arterial, aumentándolos gradualmente hasta que el paciente lo tolere.
- Iniciar inhibidores de aldosterona cuando se demuestre “escape de aldosterona”.
- Usar medicamentos para controlar dislipidemias, como las estatinas y los hipolipemiantes.
- Evitar el uso de medicamentos comúnmente usados, como lo son los antiinflamatorios.
- Evitar el uso de medios de contraste, a menos de que sea indispensable.
- Prohibir el uso de antibióticos nefrotóxicos, como son la gamicina y la amikacina, a menos de que sean controlados por un nefrólogo.
- Indicar dieta de 0.8 a 1 g de proteínas por kg de peso, si es posible con proteína vegetal.
- Derivar al paciente tempranamente con especialistas (internistas–nefrólogos).

- Cuando la nefropatía cause insuficiencia renal crónica, además de las medidas anteriores se debe iniciar el proceso de diálisis peritoneal lo antes posible, para evitar deterioro.
- Si es candidato, proponer “transplante renal” de familiar o de cadáver.
- Prevenir eventos cardioneurológicos con la ayuda de los especialistas (cardiólogo e internista–neurólogo).

En conclusión, la nefropatía diabética es la enfermedad más común que requiere terapia de reemplazo renal a nivel mundial y está en constante aumento progresivo.

Es importante actuar de inmediato cuando se detecte microproteinuria, y así evitar que el deterioro de la función renal se presente tempranamente, aumentando los riesgos de enfermedades cardioneurológicas.

REFERENCIAS

1. **Andersen AR, Sandahl Christiansen JK, Andersen K et al.:** Diabetic nephropathy in type I (insulin dependent) diabetes: an epidemiological study. *Diabetologia* 1983;25:496–501.
2. **Borch JK, Andersen KP, Deckert T:** The effect of proteinuria on relative mortality in type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1985;28:590–596.
3. **Harvey JN, Rizvi K, Craney L et al.:** Population-based study and analysis of trends in the prevalence of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetic Med* 2001;18:998–1002.
4. **Stephensen J, Fuller JH:** Microvascular and acute complications in IDDM patients: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1994;37:278–285.
5. **Bojestig M, Arnqvist HJ, Hermanssen G et al.:** Declining incidence of nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1994;330:15–18.
6. **Diamante Study Group:** Renal involvement in type 1 (IDDM) diabetes in Spain. *Diabetes Res Clin Pract* 1997;38:129–137.
7. **Hovind P, Tarnow L, Rossing K et al.:** Decreasing incidence of severe diabetic microangiopathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1258–1264.
8. **Kofoed EA, Borch JK, Kriener S et al.:** Declining incidence of persistent proteinuria in type I (insulin dependent) diabetic patients in Denmark. *Diabetes* 1983;36:205–209.
9. **Orchard TJ, Dorman JS, Fraser RE et al.:** Prevalence of complications of diabetes in IDDM by sex and duration. *Diabetes* 1990;39:1116–1124.
10. **Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group.** Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Kidney Int* 1995;47:1703–1720.
11. **Microalbuminuria Collaborative Study Group UK.** Intensive therapy and progression to clinical albuminuria in patients with insulin dependent diabetes and microalbuminuria. *BMJ* 1995;311:973–977.
12. **Perkins B, Ficociello LH, Silva KH et al.:** Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:2285–2293.
13. **Arun C, Stiddart J, Mackin P et al.:** Significance of microalbuminuria in long duration type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2144–2149.

14. **Forsblom CM, Groop PH, Groop LC:** Predictive value of microalbuminuria in patients with insulin dependent diabetes of long duration. *BMJ* 1992;305:1051–1053.
15. **Adler AI, Stevens RJ, Manley SE et al.:** Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003;63:225–232.
16. **González VC, Stern P, Arredondo B, Martínez S, Islas S et al.:** Nephropathy in low-income diabetics: The Mexico City Diabetes Study. *Arch Med Res* 1996;27:367–372.
17. **Gall MA, Hougaard P, Borch JK et al.:** Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *BMJ* 1997; 314:783–788.
18. **Nelson RG, Meyer TN, Myers BD et al.:** Course of renal disease in Pima Indians with NIDDM. *Kidney Int* 1997;52(Suppl 63):S45–S48.
19. **Adedapo KS, Abbiyesuku FM, Adedapo AD et al.:** Microalbuminuria in controlled type 2 diabetes mellitus patients. *Afr J Med Med Sci* 2001;30:323–326.
20. **Vargese A, Deepa R, Rema M et al.:** Prevalence of microalbuminuria in type 2 diabetes mellitus at a diabetes centre in southern India. *Postgrad Med J* 2001;77:399–402.
21. **Dasmahapatra A, Bale A, Raghuvanshi MP et al.:** Incipient and overt diabetic nephropathy in African Americans with NIDDM. *Diabetes Care* 1994;17:297–304.
22. **Collins VR, Dowse G, Finch C et al.:** Prevalence and risk factors for micro and microalbuminuria in diabetic subjects and entire population of Nauru. *Diabetes* 1989;38:1602–1610.
23. **John L, Rao PS, Kanagasabaphy AS.** Rate of progression of albuminuria in type II diabetes: five year prospective study from South India. *Diabetes Care* 1994;17:888–890.
24. US Renal Data System. *USRDS 2003 Annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States.* Bethesda, MD: National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, 2003.
25. **Ansell D, Feest T (eds):** UK renal registry report 2002. Bristol, UK: UK Renal Registry.
26. **Deckert T, Yokoyama H, Mathiesen E et al.:** Cohort study of predictive value of urinary albumin excretion for atherosclerotic vascular disease in patients with insulin dependent diabetes. *BMJ* 1996;312:871–874.
27. **Rossing P, Hougaard P, Borch JK et al.:** Predictors of mortality in IDDM: 10-year observational follow-up study. *BMJ* 1996;313:779–784.
28. **Borch JK, Kreiner S:** Proteinuria: value as predictor of cardiovascular mortality in insulin-dependent diabetes mellitus. *BMJ* 1989;294:1651–1654.
29. **Tuomilehto J, Borch JK, Molarius A et al.:** Incidence of cardiovascular disease in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with and without diabetic nephropathy in Finland. *Diabetologia* 1998;41:784–790.
30. **Dinneen SF, Gerstein HC:** The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1997;157:1413–1418.
31. **Fuller JH, Stevens LK, Wang SL et al.:** Risk factors for cardiovascular mortality and morbidity: the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia* 2001; 44(Suppl 2):S54–S64.
32. **Osterby R, Parving HH, Hommel E et al.:** Glomerular structure and function in diabetic nephropathy. *Diabetes* 1990;39:1057–1063.
33. **Gilbert RE, Cooper ME:** The tubulo-interstitium in progressive diabetic kidney disease: more than an aftermath of glomerular injury? *Kidney Int* 1999;56:1627–1637.
34. **Pavenstadt H, Kriz W, Kretzler M:** Cell biology of the podocyte. *Physiol Rev* 2003;83: 253–307.

35. **White KE, Bilous RW, Marshall SM et al.:** Podocyte number in normotensive type 1 diabetic patients with albuminuria. *Diabetes* 2002;51:3083–3089.
36. **Langham RG, Kelly DJ, Cox AJ et al.:** Proteinuria and the expression of the podocyte slit diaphragm protein nephrin in diabetic nephropathy: effects of angiotensin converting enzyme inhibitors. *Diabetologia* 2002;45:1572–1576.
37. **Brownlee M:** Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001;414:813–820.
38. **Gnudi L, Gruden G, Viberti GC:** Pathogenesis of diabetic nephropathy. In: Pickup JC, Williams G, (eds). *Textbook of diabetes*. 3^a ed. Oxford, Blackwell Science, 2003:1–22.
39. **Zatz R, Rentz DB, Mayer TW et al.:** Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest* 1986;77:1925–1930.
40. **Gruden G, Zonca S, Hayward A et al:** Mechanical stretch–induced fibronectin and transforming growth factor beta 1 production in human mesangial cells is p38 mitogen–activated protein kinase–dependent. *Diabetes* 2000;49:655–661.
41. **Earle KS, Walker J, Hill C et al.:** Familial clustering of cardiovascular disease in patients with insulin–dependent diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 1992;325:673–677.
42. **Fogarty DG, Rich SS, Hanna L et al.:** Urinary albumin excretion in families with type 2 diabetes is heritable and genetically correlated to blood pressure. *Kidney Int* 2000;57:250–257.
43. **Merta M, Reiterova J, Rysava R et al.:** Genetics of diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(Suppl 5):24–25.
44. National Institute for Clinical Excellence. Management of type 2 diabetes: the prevention and early management of renal disease. London: National Institute for Clinical Excellence, 2002.
45. **Yyun MF, Dinneen SF, Edwards OM et al.:** Absolute level and rate of change of albuminuria over 1 year independently predict mortality and cardiovascular events in patients with diabetic nephropathy. *Diabetic Med* 2003;20:277–282.
46. **Tan GD, Lewis AV, James TJ et al.:** Clinical usefulness of cystatin C for the estimation of glomerular filtration rate in type 1 diabetes: reproducibility and accuracy compared with standard measures and iohexol clearance. *Diabetes Care* 2002;25:2004–2009.
47. **Mussap M, Dalla Vestra M, Fioretto P et al.:** Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients. *Kidney Int* 2002;61:1453–1461.
48. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long– term complications in insulin–dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977–986.
49. UK Prospective Diabetes Study. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998;352:837–853.
50. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. The absence of a glycaemic threshold for the development of long–term complications: the prospective Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1996;45:1289–1298.
51. **Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al.:** Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): a prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405–412.
52. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Sustained effect of intensive treatment

- of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA* 2003; 290:2159–2167.
53. UK Prospective Diabetes Study group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS. *BMJ* 1998;317:703–713.
 54. **Adler AL, Stratton IM, Neil NA et al.**: Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:412–419.
 55. **Gill GV, Woodward A, Pradhan S et al.**: Intensified treatment of type 2 diabetes—positive effects on blood pressure, but not glycaemic control. *Q J Med* 2003;96:833–836.
 56. CDC Diabetes Cost–Effectiveness Group. Cost–effectiveness of intensive glycaemic control, intensified hypertension control and serum cholesterol level reduction for type 2 diabetes. *JAMA* 2002;287:2542–2551.
 57. ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive ACE inhibitors: a meta–analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 2001;144:370–379.
 58. **Ravid M, Savin H, Jutrin I et al.**: Long–term stabilizing effect of angiotensin–converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med* 1993;118:577–581.
 59. **Sano T, Hotta N, Kawamura T et al.**: Effects of long–term enalapril treatment on persistent microalbuminuria in normotensive type 2 diabetic patients: results of a 4–year prospective, randomized study. *Diabetic Med* 1996;13:120–124.
 60. **Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP et al.**: The effect of angiotensin–converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993;329:1456–1462.
 61. **Parving HH, Lehnert H, Brochner MJ et al.**: The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2001;345: 870–878.
 62. **Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al.**: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345:861–869.
 63. **Lewis EJ, Hunsucker LG, Clarke WR et al.**: Renoprotective effects of the angiotensin II receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851–860.
 64. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO–HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253–259.
 65. **Hovind P, Rossing P, Tarnow L et al.**: Remission and regression in the nephropathy of type 1 diabetes when blood pressure is controlled aggressively. *Kidney Int* 2001;60:277–283.
 66. **Hovind P, Rossing P, Tarnow L et al.**: Remission of nephritic–range albuminuria in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2001;24:1972–1977.
 67. **Lacourciere Y, Belanger A et al.**: Long–term comparison of losartan and enalapril on kidney function in hypertensive type 2 diabetics with early nephropathy. *Kidney Int* 2000.
 68. **Jacobsen P, Andersen S, Jensen BR et al.**: Additive effect of ACE inhibition and angiotensin II receptor blockade in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:992–999.
 69. **Jacobsen P, Andersen S, Rossing K et al.**: Dual blockade of the renin–angiotensin system vs. maximal recommended dose of ACE inhibition in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2003;63:1874–1880.

70. **Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I et al.:** Randomized controlled trial of dual blockade of renin–angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria and non–insulin–dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000;321:1440–1444.
71. **Rossing K, Christensen PK, Jensen BR et al.:** Dual blockade of the renin–angiotensin system in diabetic nephropathy: a randomized double–blind crossover study. *Diabetes Care* 2002;25:95–100.
72. **Sato A, Tabata M, Hayashi K et al.:** Effects of the angiotensin II type 1 receptor antagonist candesartan compared with angiotensin–converting enzyme inhibitors on the urinary excretion of albumin and type IV collagen in patients with diabetic nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 2003;7:215–220.
73. **Rossing K, Jacobsen P, Pietraszek L et al.:** Renoprotective effects of adding angiotensin II receptor blocker to maximal recommended doses of ACE inhibitor in diabetic nephropathy: a randomized double–blind crossover trial. *Diabetes Care* 2003;26:2268–2274.
74. **Ruggenti P, Perna A, Remuzzi G et al.:** Retarding progression of chronic renal disease: the neglected issue of residual proteinuria. *Kidney Int* 2003;63:2254–2261.
75. **Pedrini MT, Levey AS, Lau J et al.:** The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and non–diabetic renal diseases: a meta–analysis. *Ann Intern Med* 1996;124:627–632.
76. **Hansen HP, Tauber Lassen E, Jensen BR et al.:** Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2002;62:220–228.
77. **Gaede P, Vedel P, Larsen N et al.:** Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383–393.
78. **Kim DJ, Kim YM, Yun YS et al.:** Therapeutic effect of recombinant human erythropoietin on anemia with erythropoietin deficiency in diabetic patients. *Diabetic Med* 2003;20:661–664.
79. **Epstein M:** Aldosterone receptor blockade and the role of epleronone: evolving prospects. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1993–1998.
80. **Sato A, Hayashi K, Naruse M et al.:** Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy. *Hypertension* 2003;41:64–68.
81. **Epstein M, Buckalew V, Martinez F et al.:** Antiproteinuric efficacy of epleronone, enalapril and epleronone/enalapril combination in diabetic hypertensives with microalbuminuria. *Am J Hypertens* 2002;15:56–58.
82. **Kimmelstiel P, Wilson C:** Benign and malignant hypertension and nephrosclerosis. A clinical and pathological study. *Am J Pathol* 1936;12:45–8.

Neuropatía diabética

María Guadalupe Castro Martínez

INTRODUCCIÓN

La neuropatía diabética es un trastorno heterogéneo que incluye muy diversas disfunciones, y cuya aparición podría atribuirse a la propia diabetes mellitus o a factores vinculados con ella. Su forma más común es la polineuropatía simétrica distal, que puede afectar nervios sensoriales o motores somáticos y nervios del sistema autónomo.

Se acepta que es la complicación tardía más frecuente de la diabetes mellitus y la que más afecta la calidad de vida, con pérdida de años de vida saludable; además, es el factor más importante en el desarrollo del pie diabético y uno de los más fuertes datos de predicción de amputación del pie.

La neuropatía autónoma aumenta la mortalidad y favorece las arritmias cardíacas y la muerte súbita.

En México 60% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 presenta alguna forma de neuropatía diabética y su frecuencia depende de la duración de la diabetes, estimándose que 7% de los pacientes tiene neuropatía al momento del diagnóstico.

La prevalencia aumenta a 50% después de los 25 años de evolución cuando se define con base en datos subjetivos, y a 100% al utilizar pruebas electrofisiológicas.

HISTOPATOLOGÍA

En pacientes con neuropatía diabética se observan cambios histológicos, como edema axonal de localización nodal y paranodal (nódulo de Ranvier), asociado con incremento en la concentración intraaxonal de sodio.

Posteriormente se origina separación axoglial a nivel nodal, la cual se acompaña de disminución en la conducción saltatoria internodal y, si afecta a un gran número de fibras nerviosas, condiciona una disminución importante de la velocidad de conducción nerviosa en todo el nervio. La separación axoglial evoluciona a desmielinización paranodal, seguida de remielinización y formación de nodos intercalados. Los neurofilamentos pierden su orientación normal, lo que interfiere con el transporte intraaxonal, y a continuación se aprecia atrofia y pérdida de las fibras nerviosas mielinizadas y no mielinizadas, con proliferación del tejido conjuntivo en el endoneuro y el perineuro. Cabe mencionar que el control metabólico favorece la regeneración, que es más evidente en etapas tempranas; en cambio, si no se logra el control metabólico, el proceso lleva a la pérdida total de la fibra nerviosa.

FISIOPATOLOGÍA

En la patogenia de la neuropatía diabética destacan dos procesos metabólicos: el aumento de la derivación de la glucosa por la vía de los polioles y el aumento en la glucación no enzimática de proteínas. Otros factores son las alteraciones en el metabolismo de los ácidos grasos esenciales; de las prostaglandinas y los gangliósidos de la membrana axonal; de los mecanismos autoinmunitarios, de los vasculares y de los factores neurotróficos.

En relación con la vía de los polioles, se inicia con la transformación del exceso de glucosa en sorbitol, reacción que cataliza la enzima reductasa de aldosa. El aumento de sorbitol se acompaña de disminución de mioinositol intracelular. Estos trastornos generan una reducción de la actividad de la bomba de sodio y potasio dependiente de ATP, la cual origina una acumulación de iones de sodio en la región interna del axolema que reduce el potencial de membrana a este nivel y con ello la velocidad de conducción nerviosa.

El proceso de glucación no enzimática de las proteínas es dependiente de la elevación de glucosa extracelular e intracelular. En el interior de las fibras nerviosas afecta a la tubulina, interfiriendo el transporte axoplasmático. En el citoplasma de la vaina de Schwann se puede observar glucación de las proteínas relacionadas con la mielina. A nivel extracelular afecta las proteínas relacionadas con la membrana basal de los *vasa vasorum*, lo cual reduce su recambio y origina el engrosamiento de la misma.

La glucación no enzimática causa atrapamiento irreversible de proteínas plasmáticas, tanto inmunoglobulinas como albúmina, y con ello una disminución de la actividad de los proteoglicanos, con acción neurotrófica que promueven el crecimiento y la regeneración neural.

Las alteraciones en los vasos sanguíneos, como el engrosamiento con duplicación de la membrana basal, la agregación plaquetaria, la trombosis, la proliferación del endotelio y el cierre de la luz capilar causan isquemia, la cual desempeña un papel importante en la patogénesis de algunos tipos de neuropatía diabética. La mononeuropatía diabética es ocasionada por isquemia secundaria a enfermedad de los *vasa vasorum*.

En una subpoblación de enfermos con neuropatía, los mecanismos inmunitarios podrían causar síndrome clínico, en particular entre quienes tienen la variedad proximal del cuadro y los que poseen un componente motor más intenso de la neuropatía. Se han detectado anticuerpos circulantes contra estructuras nerviosas motoras y sensoriales mediante inmunofluorescencia directa, y también se han demostrado depósitos de anticuerpos y complemento en diversos componentes de los nervios surales.

Además del tiempo de evolución de la diabetes mellitus y del grado de control metabólico, existen otros factores que pueden predisponer a la neuropatía diabética, como talla alta, obesidad, tabaquismo, hipertensión arterial, insuficiencia renal, diálisis peritoneal o hemodiálisis, hiperlipidemia y alcoholismo.

CLASIFICACIÓN

El término neuropatía diabética no describe a una enfermedad clínica única, sino a un grupo distinto de síndromes. Se han propuesto diferentes esquemas para su clasificación, de los cuales el más aceptado es el de la *American Diabetes Association*. Esta clasificación separa a la neuropatía diabética en dos grandes grupos: la clínica y la subclínica.

La neuropatía diabética clínica se divide a su vez en neuropatía difusa y neuropatía focal. La primera puede afectar al sistema nervioso periférico somático y al sistema nervioso vegetativo, por lo que puede dividirse en polineuropatía sensitivomotora distal simétrica y neuropatía neurovegetativa.

La polineuropatía sensitivomotora distal simétrica es una forma de neuropatía diabética difusa que puede afectar primariamente las fibras nerviosas de diámetro pequeño, las de diámetro grande, o ambas. Por otra parte, la neuropatía neurovegetativa es un subtipo de neuropatía difusa que puede afectar distintos aparatos o sistemas, como el cardiovascular, el digestivo y el genitourinario.

La neuropatía focal o localizada incluye tres variantes clínicas: la mononeuropatía diabética, la mononeuropatía múltiple y la amiotrofia. La neuropatía diabé-

tica subclínica comprende tres tipos; en el primero existen anomalías en las pruebas electrodiagnósticas, el segundo es el que cursa con pruebas cuantitativas anormales de la función sensitiva, y el tercero es el que muestra alteraciones de las pruebas de función neurovegetativa.

La neuropatía diabética subclínica con pruebas electrodiagnósticas anormales tiene dos variantes, una con disminución en la velocidad de conducción nerviosa y otra con reducción en la amplitud de los potenciales de acción, tanto nerviosa como muscular.

La neuropatía diabética subclínica con trastornos en las pruebas cuantitativas de la función sensitiva incluye a las anomalías en la sensibilidad vibratoria y la del tacto y las de las alteraciones en la sensibilidad a la temperatura.

En la neuropatía diabética subclínica con trastornos en las pruebas de función neurovegetativa existen dos variantes, con los reflejos cardiovasculares alterados y con afección de la respuesta bioquímica a la hipoglucemia.

EVOLUCIÓN

La disminución en la velocidad de conducción nerviosa es una de las alteraciones más tempranas, y se hace más marcada con la duración de la diabetes. Sin embargo, el grado de lentitud en la conducción nerviosa no siempre guarda una correlación exacta con la gravedad de los síntomas neuropáticos. Las fibras nerviosas sensitivas suelen afectarse antes que las motoras. Las manifestaciones clínicas dependen del tipo de fibra que se lesiona. El daño de las fibras de pequeño calibre, que suelen preceder al de las fibras de mayor calibre, se manifiesta como un conjunto de alteraciones de la sensibilidad. Las extremidades inferiores se afectan primero y el daño se manifiesta con la pérdida de la sensibilidad táctil, de la nociceptiva y de la discriminación térmica. El dolor neuropático, que también resulta una expresión temprana del daño a las fibras nerviosas de pequeño calibre, puede empezar a aparecer aun con cambios mínimos en la velocidad de conducción. Una vez que se inicia la lesión a las fibras de pequeño calibre, aparecen las manifestaciones por daño a las fibras de mayor calibre, como la pérdida del sentido de la posición y de la vibración, la pérdida moderada de tacto leve y la ataxia sensorial con pérdida de reflejos aquilianos. Los síntomas pueden ser mínimos e incluyen sensación de caminar en algodones, percibir el contacto con el piso como “raro”, no poder pasar las hojas de un libro o no distinguir entre monedas de diferente tamaño.

Los signos de neuropatía neurovegetativa cardiovascular pueden aparecer relativamente temprano en el curso de la diabetes. Las fibras nerviosas de la división parasimpática del sistema nervioso autónomo suelen afectarse antes que las

de la división simpática. No obstante, mediante el uso de pruebas con gran sensibilidad diagnóstica es posible encontrar alteraciones en las fibras simpáticas, tan temprano como en las parasimpáticas. Una vez que se encuentran cambios en las pruebas neurovegetativas cardiovasculares, suelen permanecer alteradas. Después de la denervación vagal (sobre todo parasimpática) sigue la falla simpática, que incluye la denervación simpática cardíaca, la pérdida de la vasoconstricción esplácnica (o visceral) y periférica, así como las alteraciones en la sudación. La pérdida del control vasomotor tiene como consecuencia la hipotensión postural. El daño de las fibras nerviosas simpáticas de pequeño calibre, que conducen señales de dolor y temperatura, puede contribuir al dolor neuropático.

Los síntomas causados por la neuropatía periférica somática suelen preceder a la expresión clínica de la neuropatía neurovegetativa. Ocasionalmente, algunos signos de neuropatía parasimpática se presentan antes que los de neuropatía sensitiva. En contraste, los signos de neuropatía simpática ocurren muy rara vez en ausencia de neuropatía periférica somática. La aparición de neuropatía neurovegetativa se asocia con un aumento significativo en la mortalidad por diabetes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Neuropatía somática difusa: polineuropatía sensitivomotora distal simétrica

Es la forma más frecuente de neuropatía diabética. Su aparición es gradual y rara vez aguda. Predomina el componente sensitivo con menor afección motora. Clínicamente se caracteriza por dolor, parestesias (sensaciones anormales sin estímulo aparente), disestesias (dolor o molestia causada por el contacto con objetos que normalmente no producen dolor, como la ropa o las sábanas). El dolor es variable, llega en ocasiones a provocar incapacidad y es de tipo lancinante o urente, además de que aumenta por las noches. A la exploración física existe disminución de la sensibilidad ante diferentes estímulos (tacto, temperatura, vibración, posición, dolor). La hiposensibilidad tiene una distribución característica en guante y calcetín. Las extremidades inferiores suelen verse afectadas más que las superiores; se presenta disminución de los reflejos miotáticos (aquilianos, rotulianos y bicipitales), así como cambios tróficos en los músculos de las extremidades.

Neuropatía neurovegetativa o visceral

Cardiovascular

Las alteraciones que se presentan en el sistema neurovegetativo cardiovascular son muy variadas, aunque las manifestaciones clínicas más frecuentes son hipo-

tensión ortostática, muerte súbita e infarto miocárdico sin dolor, entre otras. De manera habitual se presentan alteraciones de la frecuencia cardíaca, que se deben al daño de la inervación simpática y parasimpática del corazón. Los trastornos del ritmo se relacionan con el tiempo de evolución de la diabetes; en las etapas iniciales hay taquicardia (afección del parasimpático) y en las tardías hay bradicardia (alteración simpática) y posteriormente episodios de taquicardia-bradicardia (corazón desnervado). Por lo anterior, hay una falta de respuesta de la frecuencia cardíaca ante diferentes estímulos, como lo son las maniobras parasimpáticas (que debieran disminuir la frecuencia cardíaca) o bien la administración de atropina para producir taquicardia.

La hipotensión postural u ortostática aparece en las etapas avanzadas de la enfermedad. Se debe a la denervación simpática, con pérdida de la vasoconstricción refleja de los lechos musculoesquelético, esplácnico y otros lechos periféricos durante el ortostatismo. Se manifiesta como una caída de la presión arterial sistólica, diastólica o ambas, de 30 y 15 mmHg, respectivamente, al cambiar del decúbito supino a la posición de pie. Esto ocurre en los 2 min siguientes al cambio de posición. Se puede manifestar como mareo postural o como síncope.

Digestiva

Las alteraciones más frecuentes son disminución del reflejo nauseoso, gastroparesia diabética, diarrea o estreñimiento. En la gastroparesia diabética el paciente presenta náuseas y vómito como consecuencia de la distensión gástrica. La diarrea, por su parte, característicamente es explosiva, de predominio nocturno, posprandial o ambos, y es autolimitada. En estos casos existen alteraciones motoras del intestino delgado, que entre otras alteraciones condicionan dilataciones del intestino en las que pueden proliferar las bacterias, como suele ocurrir en el síndrome de asa ciega. En lo que se refiere al estreñimiento, es la manifestación más frecuente y obedece a la pérdida de los reflejos integradores.

Genitourinaria

La pérdida del componente sensitivo del reflejo de la micción origina la acumulación excesiva de orina en la vejiga. No es raro encontrar un globo vesical palpable hasta el nivel de la cicatriz umbilical en un paciente diabético que no siente deseos de orinar. Otra consecuencia de esta forma de neuropatía es el vaciamiento incompleto de la vejiga, con orina residual, estasis y urosepsis recurrente. En los varones la disfunción eréctil es una complicación frecuente; pueden presentarse distintos grados de afección de la función eréctil y de la eyaculación. En las mujeres también hay disfunción sexual, cuya principal manifestación es la disminución en la lubricación vaginal.

Pupilomotora

Es la pérdida de la miosis en respuesta a la luz durante la exploración del reflejo fotomotor en presencia de un reflejo de acomodación normal, con miosis como reacción a la visión cercana; es característica de la neuropatía neurovegetativa diabética. Esta disociación en la respuesta pupilar es semejante a la que se observa en la pupila de Argyll–Robertson de la tabes dorsal. Dicha alteración pupilomotora puede relacionarse con la dificultad para adaptarse a la oscuridad que tienen los pacientes con diabetes.

Cutánea

Existen trastornos en la regulación de la temperatura. Puede haber disminución de los reflejos circulatorios como resultado de la denervación simpática de los vasos sanguíneos periféricos, sobre todo en las extremidades inferiores; asimismo, se presenta una sensibilidad anormal al frío y aumento de la diaforesis en el área afectada. En algunos pacientes hay exageración del sudor del tronco y la cabeza al estimularse los receptores gustativos durante la comida.

Sistema neuroendocrino

Hipoaldosteronismo hiporreninémico

Está dado por afección en la inervación simpática de la mácula densa renal; no hay liberación de renina y, por lo tanto, de aldosterona a nivel suprarrenal. Se debe sospechar en todo paciente con diabetes mellitus de larga evolución con hipercaliemia en ausencia de acidosis metabólica y de insuficiencia renal (creatinina menor de 2 mg/100 mL). El paciente diabético con neuropatía tiene una adaptación deficiente a las situaciones de estrés y a la hipoglucemia, por alteración en la liberación de catecolaminas, cortisol, glucagón y hormona del crecimiento.

Neuropatía de pares craneales

Puede ser aislada o múltiple; su inicio es característicamente súbito. El tercero y el sexto pares son los más afectados; en el tercer par existe ptosis palpebral con reflejo pupilar conservado y en el sexto existe diplopía; ambos cursan con dolor y cefalalgia frontales. Su evolución habitual permite prever la resolución espontánea y completa en un plazo de seis a ocho semanas. Otros pares afectados son el cuarto y el séptimo.

Mononeuropatía y mononeuropatía múltiple

Estos términos se refieren a las deficiencias neurológicas en la distribución de un solo nervio periférico (mononeuropatía) o de varios nervios individuales en for-

ma simultánea (mononeuropatía múltiple). Pueden estar trastornados cualquiera de los nervios periféricos. El inicio es agudo y con frecuencia es precedido por dolor intenso. No hay una relación clara entre esta forma de neuropatía y el tipo o duración de la diabetes, ni con su control glucémico. Como la mayor parte de las variantes de neuropatía diabética focal, se deben a isquemia del nervio afectado.

Neuropatías por atrapamiento

Son consecuencia de la presión sobre un nervio. Las formas más frecuentes son el síndrome del túnel del carpo y la compresión del nervio cubital, del nervio peroneo y del nervio cutáneo lateral.

Neuropatía troncal o radiculopatía toracoabdominal

El síndrome de neuropatía toracoabdominal diabética dolorosa es una neuropatía focal que se manifiesta con dolor abdominal. Se presenta como dolor urente de inicio gradual y progresivo en la parte anterior e inferior del tórax o de la parte superior del abdomen. Cuando implica a varios nervios torácicos se puede presentar debilidad y denervación de los músculos de la pared abdominal. La presencia de hiperestesia en un segmento torácico la sugiere con firmeza; en general se resuelve en tres meses.

Amiotrofia diabética (neuropatía motora proximal)

Se puede reconocer por la triada característica de dolor, atrofia de los músculos de las cinturas pélvica o escapular y fasciculaciones. Su presentación es aguda o subaguda. Se acompaña de pérdida de peso. La atrofia y la debilidad muscular proximal suelen ser simétricas. Se presenta dificultad e impedimento para mantenerse en pie o subir escaleras. A pesar del dolor, hay poca disminución en la sensibilidad. Esta forma clínica se revierte espontáneamente en el curso de uno a tres años.

Diagnóstico

La semiología y la exploración física son los elementos fundamentales para el diagnóstico de la neuropatía diabética.

Neuropatía somática

Las pruebas electrofisiológicas son un elemento auxiliar para el diagnóstico y brindan información sobre el estado funcional del nervio. Pueden realizarse, sólo

en caso necesario, para confirmar el diagnóstico o para identificar a la neuropatía como difusa o focal. Una vez que se toma la decisión clínica de estudiar la conducción nerviosa, es importante conocer la latencia, la velocidad de conducción y la amplitud. Estos elementos proporcionan información acerca del tipo y el número de fibras afectadas. Es importante reconocer que no hay una correlación exacta entre las alteraciones en los estudios de conducción nerviosa y la intensidad de los síntomas o deficiencias neurológicas.

Neuropatía neurovegetativa

Las dos pruebas más usadas para investigar una posible neuropatía neurovegetativa cardiovascular son el cociente del intervalo RR durante la arritmia sinusal y el cociente del intervalo RR durante la maniobra de Valsalva.

El cociente del intervalo RR durante la arritmia sinusal (o fisiológica) es un estudio en que se obtiene un registro electrocardiográfico continuo en D-II, mientras el paciente respira profundamente a una frecuencia de seis ciclos por minuto (5 seg en inspiración y 5 seg en espiración durante cada ciclo); en el papel del registro se indica el trazo correspondiente a la inspiración y a la espiración. Se mide el intervalo RR más largo durante cada espiración y el intervalo más corto durante cada inspiración; se obtiene el promedio de los seis ciclos respiratorios. Se calcula el cociente o relación RR en espiración/RR en inspiración. Un cociente menor de 1.2 debe considerarse anormal.

En el cociente del intervalo RR durante la maniobra de Valsalva se conecta el barril de una jeringa de 6 mL a la manguera de un esfigmomanómetro. Se pide al paciente que sople dentro del barril y se eleva la columna de mercurio a 40 mmHg durante 15 seg, al tiempo que se obtiene un registro electrocardiográfico continuo en D-II. Se intercalan periodos de descanso de 15 seg. Se repite la maniobra cuatro veces, asegurándose de que el esfuerzo se haga con el tórax y no con la boca. Se mide el intervalo RR más corto durante el esfuerzo y el más largo durante el descanso; se obtiene el promedio de los cuatro periodos. Se calcula el cociente RR durante descanso / RR durante esfuerzo. Un cociente menor de 1.2 debe considerarse anormal.

Para el diagnóstico y el diagnóstico diferencial de la gastroparesia diabética hay dos estudios: la serie esofagogastrodudenal y el estudio de vaciamiento gástrico de fase sólida.

Para estudiar las alteraciones en la función vesical causadas por la neuropatía neurovegetativa es útil recurrir a la cistometría. En esta prueba la información más importante para el diagnóstico de cistopatía diabética es el aumento de la capacidad vesical (> 1 000 mL), la disminución en la sensibilidad para el deseo de orinar (primera sensación a partir de 500 mL) y el aumento del volumen residual (> 200 mL). Para efectuar el diagnóstico diferencial entre vejiga neurógena por

neuropatía neurovegetativa y obstrucción urinaria por hiperplasia prostática es útil medir la presión del músculo pubovesical de la vejiga y la velocidad del flujo de salida de la orina.

Para la valoración clínica de la disfunción eréctil puede aplicarse el cuestionario sobre el índice internacional de disfunción eréctil, validado en más de 40 países. También se mide la relación peneana/humeral de la presión sistólica con ultrasonido Doppler, así como la intumescencia nocturna.

Tratamiento

El tratamiento preventivo a través del control adecuado de la glucemia es el aspecto más importante para evitar o retrasar el desarrollo de este tipo de complicaciones. En algunas ocasiones, al controlar la hiperglucemia las manifestaciones clínicas (dolor) pueden disminuir o desaparecer.

El control del dolor en los pacientes con neuropatía diabética puede ser uno de los problemas más frustrantes a los que se enfrentan tanto el enfermo como el médico. A menudo hay depresión, que al parecer no depende ni de la magnitud ni de la intensidad de la neuropatía, sino es más bien una sensación de desesperación.

Neuropatía somática

Los medicamentos empleados para el tratamiento de la neuropatía diabética son muchos y muy variados, y básicamente se enfocan a mejorar el dolor.

El tratamiento del dolor neuropático tradicionalmente se inicia con analgésicos no opiáceos o antiinflamatorios no esteroideos, como paracetamol e ibuprofeno. Si esta medida es insuficiente, los medicamentos que pueden ser útiles son:

- Antidepresivos tricíclicos solos o combinados con fenotiazinas. Se ha señalado un efecto benéfico con el empleo de estos medicamentos que no se relaciona con la falta de alivio de la depresión. El tratamiento usual comprende la administración de 50 a 100 mg de amitriptilina antes de acostarse; se pueden agregar 1 a 2 mg de flufenazina por la noche. A menudo hay un alivio drástico en el transcurso de 48 a 72 h. Esta respuesta rápida contrasta con las dos o tres semanas requeridas para obtener un efecto antidepresivo. La desimipramina (25 a 150 mg) parece tener la misma eficacia que la amitriptilina.
- Antiepilépticos, como la carbamazepina, que se inicia con dosis bajas de 100 mg/día y gradualmente se eleva hasta la dosis promedio efectiva de 600 mg/día; o la fenitoína, cuya dosis promedio efectiva es de 300 mg/día. Re-

cientemente se ha utilizado la gabapentina, con la cual se ha logrado reducir la intensidad del dolor (determinada con la escala de Likert, de 0 a 10); se sugiere iniciar con dosis pequeñas, como 300 mg tres veces al día, para incrementarlas paulatinamente si no hay mejoría. La dosis máxima puede llegar a 3 600 mg/día. La disminución del dolor se ha presentado después de dos semanas de tratamiento. Entre los efectos adversos se incluyen somnolencia, mareos y “sensación de estar en el espacio”, con deterioro de la memoria, confusión, así como desorientación. La pregabalina, que también se utiliza para tratar la epilepsia y la ansiedad, ha sido de utilidad a dosis de 300 a 600 mg/día. Se ha indicado duloxetina, un inhibidor dual de la recaptura de la serotonina y norepinefrina, pues estas inhiben el dolor a través de las vías descendentes del dolor, la dosis es de 60 a 120 mg/día, con las que se logró disminuir aproximadamente 50% en la puntuación promedio del dolor. También se ha recomendado el uso de ácido tióctico, que es un antioxidante que inhibe los radicales libres de oxígeno, incrementa las concentraciones de mioinositol en las fibras nerviosas y el flujo sanguíneo endoneural. La dosis indicada es de 600 mg cada 12 o 24 h por vía oral, también se puede utilizar inicialmente por vía intravenosa 600 mg al día por tres semanas, para continuar después por vía oral, para una respuesta más rápida. No debe administrarse junto con las comidas, ya que los alimentos disminuyen su absorción. En general es bien tolerado, aunque se han reportado síntomas sugestivos de hipoglucemia o náusea en algunos casos.

- Otros medicamentos que se han empleado son la mexiletina (hasta 10 mg/kg/día), el clonazepam y la clonidina. Cuando existe hiperestesia importante con dolor ardoroso, lancinante y disestésico, la capsaicina aplicada tres a cuatro veces al día puede aliviar las molestias. Al principio puede haber exacerbación de los síntomas, pero en cuestión de dos a tres semanas se obtiene una mejoría.

Otra medida que también se ha empleado es la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea. En algunos casos se ha utilizado el bloqueo nervioso si el dolor se ubica en la distribución de raíces nerviosas. El dolor muscular asociado con la neuropatía diabética puede tratarse con fisioterapia, relajantes musculares y antiinflamatorios no esteroideos.

Actualmente se realizan estudios con diversos fármacos que son prometedores, como:

1. Zenarestat, un inhibidor de la reductasa de aldosa, a dosis de 600 a 1 200 mg/día.
2. Fidarestat, un inhibidor de la reductasa de aldosa, a dosis de 2 mg/kg/día.
3. LY333531, un inhibidor de la cinasa de proteína C–b, a dosis de 32 a 64 mg/día.

Neuropatía neurovegetativa

Hipotensión postural

Medidas no farmacológicas, que incluyen:

1. Evitar factores agravantes, como caída del volumen, medicamentos (diuréticos, antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas, nitratos, antihipertensivos, especialmente los antagonistas alfa) y reposo prolongado en cama.
2. Complementos de 2 a 6 g de cloruro de sodio cada día.
3. Elevar 15 cm la cabecera de la cama por la noche (para disminuir la diuresis por decúbito).
4. Usar medias elásticas hasta la cintura (que deben evitarse mientras se está en decúbito), siempre y cuando no exista insuficiencia arterial.
5. Hacer ejercicio.
6. Medicamentos

Entre los medicamentos utilizados se encuentran el acetato de fludrocortisona, los agentes presores de corta duración y la dihidroergotamina combinada con cafeína.

Gastroparesia diabética

El primer paso en el tratamiento de la gastroparesia diabética consiste en consumir raciones pequeñas de alimento. Es importante disminuir la grasa, porque tiende a retrasar el vaciamiento gástrico. Se recomienda el uso de metoclopramida, cisaprida o domperidona 30 min antes de los alimentos.

Enteropatía

La enteropatía que afecta el intestino delgado y el colon puede originar estreñimiento crónico y la diarrea explosiva de los diabéticos, lo cual dificulta en grado sumo el tratamiento de dicha complicación.

Para la diarrea generalmente se emplea loperamida o difenoxilato con atropina. La estasis del contenido intestinal con proliferación excesiva de bacterias puede contribuir a la diarrea, por lo que en estos casos están indicados los antibióticos de amplio espectro, como tetraciclinas o trimetoprim-sulfametoxazol.

Vejiga neurógena

Se debe favorecer el vaciamiento de la vejiga con un horario determinado (cada 3 a 4 h) o bien ejercer presión suprapúbica sobre la vejiga (maniobra de Credé). Si existe cualquier obstrucción al flujo urinario de salida, ésta debe corregirse.

Disfunción eréctil

Hay que evitar medicamentos que agraven el problema. Se recomiendan el sildenafil, el vardenafil o el tadalafil por vía oral (no debe utilizarse en quienes reciben nitratos), así como el alprostadil inyectado en los cuerpos cavernosos. Pueden utilizarse instrumentos mecánicos diseñados específicamente para que, mediante vacío, aumenten de manera temporal el flujo sanguíneo hacia los cuerpos cavernosos.

REFERENCIAS

1. American Diabetes Association. 62nd Scientific sessions. San Francisco, Cal., June 2002.
2. Asociación Americana de Diabetes. Recomendaciones para la práctica clínica. *Diabetes Care* 1996;Suppl 1(19):S67–S92.
3. **Backonja M, Glanzman RL:** Gabapentin dosing for neuropathic pain: evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther* 2003;25(81):104–110.
4. Consenso sobre Neuropatía Diabética. Grupo Nacional de Consenso en Diabetes. Consensos Funsalud, 1996.
5. **Dejgaard A:** Pathophysiology and treatment of diabetic neuropathy. *Diabetic Med* 1998; 15:97–105.
6. **Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, Hayes JR, Demitrack MA:** Duloxetine 60 mg once daily, for major depressive disorder: a randomized double blind placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2002a;63:308–315.
7. **Dick PJ, Zimmerman BR:** Nerve-glucose-fructose-sorbitol, myonocitol and fiber degeneration and regeneration in diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1988;319:542–548.
8. **Iyengar S, Webster AA, Hemrick LSK, Xu JY, Simmons RMA:** Efficacy of duloxetine, a potent and balanced serotonin-norepinephrine inhibitor in persistent pain models in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;(311):576–584.
9. **Lipshultz L:** Treatment of erectile dysfunction in men with diabetes. *JAMA* 1999;281:465.
10. **Morrello CM, Leckband SG, Stoner CP:** Randomized double blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Arch Intern Med* 1999;139:1931–1937.
11. **Nash T:** Treatment options in painful diabetic neuropathy. *Acta Neurol Scand* 1999;100 (Suppl):S36–S42.
12. **Pirart J:** Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4 400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care* 1978;1:168–263.
13. **Sindrup SH, Jensen TS:** Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 1999;83:389–400.
14. **Sundkvist G, Lilja BO:** Autonomic neuropathy in diabetes mellitus: a follow-up study. *Diabetes Care* 1985;8:129–133.
15. **Vinik AI, Holland AI, Le Beau JM:** Diabetic neuropathies. *Diabetes Care* 1992;15:1926.
16. **Williams DR:** Hospital admissions of diabetic patients: information from hospital. Activity analysis. *Diabetic Med* 1985;2:27–32.
17. **Said G:** Indications and usefulness of nerve biopsy. *Arch Neurol* 2002;59:1532–1535.
18. **Summer CJ, Sheth S, Griffin JW, Cornblath DR, Polydefkis M:** The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology* 2003;60:108–111.

19. **Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA:** Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant α -lipoic acid: a metaanalysis. *Diabet Med* 2004;21: 114–121.

Pie del diabético

José Enrique Sánchez Chibrás, Sergio A. Islas Andrade

INTRODUCCIÓN

El pie del paciente diabético es quizás el sitio del organismo en el que más se hace evidente el efecto devastador de las complicaciones vasculares y neuropáticas que se presentan en mayor o menor grado a lo largo de la evolución de la diabetes mellitus. En la práctica clínica se acepta y reconoce como “pie diabético” al proceso infeccioso, isquémico, o ambos, que se presenta en los tejidos que conforman el pie y que abarca desde una pequeña lesión cutánea, hasta gangrena extensa con pérdida de la extremidad. Esto se acompaña de repercusiones socioeconómicas serias que convierten a esta entidad en un verdadero problema de salud.

En la actualidad existe la tendencia de integrar todas las alteraciones que se producen en el pie diabético en una entidad clínica que se denomina “la enfermedad del pie del diabético”, ya que tiene un carácter multifactorial en su origen, como son las alteraciones metabólicas, inmunitarias, vasculares, neuropáticas, articulares, óseas, las de piel y tejidos blandos, etc., y para el manejo de las mismas se requiere un equipo multidisciplinario en el que participan diversos especialistas, reconociendo el papel fundamental del médico familiar o general como el primer contacto con esta enfermedad.

Un punto que llama a la reflexión es el que mencionó Joslin en 1934 en forma contundente y clara al decir: “Las complicaciones más graves en el pie se pueden evitar siguiendo unas cuantas reglas básicas en la educación del paciente”. De este modo, las catástrofes que se enfrentan en la mayor parte de los casos pudieron haberse evitado si el paciente hubiese aplicado las medidas preventivas nece-

sarias y el médico de primer contacto hubiese recurrido a las medidas terapéuticas oportunas. El retraso en el inicio del tratamiento es el denominador común en los fracasos. Una de cada cinco hospitalizaciones de pacientes diabéticos obedece a lesiones en el pie y se calcula que el costo de la atención se incrementa notablemente ya que, como mencionan Gibbons y Eliopoulous, el tiempo de hospitalización se incrementa por encima de cualquier otra complicación de la diabetes. El riesgo de amputación es 15 veces mayor que en individuos no diabéticos, y este trastorno se relaciona con 50 a 70% de las amputaciones no traumáticas que se efectúan en hospitales generales. Cuando menos la mitad de los diabéticos sufre un episodio de infección en los pies durante su vida; asimismo, la gangrena es 60 veces más frecuente que en la población no diabética por arriba de los 50 años de edad. Las angiopatías se presentan en 80% de los casos con más de 10 años de evolución diabética. En México no se cuenta con estadísticas confiables sobre la frecuencia de esta complicación, pero algunos estudios epidemiológicos recientes acerca de la mortalidad en el país y de las hospitalizaciones nosocomiales nacionales en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) demuestran que las hospitalizaciones por diabetes mellitus se incrementaron considerablemente, así como los costos de atención nosocomial, que aumentaron hasta en 55.31%. El periodo de hospitalización es mayor que el promedio para otras enfermedades, con predominio del sexo femenino. En un estudio efectuado por Otero y col. en el IMSS, donde se estudiaron las hospitalizaciones por diabetes mellitus de 1980 a 1993, se encontró un total de 496 010 hospitalizaciones, de las cuales 53 710 se relacionaban con un problema circulatorio arterial; el periodo promedio de hospitalización del paciente con daño vascular fue de 11.39 días, en comparación con 7.43 días en enfermos sin compromiso circulatorio. En el segundo nivel de atención (hospitales generales de zona), el promedio de estancia es de tres a seis semanas. Hasta 80% de las camas destinadas a enfermos vasculares las ocupan diabéticos con complicaciones isquémicas e infecciosas del pie; por su parte, la demanda de atención en consulta externa es de 30 a 40% del total de pacientes angiológicos. La Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas demostró una prevalencia de 0.8% de amputaciones; en el grupo de edad de 60 a 69 años fue de 20.7% para sujetos con diabetes mellitus, en quienes el riesgo de complicaciones vasculares o infecciosas a nivel del pie se incrementa considerablemente. La mayor supervivencia de la población mexicana, así como la menor frecuencia de otras causas de muerte (sobre todo enfermedades transmisibles), explican por qué cada vez se atiende a más personas con complicaciones vasculares tardías que afectan al pie diabético. No debe olvidarse que la mano del paciente diabético también es asiento de complicaciones vasculares e infecciosas, aunque por fortuna no tan frecuentes como en el pie. Sin embargo, es necesario tomarla en cuenta, al igual que a los muslos y a las piernas, pues pueden encontrarse infecciones cutáneas (p. ej., episodios celulíticos y erisipelas) o afecciones bacterianas en teji-

dos blandos. Un factor fundamental que no debe perderse de vista es la necesidad de explorar en forma rutinaria el pie del diabético cada vez que asista a consulta para control metabólico. Este es el método ideal de prevención, ya que se tiene la oportunidad de detectar lesiones a tiempo y de determinar los factores de riesgo para desarrollar complicaciones.

PATOGENIA

Las dos lesiones básicas que se presentan en alguna etapa de la evolución de la diabetes son la neuropatía (pie indoloro) y la angiopatía, tanto en la macrocirculación como en la microcirculación (pie sin pulso). Éstas son el origen de las complicaciones isquémicas e infecciosas que se presentan en el pie del diabético. Pueden encontrarse aisladas, aunque lo más frecuente es que se combinen, con predominio clínico de alguna de las dos.

Neuropatía

Las bases fisiopatológicas de la neuropatía se analizan en otro capítulo de la obra. Se recomienda su lectura para una mejor comprensión del problema, sobre todo en relación con las posibilidades terapéuticas y preventivas.

Desde el punto de vista clínico, existen dos formas de presentación de la neuropatía: la somática y la del sistema nervioso autónomo. En la neuropatía somática el problema de sensibilidad motora se origina por cambios biomecánicos, cargas pesadas durante la marcha y bipedestación. Además, se propicia la deformación en garra o en gatillo de los ortijos por la contracción simultánea y sostenida de los extensores y flexores, con pérdida del tono de los músculos interóseos. Otra hipótesis adjudica el desplazamiento de la cabeza del primer metatarsiano de su cojinete protector al desequilibrio de fuerzas entre tendones flexores y extensores, lo cual crea un punto de apoyo patológico generador de lesiones ulcerosas. A esto se agrega la hipoestesia, que evita que se envíe la señal de alarma que representa el dolor, por lo que este tipo de lesión recibe el nombre de neurotrófica (mal perforante plantar). La neuropatía de sensibilidad motora se acompaña de manifestaciones clínicas polimorfas, como dolor urente, zonas de hipoestesia, zonas de anestesia, parestesias y trastornos de la percepción térmica, vibratoria y propioceptiva. La exploración neurológica permite detectarlas con cierta facilidad y la corroboración se efectúa mediante electromiografía. Como consecuencia de estas alteraciones nerviosas se genera una verdadera osteólisis neuropática o artropatía diabética, conocida como pie o articulación de Charcot. En ésta hay

destrucción de los huesos cuneiformes, desintegración de las articulaciones tarso-metatarsianas, ensanchamiento intermetatarsiano, así como hueso de neoformación, que agrava el problema de apoyo al crear más puentes patológicos de apoyo y mayores posibilidades de que ocurran lesiones en tejidos blandos. El estudio radiológico simple del pie es fundamental para identificar estas lesiones. Las principales manifestaciones neuropáticas del sistema autónomo son la disfunción de las glándulas sudoríparas, con una verdadera anhidrosis que condiciona a piel seca generadora de zonas de hiperqueratosis, y la llamada autosimpatectomía, que puede aumentar la irrigación cutánea mientras no exista obstrucción arterial avanzada, pero que no mejora la perfusión a nivel de la microcirculación. Otra forma de presentación de la neuropatía es la amiotrófica diabética, la cual es rara en la práctica clínica, caracterizándose por atrofia muscular, debilidad, dolor y pérdida de peso. Sin lugar a dudas, las dos alteraciones neuropáticas más importantes y de mayor repercusión son la pérdida de la sensibilidad al dolor y a la temperatura, sobre todo al calor. La neuropatía es fundamental para explicar el origen de las lesiones ulcerosas del pie, sobre todo por la coexistencia de una alteración angiopática. La presión anormal es el vector desencadenante de la lesión (recuérdese que la presión es el resultado de la relación entre fuerza y área), reconociéndose tres mecanismos que están presentes en el diabético:

1. Presión constante y sostenida, cuyo ejemplo clásico es la lesión que con frecuencia aparece en el primero y quinto orfejos con el uso de calzado nuevo.
2. Presión considerable durante un lapso breve, como son las lesiones contundentes, punzantes, etc., que además se pueden acompañar de una herida en la piel, como el traumatismo por un clavo, vidrio, piedra y otros.
3. Lesión moderada pero repetida, que es el mecanismo más frecuente.

El traumatismo repetido rompe pequeñas porciones de cartílago o de hueso subcondral, que penetran en la cápsula articular y ocasionan inflamación de la sinovial, edema circunvecino, reacción fibrótica secundaria, osteólisis, necrosis de la piel y úlcera. A veces, la necrosis de la piel es un hallazgo previo a la lesión articular y ósea. La falta de sensibilidad al dolor, a los estímulos propioceptivos y al calor permite que el mecanismo agresor se prolongue y que la lesión se extienda. Como resultado, los sitios de presentación más frecuentes son las articulaciones metatarsofalángicas, el primero y el quinto orfejo y el talón.

Angiopatía

La enfermedad arterial es el otro factor fundamental en la génesis de las complicaciones en el pie del diabético. Afecta a la macrocirculación, originando lo que en clínica se conoce como microangiopatía, y en forma por demás *sui generis* y

específica, a la microcirculación, que es quizá la de mayor repercusión patológica, dando lugar a la microangiopatía diabética.

La lesión macrovascular, como Janku y col. afirman, es cuando menos 16% más frecuente en el diabético, y su incidencia aumenta en forma considerable cuando interactúan otros factores que favorecen el desarrollo de aterosclerosis, como tabaquismo, hipertensión, hipercolesterolemia, etc. Observaciones como la de Bell y col. señalan que el diabético desarrolla lesiones isquémicas que elevan la necesidad de cirugía radical hasta en 53 veces en el varón y 71 en la mujer, al compararlos con pacientes sin diabetes. Las lesiones arteriales ocluyentes y estenosantes predominan en el tronco tibioperoneo y los vasos tibiales. Generalmente son bilaterales y de carácter difuso, abarcando hasta la porción más distal de la extremidad, aunque pueden ubicarse en otro sitio; esto se relaciona con la presencia de otros factores de riesgo aterogénico. La lesión aterosclerótica que se presenta en los grandes vasos no es específica del paciente diabético. De acuerdo con Ross, la teoría más aceptada propone una lesión endotelial inicial que promueve la llegada de monocitos y macrófagos, con posible migración subendotelial y agregación plaquetaria posterior, seguida de la liberación de potentes sustancias vasoconstrictoras, entre otras metabolitos del ácido araquidónico. En conjunto, las plaquetas, los macrófagos y las células endoteliales pueden liberar factores de desarrollo que estimulan la proliferación de células de músculo liso en el sitio de la lesión, con migración de las mismas. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL), las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) depositan colesterol en el área, mientras que las HDL evitan dicho depósito en la lesión. La fibrinólisis alterada en la pared arterial, así como los factores hormonales y genéticos, pueden participar en conjunto en el desarrollo de la aterosclerosis, la trombosis o ambas. En el diabético se detectan algunas alteraciones que explican por qué el fenómeno aterosclerótico es más profuso y acelerado. Según Colwell y col. existen cambios en la función endotelial que se fundamentan en cuatro evidencias:

1. Incremento en los niveles plasmáticos de glucoproteína endotelial (factor de von Willebrand) que sugiere daño endotelial.
2. Disminución en la liberación de prostaciclina, con pérdida del efecto vasodilatador y el potencial antiagregante plaquetario.
3. Disminución de la actividad fibrinolítica.
4. Disminución de la actividad de la lipasa de lipoproteína.

Algunas de estas alteraciones pueden normalizarse con el uso de insulina. Los cambios en la función plaquetaria consisten sobre todo en el aumento de su adhesividad y su agregación. Se ha descrito un factor de agregación plaquetaria presente en el plasma del paciente diabético, así como un incremento en los metabolitos del ácido araquidónico y en la formación de un metabolito de proagregación

plaquetaria. Otras alteraciones incluyen la elevación de las proteínas plaquetarias específicas (como la tromboglobulina beta y el factor plaquetario 4), la disminución de la supervivencia de las plaquetas y el aumento de la síntesis de tromboxano. Entre las alteraciones lipídicas que favorecen el desarrollo de la enfermedad arterial en la diabetes es claro el aumento de los niveles séricos de LDL y VLDL y la disminución de las HDL, en especial en individuos con un control deficiente. Se identifica un incremento en la síntesis de VLDL y una disminución en su catabolismo; hay una remoción inadecuada de LDL, además algunos estudios sugieren que las células de la pared arterial y los leucocitos modifican las LDL, sea por oxidación o por glucosilación, para contribuir a la formación del ateroma. En la composición de lipoproteínas puede haber anomalías que influyen en el metabolismo de las células que participan en el proceso aterosclerótico y lo favorecen, es decir, tanto las anomalías cuantitativas como las cualitativas están en juego. La calcinosis de la media o calcinosis de Moenckeberg es una lesión degenerativa que se encuentra con frecuencia en el sujeto diabético; puede presentarse aislada, pero lo más frecuente es que se encuentre al mismo tiempo que la lesión aterosclerótica. Tiene la característica de no ser obstructiva y de ser causa de falsos positivos cuando se toman las presiones segmentarias en el tobillo. Se detecta con facilidad en la radiografía simple del pie, es causa de hipertensión sistólica y, pese a no ser exclusiva del diabético, su presencia es muy común. Los cambios en la microcirculación sí son específicos de la enfermedad, sobre todo el engrosamiento de la membrana basal, que Bauson y Lacy demostraron desde 1964 en muestras tomadas del primer orjejo del pie y del músculo estriado. El depósito de mucopolisacáridos se ha propuesto como causa del engrosamiento, además de la relación existente entre el grado de incremento de la membrana basal y el tiempo de evolución de la diabetes. Existe evidencia clínica de que la lesión microangiopática es más grave en la diabetes tipo 1 que en la tipo 2 y, sobre todo, que genera más complicaciones tardías. En el paciente prediabético se encuentra un engrosamiento gradual y todos los individuos con diabetes clínica son portadores de la lesión; este hecho puede tener un valor pronóstico importante. Los resultados de tratamientos que pretenden evitar la progresión de la lesión de la membrana basal son contradictorios, aunque al parecer en la mayor parte se consigue un efecto benéfico con la euglucemia. Los estudios en seres humanos y animales con diabetes inducida demuestran engrosamiento capilar; además, algunos trabajos con niveles de glucosa satisfactorios y trasplante de páncreas no logran la regresión de la lesión.

Aparentemente el proceso importante de engrosamiento se desarrolla a partir de la pubertad, ya que las complicaciones que produce esta alteración vascular sólo se observan a partir de esta etapa. Es claro que hay factores genéticos y ambientales en el desarrollo de la microangiopatía, inclusive se sugiere que la presión hidrostática en los capilares ejerce mayor influencia y explica por qué se ob-

serva mayor engrosamiento en las porciones distales de los miembros inferiores en relación con otros sitios anatómicos. Sin embargo, en la actualidad el concepto más aceptado es el de microangiopatía funcional, en que la disfunción endotelial, los cambios en la reología, el aumento de la viscosidad sanguínea y las alteraciones en la función plaquetaria, entre otros, permiten comprender la fisiopatología de la microcirculación en el diabético. Los problemas venosos no participan directamente en las lesiones arteriales, pero cuando hay insuficiencia venosa y complicaciones de ésta, como las úlceras venosas (varicosas), pueden convertirse en punto de partida de procesos infecciosos o favorecer el desarrollo de gangrena en la extremidad, por lo que deben tomarse en cuenta y tratarse en forma oportuna y adecuada.

Endotelio, inflamación, resistencia a la insulina y aterosclerosis

En la actualidad se considera a la aterosclerosis como un proceso dinámico, en el que además del depósito de lípidos, la proliferación de músculo liso y el desarrollo de la placa ateromatosa, se encuentra un factor inflamatorio que está presente desde las etapas iniciales.

En la resistencia a la insulina también se demuestra el incremento de factores relacionados con inflamación, como son la proteína C reactiva, el inhibidor del activador del plasminógeno-1 (IAP-1) y del fibrinógeno, existiendo una estrecha asociación entre la resistencia a la insulina y el desarrollo de enfermedad cardiovascular por aterosclerosis. Tanto el endotelio vascular como la insulina tienen efectos vasodilatadores y antiinflamatorios, los cuales están disminuidos o abolidos en obesidad, resistencia a la insulina y en diabetes tipo 2, favoreciendo el proceso inflamatorio relacionado con el desarrollo de enfermedad arterial aterosclerótica.

La pérdida del efecto antiinflamatorio por la disfunción endotelial y la resistencia a la insulina favorece el desarrollo de la aterosclerosis, que se manifiesta clínicamente en un incremento de la morbilidad y mortalidad en el paciente diabético por complicaciones aterotrombóticas (ver capítulos de inflamación y de resistencia a la insulina).

CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas se relacionan con las alteraciones neuropáticas y vasculares. Los signos y síntomas que presenta el enfermo suelen ser una mezcla de ambos trastornos, pero casi siempre predomina uno de ellos. Desde el punto de vista neurológico, se encuentra dolor urente difuso, atrofia de masas muscula-

res, parestesias, disestesias, sensación de hipotermia distal, zonas de hipoestesia e inclusive anestesia, o también regiones de hiperestesia cutánea y pérdida de la sensibilidad vibratoria y a la temperatura, en especial al calor; asimismo, hay disminución de los reflejos aquiliano y poplíteo, entre otros. Las manifestaciones de insuficiencia arterial en las extremidades inferiores se clasifican, según Fontaine, en cuatro grados:

1. Asintomático con evolución subclínica.
2. Claudicación intermitente.
3. Claudicación intermitente grave, además de dolor isquémico en reposo.
4. Aunado a lo anterior, gangrena.

Otros hallazgos son hipotermia distal, llenado capilar retardado, atrofia de masas musculares en la pierna, pérdida del vello, uñas gruesas, maniobra de Samuels positiva e hiperemia reactiva. Es básico corroborar durante la exploración física la ausencia de pulsos distales, método por el cual fácilmente, desde el punto de vista clínico, se puede establecer el sitio anatómico probable de obstrucción arterial. La ayuda que los métodos sin penetración corporal ofrecen para valorar adecuadamente el estado circulatorio arterial es insustituible, y de manera ideal éstos deben aplicarse en todos los casos, entre otros la oscilometría, la toma de presiones segmentarias con Doppler, la medición del volumen del pulso y la fotopleiografía digital. El uso del eco Doppler a color proporciona información anatómica y funcional esencial para determinar el estado vascular arterial del enfermo. La angiografía digital es fundamental para planear un procedimiento quirúrgico de revascularización, establecer el pronóstico de viabilidad de la extremidad y valorar la extensión de la lesión aterosclerosa. El patrón angiográfico más frecuente es el daño difuso en los vasos tibiales.

En una revisión efectuada por G. García y J. Serrano se encontró que en la arteriografía de pacientes diabéticos de menos de 15 años de evolución sólo 20% de ellos mantienen permeables los tres vasos tibiales, 23% dos vasos y 57% sólo tienen permeable un vaso distal.

En el grupo de más de 15 años de evolución se encuentra calcificación de la media en 87% de los casos, y sólo 2.5% de los pacientes tienen permeabilidad de tres vasos tibiales, 7.5% de dos vasos y 82% sólo mantienen un vaso funcionando.

En algunos casos puede ser útil la angiotomografía o la resonancia magnética para valorar la integridad y el estado de los trayectos arteriales.

Siempre se debe considerar que los pacientes diabéticos portadores de insuficiencia arterial en los miembros inferiores tienen afectación de las coronarias en 40 a 60% y daño ateroscleroso en el territorio cerebrovascular de 26 a 50% de los casos. El antecedente común de todos los casos es la diabetes mellitus, sin olvidar que una complicación infecciosa del pie es muy frecuente como primera manifes-

tación de la enfermedad. Esto se deriva de una promoción de la salud deficiente y de una falta de detección oportuna de hiperglucemia en la población general.

Desde un punto de vista práctico, las lesiones del pie del diabético se pueden clasificar en seis grados, que van de 0 a 5.

Clasificación de Wagner

0. Pie en riesgo. No hay úlcera pero sí puntos de apoyo patológicos, zonas de hiperqueratosis, cabezas metatarsianas prominentes, ortijos en garra o cualquier deformación ósea.
 1. Úlcera superficial sin infección.
 2. Úlcera profunda sin participación ósea; puede haber infección local.
 3. Úlcera profunda, absceso y participación ósea (osteomielitis).
 4. Gangrena localizada o necrobiosis (generalmente ortijos).
 5. Gangrena extensa, casi siempre con repercusión sistémica.

Las formas más frecuentes de presentación de la infección son el flemón dorsal, el mal perforante plantar y los abscesos únicos y múltiples. Siempre habrá predominio de infección o de isquemia, y habitualmente es la infección inicial la que desencadena los cambios isquémicos de carácter irreversible. En general, se acepta que las lesiones de la planta, y en particular del talón, son de mal pronóstico; estas lesiones se originan en la mayor parte de los casos en individuos que desarrollan secuelas neurológicas o traumáticas, que permanecen inmovilizados por periodos prolongados o que no se cuidan con cautela el talón o algún otro punto de presión. El embolismo arterial y la trombosis *in situ* pueden generar un cuadro de insuficiencia arterial aguda o agravar el estado circulatorio de una insuficiencia arterial crónica que condicione la aparición de cambios isquémicos de grado variable, hasta llegar a la gangrena irreversible. De manera secundaria se agrega una infección en el pie afectado. Las manifestaciones arteriales tronculares son las que dominan el cuadro; en este caso ocurre primero la isquemia y después la infección. La isquemia crítica se define como la presencia de dolor severo de reposo con úlceras o gangrena, de evolución crónica y como resultado de la obstrucción arterial, y que frecuentemente provoca la pérdida de la extremidad. En estos casos la presión sistólica en el tobillo será igual o menor a 30 mmHg y el índice tobillo–brazo igual o menor de 0.4.

En el estudio Eurodiale, con 1 229 pacientes con pie diabético, se determina como cuadro clínico predominante a la enfermedad arterial periférica en 49% de los pacientes y al proceso infeccioso en 58%. En la práctica diaria se encuentra frecuentemente que la isquemia y la infección se unen, complicando el manejo y comprometiendo a la extremidad afectada.

INFECCIÓN EN EL PIE DEL DIABÉTICO

Como se dijo, la infección juega un papel preponderante en el cuadro clínico y la evolución del pie diabético, y antes de iniciar las consideraciones terapéuticas conviene analizar algunos factores que favorecen el desarrollo de procesos bacterianos y micóticos en las extremidades inferiores.

Está demostrado que en el diabético ocurren cambios en el pH cutáneo, así como alteraciones en la concentración de ácidos grasos y disminución, o a veces aumento, en la humedad de la piel, modificaciones que entre otras circunstancias predisponen a cambios en la flora bacteriana y micótica del pie, lo cual favorece el crecimiento de algunas cepas e inhibe el de otras. Es muy raro encontrar individuos diabéticos libres de lesiones micóticas en uñas, ortejos y espacios interdigitales. Estas lesiones en la piel son la vía de entrada de las infecciones bacterianas. La relación entre bacterias y hongos en el pie del diabético es estrecha; Greenwood afirma que cuando menos 25% de los diabéticos tiene antecedentes de infección cutánea significativa, y un promedio de 10% de los enfermos tiene infecciones activas en la piel en algún momento. Para explicar lo anterior se propone también la probable disfunción leucocitaria y de la membrana basal en el territorio infectado, aunque autores como Hersh se inclinan más a se trate de una anomalía en los capilares, que una deficiencia leucocitaria. El principal factor que explica la mayor predisposición para desarrollar infecciones en el pie diabético es la isquemia (macrocirculación y microcirculación), hecho que demostró Younger. También deben considerarse el estado nutricional del sujeto, el control metabólico y el tipo de agente causal, además de las alteraciones hematológicas e inmunitarias específicas del diabético.

MANEJO Y TRATAMIENTO

El manejo y el tratamiento del pie diabético son uno de los retos más difíciles a los que se puede enfrentar el médico en la práctica clínica, por pequeña e insignificante que parezca la lesión inicial. Desde el primer contacto se deben emplear todos los recursos terapéuticos disponibles, persuadidos de que no habrá esfuerzo que no valga la pena efectuar, ya que el riesgo latente en toda persona con lesiones en el pie es la pérdida de la extremidad o de la vida. Recuérdese que siempre ha de enfrentarse la triada clásica de neuropatía–angiopatía–infección y cada caso debe tratarse de manera individual, sin alejarse de los lineamientos terapéuticos generales que a continuación se exponen.

Las lesiones muy localizadas, poco extensas, no complicadas con infección, en las que no hay deterioro del estado general o desequilibrio metabólico y que

corresponden a las que antes se describieron como grados 1 y 2, pueden manejarse en forma ambulatoria. Para asumir esta conducta, el médico debe estar seguro de que el paciente y sus familiares comprenden la situación del enfermo y, sobre todo, que cuentan con información de los daños y riesgos latentes. Asimismo, debe asegurarse de que existe la capacidad para seguir las indicaciones de reposo, curaciones, administración de medicamentos, etc. De lo contrario, como sucede en la mayoría de los casos, el tratamiento debe ser intrahospitalario. La decisión de establecer un tratamiento conservador o radical depende de la extensión de la infección y de la repercusión sistémica de la misma, pero sobre todo del estado vascular arterial de las extremidades. Para ello deben tomarse en cuenta los datos de la exploración física, los resultados de los métodos no invasivos (Eco-doppler, presión sistólica en tobillo, IBT, etc.) o, en el mejor de los casos, los hallazgos angiográficos. Constituye un grave error iniciar el tratamiento sin conocer el grado de lesión arterial. Los resultados suelen depender de las posibilidades de modificar el flujo arterial, ya que los casos con insuficiencia arterial grave sin revascularización posible están condenados al fracaso y la amputación mayor es irremediable.

Laboratorio y gabinete

En todo diabético hay que realizar una biometría hemática completa, una química sanguínea completa, determinación de hemoglobina glucosilada, electrolitos séricos, depuración de creatinina en orina de 24 h, perfil de lípidos, examen general de orina, radiografía simple del tórax y del pie, y electrocardiograma, considerando que estos exámenes son básicos para valorar en forma integral al paciente. La leucocitosis y la hiperglucemia constituyen un parámetro eficaz para valorar la evolución del proceso infeccioso. La radiografía simple del pie es muy valiosa para determinar la presencia de calcificaciones vasculares, lesiones artropáticas y osteomielitis. El aire en la placa puede deberse a microorganismos coliformes y no necesariamente a la participación de anaerobios, sobre todo cuando hay abscesos en tejidos blandos. La diferenciación entre lesiones óseas por infección y los cambios degenerativos (pie de Charcot) puede resultar confusa, por tener una apariencia muy similar en la radiografía. Nunca debe faltar el estudio radiológico simple en la valoración inicial del pie diabético.

Acciones terapéuticas

Dependiendo de la extensión del daño en el pie y de las repercusiones sistémicas del proceso isquémico-infeccioso de la extremidad, se debe valorar si el tratamiento se puede efectuar de manera ambulatoria o se requiere atención intrahos-

pitalaria. El hospital ofrece mayores recursos para la detección y el manejo de las complicaciones, lo que puede tener un efecto benéfico en el resultado del tratamiento.

Algunas acciones terapéuticas que se consideran fundamentales y que se aplican en casi todos los casos son el reposo y la inmovilización, la desbridación precoz de la lesión o el absceso, las curaciones periódicas, el control adecuado de la diabetes, el inicio temprano de la administración de antimicrobianos y el tratamiento quirúrgico.

Reposo e inmovilización

Una de las primeras acciones es mantener a la persona en reposo y prohibirle ambular descalza; asimismo, es necesario mantener aislada la lesión y elevar la extremidad sobre la cama para corregir el edema, siempre que no exista obstrucción arterial troncular; de lo contrario, se debe mantener al nivel de la cama. Conviene suspender cualquier tipo de ambulación y cuidar que, al momento de bañarse, el paciente evite el contacto con el piso y con el agua.

No se debe olvidar que un control estricto de la dieta y evitar fumar son fundamentales en el manejo inicial de estas lesiones.

Desbridación precoz de la lesión o el absceso

Este procedimiento debe efectuarse lo más pronto posible, la mayor parte de las veces durante el primer contacto con el enfermo, ya que el retardarlo favorece la extensión de la lesión y de la isquemia. Habitualmente, por efecto de la neuropatía, se efectúa con sedación, bloqueo periférico de algún nervio (femoral, safeno, tibial, peroneo, etc.) e inclusive sin apoyo anestésico. La infiltración local está contraindicada. Cuando la magnitud del problema lo requiera, se practica en el quirófano, con bloqueo peridural o con anestesia general. Si esto sucede, dejar el catéter peridural es útil para controlar el dolor y promover la vasodilatación.

Curaciones periódicas

Las curaciones siempre se realizan con técnicas estériles, cuando menos una vez al día, si bien la frecuencia con la que se realicen corresponderá a la gravedad del caso. Se aísla la lesión con gasa, se separan los orfejos y se lubrica y protege la piel que rodea la lesión, sin aplicar tela adhesiva; se evita la aplicación directa de pomadas y ungüentos. El uso de antimicrobianos locales es discutible, aunque en algunos casos la irrigación continua con soluciones antimicrobianas tiene resultados satisfactorios. En México se acepta la aplicación de pediluvios de permanganato de potasio (KMnO_4) en una dilución de 1:10 000, cuyo efecto fundamen-

tal es el de un potente agente oxidante que seca la lesión y tiene cierto efecto fungicida. La aplicación local de tintura de Castellani también resulta benéfica, y los dextranómeros y similares son benéficos en lesiones exudativas. En casos seleccionados, y sólo bajo la supervisión del especialista, se practican curaciones cerradas u oclusivas, como los parches hidrocoloidales, el hidrogel, el poliuretano y, recientemente, la utilización de implantes de colágena con gentamicina (Garacoll). En algunos casos pueden ser útiles las sesiones de oxígeno hiperbárico, como un recurso coadyuvante.

Control adecuado de la diabetes

La finalidad es favorecer el control de la infección, así como evitar la progresión del daño vascular. Mantener la cifras de glucosa en sangre dentro de límites adecuados es fundamental para evitar el mecanismo del estrés oxidativo que induce el daño vascular y que está relacionado con los niveles elevados de glucosa. El uso de insulina es indiscutible, así como la participación del endocrinólogo o el internista en el control, sin dejar de mencionar la necesidad de una dieta adecuada.

Inicio temprano de la administración de antimicrobianos

En general, al tratar de cubrir el espectro contra microorganismos grampositivos y gramnegativos se recomienda iniciar con la combinación de penicilina o dioxacilina y algún aminoglucósido, como gentamicina, netilmicina o amikacina. Hay que tomar en cuenta su potencial nefrotóxico, lo que obliga a realizar controles de laboratorio de la función renal y a adecuar la dosis a cada paciente.

En cuadros serios y ante el riesgo de la participación de microorganismos anaerobios, resulta útil utilizar un triple esquema antimicrobiano, como el que se obtiene al combinar alguna cefalosporina de tercera generación, un aminoglucósido y metronidazol; o bien la administración de quinolonas, que han demostrado ser de gran utilidad por su amplio espectro antibacteriano, su buena difusión en tejidos blandos y en hueso, así como sus pocos efectos colaterales y su buena tolerancia. El uso del levofloxacino intravenoso ha demostrado su utilidad clínica, y en casos de infecciones severas se pueden utilizar antimicrobianos de amplio espectro, como son las tienamicinas, en particular el imipenem. No es necesario esperar el resultado del cultivo; sin embargo, cuando se tenga, se pueden efectuar las modificaciones necesarias para conseguir un tratamiento más específico. No se debe olvidar la asociación micótica frecuente. Otros factores que influyen en la elección del antibiótico son la disposición de vías adecuadas, la función renal,

así como el costo del tratamiento. Los microorganismos que se aíslan con mayor frecuencia son estreptococo, *Staphylococcus aureus* y colibacilos, como *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis* y *Pseudomonas aeruginosa*, entre otros. También en casos extremos y graves se presenta *Clostridium*.

En un reporte reciente, H. Ruiz y col. encuentran que los gérmenes más frecuentes en nuestro medio en la infección del pie del diabético son *Staphylococcus aureus*, *E. coli* y *Staphylococcus epidermidis*, y demostraron resistencia al ciprofloxacino, por lo que sugieren como esquema una cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona) y clindamicina.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Dentro del tratamiento conservador se contempla efectuar una cirugía menor, como lo es la desarticulación de los orfejos. Se indica ante cambios isquémicos irreversibles, osteomielitis, o ambos. Siempre se debe acompañar de resección de la cabeza del metatarsiano correspondiente, así como de la desbridación generosa de tejidos dañados y de un drenaje efectivo. Por lo general las heridas se dejan abiertas, pues es una regla saludable no suturar la piel. Hay casos de osteomielitis localizada sin gran compromiso angiopático que responden muy bien al tratamiento antimicrobiano sin cirugía a base de cefalosporinas de tercera generación, o mejor aún, con quinolonas (ciprofloxacina), que se administran cuando menos durante seis a ocho semanas.

La hiperglucemia no constituye una contraindicación para efectuar desbridaciones, desarticulaciones de orfejos e inclusive amputaciones mayores. El tratamiento quirúrgico no se debe diferir o retrasar por el descontrol metabólico, ya que mientras el proceso infeccioso esté activo no se lograrán niveles adecuados de glucosa en sangre. Las indicaciones generales para cirugía radical son las siguientes:

- Isquemia grave o extensa, falla en los procedimientos de revascularización o imposibilidad para efectuarlos.
- Gran extensión de la lesión o incremento incontrolable de la misma.
- Infección descontrolada con repercusión sistémica (fiebre, septicemia, incremento de la insuficiencia renal crónica, anemia, etc.).
- Destrucción ósea considerable que deja un esqueleto inútil.
- Deterioro del estado general, sobre todo insuficiencia renal crónica, cetoacidosis, estado hiperosmolar, etc.
- Infección por anaerobios.

Un procedimiento radical oportuno tiene como virtud el solucionar el proceso infeccioso y evitar un desenlace fatal, en el mejor de los casos. La mortalidad por

el acto quirúrgico en sí mismo es muy baja, y se relaciona más con la presencia de otras complicaciones sistémicas. Siempre se debe evitar como tratamiento único de primera intención, salvo en casos extremos. El tratamiento ideal del diabético consiste en conservar la extremidad, para lo cual se requieren tenacidad y dedicación del médico tratante o del equipo médico. Se han de invertir mucho tiempo y esfuerzos mientras el estado clínico del enfermo lo permita. El juicio clínico razonado se equilibra entre el exceso y el defecto. En algunas series del IMSS hasta 50% de los pacientes hospitalizados por pie diabético debieron someterse a cirugía radical. La indicación en el individuo joven suele deberse a procesos infecciosos incontrolables, y en el de edad avanzada al predominio del cuadro isquémico. El diabético constituye un ejemplo clásico de lo que se conoce como “gangrena paradójica”, con cambios isquémicos irreversibles pese a mantener pulsos distales palpables, y en la que muchos casos se llega a la amputación, aunque exista permeabilidad arterial troncular. Por desgracia, pocos pacientes logran una rehabilitación satisfactoria que los reintegre a su vida normal después de una operación radical; en lo anterior influyen múltiples factores, como el nivel cultural, el estado socioeconómico, la edad del enfermo y otras patologías concomitantes, como retinopatía avanzada, neuropatía asociada, afección vascular de la otra extremidad y antecedentes de algún otro tipo de operación en dicha pierna. El nivel de amputación se determina por el estado circulatorio y la extensión de la infección; muy pocos casos son adecuados para efectuar una amputación transmetatarsiana. La indicación de amputación infrarrotuliana (por debajo de la rodilla) se reserva sólo para aquellos casos en que se cumplan tres condiciones:

1. Permeabilidad del tronco tibioperoneo y vasos tibiales.
2. Infección que no rebase la articulación del tobillo.
3. Falta de evidencia clínica de trombosis venosa en los plexos del sóleo, de edema a nivel de la pierna o de reacción linfangítica.

El sitio más frecuente de amputación es el tercio medio del muslo, que entre otras ventajas ofrece una mayor seguridad en el suministro sanguíneo por la arteria femoral profunda. El tratamiento quirúrgico radical debe ser un procedimiento que solucione el problema y no cree otros nuevos. Estadísticamente hasta 50% de los diabéticos que ha sufrido una amputación mayor requerirá otra cirugía radical en el miembro contralateral en cinco años.

En 121 casos reportados por Alvarez Ahumada y col., en 16.5% de los pacientes fue necesaria una amputación mayor, contrastando con 55.4% de amputaciones menores. Sólo 19.8% de los enfermos tenían compromiso circulatorio arterial y en 80% de los casos predominó la infección con pulsos distales palpables.

En pacientes portadores de neuroartropatía diabética (artropatía de Charcot) que sufren una alteración biomecánica severa del pie, tiene un gran beneficio el efectuar osteotomías correctivas para tratar o evitar lesiones por apoyo, como en

los casos de “mal perforante plantar”. El reporte del Dr. Ramos López, de la Clínica del Pie Diabético del estado de Jalisco, confirma la bondad de este tipo de cirugía en el paciente con secuelas neuropáticas y articulares. Los procedimientos de revascularización arterial dependen de los hallazgos del estudio angiográfico (digital, angiotomografía o angiorresonancia), por lo tanto, un muy buen estudio arteriográfico es indispensable para planear adecuadamente la operación vascular a efectuar. Su uso en los sujetos con diabetes de larga evolución y con otros factores de riesgo para aterosclerosis (hipertensión, tabaquismo, hipercolesterolemia, etc.) suele ser excepcional o con serias desventajas, ya que las lesiones degenerativas arteriales afectan en forma difusa y extensa los troncos arteriales, con predominio de vasos tibiales, los que habitualmente carecen de un lecho distal adecuado para efectuar las anastomosis. En caso de existir enfermedad aortoiliaca, se utiliza un injerto bifurcado aortoiliaco o aortobifemoral. Con mayor frecuencia se efectúan injertos o derivaciones femoropoplíteas o femorotibiales (tibial anterior, pedia, tibial posterior) con vena safena invertida o *in situ*, con lo que se logran los mejores resultados de permeabilidad; si no se cuenta con una vena adecuada, se utiliza material protésico heterólogo, como Goretex (PTFE), Dacron, Doble-Velour, etc. En situaciones extremas se intenta el procedimiento quirúrgico de salvamento con anastomosis distales a nivel del tobillo o el pie, que representan un reto técnico; por desgracia, los resultados a veces no son satisfactorios, pero cuando es posible se debe intentar. Cada vez es más frecuente que se realicen procedimientos endovasculares en casos seleccionados, pues son una opción de tratamiento en los enfermos diabéticos con lesiones obstructivas arteriales. En lesiones segmentarias a nivel de las arterias iliacas, femoral superficial e inclusive poplítea, se puede recurrir a la angioplastia con globo, complementada con la aplicación de una endoprótesis o férula cubierta (stent) para evitar la reestenosis. Otras posibilidades en lesiones distales de los vasos tibiales son los dispositivos para aterectomía, como el *Rotablator*, y recientemente el uso del sistema *Silver Hawk*, también el uso de láser (*Turbo Boost*), las angioplastias subintimales con catéteres de reentrada (*Outback re-entry catheter*) o catéteres que cruzan las lesiones obstructivas totales (*Frontrunner CTO catheter*), logrando re-permeabilizar los segmentos arteriales. Cada vez son más frecuentes los informes de pacientes diabéticos tratados con procedimientos endovasculares en el segmento femoropoplíteo y en vasos tibiales con resultados aceptables. El futuro de estas técnicas es prometedor y son otro recurso que puede utilizarse para salvar la extremidad con insuficiencia arterial. Tanto en las revascularizaciones distales como en los procedimientos endovasculares en vasos tibiales y en el pie es muy importante tener perfectamente identificada la arteria afectada que está provocando la isquemia en un territorio específico del pie, ya que es un factor fundamental para asegurar el éxito de la revascularización, por lo que el cirujano vascular debe tener pleno conocimiento del concepto del angiosoma en la extremidad

afectada. Por desgracia, en nuestro país la falta de recursos, la poca experiencia o preparación del personal médico y, sobre todo, el costo de este tipo de tratamientos quirúrgicos siguen siendo una limitante en el manejo de los pacientes diabéticos.

La simpatectomía lumbar química o quirúrgica es motivo de controversia, sobre todo porque el diabético con neuropatía es portador de una “autosimpatectomía”, por lo que la tendencia actual es restringir su uso. Los casos en que se han observado mejores resultados son aquellos en los que predomina la angiopatía; la obstrucción se localiza a nivel de los vasos de la pierna y la persona tiene un índice tobillo/brazo de 0.5 o más. En éstos, la aplicación de bloqueos peridurales terapéuticos muestra temperatura cutánea al observar y demostrar un incremento en la temperatura distal. En los casos en que esté indicada, y siempre y cuando se lleve a cabo por cirujanos con experiencia, la morbilidad no se modifica. El uso de antimicrobianos por vía intraarterial, ya sea por goteo, infusión continua o por punción periódica (cada 24 h), es un recurso para casos graves, sin que exista un fundamento científico convincente y cuyo apoyo consiste sólo en la observación clínica. En la actualidad, la aplicación de cefalosporinas de tercera generación por esta vía se tolera bien, no crea complicaciones y alcanza resultados satisfactorios. El uso de antimicrobianos tópicos tiene la desventaja de crear resistencia bacteriana con rapidez. No obstante, el uso de metronidazol local presenta efectos benéficos. El uso de vasodilatadores periféricos tiene poca utilidad, ya que la calcificación de la capa media arterial, así como la extensión de la aterosclerosis, son profusas en el paciente diabético, con una respuesta deficiente al estímulo farmacológico. De ser necesario, se recomienda el uso de agentes bloqueadores de los canales de calcio (nifedipino, nicardipina, felodipino, etc.). Con base en los informes de la literatura, y sobre todo en la experiencia obtenida durante varios años de utilizarlos, los medicamentos hemorreológicos tienen en la actualidad una indicación precisa para su uso en el diabético. Fundamentalmente, el efecto de estos agentes es favorecer la deformación eritrocitaria en el capilar, disminuir la viscosidad sanguínea y tener un efecto plaquetario antiagregante. En general se toleran bien y pueden administrarse por periodos prolongados, con pocos efectos colaterales; su acción es sistémica y su única desventaja importante es su costo elevado. Los de mayor uso son la pentoxifilina (Trental) y el blufomedilo (Loftyl). La utilización con fines preventivos es quizá su mejor indicación. Recientemente, el uso de cilostazol (Pletal, Caudaline) ha demostrado un efecto benéfico en estos pacientes; su principal acción es inhibir la fosfodiesterasa 3, incrementando así las concentraciones intracelulares de monofosfato de adenosina cíclico. No hay duda del beneficio que se obtiene con el uso de los antiagregantes plaquetarios pues, como ya se estableció, la capacidad de adhesividad y agregación plaquetaria están incrementadas en el diabético. En caso de no existir contraindicaciones, se puede administrar ácido acetilsalicílico, dipiridamol, tri-

fusal, tioclopidina, clopidogrel, etc., sobre todo cuando hay evidencia clínica de la presencia de enfermedad coronaria o cerebrovascular.

En circunstancias específicas se debe utilizar anticoagulación; dichas circunstancias incluyen embolismo arterial concomitante, fenómenos tromboticos de repetición y posoperatorio de injerto arterial, entre otras. En la actualidad ha tomado auge el uso del clopidogrel (Plavix, Iscover) asociado con ácido acetilsalicílico, con base en informes clínicos que demuestran una buena protección contra el evento trombotico vascular. Las guías terapéuticas de los consensos internacionales para el manejo médico de los pacientes con enfermedad arterial periférica y diabetes mellitus recomiendan el uso de aspirina a dosis de 75 a 325 mg por día y clopidogrel 75 mg al día como antiagregantes plaquetarios, en asociación con cilostazol 100 mg dos veces al día.

En pacientes con procesos infecciosos graves, acompañados de edema de la extremidad con participación de linfáticos, obesos, poliglobúlicos con inmovilización prolongada, etc. es conveniente la prevención de trombosis venosa profunda con el uso de heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina) habitualmente a dosis de 1 mg/kg por día subcutánea abdominal. Otra opción a considerar en la prevención de la trombosis venosa profunda en estos pacientes, e inclusive en algunos casos como tratamiento, es el uso de la nueva generación de anticoagulantes orales, como los inhibidores del factor Xa, como es el rivaroxabán (Xarelto) o el dabigatrán (Pradaxar) que actúa como inhibidor de la trombina. Como una rutina recomendable se debe incluir el uso de antimicóticos locales o sistémicos por vía oral.

El uso de la prostaglandina E1 alprostadil (Prostvasin) es un recurso de reciente introducción en nuestro país, con indicación en pacientes con enfermedad arterial periférica en etapa III o IV de Fontaine, en los que no es posible técnicamente una revascularización o en el fracaso de ella. Es una alternativa útil que ha demostrado su eficacia, con el inconveniente de los costos y la necesidad de tratamientos prolongados por 20 a 30 días en infusión intravenosa con un promedio de 40 µg cada 24 h.

Aunque con frecuencia los resultados del tratamiento del pie diabético son poco halagadores, ya que existen múltiples desventajas en este tipo de pacientes, hay reportes que demuestran que cuando se cuenta con los recursos adecuados y se establece un manejo estricto, los resultados son alentadores. Esto queda demostrado en el estudio prospectivo Eurodiale con 1 088 pacientes portadores de diabetes y úlceras en las piernas, con un seguimiento de un año, en el que se registra una curación de la lesión en 77% de los casos, 5% con necesidad de amputación mayor, y con mortalidad de 6%. En 17% de los casos que se solucionaron fue necesaria una amputación menor (ortejos).

En este mismo estudio se demuestra claramente que en los pacientes que son portadores de enfermedad arterial periférica por aterosclerosis los resultados son

desfavorables, ya que sólo se logró la curación del pie diabético en 69% y la incidencia de amputaciones mayores y mortalidad fue mayor que en los pacientes sin enfermedad arterial demostrable.

Un recurso fundamental para evitar las tragedias en el pie del diabético es la prevención del desarrollo de la enfermedad arterial periférica y, sobre todo, su detección temprana, por lo que está perfectamente establecido en la actualidad que se requiere mantener al paciente diabético con controles estrictos de hemoglobina glucosilada menor a 7%, mantener los niveles de glucosa en ayunas entre 70 y 130 mg/dL y la glucosa posprandial de 2 h menor de 180 mg/dL. Se debe suspender el consumo de tabaco, mantener los niveles de LDL por debajo de 100 mg/dL, elevar los niveles de HDL usando fibras o niacina, indicar si es necesario estatinas, control estricto de la hipertensión arterial en cifras no mayores de 140/90 mmHg, siendo más estrictos con el paciente con daño renal. Es necesaria la referencia oportuna del paciente diabético con factores de riesgo asociado, como la presencia de tabaquismo, hipertensión arterial, hiperhomocisteinemia y dislipidemia, con el especialista en angiología y cirugía vascular, sobre todo ante la presencia de claudicación intermitente o en casos extremos de dolor isquémico de reposo, es decir en presencia de isquemia crítica. Lo mismo sucede con el diabético con enfermedad coronaria, carotídea o renal.

El grave problema de salud pública que representa la diabetes mellitus y sus complicaciones, como es el reto del pie diabético, deben atacarse con políticas de salud federales o estatales sustentadas en el conocimiento y la experiencia, con la utilización de todos los recursos disponibles en una acción integradora en donde se privilegie la promoción de la salud y la detección oportuna de la enfermedad, ya que son inútiles los enfoques aislados o individualistas.

PREVENCIÓN

El aspecto más importante en el tratamiento del pie diabético es la prevención. La promoción de la salud, las campañas de información y la educación del paciente son imprescindibles para evitar complicaciones. La ignorancia del enfermo y del médico es el punto de partida de las complicaciones.

Ninguna lesión en el pie diabético debe menospreciarse, y cuanto más pronto se inicie el tratamiento correspondiente mejores resultados se obtendrán. La participación del médico familiar o del médico de primer contacto es la piedra angular en la prevención. Es muy importante recordar las palabras del Dr. Boulton: “¿Cómo podríamos esperar que nuestros enfermos examinen sus pies cada día si no lo hacemos cuando acuden a nuestra consulta?” Es innegable que la participación preventiva de pedicuristas expertos o de verdaderos podiatras o podólo-

gos es un requisito primordial para evitar complicaciones. La responsabilidad de educar al paciente diabético recae directamente en el personal de salud, sea el médico o el paramédico que esté en contacto con él. El grupo ideal de trabajo para manejar el pie diabético debe ser multidisciplinario y, entre otros, contar con la participación del médico familiar, el internista, el endocrinólogo, los cirujanos general, vascular y ortopédico, así como la enfermera especializada, el personal de medicina preventiva, el podiatra y, en casos especiales, el psicólogo o el psiquiatra y el especialista en medicina física y rehabilitación, incluyendo al protesista. Sin embargo, quien debe hacerse cargo del enfermo es el que esté preparado y tenga deseos de tratarlo. Como punto final se anexa una lista de instrucciones que debe proporcionarse a los diabéticos para que cuiden de sus pies, la cual todos deben conocer y tener a la mano.

Instrucciones para el cuidado de los pies

- Revise a diario sus pies en busca de excoriaciones, grietas, ampollas o cualquier lesión cutánea, por mínima que sea, con mayor cautela en los espacios interdigitales, plantas y talones. Si tiene problemas con su vista, solicite a un familiar que lo haga.
- Si encuentra cualquier lesión en la piel, acuda de inmediato con el médico, y mientras tanto manténgase en reposo.
- Lávese a diario los pies con agua tibia. Séquese con prolijidad, sobre todo entre los dedos; luego aplique crema lubricante inerte y talco entre éstos. Verifique siempre la temperatura del agua antes del lavado.
- Evite la humedad en los pies. Conviene usar calcetines de algodón en el verano y de lana en el invierno, cuidando que no aprieten.
- Nunca someta sus pies a la acción directa del calor. Está prohibido usar bolsas de agua caliente en los pies; para mantener los pies calientes, envuélvalos en una cobija.
- Revise diariamente el interior de sus zapatos en busca de cuerpos extraños, clavos, dobleces o arrugas del forro.
- Use zapatos cómodos a su medida, que no queden ajustados; deben ser de piel suave y suela de cuero. Evite el calzado puntiagudo y el que deja descubiertos los dedos o el talón.
- Nunca camine descalzo.
- No use ligas ni vendajes que opriman o aprieten sus extremidades.
- El corte de las uñas debe ser transversal y recto. Nunca corte los ángulos de la uña. No use sustancias químicas ni parches para los callos; tampoco los corte. Visite con regularidad a su pedicurista e infórmele que es diabético.
- Si tiene hongos en las uñas o padece pie de atleta, acuda al médico para su correcto manejo; no se automedique.

- No aplique ningún adhesivo sobre su piel.
- No fume.
- Evite marchas prolongadas y mantenerse de pie por mucho tiempo.
- Visite periódicamente a su médico y recuérdelo en cada consulta que le revise los pies.

REFERENCIAS

1. ACC/AHA 2005 Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to develop guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease) *FREE J Am Coll Cardiol* 2006;47(6):e1–e192.
2. **Ahmed ME, Delbridge L, Le Quesna LP:** The role of autonomic neuropathy in diabetic foot ulceration. *J Neurol Neurosurg Psych* 1986;49:1002–1006.
3. **Aljada A:** Endothelium, inflammation and diabetes. *Metab Syndr Relat Disord* 2003;1:3–21.
4. **Álvarez CA, Vega I, Navarro M, Grande J:** Incidencia de amputaciones en pacientes con pie diabético. *Rev Mex Angiol* 2000;28(4):91–95.
5. **Anderson CA, Roukis TS:** *Surg Clin North Am* 2007;87(5):1149–77.
6. **Andros G, Harris RW, Dulawa LB et al.:** The need for arteriography in diabetic patients with gangrene and palpable foot pulses. *Arch Surg* 1984;119:1260–1263.
7. **Antes EH:** Charcot joint in diabetes mellitus. *JAMA* 1954;156:602.
8. **Bailey TS, Yu HM, Rayfield EJ:** Patterns of foot examination in a diabetes clinic. *Am J Med* 1985;78:371–374.
9. **Bamberger DM, Daus GP, Gerding DN:** Osteomyelitis in the foot of diabetic patients: long-term results, prognostic factors and the role of antimicrobial and surgical therapy. *Am J Med* 1987;83:653–660. Banson BB, Lacy PE: Diabetic microangiopathy in human toes, with emphasis on the structural change in dermal capillaries. *Am J Pathol* 1964;45:41–43.
10. **Bargellini I, Piaggese A, Cicorelli A, Rizzo L, Cervelli R et al.:** Predictive value of angiographic scores for the integrated management of the ischemic diabetic foot. *J Vasc Surg* 2013;57(5):1204–1212
11. **Beam TR, Gutiérrez I, Powell S et al.:** Prospective study of the efficacy and safety of ciprofloxacin IV/PO in the treatment of diabetic foot infections. En: *Abstracts of Second International Symposium on New Quinolones*. Geneva, Switzerland, 1988;176.
12. **Bell ET:** Atherosclerotic gangrene of the lower extremities in diabetic and non-diabetic persons. *Am J Clin Pathol* 1957;28:27–30.
13. **Boenm JJ:** Diabetic Charcot's joint. *N Engl J Med* 1962;267:185.
14. **Boulton AJM, Bowker JH, Gadia MT et al.:** Use of plaster casts in the management of diabetic neuropathy foot ulcers. *Diabetes Care* 1986;9:149–152.
15. **Boulton AJM, Hardisty CA, Betts RP et al.:** Dynamic foot pressure and other studies as diagnostic and management aids in diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1983;6:26–33.
16. **Boulton AJM, Knight G, Drury J et al.:** The prevalence of symptomatic diabetic neuropathy in an insulin-treated population. *Diabetes Care* 1985;8:121–125.

17. **Boulton AJM, Ward JD:** Diabetic neuropathies and pain. *Clin Endocrinol Metab* 1986;15: 917–931.
18. **Boulton AJM:** Diabetic foot. *Cl Med North Am* 1990:1641–1663.
19. **Boulton AJM:** The importance of abnormal foot pressures and gait in the causation of foot ulcers. En: Connor H, Boulton AJM, Ward JD (eds). *The foot in diabetics*. Chichester, John Wiley & Sons, 1987:11.
20. **Brand PW:** Management of the insensitive limb. *Phys Ther* 1979;59:8–12.
21. **Brand PW:** The diabetic foot. En: Ellenberg M, Rifkin H (eds).
22. *Diabetes mellitus. Theory and practice*. 3ª ed. New York: Medical Examination Publishers, 1983;829.
23. **Cohen SJ:** Potential barriers to diabetes care. *Diabetes Care* 1983;6:499–500.
24. **Colwell JA, Lopes VM, Halushka PV:** Pathogenesis of atherosclerosis in diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1981;4:121–133.
25. **Colwell JA, Lopes VM, Winocour PD et al.:** New concepts about the pathogenesis of atherosclerosis in diabetes mellitus. En: Levin MEM O'Neal LW (eds.): *The diabetic foot*. St. Louis, Mosby, 1988;51–70.
26. **Colwell JA, Lopes VM:** A review of the development of large vessel disease in diabetes mellitus. *Am J Med* 1985;(Suppl 5A):113–118.
27. **Colwell JA, Winocour PD, Lopes VM et al.:** New concepts about the pathogenesis of atherosclerosis in diabetes mellitus. *Am J Med* 1983;75:67–80.
28. **Creutzig A, Lehmacher W, Elze M:** Meta-analysis of randomized controlled prostaglandin E1 studies in peripheral arterial occlusive disease stages III and IV. *VASA* 2004;33:137–144.
29. **Dandona P:** Endothelium, inflammation and diabetes. *Curr Diab Rep* 2002;2(4):311–315
30. Diabetic foot management: practical considerations for vascular surgeons. *Semin Vasc Surg* 2012;25(2):59–128
31. *Diagnosis and management of peripheral arterial disease. A national clinical guideline*. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2006.
32. **Díaz F, Páramo M, Valdés M et al.:** Pie diabético de origen neurovascular. En: Díaz Ballesteros F, Páramo Díaz M (eds). *Los grandes síndromes vasculares*. Instituto Mexicano del Seguro Social, 1988;515–553.
33. **Duckworth T, Boulton AJM, Betts RP et al.:** Plantar pressure measurements and the prevention of ulceration in the diabetic foot. *J Bone Joint Surg* 1985;67B:79–85.
34. **Edmons ME, Morrison N, Laws JW et al.:** Medial arterial calcification and diabetic neuropathy. *Br Med J* 1982;284:928–930.
35. **Enríquez Vega ME, Bobadilla Flores NO, Rodríguez Jiménez OA, Guerra Márquez A, Carrasco Nava L et al.:** Plasma rico en plaquetas para el tratamiento de las úlceras isquémicas del paciente diabético. *Rev Mex Angiol* 2012;40(2):51–56.
36. **Fernández R:** El modelo angiosoma en la estrategia de revascularización de la isquemia crítica. *Angiología* 2012.;64(4).
37. **Ferrunino Mérida AL, Rodríguez Trejo J, Escotto Sánchez I, Rodríguez Ramírez N:** Angioplastia infrapoplíteas: correlación entre el vaso tratado y el angiosoma lesionado. *Rev Mex Angiol* 2012;40(4):123–134.
38. **Fitzpatrick TB:** Dermatologic lesions and diseases associated with diabetes. En: Williams RH (ed.); *Diabetes*. New York, Paul B Hoeber, 1960:623.
39. **Flores G, Gutiérrez VS:** La enfermedad vascular en la diabetes mellitus. *Gaceta Méd Méx* 1997;113(9):413–417.
40. **García G, Serrano J, Cossío A, Manjarrez J, Lozano M, Loya J:** Correlación de las alte-

- raciones de los vasos tibiales con los años de evolución de la diabetes mellitus. *Rev Mex Angiol* 2002;30(4):120–124.
41. **Giabani V, Agrifoglio G, Sironi G et al.:** Nosological, clinical, topographic and histological elements of diabetic arteriopathy. Nosologic entity. *J Cardiovasc Surg* 1974;15:62–66.
 42. **Gibbons GW, Eliopoulos GM:** Infection on the diabetic foot. En: Kozak GP, Campbell D, Hoar CS et al (eds.): *Management of diabetic foot problems*. New York, W. B. Saunders, 1984:97–102.
 43. **Gibbons GW, Freeman D:** Vascular evaluation and treatment of the diabetic. *Clin Podiatr Med Surg* 1987;4:377–381.
 44. **Godínez JE:** Relación entre el control metabólico y las complicaciones vasculares de la diabetes sacarina. *Clin Med N Am* 1990;1355–1371.
 45. **Greenwood AM, Rockwood EM:** A study of the skin in 500 cases of diabetes. *JAMA* 1927;89:774.
 46. **Greenwood AM:** A study of the skin in diabetic patients, further studies. *Arch Dermatol Syph* 1930;21:96.
 47. **Henry M, Klonaris C, Amor M et al.:** State of the art: which stent for which lesion in peripheral interventions? *Tex Heart Inst J* 2000;(2):119–126.
 48. **Hiatt WR:** Tratamiento médico de la enfermedad arterial periférica y de la claudicación. *N Engl J Med* 2001;344:1608–1620.
 49. **Hersh EM, Bodley GP:** Leukocytic mechanism in inflammation. *Ann Rev Med* 1970;21:105–107.
 50. **Janku HU, Standl E, Mehnert H:** Peripheral vascular disease in diabetes mellitus and its relationship to cardiovascular risk factors: screening with Doppler's ultrasound technique. *Diabetes Care* 1980;3:207–211.
 51. **Jones EW, Edwards R, Firch R et al.:** A microbiologic study of diabetic foot lesions. *Diabetic Med* 1985;2:21:213–215.
 52. **Joslin EP:** The menace of diabetic gangrene. *N Engl J Med* 1934;211:12–20.
 53. **Kozak GP, Rowbotham JL:** Diabetic foot disease: a major problem. En: Kozak GP, Campbell D, Hoar CS et al (eds.): *Management of diabetic foot problems*. Philadelphia, W. B. Saunders, 1984:1.
 54. **Kalish J, Hamdam A:** Management of diabetic foot problems. *J Vasc Surg* 2010;51(2):476–486.
 55. **Krajcer Z, Howell M:** Update on endovascular treatment of peripheral vascular disease: new tools, techniques and indications. *Tex Heart Inst J* 2000;4:369–385.
 56. **Lee AF, Ramírez J, Flores HI:** Estudio sobre egresos hospitalarios de diabetes mellitus durante 7 años a nivel nacional en el Instituto Mexicano del Seguro Social, 1980–1986. *Rev Med IMSS (Méx)* 1989;27:141.
 57. **Lesli CA, Sapico FL, Ginumas VJ et al.:** Randomized control trial of topical hyperbaric oxygen for treatment of diabetic foot ulcers. *Diabetic Care* 1988;11:111–115.
 58. **López C:** Mano diabética. Evaluación clínica y alternativas de tratamiento. *Rev Mex Angiol* 1994;22(2)29–33.
 59. **Marquina A, Rivera D, Castellano G et al.:** Factores de riesgo asociados a enfermedad vascular periférica en paciente con diabetes mellitus tipo 2. *Rev Fac Med UNAM* 2003;46(1):18–21.
 60. **Martínez FR:** Pie diabético. Atención integral. En: *Temas de Cirugía de la Asociación Mexicana de Cirugía General*. McGraw–Hill Interamericana 1999.
 61. **Theuma P, Fonseca VA:** Inflammation, insulin resistance and atherosclerosis. *Metab Syndr Relat Disord* 2004;2(2):105–113.

62. Transatlantic Inter-Society Consensus (TASC): Management of peripheral arterial disease (PAD). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;19(Suppl A):47–114.
63. Transatlantic Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral arterial disease (TASC II). *Int Angiology* 2007;26:81–157.
64. **McCook H, López C, Rodríguez M et al.**: Arteriografía y pletismografía digital en el estudio de la macroangiopatía diabética de los pies. *Rev Mex Angiol* 1978;5(1):119.
65. **Montes de Oca J, Córdoba H, Mondragón MA, Jaramillo A, López E et al.**: Síndrome mano del diabético. Reporte de casos, Toluca, Edo. de México. *Rev Mex Angiol* 2008;36(1):14–20.
66. **Most RS, Sinnock P**: The epidemiology of lower extremity amputation in diabetic individuals. *Diabetes Care* 1983;6:87–91.
67. **Otero G, Otero F, Lugo A**: Egresos hospitalarios por trastornos circulatorios periféricos en diabetes mellitus. *Med Int Méx* 1997;13(4):160–165.
68. **Páramo M, Sánchez C, Sigler L et al.**: Valoración de la administración oral de la pentoxifilina en insuficiencia arterial crónica y correlación con factores de riesgo. *Rev Mex Angiol* 1990;18:15–21.
69. **Pérez JA, Quintero MP, Morales JJ et al.**: Double blind comparison of ciprofloxacin with cefotaxime in the treatment for skin and skin structure infections. *Am J Med* 1987;82:242–246.
70. **Peterson LR, Lissack LM, Canter K et al.**: Therapy of lower extremity infections with ciprofloxacin patients with diabetes mellitus, peripheral vascular disease or both. *Am J Med* 1989;86:801–808.
71. **Prompers L et al.**: High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from EURODIALE study. *Diabetologia* 2007;50:18–25.
72. **Prompers L et al.**: Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE study. *Diabetologia* 2008;51:747–755.
73. **Ramírez CH, Saavedra S, Riviera CR**: Comparative, double blind study of oral ciprofloxacin and cefotaxime in skin infections. *Am J Med* 1987;82:220–223.
74. **Ramírez Saavedra OA**: El *bypass* secuencial distal: una cirugía resolutive en pie diabético con gangrena y lesiones TASC D. *Rev Mex Angiol* 2010;38(2):46–50
75. **Ramos CR, Jiménez J**: Tratamiento quirúrgico en pacientes portadores de secuelas por neuroartropatía diabética de miembros inferiores. *Rev Mex Angiol* 1999;27(2):27–32.
76. **Rodríguez J, Escotto I, Cobo J et al.**: Enfermedad arterial periférica oclusiva. *Rev Mex Angiol* 2001;29(4):117–129.
77. **Rodríguez J, Escotto I, Rodríguez N**: Enfermedad arterial periférica ocluyente e insuficiencia arterial en el diabético. *Rev Mex Angiol* 2004;32(3):84–92.
78. **Rodríguez Trejo J, Escotto Sánchez I, Rodríguez Ramírez N, Morales Galina LG, Marquina Ramírez M**: Cirugía de salvamento de miembros inferiores con isquemia crítica. *Rev Mex Angiol* 2008;36(3):89–97.
79. **Rojas G, Cervantes J, Rodríguez J**: Revascularización arterial distal en el diabético. *Rev Mex Angiol* 1998;26(1):22–26.
80. **Rojas Guevara PA, Gutiérrez Lu M, Serrano Lozano J, Flores Escartin M, León Jimeno I et al.**: Estudio aleatorizado controlado de costo–efectividad de resonancia magnética en pacientes diabéticos con mal perforante plantar. *Rev Mex Angiol* 2011;39(3):107–111.
81. **Ross R, Glomset JA**: The pathogenesis of atherosclerosis. *N Engl J Med* 1976;295:369–425.

82. **Ross R, Glomset JA:** The pathogenesis of atherosclerosis. *N Engl J Med* 1986;314:488–500.
83. **Ross R:** Atherosclerosis, an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999(2);115–126.
84. **Ruiz H, Miranda S, González JA, Ochoa F:** Microorganismos bacteriológicos más frecuentes y resistencia en las infecciones de pie del diabético en el Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías del ISSSTE, Zapopan, Jal. *Rev Mex Angiol* 2007;35(4)177–184.
85. **Schaper N, Apelqvist J, Bakker K:** International consensus and practical guidelines on the management and prevention on the diabetic foot. *Curr Diab* 2003;3:475–479.
86. **Schumer MS, Burton BS et al.:** Diabetic autonomic neuropathy—part I autonomic nervous system data analysis by a computerized central unit in a multicenter trial. *Am J Med* 1988; 85:137–146.
87. **Siperstein M:** Studies of muscle capillary basement membrane in normal subjects, diabetic and prediabetic patients. *J Clin Invest* 1968;47:1973.
88. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2008. *Diabetes Care* 2008;31(Suppl 1).
89. **Strandess DE, Priest RE, Bigons GE:** Combined clinical and pathologic study of diabetic and non-diabetic peripheral arterial disease. *Diabetes* 1964;13:366–372.
90. **Strandess DE, Med D, Eidt J:** Peripheral vascular disease. *Circulation* 200;102:4–46.
91. **Trigaud R, Masse CL, Boissieras P et al.:** Diabetic arteriopathies. *J Cardiovasc Surg* 1974;15:1–54.
92. **Vázquez RM, Escobedo J.** Análisis de la mortalidad por diabetes mellitus en el IMSS 1979–1987. México. *Rev Med IMSS* 1990;28:157–170.
93. **Wagner FW:** Algorithms of diabetic foot care. En: Levin ME, O’Neal FW (eds.): *The diabetic foot*. St. Louis, Mosby, 1983:291.
94. **Wagner FW:** The dysvascular foot, a system for diagnostics and treatment. *Foot Ankle* 1981;2:64–122. Waldvogel FA, Medoff G, Swartz MN: Osteomyelitis: a review of clinical features, therapeutic considerations and unusual aspects. *N Engl J Med* 1970;282:198.
95. **Yao JST, Hobbs JT, Irvine WT:** Ankle systolic pressure measurements in arterial disease affecting the lower extremity. *Br J Surg* 1969;56:676–679.
96. **Yorek MA:** The role of oxidative stress in diabetic vascular and neural disease. *Free Radic Res* 2003;37(5)471–480.
97. **Younes N, Ahmad A:** Diabetic foot disease. *Endocr Pract* 2006;12(5)583–592. Younger D: Infections and diabetes. *Med Clin North Am* 1965;49:1005.
98. **Zaias N:** Onychomycosis. *Arch Dermatol* 1972;105:263–266.

Sección VII

Manejo del paciente con diabetes

Las incretinas en el tratamiento de la diabetes mellitus

Sergio A. Islas Andrade, María Cristina Revilla Monsalve

En este capítulo se enfocan aspectos de fisiología normal que sirven de base para el mejor entendimiento de las alteraciones fisiopatológicas y, al mismo tiempo, de tratamientos más novedosos en el manejo del paciente con diabetes mellitus (figura 17-1).

LA DISFUNCIÓN DE LA CÉLULA BETA

Uno de los aspectos iniciales en el estudio de los pacientes con diabetes es la pérdida de la ciclicidad en su liberación (11 a 14 min) en las primeras fases de la enfermedad, misma que se ha visto mejorada según se logra el control glucémico, lo que puede conducir a una mejoría de la presencia de la primera fase de la secreción de la insulina.

Ahora es reconocido y aceptado que la pulsatilidad anormal de insulina juega un papel importante en las alteraciones ocasionadas por el incremento de la gluconeogénesis hepática; en comparación con la concentración constante de insulina, las oscilaciones rápidas de insulina son las que ocasionan inhibición de la producción hepática de glucosa e incremento de la captura periférica de glucosa, mediante la disminución en la captura de insulina por el hígado.¹

Las incretinas son hormonas intestinales que se liberan en respuesta a la ingesta de alimento; las más importantes son el péptido 1 tipo glucagón (GLP-1), que es sintetizado por las células L en el intestino distal (íleon y colon), y el polipép-

El GIP, anteriormente llamado péptido inhibidor gástrico, fue la primera incretina en ser aislada. Con esta sustancia se demostró un efecto insulino-trófico en humanos a partir de extractos de origen porcino. Esta proteína es producida y secretada por células neuroendocrinas localizadas en segmentos proximales del intestino delgado (duodeno y yeyuno), llamadas células K. Es un péptido de 42 aminoácidos cuyo receptor se expresa en células beta de los islotes pancreáticos, adipocitos y algunas regiones del sistema nervioso central. Los receptores del GIP pertenecen a la familia de receptores heptahélicos de membrana, acoplados a proteína G. Tras la unión de esta molécula a su ligando, en este caso GIP, las concentraciones intracelulares de monofosfato cíclico de adenosina (AMPC) así como de iones de calcio aumentan, siendo éstos los segundos mensajeros para la transmisión de señales hacia el núcleo celular. Se ha demostrado que la elevación de concentraciones de glucosa en suero produce la regulación a la baja de estos receptores, así como su desensibilización, por lo que puede decirse que la sensibilidad de los receptores de GIP cromosoma 2 (locus 2q36). Además de las células alfa de los islotes pancreáticos, dicho gen se expresa también en unas células enteroendocrinas llamadas células L, pertenecientes a la familia de células APUD y localizadas en el intestino delgado distal (íleon) así como en algunas porciones del colon. En este grupo celular, la escisión del proglucagón da origen al GLP-1, proteína de 30 aminoácidos que se produce y se libera en respuesta a la ingestión de alimentos. Hasta la fecha esta es la hormona insulino-trófica más potente descrita.^{3,7}

ANÁLOGOS Y NO ANÁLOGOS DE GLP-1

Análogos: liraglutide

En un intento por prolongar la vida media plasmática del GLP-1, luego de sintetizar una molécula idéntica por medio de tecnología de DNA recombinante humano, se une a albúmina de manera no covalente. Con esto se logra que la liberación de GLP-1, a partir del sitio de aplicación, sea lenta y continua. La adición de la molécula de albúmina ha sido posible gracias a la colocación de un ácido graso con 16 carbonos en la posición Lis 26 de la cadena de GLP-1. Además, el liraglutide posee una sustitución Arg34Lis. Sólo 1 a 2% de la dosis total administrada circula en plasma en forma libre, lo que le confiere al fármaco una vida media de 10 a 14 h.^{6,7}

Uno de los estudios más recientes con liraglutide demuestra una eficacia significativa en términos de reducción de concentraciones de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), cercana a la unidad porcentual. Asimismo, describe una mejoría

importante en cuanto a los picos de hiperglucemia en el periodo posprandial, atribuible a la potenciación y restauración de la primera fase de secreción de insulina, mejoría en las cifras de glucemia de ayuno y reducción en el peso corporal. Finalmente, el efecto adverso más frecuente en dicho estudio resultó la náusea de leve a moderada, que disminuyó de intensidad a los pocos días de iniciado el tratamiento y con una titulación oportuna de la dosis.

Análogos: albiglutide

Se trata de un análogo de GLP-1 contenido en un polipéptido derivado de albúmina capaz de activar al receptor de GLP-1, obteniendo con ello una potenciación de la secreción pancreática de insulina, con la consiguiente mejoría en la homeostasis de la glucosa.⁷ Asimismo, es una molécula resistente a la inactivación enzimática por parte de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4). Entre los datos con que se cuenta, se sabe que el efecto inductor de la saciedad de este compuesto es de intensidad menor, comparado con otros análogos de incretina, lo cual podría ser atribuido a un bloqueo por parte de la barrera hematoencefálica, debido a su mayor peso molecular. Los resultados son favorecedores en términos de glucosa plasmática de ayuno, así como posprandial. Asimismo, la larga vida media de la molécula podría implicar una administración semanal, lo cual sería muy atractivo para mejorar el apego del enfermo al tratamiento.

No análogos o miméticos de GLP-1: exenatida

Producto sintético derivado de un péptido de 39 aminoácidos llamado exendina 4, muy afín a los receptores de GLP-1, que se obtiene a partir de la saliva del reptil *Heloderma suspectum* o monstruo de Gila. Debido a que posee una homología cercana a 53% con el GLP-1 de los mamíferos, se ha explotado como agonista de los receptores de esta incretina.⁷ Fue aprobado para su uso clínico en 2005 por la FDA (*Food & Drug Administration*). Además, gracias a que la posición 2 en la secuencia proteica del exenatide está ocupada por una glicina (mientras que el GLP-1 nativo tiene una alanina en esta posición), es resistente a la acción proteolítica de la DPP-4, logrando con ello una vida media plasmática de hasta 4 h tras su administración subcutánea, y una duración total en plasma hasta de 6 h, lo que le confiere un efecto insulínico 63% mayor que el GLP-1 nativo.

En el año 2005 Heine investigó a una población de pacientes con DM2 de larga evolución, en los que comparó la adición de insulina glargina contra exenatide durante un periodo de 26 semanas. Al final del estudio las reducciones que se observaron en términos de HbA_{1c} fueron muy similares en ambos grupos (prome-

dio -1.1%). Sin embargo, se obtuvieron resultados divergentes en cuanto a la diferencia en el peso corporal al final de las 26 semanas, siendo de $+1.8$ kg en el grupo de insulina y -2.3 kg en el grupo de pacientes que recibió exenatide. Este estudio ha sido muy importante y ha mejorado notablemente el panorama terapéutico de los pacientes con diabetes. Se ha descrito también mejoría en la función endotelial en pacientes con DM2 y enfermedad coronaria que recibieron exenatide. Asimismo, los efectos descritos desde la década anterior con respecto a la expansión de la masa de células beta del páncreas endocrino, han podido ser reproducidos en diversas ocasiones, tanto en modelos *in vitro* como en animales *in vivo*, en diabetes.

En materia de efectos secundarios, diversas series han descrito los que se consideran más frecuentes, que son de naturaleza y origen gastrointestinal, encabezados por la náusea leve a moderada que disminuye su intensidad a los pocos días de iniciada la terapia y con una titulación lenta de la dosis. El vómito y la diarrea también se han presentado, aunque con una frecuencia mucho menor.⁸ En los estudios con duraciones de 30 y 104 semanas, el porcentaje de pacientes que abandonaron el tratamiento debido a la ocurrencia de náusea no fue mayor a 6% .⁶

En cuanto a la hipoglucemia como efecto adverso, la evidencia de un gran número de trabajos demuestra que ésta se presenta en proporciones similares de pacientes contra placebo, aproximadamente 5% . Dicho porcentaje se eleva hasta 30 a 35% si se combina.⁸

Con respecto a los efectos pleiotróficos de exenatide, Edwards y col. utilizaron exendina 4 en sujetos sanos, observando una disminución de 19% en el consumo calórico.

Por razones de farmacodinamia y fisiología de la secreción de insulina en respuesta a la ingestión calórica, exenatide no debe administrarse en el periodo posprandial, ya que su efecto no sería óptimo. Asimismo, no se recomienda el uso de exenatide cuando está afectada la función renal, con cifras de depuración de creatinina por debajo de 30 mL/min. También han sido publicados algunos casos, reportados a la FDA, de pancreatitis aguda necrosante o hemorrágica y muerte en pacientes en tratamiento con exenatide. Hasta septiembre de 2008 se han descrito más de 30 casos en los que se descartó una etiología alternativa de la pancreatitis, y se emitió un exhorto o alerta para la vigilancia clínica de los pacientes en tratamiento con este mimético de incretinas. La incidencia de pancreatitis es de 0.27 casos por $1\ 000$ pacientes tratados por año.^{9,10}

La selección de pacientes potenciales candidatos a recibir un tratamiento farmacológico antidiabético con exenatide depende de diversos factores. Uno de los requisitos más importantes es que el paciente cuente con reserva insulínica pancreática, ya que de lo contrario el mimético de incretina no podría ejercer su acción. Al favorecer la secreción de insulina tras la ingestión calórica, exenatide se considera un medicamento cuyo principal objetivo es la reducción en la intensi-

dad de los picos de hiperglucemia en el estado posprandial, por lo que los candidatos a recibirlo son pacientes sin un descontrol metabólico demasiado pronunciado, con cifras de HbA_{1c} no mayores a 1.0 a 1.5% por arriba de la meta.

Otra consideración es la incidencia tan baja de hipoglucemia con exenatide. Aquellos pacientes en los que se vuelve prioritario evitar episodios de hipoglucemia, como ancianos, niños o enfermos con trastornos neurológicos, como epilepsia, o en aquellos bajo tratamiento con algunos bloqueadores de receptores beta-adrenérgicos, son buenos candidatos al uso de este agonista del receptor de GLP-1. Finalmente, este tratamiento puede ser auxiliar para pacientes que desean perder peso y que han presentado falla o gran dificultad para lograrlo con medidas convencionales, además de poder disminuir los requerimientos de insulina.

Entre los antagonistas selectivos de DPPIV vía oral se encuentran la sitagliptina, que fue el primer antagonista. La GLP-1 tiene una secreción anormalmente baja en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. La sitagliptina incrementa la secreción de insulina poscomida (efecto incretina), mejora la respuesta de GLP-1 posprandial y es dependiente de glucosa. Esto mejora el control de la glucemia, medido por los niveles de HbA_{1c} en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con dieta sola o con metformina. La ventaja es que no hay ganancia de peso y no hay episodios de hipoglucemia. La tolerancia a la sitagliptina es excelente. El tratamiento es una vez al día y no necesita titulación de los niveles en sangre.¹¹

Han salido también otros inhibidores de DPP-4 con algunas modificaciones en la molécula y con algunas mejoras en la fórmula, pero se han tenido que comparar siempre con sitagliptina (cuadro 17-1).

Entre las nuevas alternativas y combinaciones en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 están los cambios de estilos de vida y el tratamiento farmacológico, que incluye:

- Sulfonilureas más metformina.

Cuadro 17-1. Inhibidores de enzima DPP-4 y análogos de GLP-1

Grupo farmacológico	Fármacos del grupo	Mecanismo de acción	Vía de administración
Inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa: DPP-4	Sitagliptina Vidagliptina Saxagliptina	Inhiben la acción de la enzima DPP-4 aumentando y prolongando la acción del GLP-1	Oral
Análogos y miméticos del GLP-1	Exenatida Liraglutida	Se unen y activan receptores de GLP-1, inhiben la secreción de glucagón, estimulan secreción de insulina	Subcutánea

Se representan en resumen las acciones de los principales inhibidores de enzima DPP-4 y de los análogos y miméticos del GLP-1, así como las vías de administración.

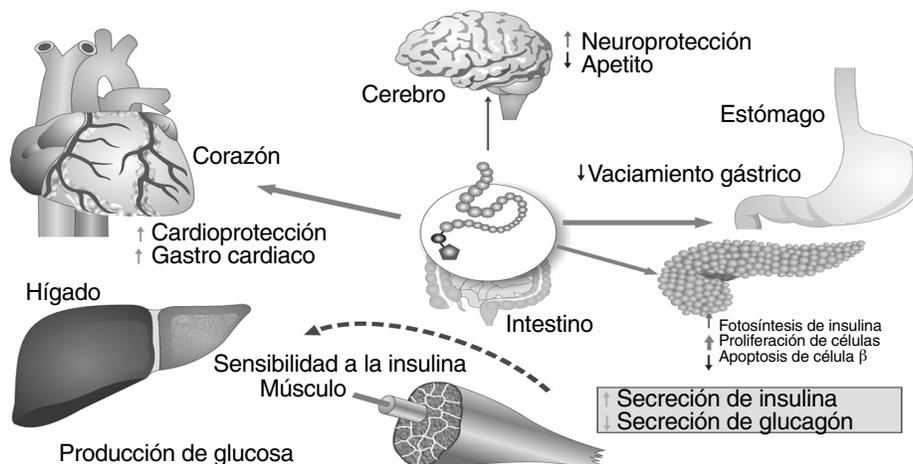


Figura 17–2. Acción de las incretinas sobre los tejidos. Tomado de Drucker DJ: *Cell Metabolism* 2006.

- Insulinas más sulfonilureas.
- Insulinas más sulfonilureas más metformina.
- Incretinas: GLP–1 monoterapia o combinadas con metformina.

Las acciones de las incretinas en los diferentes órganos y tejidos se aprecian en la figura 17–2.

En el cuadro 17–2 se resumen sus orígenes de secreciones y acciones.

Cuadro 17–2. Las principales incretinas

GLP–1	GIP
Secretada por las células L en el intestino distal (íleon y colon)	Secretada por las células K en el intestino proximal (duodeno)
Estimula la liberación de insulina dependiente de glucosa	Estimula la liberación de insulina dependiente de glucosa
Suprime la PGH por inhibición de la secreción de glucagón en una forma dependiente de la glucosa	
Incrementa la proliferación y la supervivencia de células beta en modelos animales y en islotes humanos aislados	Incrementa la proliferación y la supervivencia de las células beta en líneas de células de islotes

GLP–1: péptido 1 tipo glucagón; GIP: polipéptido insulínico dependiente de glucosa. Adaptado de Drucker DJ: *Diabetes Care* 2003;26:2929–2940; Ahrén B: *Curr Diab Rep* 2003;3:365–372; Drucker DJ: *Gastroenterology* 2002;122:531–544; Farilla L *et al.*: *Endocrinology* 2003;144:5149–5158; Trümper A *et al.*: *Mol Endocrinol* 2001;15:1559–1570; Trümper A *et al.*: *J Endocrinol* 2002;174:233–246.

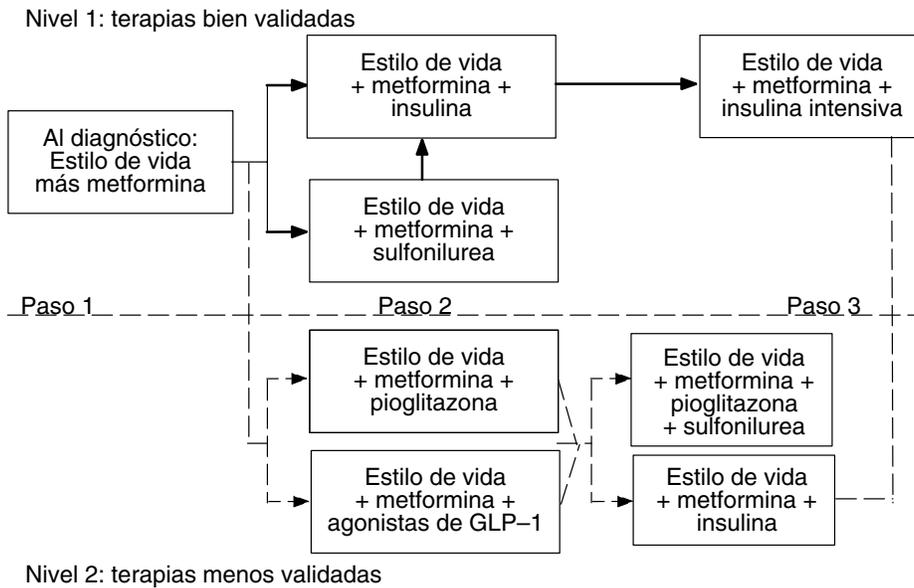


Figura 17-4. Algoritmo para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Adaptada de Nathan DM *et al.*: *Diabetes Care* 2008;31(12):1-11.

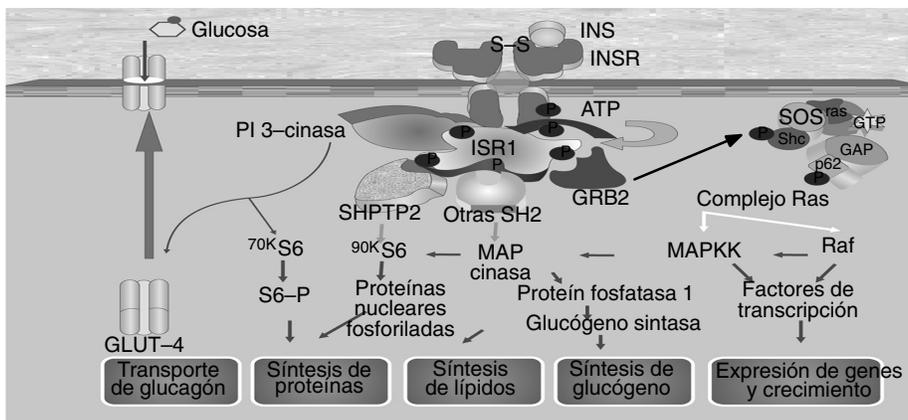


Figura 17-3. Se representan las acciones de señalización de la glucosa con los receptores, transportadores, transcripción, expresiones de genes, que ejemplifican bien el papel de los genes para los procesos de control de la glucosa mejor en unos sujetos que en otros.

Participación de los genes

La participación de factores genéticos en la patogenia de la diabetes tipo 2 es indudable, a juzgar por las marcadas diferencias étnicas de su prevalencia, la asociación entre la prevalencia y las mezclas genéticas híbridas, el alto grado de concordancia en gemelos monocigóticos y la evidente distribución familiar de la enfermedad.

En particular se busca la relación con diversos genes que codifican proteínas que intervienen en el metabolismo de los carbohidratos, como el gen de la insulina, del receptor de insulina, de las proteínas transportadoras de glucosa o los que se encuentran en fragmentos de DNA cercanos al gen de insulina, como se aprecia en la figura 17-3.

La búsqueda de estos genes reproduce la controversia sobre cuál es el trastorno inicial que participa en la patogenia de la enfermedad, en la que predominan dos corrientes:

1. Un defecto en la síntesis y secreción de insulina.
2. Un defecto en su acción a nivel celular.

Hay quienes proponen que el problema inicial es una resistencia a la insulina en las células y se encaminan a la búsqueda de factores genéticos. Otros investigan los argumentos genéticos de la secreción deficiente.

De acuerdo a Nathan y col.,⁵ el algoritmo para el tratamiento de la diabetes tipo 2 se aprecia en la figura 17-4.

REFERENCIAS

1. **Polonsky KS, Sturis J, Van Cauter E:** Temporal profiles and clinical significance of pulsatile insulin secretion. *Horm Res* 1998;49:178-184.
2. **Salehi M, D'Alessio DA:** New therapies for type 2 diabetes based on glucagon-like peptide-1. *Clev Clin J Med* 2006;73:382-389.
3. **Kieffer TJ, Habener JF:** The glucagon-like peptides. *Endocr Rev* 1999;20:876-913.
4. **Drucker DJ, Nauck MA:** The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006;368:1969-705.
5. **Nathan DM et al.:** *Diabetes Care* 2008;31(12):1-11.
6. **Hoogwerf BJ:** Exenatide and pramlintide: New glucose-lowering agents for treating diabetes mellitus. *Clev Clin J Med* 2006;73:477-484.
7. **Van Gaal LF, Gutkin SW, Nauck MA:** Exploiting the antidiabetic properties of incretins to treat type 2 diabetes mellitus: glucagon-like peptide-1 receptor agonists or insulin for patients with inadequate glycemic control? *Eur J Endocrinol* 2008;158:773-784.
8. **Dungan K, Buse JB:** Glucagon-like peptide-1 based therapies for type 2 diabetes: a focus on exenatide. *Clinical Diabetes* 2005;23:56-62.
9. **Hinnen D, Nielsen LL, Waninger A, Kushner P:** Incretin mimetics and DPP-IV inhibi-

- tors: New paradigms for the treatment of type 2 diabetes. *JABFM* 2006;19:612–620.
10. **Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R et al.**: Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of The American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:1–11.
 11. **Scheen AJ, Van Gaal LF.** Sitagliptine (Januvia): incretin enhancer potentiating insulin secretion for the treatment of type 2 diabetes]. *Med Liege* 2008;63(2):105–109.

Sección VIII

Aspectos psicoemocionales

Activación y motivación del paciente diabético

Felipe Vázquez Estupiñán, Robert M. Anderson

ABORDANDO EL ASUNTO SEMÁNTICO

El término *empowerment* no tiene una traducción completamente satisfactoria. Aunque algunos autores utilizan la palabra “empoderamiento”, se ha preferido mantener las palabras activación–motivación, en reconocimiento de que el “poder” siempre lo tiene el paciente, el asunto crítico es si lo utiliza de una manera activa o pasiva. Dicho de otra forma, el profesional de la salud necesita “activar” y asesorar la capacidad de autocuidado que el paciente tiene. Bill Polonsky afirma que todo paciente está perfectamente motivado para hacer lo que hace, y le podremos ayudar a descubrir la importancia y a desarrollar la confianza de que puede realizar sus cambios, los cambios que necesita.

EL MODELO MÉDICO TRADICIONAL

El tratamiento de las enfermedades agudas es el paradigma dominante en la práctica de la medicina. Este paradigma, al que se denomina “modelo médico tradicional”, sitúa al médico como el único responsable del diagnóstico del padecimiento, quien además decide el tratamiento apropiado y se cerciora de que éste se lleve a cabo de acuerdo con la forma en que se prescribe. El ejemplo clásico del modelo médico tradicional en acción es el tratamiento del paciente agudo hospitalizado. Un médico diagnostica la enfermedad, decide si el individuo debe

ser internado y coordina el tratamiento subsiguiente. Los enfermos toman una decisión crucial en este proceso, la cual consiste en ponerse en las manos del médico, es decir, en aceptar el tratamiento que éste prescribe. El doctor está entonces a cargo del tratamiento y es responsable del mismo. El médico decide qué exámenes de laboratorio se harán y cómo serán interpretados los resultados; qué comerá el paciente y si la nutrición es relevante dentro del plan de tratamiento; el tipo y cantidad de medicamentos y cuándo serán proporcionados; la necesidad de cirugía, exámenes con invasión corporal o ambos, y en qué momento se encuentra la persona suficientemente bien para salir del hospital.

En este modelo el médico es visto como activo, poderoso, conocedor y en control del proceso de atención. El paciente es visto como pasivo, aceptante, adherente y dependiente del conocimiento y la buena voluntad del médico. A pesar de que muchos otros profesionales de la salud participan en el tratamiento del individuo dentro y fuera de los hospitales, el modelo médico tradicional es el paradigma dominante en el sistema de atención de salud, influyendo en la mayor parte de los cuidados que se proporcionan.

Un resultado importante del modelo tradicional es que a los estudiantes de medicina, residentes y otros médicos en entrenamiento se les enseña que estarán a cargo y serán responsables del tratamiento de las enfermedades. Esta aproximación al entrenamiento médico y a la práctica de la medicina llega a ser intuitiva para la mayoría de los médicos. Dado que es tan fundamental asumir que el médico está a cargo, es posible modelar inconscientemente las actitudes y la conducta del profesional (estas actitudes pueden pensarse como una “plataforma”, en el sentido de que están tan interiorizadas en la mente de la persona que no se piensa más en ellas, más bien son supuestos a partir de los cuales uno piensa y actúa). La sociedad ha confiado en los médicos esta responsabilidad, y por lo tanto muchos individuos reaccionan negativamente a sugerencias de que el tratamiento de la diabetes es o debería ser diferente.

Adecuación deficiente

A pesar de lo que se piense, el modelo médico tradicional simplemente no es apropiado para la realidad del cuidado diario de la diabetes mellitus. Más aún, los intentos de forzar el cuidado de la diabetes dentro del modelo médico tradicional han resultado en una cantidad significativa de frustración tanto para los enfermos como para los profesionales de la salud. La expresión más notoria de esta frustración es la abundante literatura en relación con la falta de cumplimiento de los pacientes. Los médicos y otros profesionales de la salud, en un esfuerzo por hacerse cargo de los cuidados de la diabetes, han realizado grandes esfuerzos para persuadir a los enfermos de que cumplan con lo que se les indica. Cuando los pacientes

son “incumplidos”, se considera que existe un grave problema y es una fuente de preocupación significativa y constante para una gran cantidad de profesionales.

Hasta fechas recientes muy poco se había escrito acerca de si el concepto de cumplimiento es válido o apropiado para el cuidado de la diabetes. La filosofía de activación del paciente está fundamentada en el reconocimiento de que el manejo basado en el modelo médico tradicional y el cumplimiento son generalmente inapropiados e inoperantes en la terapéutica de la diabetes. Los enfermos llevan a cabo 95% o más del cuidado diario de la enfermedad. Si este autocuidado consistiera únicamente en tomar una tableta cada mañana, este problema no existiría, ya que tomar una tableta diariamente no se acerca a lo difícil y desgastante que es el autocuidado de la diabetes en la vida de la persona. La diabetes y su autocuidado afectan virtualmente cada aspecto de la vida del individuo y a los pacientes se les pide modificar sustancialmente su estilo de vida.

Relación padre–hijo o adulto–adulto

La mayoría de los médicos son entrenados para pensar en la diabetes en términos de manejar la glucosa sanguínea. Sin embargo, para manejar la glucemia, muchos doctores (y otros profesionales de la salud) terminan tratando de dirigir la conducta diaria en las principales áreas de la vida de sus pacientes (alimentación, actividad física, etc.) en la forma en que los padres ponen en orden la vida de sus hijos. A pesar de que los enfermos buscan consejos sobre cómo cuidar su diabetes, la mayoría de los adultos no desean ser dirigidos, ordenados, controlados o acusados en relación con su conducta cotidiana. A pesar de esto, los enfermos frecuentemente son tratados como niños en el modelo médico tradicional aplicado a la diabetes tipo 2. Muchas personas con diabetes tipo 2 son incapaces o no tienen deseos de llevar a cabo las recomendaciones difíciles y que frecuentemente reciben en relación con la práctica de ejercicio y pérdida de peso. Esta conducta es descrita por los profesionales de la salud como falta de cumplimiento, falta de adherencia, o incluso falta de cariño por sí mismos, que los demás interpretan como el término utilizado por los profesionales para la desobediencia.

La educación del paciente diabético ha sido vista por muchos como un intento por extender e incrementar la influencia de los profesionales de la salud en la conducta de sus pacientes. Por otro lado, la activación del sujeto intenta fomentar su habilidad para influir en su propia vida, ayudándole a aprender cómo tomar decisiones informadas en relación con el cuidado de su diabetes. En el modelo de activación, la educación está dirigida a adquirir conocimientos sobre el tratamiento clínico de la diabetes, habilidades de cambio conductual, asertividad y habilidades comunicacionales necesarias para participar efectivamente en la terapéutica, así como de un alto grado de conciencia social para poder determinar si un deter-

minado plan es realista, relevante y sostenible. Algunas personas se molestan cuando se les impide correr 5 km diariamente, mientras que a otras les molesta que se les pida que caminen 200 m.

Puesto que el cuidado de la diabetes está entremezclado con las redes del contexto social, emocional, cultural, psicológico y demográfico de la vida de la persona, la habilidad para el control glucémico es sólo un elemento necesario para el cuidado de la diabetes. Los médicos pueden llegar a ser expertos en el manejo de la diabetes, pero sólo los pacientes pueden ser expertos en la dirección de sus propias vidas.

Los enfermos están tan condicionados a las funciones y responsabilidades inherentes al modelo médico tradicional, como los médicos. Para los primeros, un beneficio mayor del modelo médico tradicional es la oportunidad de transferir al clínico su ansiedad relacionada con el padecimiento. El ser atendido por un doctor compasivo y competente puede ser una experiencia sumamente satisfactoria. La filosofía de activación en el cuidado de la diabetes requiere que los enfermos y los profesionales de la salud cambien. Algunos pacientes serán incapaces o estarán desinteresados en asumir una función significativa de toma de decisiones en el tratamiento de su diabetes. Estas personas pueden sentir que la razón por la que acudieron al doctor (el experto en diabetes) fue para que éste tomara las decisiones por ellos. No se recomienda a los profesionales intentar cambiar las expectativas de estos individuos. Si el paciente dice: “Ustedes son los expertos, diseñenme un plan de tratamiento”, es recomendable hacerlo. Sin embargo, hay que advertirles que al tratar de aplicar el plan que se les recomendó pueden descubrir cosas que no se adecúan a sus vidas. Debe invitárseles a que regresen a la clínica para revisar y ajustar el plan. Algunas personas eventualmente desarrollarán tanto la capacidad como la disposición para adoptar una función más independiente y responsable de toma de decisiones en el autocuidado, mientras que otras desearán mantenerse más dependientes.

En cualquier caso, las necesidades del paciente deben ser el foco de la interacción. El mayor valor subyacente de la filosofía de activación es proporcionar una atención que satisfaga las necesidades y expectativas de las personas con diabetes.

INVESTIGACIÓN EN LA ACTIVACIÓN

Papel de la educación del paciente

En el modelo de activación, el propósito de la educación del paciente es asegurarse de que las decisiones que éste tome a diario mientras viva y atienda su diabetes se basen en la información adecuada.

El conocimiento necesario para tomar decisiones informadas en relación con el cuidado diario de la diabetes cae en dos dimensiones globales. La primera es el conocimiento de la diabetes. Este conocimiento es proporcionado generalmente en programas completos de educación para pacientes. La segunda, de igual importancia, es la referente a los retos y las habilidades psicosociales. Debido a que la diabetes y su tratamiento afectan las áreas física, emocional, mental y espiritual de la vida del paciente diabético, la educación y la atención médica deben abordar el impacto de la diabetes en la totalidad de la vida del enfermo.

La filosofía de activación se basa en el supuesto de que para estar saludable la gente necesita contar con habilidades psicosociales para lograr cambios en su conducta personal, en las situaciones sociales y en las instituciones que influyen en sus vidas. Estas habilidades probablemente juegan un papel importante en el desarrollo y la aplicación de un plan exitoso de tratamiento, es decir, un plan que favorezca la salud del sujeto y su calidad de vida.

Existen varios estudios que valoran uno o más aspectos conductuales y psicosociales del autocuidado de la diabetes. Una revisión reciente de los problemas psicosociales e intervenciones en la diabetes realizada por Rubin y Peyrot encontró que la mayor parte de las investigaciones publicadas se enfocaba en cuatro tipos de problemas psicosociales:

1. Secuelas psicosociales de crisis médicas.
2. Psicopatología en la diabetes.
3. Estrés y malestar derivados de la diabetes.
4. Disfunciones familiares.

A pesar de que la revisión identificó recomendaciones intensas y consistentes para las intervenciones psicosociales, los autores encontraron relativamente pocos estudios de intervención. A partir de su revisión, parece que muchos investigadores creen que las intervenciones psicosociales deben realizarse después de detectar problemas psicosociales, más que incorporar la educación psicosocial como un componente significativo y rutinario en la atención de la diabetes. En la revisión exhaustiva del impacto de la educación en la diabetes hecha por Glasgow y Osteen, se concluyó que la educación enfocada principalmente en términos de transferencia de conocimientos es claramente inadecuada e inconsistente con lo que se conoce acerca de la conducta humana. Sugieren que la educación en la diabetes debe ir más allá de mejorar el conocimiento y el control metabólico. Determinan que “el último decenio ha sido testigo del dramático cambio de los modelos enfocados en el conocimiento/actitud/creencia hacia las perspectivas centradas en el paciente/autoeficacia/automanejo y activación”.

Este estudio se fundamenta en trabajos previos para valorar un programa psicosocial completo basado en la activación, enfocado en ayudar a los pacientes a desarrollar y mejorar su capacidad de fijación de objetivos, la resolución de pro-

blemas, el afrontamiento y otras habilidades. El estudio abarca tres cuestiones para determinar si puede lograrse este objetivo mediante participación en un programa de activación:

1. Mejoría de autoeficacia.
2. Impacto en actitudes generales hacia la diabetes.
3. Reducción en niveles de glucosa sanguínea.

DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN Y MÉTODOS

Programa de activación

Se utilizó un programa de educación titulado *Activación: facilitando el camino para el autocuidado* diseñado por Feste. Este programa se creó con la finalidad de:

1. Mejorar la habilidad de las personas para identificar y fijar objetivos realistas.
2. Aplicar un proceso sistemático de resolución de problemas para eliminar las barreras que impiden alcanzar estos objetivos.
3. Afrontar circunstancias que no pueden ser modificadas.
4. Manejar el estrés producido por vivir con la diabetes, así como el estrés general de la vida diaria.
5. Identificar y obtener el apoyo social adecuado.
6. Mejorar la habilidad para motivarse a sí mismo.

Diseño del estudio

El siguiente estudio clínico controlado se llevó a cabo después de un pequeño estudio piloto que sugería cambios en la autoeficacia de las diversas áreas del programa. El proyecto fue diseñado como aleatorio y controlado con un grupo en lista de espera (figura 18–1). Las estrategias de reclutamiento incluyeron anuncios en gacetas, periódicos y boletines dirigidos a personas que han acudido a programas educativos del Centro de Diabetes de la Universidad de Michigan. Se realizó una sesión de orientación que incluyó una discusión sobre la filosofía de activación, testimonios de pacientes que participaron en el programa piloto, descripción del diseño y un ejercicio con una hoja de trabajo de muestra. Todos los participantes firmaron una hoja de consentimiento informado, llenaron un cues-

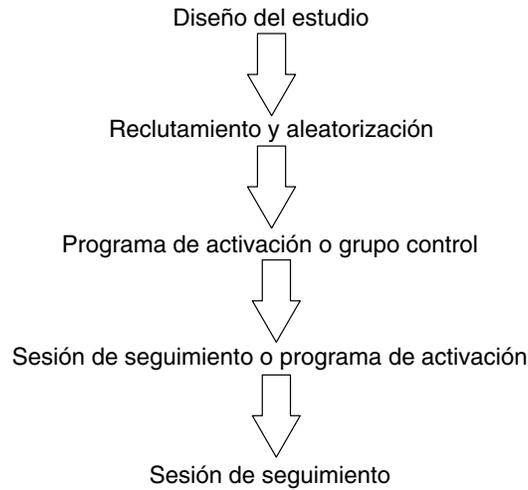


Figura 18-1. Diseño del estudio.

tionario basal y se les tomó una muestra sanguínea para medir la hemoglobina glucosilada. Los participantes se asignaron al azar al grupo de intervención o al grupo control. El programa aplicado en este estudio consistió en seis sesiones semanales de 2 h. En cada sesión se realizó la exposición de conceptos clave; el llenado de hojas de trabajo y la autovaloración durante y entre las sesiones, así como la discusión general y en pequeños grupos de las respuestas y reflexiones generadas. A los pacientes se les sugirió traer a su cónyuge o pareja, algún miembro de la familia o amigo a la sesión grupal. Se solicitó a los participantes que llenaran 21 hojas de trabajo, acudieran a seis sesiones y participaran plenamente en las discusiones junto con sus invitados.

Al final de las seis semanas, todos los sujetos llenaron el cuestionario por segunda ocasión y se les tomó una segunda muestra de sangre. El segundo cuestionario sirvió para la valoración posintervención del grupo experimental, y tanto para la valoración poscontrol como para la valoración previa al programa del grupo control. A las 12 semanas, todos los sujetos llenaron cuestionarios por tercera vez y se les tomó una tercera muestra sanguínea. Esta tercera toma de datos sirvió como valoración posterior al programa para el grupo control y como seguimiento a las seis semanas para el grupo experimental. El grupo control regresó para seguimiento a las seis semanas y llenó el cuestionario por cuarta ocasión. Para ser incluidos en el análisis de los datos, los pacientes debieron asistir a un mínimo de cuatro sesiones, llenar los cuestionarios del estudio y proporcionar muestras sanguíneas un mínimo de dos ocasiones consecutivas. Diez sujetos abandonaron el estudio.

Durante las sesiones de seguimiento, los sujetos llenaron formas de valoración final, discutieron sus experiencias durante las seis semanas de seguimiento y vieron un video de 90 min que revisa la filosofía de activación y el contenido del programa. El experimento se repitió en dos ocasiones durante 1993.

Mediciones

Se desarrolló una medición de autoeficacia para las áreas específicas del programa de activación. Las subescalas de autoeficacia midieron las habilidades de los sujetos para:

1. Identificar áreas de satisfacción o insatisfacción relacionadas con vivir con la diabetes.
2. Identificar y alcanzar objetivos personales significativos.
3. Aplicar un proceso sistemático de resolución de problemas para la eliminación de barreras y el logro de sus objetivos.
4. Afrontar los aspectos emocionales de vivir con la diabetes.
5. Manejar el estrés.
6. Obtener apoyo social adecuado.
7. Automotivarse.
8. Tomar decisiones acerca del costo/beneficio de los cambios conductuales requeridos por la diabetes.

Las actitudes hacia la diabetes se midieron con subescalas selectas de la Escala de Actitudes en la Diabetes (*Diabetes Attitude Scale, DAS*) y subescalas seleccionadas del Perfil de Cuidado de la Diabetes (*Diabetes Care Profile, DCP*).

Las subescalas de la DAS midieron las actitudes de los pacientes en relación con el cumplimiento, el impacto de la diabetes en su calidad de vida y sus perspectivas acerca de su autonomía. Las dos subescalas del DCP midieron globalmente actitudes negativas y positivas del vivir con la diabetes. Las actitudes y la autoeficacia se midieron usando una escala tipo Likert desde 5 (totalmente de acuerdo) hasta 1 (totalmente en desacuerdo). El control glucémico se midió mediante hemoglobina glucosilada utilizando el método de cromatografía por afinidad en el laboratorio del MDRTC (rango normal 4 a 8%).

Resultados

Un total de 64 pacientes (46 asignados al azar) cumplieron los criterios para ser incluidos en el estudio. Las características demográficas de los participantes se encuentran en el cuadro 18-1. La mayoría de los pacientes eran adultos maduros del sexo femenino con sobrepeso, 77% tenían educación universitaria y 84% ha-

**Cuadro 18-1.— Datos demográficos de la muestra (n = 64)
para conocer la motivación y la activación de pacientes**

% mujeres	70
Edad promedio	50 años
% promedio del peso ideal (varones/mujeres)	126/151
% con estudios profesionales	77
% diabetes tipo 2	64
% que tenía educación de la diabetes	84
% que usaba insulina	54
Conocimiento autorreportado de la diabetes*	5.33
La diabetes impide actividades diarias**	1.76
La diabetes se ha adaptado a su vida positivamente***	4.81
Nivel de comodidad al hacer preguntas al médico****	5.95

* Respuesta 1 = pobre; 7 = excelente.

** Respuesta 1 = nunca; 7 = frecuentemente.

*** Respuesta 1 = totalmente incapaz; 7 = muy capaz.

**** Respuesta 1 = totalmente incómodo; 7 = muy cómodo.

bían recibido educación relacionada con la diabetes. Más de la mitad (54%) recibía insulina.

Como se muestra en el cuadro 18-1, estos sujetos indicaron que la diabetes no interfería con sus vidas, que eran capaces de comprenderla y de incorporarla en su vida diaria de manera positiva y que se sentían cómodos al hacer preguntas a sus médicos.

Análisis intergrupo

La variable dependiente fundamental en este estudio fue la autoeficacia. El grupo de intervención mostró mayor ganancia que el grupo control en cuatro de las ocho subescalas de autoeficacia (cuadro 18-2). No hubo diferencias entre grupos en las cuatro subescalas restantes.

Ya que esta fue una nueva medición desarrollada específicamente para este estudio, se calculó la confiabilidad para cada una de las subescalas (cuadro 18-2). En general las subescalas fueron confiables, con alfas de Cronbach entre 0.85 y 0.57.

El cuadro 18-3 muestra la comparación de los grupos de intervención y control en el cambio de calificaciones de actitud. No hubo diferencias en dos de las tres subescalas de la DAS entre los dos grupos. Se obtuvo una modesta mejoría en el impacto de la diabetes sobre la calidad de vida en el grupo de intervención, el cual también mostró una reducción en las actitudes negativas en la subescala del *Diabetes Care Profile*.

Cuadro 18–2. Comparación del cambio* en la autoeficacia entre el grupo de intervención y el control

Subescala	alfa**	Intervención (n=22)	Control (n=23)	valor de p
Nivel de satisfacción	0.68	+0.29	–0.04	NS
Fijación de objetivos	0.80	+0.69	–0.12	0.001
Solución de problemas	0.76	+0.32	–0.02	NS
Afrontamiento	0.57	+0.41	+0.12	NS
Manejo del estrés	0.79	+0.29	+0.01	0.05
Obtención de apoyo	0.85	+0.36	–0.11	0.002
Automotivación	0.82	+0.29	–0.09	NS
Toma de decisiones	0.63	+0.47	+0.05	0.02

* Diferencia entre las medias previas y posteriores a la intervención.

** Alfa de Cronbach, NS no significativa

Los análisis de la hemoglobina glucosilada mostraron una reducción significativa en el grupo de intervención (de $11.75\% \pm 3.01$ a $11.02\% \pm 2.89$) en comparación con el grupo control (de $10.82\% \pm 2.94$ a $10.78\% \pm 2.59$) $p < 0.05$.

Análisis intragrupo

Para entender mejor el impacto del programa, se combinaron y analizaron los datos de todos los pacientes que lo terminaron. Para la variable dependiente autoeficacia, el análisis indica que el programa produjo una mejoría significativa en todas las áreas de la misma que se mantuvieron durante el seguimiento (cuadro 18–4). El cuadro 18–5 muestra también cambios comparativos de actitud en las valoraciones previas y posteriores al programa y posteriores al programa contra seguimiento. La mejoría en las escalas de actitudes positivas y negativas del DCP se mantuvo durante el seguimiento. La intervención no tuvo impacto aparente en dos de tres de las subescalas del DAS, pero tuvo un efecto menor en la subescala de cumplimiento. Un análisis de todos los individuos indica que el programa re-

Cuadro 18–3. Comparación del cambio de actitud entre los grupos de intervención y control

Subescala de actitud	Intervención (n=22)	Control (n=23)	p
Cumplimiento	+0.12	+0.04	NS
Impacto de la diabetes	+0.29	0.00	0.03
Autonomía del paciente	+0.04	+0.30	NS
Actitud positiva	+0.30	+0.12	NS
Actitud negativa	–0.62	–0.05	0.01

Cuadro 18–4. Comparación del cambio en la autoeficacia antes y después del programa y antes del programa y al seguimiento a seis semanas (n=61)

Subescala	Antes/ después (A)	Antes/a las 6 semanas (B)	Prueba <i>post-hoc</i> (A)	Prueba <i>post-hoc</i> (B)
Nivel de satisfacción	+0.25	+0.22	0.002	0.01
Fijación de metas	+0.51	+0.46	0.001	0.001
Resolución de problemas	+0.34	+0.33	0.001	0.001
Afrontamiento emocional	+0.44	+0.37	0.001	0.001
Manejo del estrés	+0.31	+0.35	0.001	0.001
Obtención de apoyo	+0.32	+0.35	0.001	0.001
Automotivación	+0.37	+0.43	0.001	0.001
Toma de decisiones	+0.43	+0.40	0.001	0.001

sultó en una modesta mejoría del control glucémico (11.3% previo al programa, contra 10.8% al seguimiento; $p < 0.005$).

La respuesta a las tres preguntas de la investigación es “sí”. Este programa estuvo encaminado a mejorar la autoeficacia psicosocial de los participantes, lo cual se logró. Se espera que estos cambios se relacionen con actitudes generales más positivas acerca de la diabetes, y con una mejoría en el automanejo de la enfermedad y consecuentemente del control glucémico.

Este programa educativo de activación está basado en supuestos filosóficos clave, que pueden diferir de los programas de educación tradicionales que se enfocan al cumplimiento y se orientan al control glucémico. El primer supuesto es que los pacientes, si se les da la libertad de escoger y la oportunidad de reflexionar acerca de sus vidas, querrán y serán capaces de seleccionar los objetivos apropiados relacionados con su autocuidado. El segundo es que los aspectos sociales, emocionales y mentales del vivir con la diabetes deben y pueden considerarse como parte integral del cuidado y la educación de la persona diabética.

Los resultados de este estudio apoyan ambos supuestos. Ya que el programa no se enfocó en el manejo clínico y no se sabía cuáles aspectos de sus vidas esco-

Cuadro 18–5. Comparación de los cambios de actitud antes–después del programa y antes y a las seis semanas (n = 61)

Actitudes	Antes/ después (A)	Antes/a las 6 semanas (B)	Prueba <i>post-hoc</i> A	Prueba <i>post-hoc</i> B
Cumplimiento	0	+0.11	NS	0.03
Impacto de la diabetes	-0.11	-0.06	NS	NS
Autonomía del paciente	+0.01	+0.07	NS	NS
Actividad positiva	+0.24	+0.27	0.002	0.001
Actividad negativa	-0.50	-0.47	0.001	0.001

gerían los pacientes para trabajar, no se utilizó un instrumento estructurado para medir el autocuidado. Sin embargo, al final se preguntó a los participantes si habían hecho (o intentado hacer) cambios en su dieta, vigilado la glucosa o se habían ejercitado como resultado del programa; 95% informaron haber logrado cambios conductuales relacionados con al menos una de las tres áreas del autocuidado. Es importante destacar que los participantes estaban preocupados por el manejo clínico de su diabetes. Aunque no se les sugirió enfocarse en el manejo de la diabetes, casi todos escogieron cambios conductuales encaminados a mejorar el control mientras participaban en el programa. Estas son las modificaciones más plausibles para explicar la mejoría en la hemoglobina glucosilada. La activación no debe verse como una competencia con la educación tradicional; es complementaria y representa un componente de refuerzo mutuo a esta educación. De hecho, en forma ideal, ambos tipos de educación pueden integrarse.

El segundo supuesto (la necesidad de contemplar aspectos psicosociales) fue apoyado directamente por la mejoría en las actitudes y la autoeficacia y por la importancia que los participantes le dieron al programa. Una escala del cuestionario de valoración posterior al programa pidió a los sujetos valorar el programa como muy útil, útil, un poco útil o inútil; 80% de los encuestados escogieron muy útil y 20% escogieron útil.

En resumen, este estudio sugiere que la activación del paciente es una filosofía que conduce a intervenciones efectivas adecuadas a los componentes psicosociales de vivir con la diabetes. La activación es consistente con la mejoría del control glucémico. El mayor reto, tanto en la investigación como en la práctica, es convertir los avances a corto plazo en una mejoría sostenida en el control metabólico y la calidad de vida de las personas con diabetes.

BARRERAS PARA EL USO DEL MODELO DE ACTIVACIÓN

Barreras del profesional de la salud

Existen dos grandes obstáculos que muchos profesionales de la salud deben superar para aplicar con éxito el modelo de activación para el cuidado de la diabetes. La primera barrera es el desinterés o incapacidad de algunos profesionales para hacer manifiesto y explorar el contenido emocional de un problema relacionado con la diabetes identificado por el paciente. El padecer y hacerse cargo de la diabetes tiene un componente emocional poderoso para la mayoría de los enfermos. Los adultos pocas veces hacen y mantienen cambios significativos en sus vidas, a menos de que sientan una fuerte necesidad de cambiar. Para que el proceso de cambio tenga éxito, es crucial para el profesional de la salud hacer surgir los senti-

mientos del sujeto relacionados con el cambio potencial de conducta. Si la persona no experimenta fuertes sentimientos (usualmente negativos) acerca de su situación vital actual, la probabilidad de un cambio sostenido es baja. Los profesionales de la salud no requieren resolver o cambiar las emociones de los pacientes, pero necesitan crear un ambiente en el cual la experiencia emocional del paciente con su enfermedad sea validada y puede expresarse libremente.

La segunda barrera es la tendencia de muchos médicos de resolver problemas para los pacientes, más que resolverlos con ellos. Si una persona está pidiendo claramente ayuda técnica por parte del médico, es conveniente proporcionarla. Por ejemplo, si alguien dice “No sé como hacer que funcione mi glucómetro”, la respuesta apropiada es enseñarle la técnica correcta de uso. Sin embargo, la mayor parte de los problemas relacionados con el cuidado de la diabetes son más psicosociales que técnicos, por ejemplo: “Es difícil para mí reducir mi consumo de grasas, cuando mi familia insiste en comida frita todo el tiempo”. La solución para el segundo tipo de problema debe provenir del enfermo si ha de aplicarse con éxito. El ayudar a los sujetos a descubrir su capacidad para resolver sus propios problemas refuerza su autoeficacia y responsabilidad personal para el manejo de la diabetes.

Barreras del paciente

Existen dificultades que los enfermos deben superar antes de utilizar exitosamente este modelo de cuidado de la diabetes. Muchas personas están tan acostumbradas a ser culpadas y criticadas por sus conductas que se resisten a buscar ayuda profesional, discutir en forma honesta sus actividades de autocuidado, expresar cualquier desacuerdo con un profesional de la salud y defender sus propias necesidades o valores en relación con el tratamiento de la diabetes. Todas las acciones anteriores son necesarias para desarrollar y mantener un plan de cuidado efectivo. Para que los profesionales logren la aplicación adecuada del modelo de activación, sus pacientes necesitan creer que son vistos como genuinos colaboradores (participantes activos) en el proceso terapéutico.

PROTOCOLO DE ACTIVACIÓN

Propósito

El siguiente protocolo de activación está diseñado para ayudar a las personas con diabetes a:

- Reconocer que son responsables y están a cargo del tratamiento diario de su enfermedad.
- Priorizar los problemas relacionados con la diabetes e identificar las situaciones que desean mejorar.
- Experimentar el compromiso emocional y psicológico necesario para realizar y mantener cambios conductuales.
- Desarrollar un plan de cambio conductual.

Componentes del protocolo

El siguiente protocolo consiste en una serie de preguntas que se diseñaron para identificar y crear un compromiso con un plan de cambio conductual que mejore las habilidades del paciente diabético. Las preguntas siguen una secuencia lógica en términos de identificación de problemas y de los pasos para su solución. No obstante, no se pretende sugerir que las preguntas se usen como un enfoque rígido para interactuar con los pacientes. Hay muchas situaciones en las que el flujo natural de interacción resultaría en una discusión de cuestiones en un orden diferente, en la supresión de algunas preguntas, en añadir algunas otras, o en una combinación de estas variaciones. Las preguntas que se encuentran más adelante pretenden proporcionar una guía general para ayudar a los individuos a reflexionar cómo pueden mejorar su cuidado de la diabetes.

Una variable importante que modifica el diálogo es el grado de conocimiento sobre la diabetes con el que cuenta la persona. Hay muchas ocasiones en las que el profesional de la salud necesitará proporcionar información acerca del cuidado de la diabetes durante la entrevista. Con algunos enfermos (especialmente aquellos recién diagnosticados), el plan de cambio conductual se enfoca a la adquisición de la información y habilidades necesarias para tomar decisiones relacionadas con el cuidado de la diabetes. Estas preguntas tienen la finalidad de desarrollar un proceso de toma de decisiones centrado en el paciente, pero los autores creen que el juicio del clínico en relación con las necesidades del enfermo debe ser el principal elemento que guíe la interacción.

- ¿Qué aspecto del vivir con la diabetes es el más difícil o insatisfactorio para usted?
- ¿Puede hablar más acerca de esto?
- ¿Puede proporcionar algunos ejemplos de lo que le pasa?
- ¿Puede explicar la situación para entenderla con más claridad?

El propósito de la pregunta es enfocar la discusión a las preocupaciones del sujeto sobre vivir con la enfermedad y hacerse cargo de ella. Los clínicos y sus pacientes

frecuentemente tienen diferentes prioridades en cuanto a los temas más importantes a tratar en relación con el cuidado de la diabetes. Es más probable que los enfermos intenten resolver los problemas que son más significativos y relevantes para ellos.

- ¿Cómo lo hace sentir la situación que me describe?
- ¿Se siente usted molesto, triste, confundido, etc.?
- ¿Se está sintiendo —insertar emoción— debido a —insertar la razón—?

Como se mencionó antes, los sujetos raras veces logran y mantienen cambios, a menos de que les interese resolver el problema o mejorar la situación. Es muy común que la gente reprima las emociones incómodas, lo que lleva a reducir la energía y claridad necesarias para una resolución de problemas efectiva. Hablar sobre las emociones asociadas con una situación puede motivar a los pacientes y facilitar que tomen una iniciativa de acción propia.

- ¿Cómo debe cambiar esta situación para que usted se sienta mejor?
- ¿A dónde le gustaría llegar, qué objetivo le gustaría alcanzar en (especificar tiempo, p. ej., un mes, tres meses)?
- ¿Qué ocurriría si usted no hace algo para que esta situación cambie?
- ¿Cómo se sentiría si las cosas no cambian?

El propósito de estas preguntas es ayudar a los individuos a identificar concretamente cómo sería la situación si ésta mejorara. Esto implica imaginar las particularidades de una situación para poder cambiarla e imaginar las emociones que acompañarían al cambio. También es útil ayudar a las personas a imaginar cómo se sentirían si la situación no mejora. Este cuestionamiento ayuda al sujeto a enfocarse en elementos tangibles de la situación que deben cambiar para sentirse mejor.

- ¿Está dispuesto a actuar para mejorar su situación?
- ¿Qué tan importante es para usted que la situación mejore?
- ¿Qué está dispuesto a hacer para que la situación sea diferente?

De esta manera se busca saber con claridad si el paciente está o no completamente comprometido a cambiar su situación. Es una pregunta crucial. Sin embargo, para que el cuestionamiento tenga impacto, los entrevistados deben sentirse libres de comprometerse o no con el cambio. Es importante que nadie se sienta presionado a cambiar para agradar al profesional de la salud, pues los cambios realizados de esta forma rara vez perduran.

- ¿Qué pasos puede dar para estar más cerca de lo que quiere lograr?

- ¿Qué podría hacer que ayude a resolver este problema?
- ¿Qué barreras tendría que superar para lograrlo?
- ¿Qué personas le podrían ayudar a lograrlo?

La pregunta ayuda a los enfermos a desarrollar un plan específico que vuelva operativo su compromiso hacia el cambio. Es útil considerar las diversas acciones que deben realizarse, las barreras para las acciones y los recursos potenciales, personales y de otro tipo, que los sujetos pueden emplear para ayudarse a sí mismos.

- ¿Qué es lo primero que hará al salir de aquí para mejorar las cosas?

La cuestión lleva el proceso a su cierre y se enfoca en el primer aspecto que el paciente hará para empezar a mejorar su situación. Es deseable terminar identificando al menos un primer paso inmediato que el sujeto dará en el proceso de resolución del problema. En muchas situaciones es útil escribir la acción, de tal manera que en visitas subsiguientes se pueda hablar de la forma en que ha evolucionado el proceso y de las nuevas estrategias que pueden utilizarse si el proceso no ha tenido éxito. Los pacientes pueden llevar a casa una copia de su compromiso para el cambio. Los compromisos tienden a ser más atractivos si son documentados y públicos.

Casos

Los siguientes dos casos ilustran el enfoque médico tradicional y el modelo de activación para ayudar a las personas a lograr un cambio conductual. Los casos son descripciones condensadas de interacciones paciente–profesional. Se busca ilustrar las diferencias básicas de los modelos. El modelo de activación puede requerir mayor tiempo al inicio, pero es más probable que resulte en la identificación de los problemas que son significativos para el sujeto y de las estrategias para lograr cambios a largo plazo.

Caso 1. El modelo médico tradicional

Paciente: Odio esta dieta.

Profesional: ¿De cuántas calorías es su dieta?

Paciente: De 1 400, lo he intentado pero no puedo, mi doctor me regaña porque no pierdo peso. Estoy bien en el trabajo todo el día, pero cuando Juan regresa a casa quiere cenar sopes de chicharrón con mucha grasa, nos sentamos a ver la televisión y luego me pide que le lleve helado de vainilla y yo como al parejo de él.

Profesional: ¿Por qué no trata que su esposo la acompañe a caminar un poco después de cenar e intenta comer yogur en vez de helado?

Paciente: He tratado antes de comer yogur, pero no me gustó y no creo que a mi esposo le interese salir a caminar a diario.

Profesional: Trate de comprar yogur dietético y no eche en saco roto la sugerencia de salir a caminar con Juan. ¿Lo intentará?

Paciente: Está bien.

Profesional: ¡Muy bien! Estoy seguro que lo puede lograr. ¡Échele más ganas!

Caso 2. Modelo de activación

Paciente: Odio esta dieta.

Profesional: Se le escucha molesta, ¿por qué no me platica qué la hace sentir así?

Paciente: Hago el esfuerzo de cocinar lo que está en mi dieta, pero mi esposo se niega a comer lo mismo que yo y se burla de mí por estar gorda. Luego, mi doctor me corre del consultorio porque no he perdido peso. Tengo que dejar de comer lo que me gusta y aun así no sirve para nada.

Profesional: Eso debe ser frustrante; esforzarse tanto y sentir que no se llega a ningún lado.

Paciente: Sí lo es. ¿Por qué es tan difícil hacer la dieta?

Profesional: ¿Cuál cree usted que sea el problema?

Paciente: No lo sé, ¿usted qué piensa?

Profesional: Pienso que sería útil que trate de describirme las situaciones que le impiden hacer su dieta.

Paciente: Estoy bien en el trabajo todo el día, pero cuando Juan regresa a casa quiere cenar sopes de chicharrón con mucha grasa, nos sentamos a ver la televisión y luego me pide que le lleve helado de vainilla y yo como al parejo de él.

Profesional: ¿Qué necesita cambiar en esta situación para que usted se sienta mejor?

Paciente: Yo quiero bajar de peso. No sólo porque mi doctor me lo indicó, sino porque no me gusta cómo me veo y no tengo la fuerza de voluntad para hacer las cosas que necesito.

Profesional: ¿Qué pasaría si usted no cambia nada?

Paciente: No lo sé. Supongo que engordaría más y que me pondría más enferma.

Profesional: ¿Cómo se sentiría si eso ocurre?

Paciente: Horrible, sería muy triste, estoy cansada de esto. Odio estar frustrada y enojada conmigo misma todo el tiempo. Me está afectando en el trabajo y mis hijos ya no me aguantan.

Profesional: ¿Le gustaría dejar que las cosas se queden como están?

Paciente: ¡No! ¡Necesito bajar de peso!

Profesional: ¿Qué es lo que podría hacer saliendo de aquí para empezar a lograr su objetivo?

Paciente: Voy a hablar con Juan. No puedo creer que él no sepa lo mal que me siento con las cosas que me dice. Si puedo lograr que esté de mi lado, ya habré resuelto la mitad del problema.

Profesional: ¿Cuándo va a hablar con él?

Paciente: Hoy en la noche, cuando llegue del trabajo.

RECOMENDACIONES

Con base en los argumentos expuestos antes, es necesario plantear las siguientes recomendaciones:

- Se reconoce y acepta el hecho de que en el cuidado diario de la diabetes, el sitio de control y la toma de decisiones recaen en el paciente.
- La aproximación del médico al cuidado y la educación de la diabetes se enfoca en proporcionar conocimientos, experiencias y apoyo a los enfermos, de manera que puedan tomar decisiones informadas acerca de su vida y el cuidado de su diabetes.
- Debe abandonarse el uso de términos peyorativos, como cumplimiento e incumplimiento; es más útil ayudar a las personas a entender el impacto de sus acciones de autocuidado sobre el control de la diabetes y la calidad de sus vidas.
- Las escuelas de medicina deben incluir en su currículo de materias clínicas un nuevo paradigma adecuado para el manejo de las enfermedades crónicas, la promoción de la salud y la prevención, en el cual la función del médico, más que de controlador y responsable absoluto, sea de tutor, asesor y colaborador.
- Es conveniente que al inicio de la relación paciente–profesional para personas con diabetes se hable de la función y las responsabilidades que los enfermos tienen en el manejo de la enfermedad y cómo estas funciones y responsabilidades requieren un tipo de relación diferente a la propuesta por el modelo médico tradicional.

EL ESTUDIO DAWN

En los años 2005 y 2006 se publicaron varios artículos (ver Peyrot y Rubin) relacionados con el estudio internacional DAWN (*Diabetes Attitudes, Wishes and*

Needs), un estudio de gran importancia para los pacientes con diabetes y para los profesionales que los atienden. El estudio DAWN es considerado el más grande sobre aspectos psicosociales de la diabetes llevado a cabo hasta ahora. Se basó en la importancia de analizar los aspectos de la salud psicológica de los pacientes que se sabe son relevantes en la determinación de los resultados de salud de los mismos.

Se entrevistaron 5 426 pacientes, 2 194 médicos y 1 122 enfermeras de 11 países, que incluyeron a Australia, Francia, Alemania, India, Japón, Holanda, Polonia, Escandinavia (Suecia, Dinamarca y Noruega), España, Reino Unido y EUA. De 5 097 pacientes cuyos datos fueron analizados, 1 671 pertenecieron a la diabetes tipo 1, 3 426 al tipo 2, y de éstos 40% recibían insulina (1 379). Los hallazgos claves del estudio fueron los siguientes:

1. El automanejo está por debajo de lo óptimo
2. Los problemas de automanejo se deben en gran medida a problemas psicológicos. Los problemas psicológicos son comunes pero raramente se atienden.
3. Alrededor de 80% de los proveedores de los servicios de salud reconocen los problemas psicológicos como razones importantes para los problemas de automanejo; sin embargo, menos de 65% de los profesionales de servicios de salud se sienten capaces de identificar y evaluar problemas psicológicos, menos de 33% se sienten capaces de proporcionar apoyo psicológico, y como consecuencia sólo 10% de los pacientes reciben tratamiento psicológico.
4. Los pacientes con diabetes tienen preocupaciones específicas, como son el riesgo de hipoglucemia (especialmente en pacientes que reciben insulina), el deterioro de su condición médica, y el hecho de que la enfermedad evite la realización de metas personales.
5. Las reacciones emocionales al diagnóstico son comunes: 28% de los pacientes con diabetes tipo 2 sienten culpa, 48% de los pacientes con diabetes tipo 1 sienten enojo, 45% de los pacientes con diabetes tipo 2 experimentan depresión y 60% de los pacientes presentan ansiedad en relación al diagnóstico.
6. El abordaje de la diabetes en equipo produce mejores resultados; para esto, debe mejorar la comunicación dentro del equipo profesional, deben incrementarse el acceso a referencia psicológica y psiquiátrica, y deben estar disponibles enfermeras y educadores especializados.
7. El papel de la enfermera es destacado: en la percepción de los pacientes, 81% de las enfermeras proporcionan un sentimiento de seguridad y esperanza, 74% actúan como intermediarias entre el médico y el paciente, y entre 55 y 67% informan a los doctores acerca de complicaciones o problemas psicológicos.

RESUMEN

El modelo de activación, más que una técnica educativa, es una filosofía de la relación profesional–paciente. Busca despertar y aprovechar los recursos que una persona posee para manejar adecuadamente su enfermedad, partiendo de la realidad de su existencia cotidiana. Le otorga un lugar de experto al paciente y cuestiona la postura de autoridad —algunas veces irracional— del propio médico. Parte de la base de que el individuo requiere un sólido conocimiento biomédico para el manejo de su enfermedad, sin dejar de lado que las emociones son una fuente de motivación. Es necesario crear una atmósfera en la cual se manifiesten la creatividad y las habilidades de resolución de problemas del diabético.

¿Qué ocurre si los resultados no son los esperados?

No se maneja el concepto de fracaso; cada experiencia nueva se convierte en una fuente de aprendizaje que ayuda a renovar el proceso. El modelo de activación trata de resolver los problemas con el paciente y no para el paciente, ve al individuo diabético como un colaborador, más que como un subordinado, y reconoce profundamente las dimensiones espiritual, social y psicológica de la experiencia de estar enfermo a través del auténtico aprendizaje emocional, que va más allá de la asimilación intelectual de conceptos al representar un manejo creativo y humanístico al reto clínico de la diabetes.

El estudio DAWN proporciona evidencia de que es necesario enfatizar el trabajo en equipo y la identificación y manejo de los problemas psicosociales, a fin de mejorar el autocuidado de los pacientes. La capacitación e investigación de las intervenciones psicosociales es decisiva en la mejora de la calidad de la atención y de los resultados en salud de los pacientes con diabetes mellitus.

REFERENCIAS

1. **Anderson RM, Donnelly MB, Dedrick RF:** Measuring the attitudes of patients towards diabetes and its treatment. *Pat Edu Counseling* 1990;16:231–245.
2. **Anderson RM:** Is the problem of non-compliance all in our heads? *Diabetes Educator* 1985;11:31–34.
3. **Anderson RM:** Patient empowerment and the traditional medical model: a case of irreconcilable differences? *Diabetes Care* 1995;18(3):412–415.
4. **Ary DV, Toobert D, Wilson W et al.:** Patient perspective on factors contributing to non-adherence to diabetes regimen. *Diabetes Care* 1986;9:168–172.
5. **Cernkoney KA, Hart LK:** The relationship between the health belief model and compliance of persons with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1980;3:594–598.
6. **D'Eramo Melkus GA, Wylie RJ, Hagan JA:** Metabolic impact of education in NIDDM. *Diabetes Care* 1992;15:864–869.
7. **Davis WK, Hess GE, Harrison RV et al.:** Psychosocial adjustment to and control of diabetes mellitus: differences by disease type and treatment. *Health Psychol* 1987;6:1–14.

8. **Diehl AK, Bauer RL, Sugarek M:** Correlates of medication compliance in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Self Med J* 1987;80:332-335.
9. **Feste CC, Anderson RM:** Empowerment: from philosophy to practice. *Pat Edu Couns* 1995;26:139-144.
10. **Feste CC:** A practical look at patient empowerment. *Diabetes Care* 1992;15:922-925.
11. **Feste CC:** *Empowerment: facilitating a path to personal self-care*. Elkhart, Miles Incorporated Diagnostics Division, 1991.
12. **Ford ES, Vinicor F:** Reduction of lower extremity clinical abnormalities with non-insulin dependent diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Ann Int Med* 1993;19:36-41.
13. **Glasgow RE, McCaul KD, Schafer LC:** Barriers to regimen adherence among persons with insulin-dependent diabetes. *J Behav Med* 1984;9:65-77.
14. **Glasgow RE, Osteen VL:** Evaluating diabetes education. *Diabetes Care* 1992;15:1423-1432.
15. **Glasgow RE, Wilson W, McCaul K:** Regimen adherence: a problematic concept in diabetes research. *Diabetes Care* 1985;8:300-301.
16. **Hoskins PL, Alford JB, Handelsman DJ et al.:** Comparison of different models of diabetes care on compliance with self-monitoring of blood glucose by memory glucometer. *Diabetes Care* 1988;11:719-724.
17. **Johnson SB:** Methodological issues in diabetes research. *Diabetes Care* 1992;15:1658-1667.
18. **Lane JD, McCaskill CC, Ross SL et al.:** Relaxation training for NIDDM. *Diabetes Care* 1993;16:1087-1094.
19. **Lifshitz GA, Arreola F, Castro MMG et al.:** A propósito de la diabetes en México. *Rev Méd IMSS* 1996;34:343-344.
20. **Lifshitz GA, García MA:** Aprendizaje de la ética médica. En: Lifshitz GA (ed). *Educación médica. Enseñanza y aprendizaje de la clínica*. México, Auroch, 1997;125.
21. **Mazucca SA, Moorman NH, Wheeler ML et al.:** The diabetes education study: a controlled trial of the effects of diabetes patient education. *Diabetes Care* 1986;9:1-10.
22. **McNabb WL, Quinn MT, Rosing L:** Weight loss program for inner city black women with non-insulin-dependent diabetes mellitus: PATHWAYS. *J Am Diet Assoc* 1993;93:75-77.
23. **Pendleton L, House WC, Parker LE:** Physicians' and patients' views of problems of compliance with diabetes regimens. *Pub Health Rep* 1987;102:21-26.
24. **Peyrot M, Rubin RR, Siminerio LM:** Physician and nurse use of psychosocial strategies in diabetes care: results of the cross-national diabetes attitudes, wishes and needs (DAWN) study. *Diabetes Care* 2006;29:1256-1262.
25. **Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T, Skovlund SE, Snoek FJ et al.:** The International DAWN Advisory Panel. Resistance to insulin therapy among patients and providers: results of the cross-national diabetes attitudes, wishes, and needs (DAWN) study. *Diabetes Care* 2005;28:2673-2679.
26. **Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T, Snoek FJ, Matthews DR, Skovlund SE:** Psychosocial problems and barriers to improved diabetes management: results of the cross-national diabetes attitudes, wishes and needs (DAWN) Study. *Diabet Med* 2005;22:1379-1385.
27. **Phillipov G, Phillips PJ:** Resistance to insulin therapy among patients and providers: results of the cross-national diabetes attitudes, wishes, and needs (DAWN) study. *Diabetes Care* 2006;29:952-953.
28. **Raymond MW:** Teaching toward compliance. *Diabetes Educator* 1984;10:42-44.
29. **Reslar MM:** Teaching strategies that promote adherence. *Nurs Clin N Am* 1983;18:799-811.
30. **Rosentock IM:** Understanding and enhancing patient compliance with diabetes regimens.

- Diabetes Care* 1985;8:610–616.
31. **Rubin RR, Peyrot M, Saudek DC:** The effect of a diabetes education program incorporating coping skills training on emotional well-being and diabetes self efficacy. *Diabet Educ* 1993;19:210–214.
 32. **Rubin RR, Peyrot MP:** Psychosocial problems and interventions in diabetes: a review of the literature. *Diabetes Care* 1992;15:1640–1657.
 33. **Rubin RR, Peyrot M, Siminerio LM:** Health care and patient-reported outcomes: results of the cross-national diabetes attitudes, wishes and needs (DAWN) study. *Diabetes Care* 2006; 29:1249–1255.
 34. **Shlenk EA, Hart LK:** Relationship between health locus of control, health value, and social support and compliance of persons with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1984;7:566–574.
 35. **Spears MA, Turk DC:** Diabetes self-care knowledge, beliefs, motivation and action. *Patient Couns Health Edu* 1982;3:144–149.
 36. **Surwit RS, Schneider MS, Feingloss MN:** Stress and diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1992;15:1413–1422.
 37. **Vázquez EF, Arreola F, Castro MMG et al.:** Aspectos psicosociales de la diabetes mellitus. *Rev Méd IMSS* 1994;32:267–270.
 38. **Vázquez F, Ruiz LG, Corlay I, Toledo L:** *Manejo de las emociones en la diabetes. Psicología práctica aplicada a la diabetes.* Hospital de Especialidades CMN SXXI. Sinaí, 2006.

Depresión en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

*Luis Guillermo Ruiz Flores[†],
Felipe Vázquez Estupiñán, Irma Corlay Noriega*

*Dedicado a la memoria de nuestro querido amigo
y maestro Luis Guillermo Ruiz Flores*

INTRODUCCIÓN

El estudio de la depresión en el paciente con diabetes mellitus ha tenido un crecimiento significativo. El impacto de la depresión en la salud pública ha sido reconocido por la OMS considerando que para el 2020 la depresión constituirá la primera causa de discapacidad a nivel mundial. El incremento de la expectativa de vida, los años con los que se vive con enfermedades crónicas, la disolución familiar y del tejido social, el impacto de la violencia, las crisis económicas y la explosión informativa han sido factores que en conjunto han incrementado los niveles de estrés que enfrenta el ser humano, y con ello la prevalencia de depresión y otros trastornos psiquiátricos.

Por otra parte, se ha avanzado en el conocimiento fisiopatológico de la depresión en el paciente con diabetes: se han encontrado variantes en el receptor purinérgico, así como alteraciones en la sustancia blanca. La teoría de la conectividad defectuosa en la depresión está sustentada en estudios que muestran que las neuronas en el estriado ventral son sensibles a los niveles de insulina, y que existe una relación entre la resistencia a la insulina, los síntomas depresivos y la conectividad entre el estriado ventral con la corteza cingulada medial; esta parte de la corteza cingulada está relacionada con la regulación emocional (Ryan JP y col.).

Alteraciones en la anisotropía reflejan una conectividad deficiente entre el sistema límbico y la corteza cerebral en pacientes con diabetes y depresión. La depresión y la diabetes se han asociado con adelgazamiento de la sustancia gris en áreas de la corteza medial prefrontal.

La depresión mayor es considerada ahora una enfermedad multisistémica (Lang y col.) en la que se identifican elementos inflamatorios. Un estudio realizado por Álvarez y col., que comparó pacientes con diabetes complicada con depresión, encontró mayores niveles de proteína C reactiva, cortisol y eventos cardiovasculares en pacientes deprimidos, contra los no deprimidos.

También diversos grupos en el mundo, incluyendo uno mexicano (Barragán Rodríguez L y col.), han identificado la hipomagnesemia como un factor contribuyente a la depresión en el paciente diabético (Dasgupta y col.). Inclusive se ha realizado un ensayo clínico comparando dosis bajas de imipramina contra magnesio, resultando en un efecto antidepresivo, semejante en pacientes con diabetes y depresión.

El campo de la diabetes y la depresión está evolucionando hacia la búsqueda de marcadores biológicos de depresión, alteraciones fisiológicas asociadas a riesgo y a una mayor cobertura que permita, desde el primer nivel, el diagnóstico y tratamiento oportuno de la depresión en los pacientes con diabetes. En el año 2013 está activa una iniciativa de la Asociación Mundial de Psiquiatría orientada al estudio del diagnóstico y tratamiento de la depresión en pacientes con diabetes.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Patrick Lustman afirmó hace una década que posiblemente la diabetes y la depresión tenían un origen genético común. Hoy se conoce que la expresión de moléculas como el BDNF (factor de crecimiento neural derivado del cerebro) se encuentra afectada en ambas condiciones, con implicaciones de incremento de la resistencia a la insulina, por un lado, y por otro, con disminución de la neurogénesis, la sinaptogénesis y el desarrollo dendrítico a nivel cerebral. Recientemente los trastornos afectivos se han estudiado como padecimientos asociados a fenómenos inflamatorios y autoinmunitarios, de tal manera que las explicaciones biológicas alternativas o complementarias siguen en aumento: disminución de la síntesis de serotonina y dopamina ligada a una disminución del efecto biológico de la insulina, deficiencia en triptófano hidroxilasa, bajos niveles de triptófano plasmático, desequilibrio entre las proporciones de aminoácidos neutros y triptófano, bajos niveles de magnesio, hipotiroidismo subclínico, isquemia diseminada en sustancia blanca, microinfartos subcorticales, acción de TNF, IL-6 y otras citocinas liberadas por el adipocito, e hipercortisolemia, son sólo algunas de las alteraciones biológicas que ligan a la depresión y la diabetes mellitus.

La literatura científica reconoce de una manera cada vez más amplia la asociación entre enfermedades médicas crónicas y la presencia de depresión. Esta asociación no causa sorpresa, ya que las enfermedades de larga evolución generan cambios en el estilo de vida y el nivel de actividad, repercuten en las funciones sociales y familiares y modifican mecanismos biológicos en los que a menudo participan las estructuras cerebrales reguladoras de funciones como la cognición, el afecto, el sueño y la conducta alimentaria.

DEFINICIÓN DE DEPRESIÓN

El concepto de depresión se aplica a un trastorno caracterizado por un estado de ánimo disminuido acompañado de una serie de síntomas conductuales, cognoscitivos y neurovegetativos persistentes que limitan la funcionalidad del individuo que lo padece. La diabetes mellitus es una enfermedad en la que el fenómeno conductual es decisivo para su control, ya que las llamadas conductas de autocuidado están determinadas parcialmente por el nivel de bienestar psicosocial del individuo.

Se ha identificado una serie de factores que influye en el autocuidado del paciente diabético desde el punto de vista psicosocial:

- **Sucesos vitales:** la aparición de nuevas enfermedades, la viudez, el retiro por pensión o invalidez, la salida de los hijos de casa, etc., son hechos que pueden modificar, al menos de manera transitoria, las capacidades de autocuidado del paciente diabético.
- **Desarrollo de una nueva complicación:** la presencia de nefropatía, retinopatía o angiopatía coronaria puede limitar el nivel de actividad física, disminuir la capacidad de vida independiente del sujeto o incluso las actividades sensoriales, como la visión, que alteran el grado en el que el paciente es capaz de manejar satisfactoriamente su padecimiento.
- **Disponibilidad y calidad del apoyo psicosocial para el enfermo:** una cantidad importante de literatura médica ha difundido la importancia del apoyo familiar y social en el pronóstico de enfermedades médicas crónicas como el cáncer, la diabetes y la artritis reumatoide.
- **Problemas psiquiátricos relacionados o no con la diabetes:** la persona diabética puede desarrollar prácticamente cualquier síndrome psiquiátrico; los trastornos más comúnmente encontrados son los de ansiedad y los afectivos.
- **El manejo de la atención médica por parte del proveedor de servicios de salud:** este punto incluye a médicos, enfermeras, nutriólogos y demás

Cuadro 19–1. Barreras de pacientes para el autocuidado

1. Esperar una cura rápida
2. Creer que el plan terapéutico es muy difícil de realizar.
3. Creer que el tratamiento no controlará la enfermedad

miembros del equipo de salud. Se ha establecido que una comunicación adecuada y el establecimiento de una relación empática facilitan el autocuidado del enfermo. Las nuevas tendencias educativas sugieren fomentar la motivación del diabético, de manera que éste logre una participación activa en las decisiones relativas a su tratamiento, en lugar de ser un seguidor pasivo de lo que el médico le ordena. A este modelo educativo se le conoce como activación o apropiación, y ha sido desarrollado por Robert M. Anderson y col., en la Universidad de Michigan.

Russell Glasgow y col. han propuesto que cuando se trata del descontrol metabólico no debe culparse al enfermo o al médico de este fenómeno, ya que los procesos de acusación y culpa no remedian el problema, sino que suelen agravarlo. Es conveniente utilizar una visión sistémica de la situación, que considere los diferentes subsistemas (paciente, médico, institución, familia, comunidad) y la relación entre ellos.

En la mente de la persona diabética pueden surgir barreras para el autocuidado (cuadro 19–1). Estas barreras, generadas por el sistema de creencias del enfermo, también pueden constituir una de las bases psicológicas de las manifestaciones depresivas en el paciente diabético.

IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO DE DEPRESIÓN EN EL PACIENTE DIABÉTICO

Un estudio de Greenberg demostró que en el año 1990 se perdieron 290 millones de días de trabajo a causa de padecimientos depresivos en EUA, 70% en mujeres y 30% en varones, los cuales representaron una pérdida de 11 700 millones de dólares.

La depresión en el sujeto con diabetes, y con otros padecimientos crónicos, suele detectarse sólo en 37.5% de las personas que la padecen. Este bajo porcentaje de detección no se explica sólo por la dificultad técnica de establecer el diagnóstico, sino porque en ocasiones se evita consumir tiempo, del que escasamente se dispone, o entrar en un terreno incómodo, como es el de hablar de las emociones del paciente. Puede resultar sorprendente el breve tiempo que se requiere para

el diagnóstico y manejo de la depresión y cómo la dimensión emocional de la atención del enfermo puede fortalecer la relación de colaboración entre el médico y su paciente.

Por otra parte, la depresión se ha relacionado con niveles inferiores de calidad de vida, mayor cantidad de problemas con la memoria y disfunción neuropsicológica. Algunos rasgos específicos de personalidad también pueden tener una influencia notable en el autocuidado. Un estudio encontró que la conducta tipo A (caracterizada por tendencia al perfeccionismo y la competitividad, la impaciencia y el orden) se relaciona con un buen control metabólico, mientras que los niveles bajos de este tipo de conducta se acompañan de complicaciones crónicas. La presencia de síntomas depresivos se ha vinculado con índices cintura/cadera elevados y riesgo aterógeno.

Epidemiología

Se calcula que la prevalencia de depresión en la población general es de 6%; en los pacientes diabéticos el porcentaje se eleva a 18%. Así, la depresión es por lo menos entre dos y tres veces más frecuente entre los individuos diabéticos en relación con la población general. La presencia de depresión se relaciona con una mayor mortalidad posinfarto a seis meses (4% en los no deprimidos, en comparación con 16% de los deprimidos) y a hospitalizaciones más prolongadas y costosas. También se ha encontrado que aquellos pacientes diabéticos que sufren trastornos depresivos tienen un mayor consumo de tabaco que los no deprimidos. Es decir, existe una comorbilidad importante dependiente de los trastornos depresivos.

En el Servicio de Psiquiatría y Psicología del Centro Médico Nacional “Siglo XXI” se han encontrado frecuencias de depresión en pacientes diabéticos que acuden a la consulta externa del hospital de 30 a 47%, el porcentaje en el segundo nivel de atención se encuentra en alrededor de 25%, y de 10 a 16% en el primer nivel de la atención.

INFLUENCIA EN EL CONTROL METABÓLICO

La presencia de síntomas depresivos se ha asociado con el descontrol metabólico del paciente diabético. Se calcula que los bajos niveles de autocuidado se relacionan con una baja autoestima y una baja autoeficacia (la percepción de ser incapaz de manejar un problema o un régimen terapéutico en forma adecuada). La aparición de cambios en la conducta alimentaria (hiperfagia, incremento de la apeten-

cia de hidratos de carbono y alimentación compulsiva) en el paciente deprimido es un factor que también puede contribuir al descontrol metabólico.

Con el fin de demostrar si existía alguna diferencia en el control metabólico de los pacientes diabéticos deprimidos y el de los no deprimidos, se realizó un estudio en 97 individuos que acudieron a la consulta externa del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”. Se entrevistó a personas con diabetes tipos 1 y 2 utilizando el cuestionario de depresión de Beck (*Beck Depression Inventory*, BDI) y una entrevista clínica basada en los criterios del DSM III–R (tercera edición revisada del manual de diagnóstico de trastornos mentales de la *American Psychiatric Association*); además, se midieron los niveles de HbA_{1c} en todos los participantes. De las 60 mujeres y 37 varones estudiados, 34 mujeres y 12 varones presentaron depresión mayor o distimia, representando 47% de la muestra. El promedio de HbA_{1c} entre los sujetos deprimidos fue de 14.41, contra 12.8% de los no deprimidos ($t = 2.0$, $p < 0.04$); la diferencia en mujeres fue más significativa: 14.46, contra 12.47% ($t = 2.1$, $p < 0.03$).

Se concluyó que la depresión es una complicación frecuente en los pacientes diabéticos que acuden a unidades de tercer nivel, y que esta complicación se acompaña de mayores niveles de descontrol metabólico. El tamaño del efecto del tratamiento antidepressivo sobre el control metabólico es más evidente en los pacientes altamente descontrolados.

En febrero de 2008 Schweiger publicó que la disposición de glucosa era 19% menor en pacientes con depresión típica y 30% menor en aquellos pacientes con depresión atípica, comparados con controles sanos (3.2 ± 0.8 y 2.8 ± 0.7 vs. 4.0 ± 1.0 mmol/h [–1] kg [–1]). Las concentraciones de péptido–C fueron 26% mayores en pacientes con depresión atípica, y similares entre pacientes con depresión típica y controles sanos. Las concentraciones de factor de crecimiento endotelial fueron 30% mayores en pacientes con depresión mayor típica, y similar entre atípica y controles sanos. El autor concluye que la disposición corporal de glucosa está disminuida en pacientes con depresión típica y atípica.

TEORÍAS ETIOLÓGICAS

Teoría genética

Patrick Lustman ha sugerido que una proporción considerable de pacientes diabéticos presenta cuadros depresivos previos al inicio de la enfermedad. Podría existir un origen común para ambos padecimientos o representar una expresión fenotípica diferente de una serie de alteraciones genotípicas. En este sentido, un estudio reciente de Eaton y col. demuestra que los sujetos que en 1982 habían sido

diagnosticados con depresión, para 1995 tenían una incidencia acumulada de diabetes de 5.3%, calculando una razón de momios de 2.3 para desarrollar diabetes a partir del antecedente de depresión mayor. Una idéntica razón de momios fue calculada por Kawakami, confirmando que la depresión es un factor de riesgo para la diabetes y viceversa.



De la misma manera que no se conocen con precisión los genes que participan en la herencia de la diabetes, aún no está claro cuáles son los genes que participan en la predisposición a la depresión.

Sin embargo, la disminución en la expresión de BDNF se asocia con resistencia a la insulina y depresión, y por otra parte la elevación de BDNF en el hipocampo y la sangre periférica es característica de los tratamientos antidepresivos efectivos.

Teorías neurobioquímicas

Modelos experimentales de diabetes han demostrado que la deficiencia de insulina conduce a una disminución en los niveles plasmáticos de triptófano, el aminoácido esencial precursor de la serotonina (5-HT), un neurotransmisor implicado en la fisiopatología de la depresión, a través de las siguientes evidencias:

- Disminución de 5-HT o 5HIAA (5-hidroxindolacético) en el mesencéfalo de personas que consumaron el suicidio.
- Disminución de 5-HIAA y ácido homovainílico en el líquido cefalorraquídeo de pacientes que intentan el suicidio violento.
- Disminución de los sitios de transporte de 5-HT e incremento de los receptores 5-HT_{2A} en la corteza prefrontal de suicidas.
- Incremento de receptores 5-HT_{2A} en plaquetas de suicidas.
- Algunos subgrupos de individuos deprimidos tienen niveles de triptófano bajos; este fenómeno es más frecuente en pacientes con diabetes mellitus.
- La unión de imipramina H₃ a plaquetas en sujetos deprimidos tiende a ser baja.
- Se ha encontrado elevación de un inhibidor del transportador de serotonina, la glucoproteína alfa ácida, en pacientes deprimidos.
- La reserpina y la p-clorofenilalanina, que disminuyen la transmisión serotoninérgica, precipitan la depresión en sujetos previamente eutímicos.

La depleción de triptófano favorece los síntomas depresivos en individuos susceptibles. Después de la administración de triptófano oral a sujetos obesos, muestran un incremento en los niveles plasmáticos del aminoácido menor al observado en individuos con peso normal.

Manjarrez y col. han podido demostrar que la disfunción serotoninérgica se encuentra presente en bebés y ratas desnutridos *in utero* (antecedente relacionado tanto con la enfermedad mental como con la obesidad y la diabetes), y que la depresión asociada a la diabetes cursa con disfunción de la modulación serotoninérgica de la respuesta al sonido en la corteza auditiva, medida con el potencial evocado auditivo. Los pacientes con diabetes tienen amplitudes mayores y los pacientes con depresión presentan pendientes características de disfunción serotoninérgica. Fisiológicamente, Boadle–Biber ha mostrado que el sonido induce la actividad de TrpOH (figura 19–1).

Otro neurotransmisor implicado en la depresión del paciente diabético es la dopamina. En modelos experimentales y humanos de diabetes se ha encontrado una disminución en la producción de dopamina y su metabolito, el ácido homovanílico, tanto en el sistema límbico como en el sistema nigroestriatal. Esto puede explicar parcialmente la labilidad emocional del paciente diabético y su tendencia a la irritabilidad, manifestaciones que también son comunes en la enfermedad de Parkinson.

Por otra parte, existe disminución de la respuesta a las anfetaminas (que favorecen la liberación y producción de dopamina), la cual se evidencia por cambios en la actividad locomotora, estereotipias y cambios en la conducta alimentaria; así, la rata diabética muestra una menor tendencia a la hiporexia, estereotipias y catatonía, inducidas por agonismo dopaminérgico. Curiosamente, la bromocriptina (un agonista dopaminérgico) en individuos obesos tratados durante 16 sema-

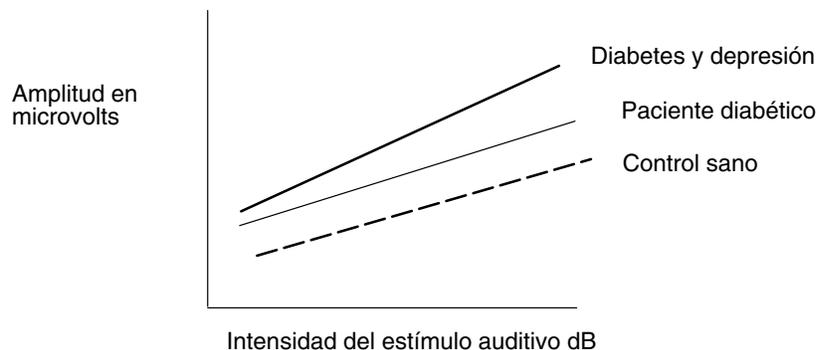


Figura 19–1. Amplitud del potencial evocado auditivo (N1/P2) en relación a la intensidad del estímulo. Manjarrez Vázquez Delgado.

nas redujo el peso y la grasa corporales, además de mejorar la tolerancia a la glucosa.

Informes aislados sostienen que la terapéutica electroconvulsiva (que incrementa el recambio de dopamina, entre otros efectos) reduce las necesidades de insulina en pacientes diabéticos deprimidos. Además, la diabetes mellitus es considerada un factor de riesgo para el desarrollo de discinesia tardía, un trastorno motor inducido por fármacos que representa un modelo de disfunción dopaminérgica.

Petrisc demostró, mediante hibridación *in situ*, que la diabetes mellitus inducida por estreptozotocina y aloxana reduce la expresión del mRNA de los transportadores de dopamina y noradrenalina hasta en 20 y 28%, respectivamente, en hipotálamo y *locus coeruleus*, mientras que la expresión de mRNA de la proteína transportadora de serotonina se incrementaba 28% a las cuatro semanas y hasta 44% a las ocho semanas en los núcleos dorsales del rafe. A nivel plaquetario también se ha demostrado un incremento en la recaptura de serotonina en ratas con diabetes inducida por estreptozotocina. Los modelos psicofarmacológicos de depresión en animales han mostrado una respuesta antidepresiva disminuida en ratas diabéticas, con requerimientos de dosis de antidepresivos de 8 a 20 veces mayores, en comparación con las ratas no diabéticas.

GLUTAMATO

En la literatura existen reportes en los que se ha medido el incremento de la amplitud que se produce entre dos niveles de intensidad del estímulo auditivo en pacientes expuestos a drogas de abuso como el “éxtasis”. Los mayores incrementos se producen en pacientes con consumo de MDMA, que produce lesión en las neuronas serotoninérgicas por excitotoxicidad. La diabetes puede inducir un efecto excitotóxico endógeno, por defecto en la neurotransmisión inhibitoria gabaérgica, el efecto excitatorio de la hiperglucemia crónica, la reducción de óxido nítrico, la presencia de radicales libres, y el efecto de productos avanzados de la glicación. La NCAM (molécula de adhesión de células neuronales) está disminuida en ratas diabéticas.

Algunos autores dicen que la diabetes produce un envejecimiento cerebral acelerado, aumento en los flujos neuronales de calcio y daño en células piramidales del hipocampo. Las variedades de alelos de la proteína transportadora de serotonina se han relacionado con predisposición a la depresión y a diversos patrones de respuesta del potencial auditivo evocado. El genotipo s/s se asocia con riesgo elevado de depresión, particularmente en sujetos con historia familiar de depresión, mientras que el alelo “l” es un factor protector.

Teoría neurohormonal

Eje hipotalámico–hipofisario–tiroideo

Desde 1864 Graves reconoció la presencia del síndrome depresivo en la forma más común de hipotiroidismo, el bocio endémico.

Se ha reconocido que una de las estrategias de manejo de las depresiones resistentes a tricíclicos es la adición de hormonas tiroideas. Estas hormonas pueden precipitar manía en pacientes bipolares. El litio y la carbamazepina, agentes reguladores del afecto, alteran el eje hipotalámico–hipofisario–tiroideo, lo cual tiene una posible relación con su efecto terapéutico. Otros estudios han encontrado T_4 y T_4 libre aumentadas en la depresión mayor, sin cambios en T_3 y T_3r . En 10% de los pacientes deprimidos se encuentra hipotiroidismo subclínico. Otras evidencias de la relación tiroides–trastornos afectivos se muestran en el cuadro 19–2.

En un estudio realizado entre los servicios de medicina interna y psiquiatría del HECMN “Siglo XXI” de pacientes diabéticos tipos 1 y 2 con y sin depresión, no pudo demostrarse la presencia de síndrome de eutiroideo enfermo en sujetos deprimidos, midiendo los niveles de hormona estimulante de la tiroides, T_4 , T_3 y T_3r ; sin embargo, se encontró una correlación negativa significativa entre los niveles de T_3 y la gravedad del síndrome depresivo, valorada mediante el Inventario de Depresión de Beck.

El estudio de Chiba, buscando estudiar la elevada asociación entre diabetes mellitus tipo 2 y la enfermedad depresiva, determinó la contribución de los polimorfismos de la tirosina hidroxilasa ([TH] HUMTH01) y de la insulina (INS–VNTR) a la resistencia a la insulina en la enfermedad depresiva. Participaron 41 pacientes japoneses con enfermedad depresiva, 204 controles, 161 sujetos con tolerancia a la glucosa normal sin sintomatología depresiva y 59 sujetos con NGT, pero con enfermedad depresiva. Los pacientes deprimidos tuvieron un índice de sensibilidad a la insulina sensiblemente bajo en relación a los controles normales ($p = 0.016$). Los pacientes deprimidos con NGT tuvieron mayor resis-

Cuadro 19–2. Evidencias de la relación tiroides–trastornos afectivos

1. En 10% de los sujetos deprimidos se encuentra hipotiroidismo subclínico (hormonas tiroideas normales con elevación discreta de la TSH)
2. Se han encontrado anticuerpos antitiroideos en 20% de los pacientes deprimidos
3. En cicladores rápidos se ha demostrado disminución de T_4 con disminución de los cuadros maniaco–depresivos al restituirla
4. El pico de secreción nocturna de TSH está ausente en individuos con trastorno afectivo que no responde a la privación de sueño
5. Una respuesta aplanada de la TSH a la administración de TRH se ha relacionado con un mal pronóstico del trastorno depresivo

tencia a la insulina medida con el modelo HOMA, en relación a los NGT no deprimidos ($p < 0.0001$). Los pacientes deprimidos con NGT normal tuvieron más alelo 7 HUMTH01, que los controles y los NGT no deprimidos. La sensibilidad a la insulina fue significativamente más baja en pacientes homocigotos a TH7/7, en comparación con otros genotipos y controles. TH7 fue asociada con HOMA (R) más elevada, comparada con otros alelos en sujetos con tolerancia a la glucosa normal. La resistencia a la insulina se asoció con enfermedad depresiva. El HUMTH01 y el INS–VNTR se asociaron con resistencia a la insulina y síntomas depresivos.

Eje hipotalámico–hipofisario–suprarrenal

Los cuadros de deficiencia o exceso de cortisol (enfermedad de Addison y síndrome de Cushing) con frecuencia producen alteraciones del estado afectivo (síndrome depresivo y maniaco). En la práctica psiquiátrica, la prueba de supresión de la dexametasona es útil para el diagnóstico, la valoración de la respuesta al tratamiento y el pronóstico de la depresión mayor. La falta de disminución en la secreción de cortisol (persistencia de niveles superiores a los $5 \mu\text{g}/100 \text{ mL}$) al administrar dexametasona se ha relacionado con el diagnóstico de depresión mayor, además de una buena respuesta al tratamiento farmacológico y la persistencia de esta alteración con la presencia de recaídas y pronóstico sombrío.

La hipercortisolemia, que frecuentemente manifiesta el paciente depresivo, puede jugar un papel hiperglucémico al favorecer la resistencia al efecto de la insulina. La depresión puede entenderse también como el resultado de los efectos crónicos del estrés. Las respuestas hormonales del estrés están integradas por sustancias contrarreguladoras de los efectos de la insulina, como adrenalina, cortisol y glucagón.

El depósito de grasa y la producción de citocinas se han considerado también posibles mediadores entre la obesidad y la depresión.

Teoría vascular

La diabetes mellitus es una enfermedad que promueve el desarrollo de aterosclerosis en la vasculatura cerebral que se ha vinculado con una mayor incidencia de vasculopatía cerebral. Diversos autores han propuesto que en los sujetos con depresión de inicio tardío es común encontrar hiperintensidades periventriculares en la resonancia magnética nuclear.

Robinson y col. han demostrado que los infartos cerebrales en el hemisferio izquierdo, especialmente los que se localizan en el polo frontal, se acompañan con frecuencia de depresión mayor. La presencia de los cuadros depresivos no

guarda tanta relación con el volumen de la zona infartada como con la localización estratégica. Es posible que la enfermedad multiinfarto incipiente y los infartos en los ganglios basales interfieran en puntos críticos con las vías de transmisión dopaminérgica y serotoninérgica. El tratamiento de estos cuadros con fármacos antidepresivos se ha relacionado con una reducción en la mortalidad, una rehabilitación menos retardada y una mejor calidad de vida. Las depresiones de origen tardío en pacientes con factores de riesgo cardiovascular, como hipertensión y diabetes mellitus, aunado a lesiones isquémicas en sustancia blanca, deterioro cognitivo y atrofia subcortical, han dado origen a un subtipo de depresión denominado depresión vascular por Krishnan y col. Sus implicaciones son una tendencia a la cronicidad, resistencia al tratamiento y asociación con demencia subcortical.

Teoría neuroinmunitaria

Se ha planteado que tanto la depresión mayor y particularmente el trastorno bipolar pueden tratarse de enfermedades autoinmunitarias. Se tienen identificados autoanticuerpos dirigidos contra la descarboxilasa del ácido glutámico tanto en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 como en pacientes con trastorno bipolar; de hecho, la incidencia de diabetes tipo 1 en pacientes bipolares supera a la que se presenta en la población general. Por otra parte, existe un aumento de las citoquinas proinflamatorias en la depresión mayor (IL-6, TNF) que contribuyen a la conducta de enfermedad (fatiga, mialgias, malestar general) que frecuentemente acompaña a los cuadros depresivos (figura 19-2).

DEPRESIÓN Y REGULACIÓN NEUROBIOQUÍMICA DEL APETITO Y LA SACIEDAD

Uno de los temas clásicos en el tratamiento del paciente diabético es el automanejo de la dieta, pues los enfermos con frecuencia se quejan de dificultades con el control del apetito.

Varios neurotransmisores participan en la regulación del apetito, incluyendo a la serotonina, la noradrenalina, la colecistocinina, los péptidos opioides, el neuropéptido Y y el péptido YY. Los núcleos paraventricular y ventromedial de la porción medial del hipotálamo participan en el control del equilibrio energético, mientras que el ritmo circadiano de la alimentación está determinado por el núcleo supraquiasmático. La estimulación serotoninérgica de estos núcleos produce saciedad y la suspensión de la conducta de alimentación.

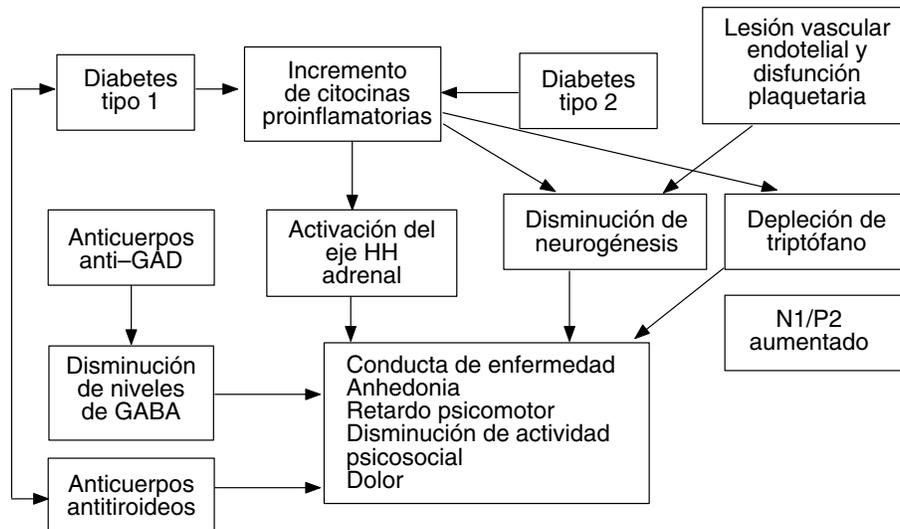


Figura 19–2. Integración de mecanismos fisiopatológicos en la depresión del paciente diabético.

La síntesis de serotonina en el sistema nervioso central depende del aporte dietético del aminoácido precursor, el triptófano. Éste y otros aminoácidos neutros de gran tamaño (LNAA: valina, tirosina, leucina, isoleucina y fenilalanina) comparten un mecanismo común para atravesar la barrera hematoencefálica. Esta competencia depende de la presencia de macronutrientes; así, una dieta rica en proteínas producirá una entrada menor de triptófano al tejido cerebral, mientras que lo contrario ocurrirá con una dieta rica en hidratos de carbono. Esta última estimula la secreción de insulina, con lo cual se favorece la entrada de LNAA al tejido muscular; por lo tanto, la proporción triptófano/ LNAA se incrementa, al igual que la síntesis de serotonina.

Esto puede explicar, al menos parcialmente, por qué la deficiencia de insulina reduce la síntesis de serotonina y por qué los pacientes con depresión —y déficit en la producción de serotonina cerebral— pueden desarrollar una apetencia excesiva por los hidratos de carbono.

En la diabetes este fenómeno resulta especialmente importante. También en los individuos con trastorno afectivo estacional se ha observado una ingesta excesiva de alimentos con un alto índice glucémico (pastas, pan, papas, arroz y maíz) para superar la sensación de fatiga y mejorar el estado de ánimo deprimido. Por otra parte, se ha demostrado que el consumo excesivo de carbohidratos y grasas y la obesidad reducen la expresión de BDNF en las células cerebrales y las hacen más propensas a reducir su viabilidad y capacidad de neurogénesis, es decir, la

proporción de nutrientes ingeridos modifica la expresión de esta molécula fundamental en el funcionamiento cerebral.

BUSCAR LA DEPRESIÓN ES TAN RELEVANTE COMO LA BÚSQUEDA DE PROTEÍNAS EN LA ORINA O LESIONES EN LA RETINA

Hoy en día la depresión se considera un factor de riesgo cardiovascular ligado a la morbilidad y la mortalidad de los pacientes con diabetes mellitus mediante mecanismos vasculares, de ritmo cardíaco y regulación autonómica, así como cognitivos. Su detección y tratamiento es una medida obligada si ha de brindarse una atención integral de calidad a las personas con diabetes. Por ello es altamente recomendable que el personal de salud interrogue al menos cada seis meses al paciente en búsqueda de tristeza, pérdida de disfrute de la vida o ideas de muerte, para realizar el tamizaje correspondiente.

GUÍAS PARA EL DIAGNÓSTICO

El Inventario de depresión de Beck (BDI) es un cuestionario útil en la detección del síndrome depresivo en el paciente diabético. Es común que las personas que padecen diabetes, estén o no deprimidas, se quejen de cambios en el estado afectivo, del tipo de la irritabilidad (50%) —la cual puede alterar mucho las relaciones interpersonales— además de disminución de la libido (20%), cambios de peso (10%), disminución o aumento de apetito (15%) y fatiga (50%). Una guía para el diagnóstico de la depresión en el individuo médicamente enfermo es indagar sobre los síntomas afectivos y cognoscitivos de la depresión, lo que incluye tendencia al llanto, ansiedad, sentimientos de culpa, insatisfacción con la vida, ideas de contenido suicida, incapacidad para disfrutar las actividades que usualmente despertaban interés en la persona (anhedonia), dificultad para concentrarse, indecisión y minusvalía. Tres preguntas clave son: ¿se siente usted triste?, ¿ha deseado dormir y ya no despertar?, ¿ha dejado de disfrutar las actividades que hace? El manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales de la *American Psychiatric Association* en su cuarta edición (1994) propone que deben existir cinco de nueve síntomas por un periodo de dos semanas como mínimo, para que pueda diagnosticarse un episodio depresivo mayor. Uno de ellos debe ser humor depresivo o anhedonia (cuadro 19–3). Es recomendable que aun los cuadros leves e intermitentes sean tratados, ya que inducen un deterioro en la calidad de

Cuadro 19–3 Criterios diagnósticos del –DSM5– para depresión mayor

1. Humor depresivo
2. Anhedonia o disminución del interés en las actividades
3. Pérdida o aumento de peso de al menos 5% en un mes
4. Hiporexia o hiperorexia
5. Insomnio o hipersomnia
6. Agitación o retardo psicomotor
7. Fatiga o pérdida de la energía
8. Sentimientos de minusvalía o culpa
9. Disminución de la concentración. indecisión
10. Deseos pasivos de morir, ideas o planes suicidas

vida. Un artículo reciente demostró que la depresión tratada se relaciona con un mayor número de años de sobrevivencia en pacientes con diabetes mellitus.

Tratamiento

La depresión es un padecimiento altamente tratable, con un porcentaje de respuesta a la terapéutica inicial cercano a 40%. Sin embargo, los objetivos del tratamiento se han vuelto más exigentes, en la búsqueda de prevenir recaídas y lograr remisiones completas de los síntomas. Una cuestión fundamental a resolver en el tratamiento de la depresión en el individuo médicamente enfermo, además de la efectividad, es la seguridad y los efectos colaterales de los fármacos antidepressivos.

Los antidepressivos tricíclicos (imipramina, amitriptilina, clorimipramina) poseen la ventaja de reducir el dolor y las parestesias en individuos con neuropatía diabética, pero los efectos anticolinérgicos (retención urinaria, estreñimiento, sequedad de boca, aumento del segmento PR y bloqueo cardíaco), antihistamínicos (aumento de peso) y de bloqueo adrenérgico (hipotensión ortostática) pueden agravar las manifestaciones de las complicaciones crónicas propias de la diabetes (gastroparesia, hipotensión, cardiopatía isquémica, etc.).

Se ha observado que los fármacos tricíclicos potencian la respuesta adrenérgica beta en la diabetes mellitus, y por lo tanto favorecen la liberación hepática de glucosa y la producción de hiperglucemia. Varios estudios señalan el riesgo del uso de fármacos tricíclicos en personas con cardiopatía isquémica reciente y desarrollo de arritmias graves, en especial en aquellas que presentan una escasa variabilidad en el intervalo RR. Hasta hace poco se pensaba que los tricíclicos antiarrítmicos clase I eran benéficos en sujetos deprimidos posinfarto cardíaco con arritmias, pero los resultados han mostrado un incremento en la mortalidad y afección de la función ventricular izquierda.

Cuadro 19–4. Inhibidores selectivos de la recaptura de la serotonina

Características útiles en la diabetes

1. Ausencia de efectos anticolinérgicos
 2. Seguros en pacientes con arritmias y cardiopatía isquémica
 3. Seguros en intentos suicidas
 4. Efecto anorexígeno
 5. Buena tolerancia en tratamientos prolongados
 6. Disminución de peso moderada
 7. Regulación de la conducta alimentaria (disminución de episodios de alimentación compulsiva y bulimia)
 8. Efecto hipoglucemiante leve
-

Los nuevos inhibidores de la monoaminoxidasa (moclobemida) son reversibles y tienen una buena tolerancia, están libres de efecto tiramínico y pueden ser útiles en caso de depresión atípica; el efecto colateral más frecuente es una somnolencia discreta. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (fluoxetina, paroxetina, sertralina y citalopram), de los que la fluoxetina es el agente más estudiado, presentan características de interés en el tratamiento del individuo diabético deprimido (cuadro 19–4).

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina no tienen un efecto deletéreo en la función ventricular izquierda, no alteran los intervalos PR y QRS ni agravan las arritmias cardíacas. En un estudio reciente doble ciego en el que se aplicó tratamiento con fluoxetina a pacientes diabéticos obesos tipo 2 durante 24 semanas, se observó una disminución de peso de 9.3 kg, comparado con 1.9 kg en el grupo que recibió placebo. Las necesidades de insulina disminuyeron en el grupo que recibió fluoxetina en 46.9%, en comparación con 19.3% en el grupo con placebo, con la aclaración de que ambos grupos se sometieron a una dieta de 1 200 kcal. También se observó una mayor reducción en los niveles de hemoglobina glucosilada en el grupo experimental.

Algunos mecanismos de acción de los inhibidores de la recaptación de serotonina en el metabolismo de la glucosa son:

- Incremento en la acción periférica de la insulina independiente de la reducción de peso en sujetos obesos.
- Disminución de la liberación hepática de glucosa.
- Disminución de la resistencia a la insulina a nivel hepático.

La dosis antidepressiva útil de fluoxetina, paroxetina y citalopram habitualmente es de 20 mg y de 50 a 100 mg de sertralina. Los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina pueden producir fenómenos de estimulación temprana al inicio del tratamiento: síntomas de ansiedad con las primeras dosis, un efecto que se evita al reducir la dosis a 5 mg por día, para luego incrementarla semanalmente

Cuadro 19–5. Efectos comparativos de antidepresivos en parámetros de importancia en la diabetes

Grupo	Glucemia	Peso	Apetito	Memoria	Arritmias	Lípidos
IMAO	↑	↑	→	↑	–	–
ADTC	→	↑	↑	↓	↑	↑
ISRS	↓	↓	↓	→	→	↓
ISRNS	↑	↓	↓	↑	→	–

hasta llegar a 20 mg. Recientemente, la sertralina se ha utilizado con éxito en el dolor secundario a la neuropatía diabética.

Los efectos colaterales más comúnmente informados con el uso de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina son náusea, hiporexia, diarrea y temblor. Ocasionalmente estos efectos son de intensidad suficiente como para considerar la suspensión del tratamiento.

El tratamiento adecuado de la depresión en el paciente diabético facilita el autocuidado, incrementa la funcionalidad laboral y social del individuo y permite el acceso a mejores niveles de calidad de vida. El cuadro 19–5 muestra las principales características de interés de las diferentes clases de antidepresivos en la diabetes.

ANTIDEPRESIVOS DUALES: UNA NUEVA GENERACIÓN DE ANTIDEPRESIVOS

Se ha identificado que es posible mantener la efectividad de los antidepresivos tricíclicos con medicamentos duales que inhiben la recaptura de serotonina y norepinefrina en pacientes con depresión mayor y enfermedad crónica. Por otra parte, se ha confirmado que las vías de la depresión y el dolor comparten mecanismos fisiológicos que hacen susceptible el manejo de la neuropatía diabética dolorosa con antidepresivos duales. La depresión frecuentemente se manifiesta por síntomas funcionales somáticos o por síntomas físicos dolorosos no explicados que llevan al consumo de analgésicos. Se ha encontrado una estrecha relación entre la fibromialgia y la depresión mayor. Los síntomas somáticos en la depresión tienen un carácter persistente que deteriora la calidad de vida y acompañan al paciente la mayor parte del tiempo. Los pacientes con manifestaciones dolorosas en espalda, cuello, cabeza y extremidades, en ausencia de síntomas depresivos, ameritan una prueba terapéutica con antidepresivos duales.

Los antidepresivos duales con los que se cuenta actualmente son la venlafaxina y la duloxetina. Los medicamentos duales han mostrado superioridad terapéu-

tica en metaanálisis respecto a los fármacos ISRS. La venlafaxina tiene un efecto predominantemente serotoninérgico a dosis de 75 mg y efecto dual a dosis de 150 mg en adelante; pueden llegar a requerirse 300 mg por día. Por su parte, la duloxetina es un medicamento balanceado que proporciona un efecto dual a dosis de 30 y 60 mg. Se utilizan 30 mg de inicio en una sola toma y a partir de la segunda semana se manejan 60 mg, con la opción de llevar al paciente a 120 mg. La duloxetina tiene un inicio de acción rápido, y frecuentemente es posible observar reducción de los síntomas ansiosos desde el primer día de tratamiento; es particularmente útil en pacientes con anergia y dolor neuropático o no neuropático, y en la experiencia de los autores ha pasado a tomar un lugar como fármaco de primera elección en depresión con o sin síntomas físicos dolorosos en pacientes con enfermedad crónica, como la diabetes mellitus, que se caracteriza por ser una depresión frecuentemente resistente al manejo con ISRS.

La farmacología moderna incluye en los esquemas de manejo para depresiones resistentes a las hormonas tiroideas, el litio, la combinación de medicamentos dopaminérgicos con los ISRS y el uso de antipsicóticos atípicos, entre los que destacan por su efecto antidepressivo la combinación olanzapina/fluoxetina y la quetiapina. En todo caso de resistencia es necesario descartar la presencia de depresión bipolar, con el auxilio de la valoración psiquiátrica.

REFERENCIAS

1. **Álvarez A, Faccioli J, Guinzbourg M:** Endocrine and inflammatory profiles in type 2 diabetic patients with and without major depressive disorder. *BMC Res Notes* 2013;6:61.
2. American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4^a ed. Washington: American Psychiatric Association Inc., 1994.
3. **Anderson RM, Funnell MM, Barr PA et al.:** Learning to empower patients: the results of a professional education program for diabetes educators. *Diabetes Care* 1991;14:584–590.
4. **Anderson RM:** Empowerment and the traditional medical model. A case of irreconcilable differences? *Diabetes Care* 1995;18:412–415.
5. **Barragán Rodríguez L, Rodríguez Morán M, Guerrero Romero F:** Efficacy and safety of oral magnesium supplementation in the treatment of depression in the elderly with type 2 diabetes: a randomized, equivalent trial. *Magnes Res* 2008;21(4):218–223.
6. **Boadle-Biber MC et al.:** Increase in the activity of tryptophan hydroxylase from cortex and midbrain of male Fischer 344 rats in response to acute or repeated sound stress. *Brain Res* 1989; 482: 306–316.
7. **Both-Orthman B, Rubinow DR, Hoban MC et al.:** Menstrual cycle phase-related changes in appetite in patients with premenstrual syndrome and in control subjects. *Am J Psych* 1988;145:628–631.
8. **Chiba M, Suzuki S, Hinokio Y et al.:** Tyrosine hydroxylase gene microsatellite polymorphism associated with insulin resistance in depressive disorder. *Metabolism* 2000;49:1145–1149.
9. **Cincotta AH, Meier AH:** Bromocriptine (Ergoset) reduces body weight and improves glucose tolerance in obese subjects. *Diabetes Care* 1996;19:667–670.

10. **Dasgupta A, Sarma D, Saikia UK:** Hypomagnesemia in type 2 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab* 2012;16:1000–1003.
11. **Delgado PL:** Common pathways of depression and pain. *J Clin Psychiatry* 2004;65(Suppl 12):16–19.
12. **Eaton WW, Armenian H, Gallo J et al.:** Depression and risk for onset of type II diabetes. *Diabetes Care* 1996;19:1097–1102.
13. **Funnell MM, Anderson RM, Arnold MS et al.:** Empowerment: an idea whose time has come in diabetes education. *Diabetes Educ* 1991;17:37–41.
14. **Funnell MM, Anderson RM, Arnold MS:** Empowerment: a winning model for diabetes care. *Pract Diabetol* 1980;3:594–598.
15. **Garvey MJ, Wesner R, Godes M:** Comparison of seasonal and non-seasonal disorders. *Am J Psych* 1988;145:100–102.
16. **Glasgow RE, McCaul KD, Schafer LC:** Barriers to regimen adherence among persons with insulin-dependent diabetes. *J Behav Med* 1986;9:65–77.
17. **Glasgow RE, Toobert DJ:** Social environment and regimen adherence among type II diabetic patients. *Diabetes Care* 1988;11:377–386.
18. **Glasgow RE, Wilson W, Mc Caul K:** Regimen adherence: a problematic concept in diabetes research. *Diabetes Care* 1985;8:300–301.
19. **Gray DS, Fujioka K, Devine W et al.:** Fluoxetine treatment of the obese diabetic. *Int J Obesity* 1992;16:193–198.
20. **Haggerty JJ et al.:** Subclinical hypothyroidism: a review of neuropsychiatry aspects. *Int J Psych Med* 1990;20:193–208.
21. **Haggerty JJ, Simon JS, Evans DL et al.:** Elevated TSH levels and thyroid antibodies in psychiatric inpatients: relationship to diagnosis and DST response. *Am J Psych* 1987;144:1491–1493.
22. **Jacobson A:** *Psychosocial care of the diabetic patient*. Atlanta, CDC, 1992.
23. **Kawakami N, Takatsuka N, Shimizu H et al.:** Depressive symptoms and occurrence of type 2 diabetes among Japanese men. *Diabetes Care* 1999;22:1071–1076.
24. **Krishnan RR:** *Cerebral atherosclerosis and late onset depression*. APA Annual Meeting Syllabus and Proceedings Summary, 1995:251.
25. **Lang VE, Borgwardt S:** Molecular mechanisms of depression: perspectives of new treatment strategies. *Cell Physiol Biochem* 2013;31:761–777.
26. **Lustman PJ:** Psychiatric illness in diabetes mellitus. *J Nerv Ment Dis* 1986;174:736–742.
27. **Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE:** Recognizing and managing depression in patients with diabetes. En: Anderson BJ, Rubin RR (eds.): *Practical psychology for diabetes clinicians*. American Diabetes Association, 1996;143–152.
28. **Lustman PJ, Griffith LS, Gavard JA et al.:** Depression in adults with diabetes. *Diabetes Care* 1992;15:1631–1639.
29. **Manjarrez G, Vázquez F, Delgado M:** N1/P2 auditory evoked potential changes in diabetes mellitus. *J Neuroendocrinology*, aceptado para publicación 2007.
30. **Manjarrez G, Cisneros I, Herrera R, Vázquez F, Robles A, Hernández J:** Prenatal impairment of brain serotonergic transmission in infants. *J Pediatr* 2005;147:592–596.
31. **Marcus MD:** Fluoxetine in the treatment of obese binge eaters. *Am J Psychiatry* 1990;47:876–881.
32. **Mccaffery JM, Niaura R, Todaro J, Swan G, Carmelli D:** Depressive symptoms and metabolic risk in adult male twins enrolled in the National Heart, Lung, and Blood Institute Twin Study. *Psychosomatic Med* 2003;65:490–497.
33. **Muñoz RA, McBride ME, Brnabic AJ, López CJ, Hetem LA et al.:** Major depressive

- disorder in Latin America: the relationship between depression severity, painful somatic symptoms, and quality of life. *J Affect Disord* 2005; 86: 93–98.
34. **Nemeroff CB:** Clinical significance of psychoneuroendocrinology in psychiatry: focus on the thyroid and adrenal. *J Clin Psychiatry* 1989;50(Suppl 5):13–20.
 35. **Peyrot M, McMurray JF:** Psychosocial factors in diabetes control: adjustment of insulin-treated adults. *Psychosom Med* 1985;29:367–374.
 36. **Potter BJ, Radder JK, Frölich M et al.:** Fluoxetine increases insulin action in obese non-diabetic and in obese non-insulin-dependent diabetic individuals. *Int J Obesity* 1992;16: 79–85.
 37. **Pritchett YL, McCarberg BH, Watkin JG, Robinson MJ:** Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: response profile. *Pain Med* 2007;8:397–409.
 38. **Roose SP:** *Antidepressant safety and ischemic disease*. APA Annual Meeting Syllabus and Proceedings Summary, 1995:252.
 39. **Rosenthal NE, Genhart MJ, Caballero B et al.:** Psychobiological effects of carbohydrate and protein-rich meals in patients with seasonal affective disorder and normal controls. *Biol Psychiatry* 1989;25:1029–1040.
 40. **Ruiz LG, Vázquez F, Corlay I et al.:** Depresión en pacientes diabéticos y su relación con el control metabólico medido por HBA_{1c}. *Psiquiatría* 1996;12:66–71.
 41. **Ruiz LG, Vázquez F, Corlay I et al.:** Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina. *Rev Méd IMSS* 1997;35:79–84.
 42. **Ryan D, Vaga A, Drash A:** Cognitive deficits in adolescents who developed diabetes early in life. *Pediatrics* 1985;75:921–927.
 43. **Sabharwal P, Binderup B, Sanacora G:** Depressed diabetics: a neuroimmunologic syndrome? *Primary Psychiatry* 2005;12:42–46.
 44. **Schweiger U, Greggersen W, Rudolf S, Pusch M, Menzel T et al.:** Disturbed glucose disposal in patients with major depression; application of the glucose clamp technique. *Psychosom Med* 2008;70:170–176.
 45. **Ryan JP et al.:** A neural circuitry linking insulin resistance to depressed mood. *Psychosom Med* 2012;74:476–482.
 46. **Starkstein S, Robinson RG:** *Depression in neurologic disease*. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1993.
 47. **Van Praag HM, Asnis GM, Kahn RS et al.:** Monoamines and abnormal behavior: a multi-aminergic perspective. *Br J Psych* 1990;157:723–734.
 48. **Vázquez F et al.:** Informática en la evaluación de la calidad de la atención del paciente deprimido médicamente enfermo. *Rev Méd IMSS* 2008;46:495–502.
 49. **Vázquez F:** *Amplitud de N1/P2 en el paciente diabético deprimido*. Tesis de Maestría en Ciencias Médicas. Universidad Nacional Autónoma de México, 2005.
 50. **Vázquez F:** Problemas de calidad de la atención psiquiátrica. *Lazos, Boletín de la Asociación Psiquiátrica Mexicana*, A. C., mayo 2005.
 51. **Vázquez F:** *Developing quality indicators for primary care in Mexico*. Frontline NPCRDC 2003;11:5.
 52. **Vázquez F:** Aspectos psicosociales de la diabetes mellitus. *Rev Méd IMSS* 1994;32:267–270.
 53. **Vázquez F, Gamiochipi CM:** *Group attention of type II diabetics at the eight age*. Abstracts of the 1991 World Congress, World Federation of Health.
 54. **Wallin MS, Rissanen AM:** Food and mood: relationship between food, serotonin and affective disorders. *Act Psych Scand* 1994;377 (Suppl):36–40.

Sección IX

Enfermedades coexistentes

Obesidad y diabetes mellitus

*María Guadalupe Castro Martínez, María Gabriela Liceaga Craviotto,
Sergio A. Islas Andrade*

INTRODUCCIÓN

La obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 se han convertido en dos de las más importantes epidemias mundiales, encontrándose dentro de las principales causas de morbimortalidad en todo el mundo. Hoy en día la obesidad es la alteración nutricional más importante que enfrentan las naciones occidentales. La Organización Mundial de la Salud ha declarado que es el problema de salud más grande no reconocido que enfrenta la sociedad actual.

En México se ha incrementado dramáticamente la prevalencia de sobrepeso, obesidad y diabetes mellitus. Los informes iniciales en 1988 para mujeres entre los 18 y los 49 años de edad fueron de 33.4% para sobrepeso y obesidad, elevándose a 54.9% en 1999.

Los últimos datos epidemiológicos informados señalan una prevalencia de 24.4% de obesidad (índice de masa corporal $> 30.0 \text{ kg/m}^2$) y de 10.8% para diabetes mellitus entre individuos de 20 a 69 años de edad en la Encuesta Nacional de Salud 2000.

Si se consideran en conjunto al sobrepeso y a la obesidad, las cifras de la Encuesta Nacional de Salud 2000 arrojan un preocupante 69% de mujeres y un 67% de varones en México entre los 20 y los 69 años de edad con un índice de masa corporal mayor a 25.0 kg/m^2 . Datos del estudio MexDiab demostraron que el sobrepeso y la obesidad son de 76.9%.

La relación entre obesidad y diabetes mellitus tipo 2 es ampliamente reconocida, por lo que los autores del presente capítulo proponen el término diabetes,

el cual acuñaron para referirse a la asociación de estas dos entidades. La obesidad se encuentra presente en 70 a 85% de los sujetos con diabetes mellitus tipo 2, siendo considerada como el factor de riesgo fundamental para el desarrollo de este tipo de diabetes. Sin embargo, esta relación es tan estrecha que hay que cuestionar que la obesidad sea un factor de riesgo más entre otros, pues más bien es un factor que participa causalmente en el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2 en un grupo de individuos genéticamente predisuestos.

Existen numerosos estudios experimentales y epidemiológicos que corroboran dicha asociación. Así, uno de los primeros estudios publicados fue el de Joslin, en 1959, quien encontró que 80% de los pacientes que desarrollaban diabetes mellitus tipo 2 eran o habían sido obesos en algún momento de su vida.

En diferentes estudios de individuos obesos se ha encontrado una prevalencia de diabetes mellitus de 10 a 20%. Los indios pima, considerados como uno de los grupos con mayor prevalencia de diabetes (35%), se caracterizan por tener un alto índice de obesidad.

En el estudio realizado por Colditz y col. se siguió por un periodo de 14 años a un grupo de 114 824 mujeres entre los 30 y los 55 años de edad sin diabetes mellitus, coronariopatía, vasculopatía cerebral o cáncer, observándose un incremento de diabetes mellitus al aumentar el índice de masa corporal.

FISIOPATOLOGÍA

La evolución que se produce en los sujetos obesos para desarrollar primero intolerancia a la glucosa y después diabetes mellitus tipo 2 se debe a cambios metabólicos compensadores. Al inicio dichos mecanismos compensadores incluyen hiperinsulinemia e hiperglucemia posprandial, que previenen un defecto en la captación de la glucosa y especialmente un defecto en los depósitos de la misma. Con el tiempo estos mecanismos de adaptación son insuficientes y aparece la diabetes mellitus tipo 2. En estos estadios se inhibe la actividad de la sintetasa de glucógeno, debido a un aumento en las concentraciones musculares de glucógeno, lo cual probablemente constituye un estímulo mayor que las concentraciones aumentadas de glucemia e insulina; de este modo, la capacidad de almacenamiento de glucosa disminuye. Así, en esta etapa se habla de una diabetes con hiperinsulinemia transitoria, que solamente se puede evidenciar en la práctica clínica inmediatamente después del diagnóstico de diabetes. Más adelante estos pacientes pierden la respuesta hiperinsulinémica ante la hiperglucemia. La secreción de insulina desciende gradualmente como consecuencia de la hiperglucemia crónica y resulta en una descompensación pancreática, es decir, una diabetes mellitus con hipoinsulinemia. En estos estadios de la evolución, es decir, en el caso

de la obesidad con diabetes hipoinsulinémica es característico encontrar una falta de respuesta adecuada de la secreción pancreática de la hormona a la hiperglucemia, así como un aumento en la producción de glucosa hepática, debido en gran parte a la falta de inhibición insulínica en la producción endógena de glucosa.

Los factores más importantes en la evolución de la obesidad a la diabetes son el aumento sustancial de la oxidación lipídica, y en especial la duración y la magnitud de la obesidad. Los obesos tienen un ritmo de oxidación más elevado que los sujetos delgados. La oxidación lipídica no se relaciona con los niveles circulantes de ácidos grasos libres, sino que obedece a la oxidación de los ácidos grasos, originados fundamentalmente de los triglicéridos procedentes de los depósitos de las células musculares y del tejido adiposo intraabdominal (visceral). Como consecuencia de la lipooxidación permanente, se produce una resistencia crónica a la captación de glucosa. Esta resistencia es inicialmente compensada por los niveles elevados de insulina (hiperinsulinismo), es decir, aparece una resistencia a la acción hipoglucemiante de la insulina. Con el escape del control de la glucemia basal, los depósitos de glucógeno se llenan, llevando así a un “círculo vicioso”, donde la hiperglucemia bloquea el sistema de almacenamiento de glucosa y la falta de depósitos lleva a un aumento de la glucemia (por inhibición del almacenamiento de glucosa).

TEJIDO ADIPOSO COMO GLÁNDULA ENDOCRINA

Tradicionalmente el tejido adiposo se consideraba un depósito pasivo destinado al almacenamiento o a la movilización de lípidos cuando el organismo requería de energía. Sin embargo, durante los últimos años se han realizado numerosos trabajos que apuntan al tejido adiposo como un aparato secretor endocrino y paracrina involucrado en el equilibrio energético, así como en el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y resistencia a la insulina.

La diferenciación de los adipocitos se acompaña de la producción y secreción de un sinnúmero de proteínas y moléculas. Las citocinas que se han involucrado en el desarrollo de la diabetes mellitus y la resistencia a la insulina se describen en las siguientes secciones.

Leptina

La leptina es una proteína de 16 Ka que se produce esencialmente en el tejido adiposo. Las principales acciones de la leptina en la regulación energética son la disminución del apetito y el incremento en el gasto energético, lo cual está mediado

por una reducción en la expresión de neuropéptidos orexigénicos (como el neuropéptido Y) y un incremento de péptidos, como la hormona estimulante de los melanocitos, la hormona liberadora de corticotropina y el transcriptor regulado por la cocaína y la anfetamina (CART).

El hecho de que las concentraciones de leptina en la mayoría de los pacientes obesos cambien con la masa de tejido adiposo (aumento con la obesidad y normalización de las concentraciones con la pérdida de peso) sugiere que la leptina funciona más como parte de un sistema de señalización complejo que permite censar y regular la masa de tejido adiposo en condiciones fisiológicas, que como un mecanismo fisiopatogénico de la obesidad.

Otras acciones de la leptina incluyen la regulación del eje hipotalámico–hipofisario–suprarrenal, la producción de insulina y la secreción de esteroides en el ovario. Además, la leptina activa el sistema nervioso simpático y regula el desarrollo óseo. En general, la producción de leptina es paralela a la secreción de insulina, y se requiere la acción de ésta para que la leptina se manifieste.

Factor de necrosis tumoral alfa

Los adipocitos producen y secretan factor de necrosis tumoral alfa, así como sus receptores. Este factor inhibe la lipogénesis, incrementa la lipólisis, inhibe la lipoproteinlipasa y facilita la apoptosis de los adipocitos; asimismo, se ha considerado un mediador de la resistencia a la insulina.

Las concentraciones séricas de factor de necrosis tumoral alfa son mayores en pacientes con obesidad central si se comparan con la que presentan los individuos con obesidad periférica. Cuando las personas obesas bajan de peso, las concentraciones del factor mencionado descienden al mismo tiempo que se reduce la resistencia a la insulina.

Interleucina–6

La interleucina–6 (IL–6) es una citocina proinflamatoria que se expresa en los adipocitos. Sus concentraciones séricas se correlacionan con el índice de masa corporal. Se calcula que cerca de una tercera parte de la IL–6 se sintetiza en el tejido adiposo; asimismo, la grasa visceral produce hasta tres veces más IL–6 que la grasa subcutánea. Tanto la IL–6 como el factor de necrosis tumoral alfa se han relacionado con resistencia a la insulina en sujetos obesos.

Resistina

La resistina pertenece a la familia de las proteínas secretoras “ricas en cisteína” encontradas en sitios de inflamación. En roedores es secretada casi exclusiva-

mente por el tejido adiposo y sus niveles se encuentran elevados en casos de obesidad y resistencia a la insulina, mientras que en seres humanos los macrófagos parecen ser la principal fuente de resistina. En modelos animales las concentraciones elevadas de resistina deterioran la tolerancia a la glucosa e inducen resistencia hepática a la insulina, mientras que los roedores deficientes están protegidos contra la obesidad.

Adiponectina

La adiponectina es una hormona derivada del tejido adiposo. Se ha demostrado que un *locus* en el cromosoma 3q27 está relacionado con la susceptibilidad a la diabetes mellitus tipo 2 y al síndrome plurimetabólico o de resistencia a la insulina. El gen que codifica a la adiponectina también está localizado en ese sitio. Las concentraciones reducidas de adiponectina son causadas por interacciones de factores genéticos y por factores ambientales que causan obesidad, como la dieta rica en grasa. La disminución de las acciones de la adiponectina resulta también de una disminución en el número de sus receptores, fenómeno observado en la obesidad. La disminución en las acciones de la adiponectina puede tener un efecto crucial en el desarrollo de la resistencia a la insulina, la diabetes tipo 2, el síndrome metabólico y la aterosclerosis que se observa en el paciente obeso.

Inhibidor del activador del plasminógeno-1

Se ha demostrado un aumento en los niveles de inhibidor del activador del plasminógeno-1 en sujetos obesos, en particular en aquellos con distribución de grasa intraabdominal. Se ha postulado que la elevación de estos niveles obedece en parte al aumento de la morbilidad cardiovascular en los obesos. Los principales inductores son la insulina, la leptina y el factor de necrosis tumoral alfa, entre otros.

Se ha observado que los adipocitos de la grasa abdominal tienen mayor actividad lipolítica que los de las extremidades, y que son menos sensibles al estímulo antilipolítico de la insulina, posiblemente por una menor cantidad de receptores a esta hormona. El aumento del tejido graso visceral tiene una mayor respuesta a los agonistas adrenérgicos, los cuales estimulan la lipólisis. Así, hay una mayor liberación de ácidos grasos a la circulación portal, lo cual ocasiona las siguientes alteraciones hepáticas: incremento de la gluconeogénesis, reducción en la degradación de insulina, disminución en la utilización de glucosa en los músculos y el hígado, aumento en la producción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y baja densidad (LDL), y disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL).

Diagnóstico de obesidad

Los métodos para medir con exactitud la grasa corporal son muy complejos y costosos. El contenido de grasa corporal es muy variable entre individuos del mismo sexo, talla y peso. El promedio de grasa es mayor en mujeres que en varones, ya que representa entre 20 y 25% en el género femenino, y entre 10 y 15% en el masculino.

Desde un punto de vista práctico, el índice de masa corporal de Quetelet, que es la relación del peso corporal en kilogramos (kg) dividido entre la estatura en metros (m) elevada al cuadrado (peso/talla²), ofrece un cálculo indirecto pero accesible para diagnosticar obesidad, además de ser validado por diversos estudios que demuestran un aumento en la mortalidad al encontrar valores del índice de masa corporal por arriba de ciertos puntos de corte.

Para obtener el índice de masa corporal se utiliza una báscula con escalímetro que mide al mismo tiempo la talla en centímetros. Estas dos medidas se obtienen con el individuo de pie sin calzado, saco, abrigo o equivalente y de espaldas. Para la población mexicana, y de acuerdo con el Consenso Nacional de Obesidad, se debe considerar como obeso a todo sujeto con un índice de masa corporal igual o mayor a 27 kg/m².

Para los individuos cuya talla se encuentra por debajo del percentil 3 poblacional (< 1.60 m), se considera que la persona es obesa cuando el índice de masa corporal es de 25 o más.

Una vez que se ha documentado la presencia de obesidad, es importante conocer la distribución de la grasa corporal en el organismo, ya que el sitio de acumulación es útil para valorar los riesgos a la salud. La distribución de la grasa en el segmento superior (abdominal o visceral) se ha relacionado con resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2, cardiopatía isquémica, muerte súbita, infarto miocárdico, hipertensión arterial y dislipidemia. Así, es necesario medir la circunferencia de la cintura; si es mayor a 102 cm en varones y a 88 cm en mujeres, se dice que la acumulación de grasa se ubica en el segmento superior, abdominal o visceral.

La circunferencia de la cintura se mide al nivel de la cicatriz umbilical utilizando una cinta métrica flexible, no elástica, con el individuo en un plano horizontal después de exhalar todo el aire contenido en los pulmones.

TRATAMIENTO DE LA DIABETES–OBESIDAD

Los objetivos principales en el tratamiento del paciente con diabetes mellitus tipo 2 y obesidad consisten en:

1. Lograr un control bioquímico y metabólico normal.
2. Prevenir o retrasar las complicaciones macrovasculares y microvasculares.
3. Lograr que la esperanza y la calidad de vida del paciente con diabetes mellitus tipo 2 sean semejantes a las de una persona sin diabetes.
4. Disminuir el tejido adiposo.
5. Mantener el peso alcanzado y evitar un nuevo aumento ponderal.
6. Modificar los comportamientos alimentarios anómalos.
7. Restablecer el equilibrio psicosomático.

En la actualidad, el manejo del sujeto con diabetes tipo 2 va más allá del control exclusivo de la glucemia, siendo también de gran importancia el control de la obesidad, de la hipertensión arterial y de la dislipidemia.

Una pérdida ponderal moderada de 5 a 10% del peso corporal inicial mejora el control de la glucemia en estas personas, y también reduce la gravedad de los factores de riesgo, como la hipertensión arterial y la dislipidemia.

El manejo de los sujetos con diabetes se basa en establecer un plan de alimentación, elaborar un programa de actividad física regular, brindar educación y favorecer la modificación de la conducta, así como indicar un tratamiento farmacológico en aquellas personas en que se logre obtener un control metabólico óptimo con las medidas antes mencionadas.

Alimentación

El tratamiento nutricional es el elemento más importante en el plan terapéutico para los individuos con diabetes. De hecho, para algunos pacientes la combinación adecuada de dieta y ejercicio puede ser la única intervención terapéutica requerida para controlar eficazmente las alteraciones metabólicas y lograr la disminución del peso corporal.

El plan de alimentación debe individualizarse. La diversidad en la secreción de insulina y la resistencia a la misma, así como las características personales relacionadas (p. ej., estilo de vida, edad, peso corporal y régimen de medicamentos), influyen sobre las estrategias elegidas para alcanzar los objetivos nutricionales.

Idealmente, el programa de pérdida ponderal se debe llevar a cabo en dos fases. En la primera fase el objetivo es la pérdida de 5 a 10% del peso corporal inicial, con una duración media de entre tres y seis meses. En sujetos con un índice de masa corporal entre 27 y 30, la disminución de 300 a 500 kcal/día resulta en una pérdida de 0.23 a 0.45 kg/semana; en los individuos con un índice de masa corporal mayor de 30, una reducción de 500 a 1 000 kcal/día genera una pérdida de entre 0.45 a 0.9 kg/semana.

En la segunda fase el objetivo principal es mantener el peso perdido, evitando los rebotes (fenómeno del yo–yo).

Ejercicio

El ejercicio es un instrumento importante en el manejo del paciente con diabetes. Para que sea eficaz es necesario diseñar un plan individualizado bajo vigilancia que establezca y mantenga el régimen de ejercicio. Éste se tiene que llevar a cabo en forma constante, sistemática y regular, y ser de preferencia aeróbico.

Los beneficios del ejercicio se obtienen mediante la repetición sostenida de las sesiones de actividad a intervalos de 48 h o menos. Por lo tanto, el ejercicio se tiene que practicar por lo menos tres veces por semana o cada tercer día.

Cualquier tipo de ejercicio es seguro para la mayoría de los pacientes con diabetes. Sin embargo, se deben tomar precauciones especiales. Puesto que muchos individuos han llevado una vida sedentaria por años, frecuentemente están fuera de condición. Las personas que no se ejercitan con regularidad, que presentan diabetes con algunos años de evolución, o ambos, deben someterse a una valoración antes de iniciar el ejercicio (grado de control glucémico, valoración cardiovascular, determinación de la capacidad física, examen oftalmoscópico, presencia de neuropatía, etc.).

Tratamiento farmacológico

En la actualidad existen diversas opciones de tratamiento inicial para el sujeto con diabetes mellitus tipo 2: sulfonilureas, nateglinidas, biguanidas, inhibidores de la glucosidasa alfa, incretinas (GLP–1, inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 1V), tiazolidinedionas o presentaciones combinadas de sulfonilurea/biguanidas e inclusive insulina. Su empleo se hace necesario cuando la dieta y el ejercicio no son suficientes para alcanzar los objetivos terapéuticos.

Para elegir la alternativa inicial se debe considerar el tiempo de evolución de la enfermedad, la magnitud de la hiperglucemia y el peso corporal del paciente. Si presenta sobrepeso, se recomienda utilizar una biguanida, ya que su efecto sobre el peso es nulo o induce una pérdida ponderal discreta. El empleo de una sulfonilurea o una tiazolidinediona se puede asociar con aumento de peso; la acarbo-sa tiene un efecto neutro sobre éste.

Metformina

En los últimos años se ha encontrado que la metformina reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular en los individuos con diabetes mellitus tipo 2. En el *United*

Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y sobrepeso que recibieron metformina mostraron una menor incidencia general de mortalidad, de enfermedad cardiovascular y de todas las complicaciones, al compararse con los grupos de personas que recibieron insulina o sulfonilureas. Los sujetos que recibieron metformina ganaron menos peso y tuvieron menos cuadros de hipoglucemia durante el seguimiento de 10 años.

Otros estudios realizados en individuos obesos con hipertensión arterial han sugerido que el tratamiento con metformina reduce la presión arterial, las concentraciones séricas de triglicéridos, la resistencia a la insulina y la actividad fibrinolítica. El estudio *Biguanides and Prevention Risk of Obesity* (BIGPRO), realizado en 324 sujetos no diabéticos con sobrepeso y aumento del índice cintura-cadera que fueron tratados con metformina por un año, indicó que los individuos mostraron disminución del peso corporal, de la insulina plasmática, de la actividad fibrinolítica y del factor de von Willebrand.

La metformina es uno de los fármacos indicados para el manejo de la diabetes en individuos con un índice de masa corporal $> 27 \text{ kg/m}^2$, con función renal normal (creatinina $< 1.5 \text{ mg/100 mL}$ en varones y $< 1.4 \text{ mg/100 mL}$ en mujeres) y que no tengan factores que puedan condicionar la ocurrencia de hipoperfusión y acidosis metabólica, como insuficiencia cardíaca congestiva venosa, hipotensión arterial, infección moderada a grave o alcoholismo.

Las biguanidas disminuyen la absorción intestinal de la glucosa, la grasa corporal total, la grasa visceral, el consumo total de calorías (efecto supresor del apetito), el peso (tanto en personas con o sin diabetes), la hiperinsulinemia, la producción hepática de glucosa y la oxidación de los ácidos grasos libres, así como el colesterol total, las LDL, las VLDL, la agregación plaquetaria y el inhibidor del activador de plasminógeno-1. Además, aumentan las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y el activador hístico del plasminógeno.

Fármacos antiobesidad

El empleo de medicamentos que inducen la pérdida ponderal se ha propuesto como un tratamiento complementario para pacientes con diabetes mellitus o intolerancia a la glucosa. Por lo tanto, debe evitarse el aumento continuo de peso y considerar a la disminución ponderal y al mantenimiento del peso perdido como un objetivo importante en el manejo de los sujetos con diabetes y obesidad.

Los fármacos antiobesidad autorizados actualmente en México son la sibutramina, el orlistat y el rimonabant.

La sibutramina inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina en el hipotálamo y produce pérdida ponderal al favorecer la saciedad, con lo que se reduce el consumo de calorías. Por otra parte, el orlistat es un inhibidor de la lipasa intes-

tinal que disminuye la absorción de grasa en 30%, promoviendo así la pérdida ponderal.

Gokcel comparó la eficacia del tratamiento con sibutramina, orlistat y metformina para combatir la obesidad en 150 mujeres con un índice de masa corporal $> 30 \text{ kg/m}^2$ que tomaron alguno de los fármacos por un periodo de seis meses.

En el estudio realizado por Hollander, 391 pacientes obesos o con sobrepeso (índice de masa corporal de 28 o 43 kg/m^2) y diabetes mellitus tipo 2 manejados con sulfonilureas fueron divididos al azar para la administración de orlistat o placebo por un año. Los individuos tratados con orlistat lograron una disminución ponderal significativamente mayor que los pacientes del grupo control después de un año (6.2 kg en comparación con 4.3 kg; $p = 0.0001$). A diferencia del grupo control, más del doble de los sujetos que tomaron orlistat perdieron cinco o más kilogramos de peso corporal inicial (49% en comparación con 23%; $p < 0.001$). Los pacientes con orlistat también presentaron una reducción de la circunferencia de la cintura significativamente mayor que los del grupo control (-4.8 cm, en comparación con -2.0 cm; $p < 0.01$). La pérdida ponderal inducida por orlistat se asoció con un mejor control de la glucemia. La glucemia en ayuno y la HbA_{1c} se redujeron en mucho mayor grado en los individuos tratados con este fármaco.

Por otra parte, más pacientes en el grupo de orlistat fueron capaces de suspender su medicación con sulfonilureas (11.7%, en comparación con 7.5%) y la dosis promedio disminuyó en un grado significativamente mayor con el orlistat (-23% contra -9%, $p = 0.002$). El tratamiento con orlistat también se asoció con una mejoría significativamente mayor en varios parámetros de lípidos (colesterol total, LDL [-7.4%, en comparación con +4.1%; $p < 0.001$] y proporción de colesterol LDL-HDL).

El rimonabant es un inhibidor selectivo de los receptores endocannabinoides (CB1, CB2). El sistema endocannabinoide desempeña un papel trascendental en la regulación del metabolismo energético del organismo, actuando tanto a nivel central como periférico, estimulando la ingesta alimentaria y otorgándoles los efectos placenteros asociados a ella, como también permitiendo un almacenamiento más eficiente de los nutrientes, favoreciendo la lipogénesis en el tejido adiposo e hígado, además de reducir el gasto energético; por lo tanto, el sistema endocannabinoide tiene una acción netamente anabólica, promoviendo la ganancia de peso corporal.

Desafortunadamente, hace más de un año salió del mercado mundial la sibutramina, por tener efectos secundarios severos a nivel cardiovascular, con muertes de pacientes. Esto obligó al laboratorio fabricante a retirarlo del mercado internacional; sin embargo, se citan algunos trabajos que se llevaron a cabo antes de su salida del mercado.

Los estudios RIO (*Rimonabant in Obesity*), realizados a través de cuatro investigaciones que englobaron a 6 600 pacientes con obesidad o sobrepeso asocia-

do a enfermedades metabólicas (hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico), fueron efectuados con el propósito de evaluar la eficacia y la seguridad del rimonabant a dosis de 5 mg o 20 mg diarios, y concluyeron que el medicamento es un fármaco efectivo y seguro en la disminución de peso corporal al menos durante dos años, además de tener efectos benéficos sobre diversos factores de riesgo metabólico que van más allá de la pérdida de peso, como son la mejoría en el perfil de lípidos, proteína C reactiva, glucemia e insulinemia. También se redujo significativamente la circunferencia de la cintura y la prevalencia de síndrome metabólico.

El estudio SERENADE (*Study Evaluating Rimonabant Efficacy in Drug-Naive Diabetic Patients*) mostró que pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que nunca habían sido tratados y recibieron 20 mg diarios de rimonabant por seis meses disminuyeron la HbA_{1c} en 0.8%, en comparación con el placebo 0.3%; además de la reducción del peso corporal, se observó mejoría de la presión arterial, colesterol HDL, triglicéridos y concentraciones plasmáticas de adiponectina.

Los efectos adversos reportados fueron depresión, irritabilidad, ansiedad, náuseas y vértigo. La depresión fue uno de los eventos adversos más graves, que llevó a algunos pacientes al suicidio, razón por la que el laboratorio fabricante del producto fue obligado a retirarlo del mercado a nivel internacional.

Tratamientos combinados

Metformina con sibutramina

En un estudio multicéntrico realizado en 195 pacientes obesos con diabetes mellitus tipo 2 tratados con metformina se dividió a los sujetos al azar en tres grupos y se administró sibutramina, de acuerdo con el siguiente esquema: al grupo uno se administró un placebo, al grupo dos 15 mg/día de sibutramina y al grupo tres 20 mg/día de sibutramina. Luego de un año de seguimiento, la disminución ponderal fue de 0.2 ± 0.56 ; 5.5 ± 0.6 y 8.0 ± 0.9 , respectivamente. La disminución de la circunferencia de la cintura en el grupo dos fue de 4.7 cm y en el grupo tres de 6.6 centímetros.

Los efectos obtenidos al combinar sibutramina con metformina fueron los siguientes:

1. Aumento de 10% de HDL.
2. Disminución de los triglicéridos.
3. Disminución de la glucosa en 40 mg/100 mL.
4. Disminución de la HbA_{1c} en 1.2%.
5. Incremento de la presión arterial en 5 mmHg.

Metformina con orlistat

En un estudio multicéntrico de un año controlado con placebo, 503 personas con sobrepeso u obesidad y diabetes tipo 2 se trataron con metformina sola o en combinación con sulfonilureas. Los sujetos se dividieron al azar para su tratamiento con orlistat (n = 249) o placebo más dieta (n = 254). Los pacientes tratados con orlistat tuvieron una pérdida de peso significativamente superior a los controles después de un año (−4.5% en comparación con −1.4%; $p < 0.001$). Más del doble de las personas tratadas con orlistat lograron una pérdida ponderal igual o superior a 5%, en comparación con los pacientes control (39%, en comparación con 16%; $p = 0.0001$), mientras que la proporción de sujetos con pérdida ponderal igual o superior a 10% fue tres veces mayor con orlistat (14%, en comparación con 4%; $p < 0.0001$).

El tratamiento con orlistat también se asoció con una mejoría significativamente mayor del control de la glucemia, una disminución de la HbA_{1c}, una disminución de la dosis de hipoglucemiantes y una disminución del colesterol total, del colesterol LDL, de la proporción LDL/HDL y de la presión arterial sistólica.

El único fármaco que permanece para su utilización clínica es el orlistat con las ventajas ya combinadas.

PREVENCIÓN DE LA DIABETES

El exceso de peso es un factor de riesgo importante para una amplia gama de enfermedades, incluyendo la diabetes mellitus tipo 2. Casi 80 a 90% de las personas con diabetes mellitus tipo 2 tiene sobrepeso o es obeso. Asimismo, diversos estudios han mostrado que el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 está estrechamente relacionado con la presencia y la duración de la obesidad.

La alteración en la tolerancia a la glucosa también es un factor de riesgo mayor para desarrollar diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular. La alteración en la tolerancia a la glucosa afecta a cerca de 200 millones de personas en todo el mundo, de las cuales se espera que aproximadamente 40% progrese a diabetes mellitus tipo 2 en los próximos 10 años. La alteración en la tolerancia a la glucosa también está ligada con la presencia de sobrepeso y obesidad.

A continuación se describen los principales estudios de prevención de diabetes mellitus tipo 2 con alteración en la tolerancia a la glucosa.

Estudio de intolerancia a la glucosa y diabetes de Da Qing

Se hizo un seguimiento de seis años a 577 individuos con intolerancia a la glucosa asignados al azar por clínica a cuatro grupos: un grupo control, un grupo maneja-

do con dieta, un grupo manejado con ejercicio y un grupo manejado con dieta y ejercicio. Este estudio demostró que las intervenciones que incluyen dieta y ejercicio determinan una reducción significativa de 25 a 50% en la incidencia de diabetes, en comparación con el grupo control.

Programa de prevención de la diabetes

Este estudio demostró que la pérdida ponderal mediante la intervención intensiva del estilo de vida (dieta y ejercicio) puede disminuir en forma considerable el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 en sujetos obesos o con alteración en la tolerancia a la glucosa. Frente al grupo control, hubo una reducción de 58% en la incidencia de diabetes en el grupo de intervención del estilo de vida después de un seguimiento de 2.8 años. La intervención del estilo de vida fue más eficaz para reducir el riesgo de diabetes mellitus tipo 2 (reducción de 60%) que la administración de metformina (reducción de 31%); es decir, de cada 10 individuos en riesgo de desarrollar diabetes, en seis fue posible prevenirla con dieta y ejercicio y en tres con metformina. El objetivo del programa intensivo fue llegar a 700 kcal/semana, perder por lo menos 7% del peso corporal y realizar un mínimo de 150 min de ejercicio físico por semana.

Estudio finlandés de prevención de la diabetes

Este estudio también demostró que la intervención del estilo de vida puede reducir en 58% el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 en individuos obesos con alteración en la tolerancia a la glucosa después de un seguimiento de 3.2 años. La intervención incluyó asesoría individualizada sobre el estilo de vida dirigida a una reducción de peso de más de 5% y ejercicio moderado durante cuando menos 30 min al día.

Estudio STOP-DMNID

El estudio informó que también puede alcanzarse una reducción en la progresión de la diabetes mediante la utilización de acarbosa, un inhibidor de la glucosidasa.

Comparado con el placebo, se observó una reducción de 25% en la progresión de la diabetes en sujetos tratados con acarbosa después de un seguimiento de 3.3 años.

Medicamentos antiobesidad

Los medicamentos para bajar de peso, en combinación con una intervención del estilo de vida, posiblemente reduzcan aún más el riesgo de desarrollar diabetes

mellitus tipo 2. Heymsfield, en un análisis retrospectivo en pacientes obesos con alteración en la tolerancia a la glucosa que recibieron tratamiento con orlistat por más de dos años, mostró que la pérdida de peso es un recurso eficaz para reducir la progresión a diabetes tipo 2. Menos de 50% de los sujetos tratados con orlistat y alteración inicial en la tolerancia a la glucosa progresaron a diabetes tipo 2, en comparación con aquellos a quienes se administró placebo (3.0%, en comparación con 7.6 %.).

En la actualidad se están realizando estudios clínicos para investigar si los fármacos que aumentan la secreción de insulina o la sensibilidad a la misma reducen el riesgo de desarrollar diabetes y enfermedad cardiovascular. Las recomendaciones actuales para la prevención de la diabetes mellitus tipo 2 se centran en identificar a los pacientes en riesgo, los cuales deben ser tratados con intervenciones intensivas en el estilo de vida, control de peso y valoración de la farmacoterapia, en particular debido a que estos cambios probablemente generen beneficios de salud adicionales.

REFERENCIAS

1. American Diabetes Association: Clinical practice recommendation. Diabetes mellitus and exercise. *Diabetes Care* 2002;45:S64–S68.
2. American Diabetes Association: Recomendaciones y principios sobre nutrición para personas con diabetes mellitus. American Diabetes Association 1999;(Suppl 1) 22:S42–S43.
3. **Bailey CJ**: Nuevos agentes farmacológicos para la diabetes. *Curr Diabetes Reports Latin Am* 2003;1(2):133–141.
4. **Charles A, Vague P, Morange P et al.**: Effect of weight change and metformin on fibrinolysis and the von Willebrand factor in obese non-diabetic subjects. The BIGPROI Study. *Diabetes Care* 1998;11:1967–1972.
5. **Chiasson JL, Josse RG, Gomis R et al.**: Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet* 2002;359:2072–2077.
6. **Colditz G, Willet W, Rotonosky A**: Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995;122:481–486.
7. Consenso Nacional de Obesidad. Fundación Mexicana para la Salud, 1997.
8. **Deprés JP, Golay A, Sjöström L**, for the Rimonabant in Obesity–lipids Study Group: Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005;353:2121–2154.
9. **Ferranini E**: Physiological and metabolic consequences of obesity. *Metabolism* 1995;44:15–17.
10. **Gokcel A, Gumurdulu Y, Karakose H et al.**: Evaluation of the safety and efficacy of sibutramine, orlistat and metformin in the treatment of obesity. *Diabetes Obesid Metabol* 2002; 4:49–55.
11. **Golay A, Felber P**: Evolution from obesity to diabetes. *Diab Metab* 1994;20:3–14.
12. **Guerrero Romero F, Rodríguez Morán M, Pérez Fuentes R, Sánchez Guillén M, González Ortiz M et al.**: Prediabetes and its relationship with obesity in Mexican Adults: the Mexican Diabetes Prevention (MexDiab) Study. *Metabol Syndrome Relat Disord* 2008;6 (1):15–23.

13. **Heymsfield SB, Segal KR, Hauptman J et al.:** Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults. *Arch Intern Med* 2002; 160:1321–1325.
14. **Hollander P, Elbein ST, Hirsh IB et al.:** Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:1288–1294.
15. **Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF et al.:** Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995;95:2409–2415.
16. **Kadowaki T, Yamauchi T:** Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* 2005;26(3):439–451.
17. **Kakafika AI, Mikhailidis DP, Karagiannis A:** The role of endocannabinoid system blockade in the treatment of the metabolic syndrome. *J Clin Pharmacol* 2007;47:642–652
18. **Kirpichnikov R, McFarlane SI, Sowers JR:** Metformin: An Update. *Ann Intern Med* 2002;137:25–33.
19. **Knowler C, Pettit G, Saad F:** Obesity in the Pima Indians: Its magnitude and relationship with diabetes. *Am J Clin Nutr* 1991;53:1543S–1551S.
20. **Kowler WC, Barret–Connor E, Fowler SE et al.:** Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;(6)346:393–403.
21. **McNulty SJ, Ehud Ur, Williams G:** A Randomized trial of sibutramine in the management of obese type 2 diabetic patients treated with metformin. *Diabetes Care* 2003;26:125–131.
22. **Miles J, Leiter L, Hollander P et al.:** Effect of orlistat in overweight and obese patients with type 2 diabetes treated with metformin. *Diabetes Care* 2002;25:1123–1128.
23. **Pan XR, Li GW, Hu YH et al.:** Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997;20:537–544.
24. **Pascot A, Després JP, Lemieux J et al.:** Deterioration of the metabolic risk profile women: respective contributions in impaired glucose tolerance and visceral fat accumulation. *Diabetes Care* 2001;24:920–924.
25. **Pi Sunyer FX:** Weight and non–insulin–dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 1996; 63(Suppl):426S–429S.
26. **Pi–Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J et al.:** RIO–North America Study Group. Effect of rimonabant, a cannabinoid 1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO–North America: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:761–775.
27. **Rajala MW, Qi Y, Patel HR, Takahashi N Banerjee R et al.:** Regulation of resistin expression and circulating levels in obesity, diabetes, and fasting. *Diabetes* 2004;53:1671–1679.
28. **Saad MF, Khan A, Sharma A:** Physiological insulinemia acutely modulates plasma leptin. *Diabetes* 1998;47:544–549.
29. **Schuldiner AR, Yang R, Gong DM:** Resistin, obesity and insulin resistance. The emerging role of the adipocyte as an endocrine organ. *N Engl J Med* 2001;(345)18:1345–1346.
30. **Toumlehto J, Lindström J, Eriksson JG et al.:** Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344:1343–1350.
31. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood–glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854–865.
32. **Velázquez MO, Rosas PM, Lara EA et al.,** Grupo ENSA 2000: Prevalencia e interrelación

de enfermedades crónicas no transmisibles y factores de riesgo cardiovascular en México. *Arch Cardiol Méx* 2003;73:62–77.

33. **Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ:** Effect of cannabinoid 1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients. 1-year experience from the RIO–Europe study. *Lancet* 2005;365:1389–1397.
34. **Wing R, Koeske R, Epstein L et al.:** Long-term effects of modest weight loss in type 11 diabetic patients. *Arch Intern Med* 1987;147:1749–1753.
35. **Yamauchi T, Kamon J, Waki H et al.:** The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lip atrophy and obesity. *Nat Med* 2001;7:941–946.

Las hiperlipidemias y el riesgo cardiometabólico

Sergio A. Islas Andrade, María Cristina Revilla Monsalve

Al mencionar el riesgo cardiometabólico es necesario comentar algunos aspectos de interacción del síndrome metabólico (SM). Reaven describió al SM como síndrome X, con una agrupación de enfermedades que tenían como sustrato la resistencia a la insulina, las alteraciones de la glucosa y la hipertensión arterial.¹ Poco tiempo después diversas organizaciones, como la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Programa Nacional para el Estudio del Colesterol (NCEP) y el Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR), entre otros, emitieron sus opiniones con relación al SM,²⁻⁴ agregándole más componentes, como el perímetro de la cintura, que traduce obesidad central y es un indicador clínico de riesgo de desarrollar SM, y los factores agregados. Luego, la Federación Internacional de Diabetes (IDF) añadió más especificaciones sobre los perímetros abdominales con distintos puntos de corte, de acuerdo a diversos grupos étnicos. En México⁵ recientemente se publicaron puntos de corte de cintura de sujetos mexicanos sin diabetes, pero utilizando el punto de corte que sugiere la IDF, que es de ≥ 80 cm en la mujer y ≥ 90 cm en el hombre.⁶ No se demostró que con ese punto de corte hubiese una relación significativa con alteraciones con el perfil de lípidos. Esto significa que el perímetro abdominal en sujetos sanos aparentemente no correlaciona con alteraciones de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular, lo que demuestra que hay individuos delgados pero “metabólicamente obesos”, y viceversa. Los sujetos que tuvieron obesidad presentaron niveles más elevados de lípidos y de presión arterial.

La búsqueda de nuevos factores de riesgo para ayudar a entender y mejorar la predicción de los eventos vasculares e indicar la posible respuesta al tratamiento

es un *continuum*. La teoría de la inflamación vascular, con mayor atención a las concentraciones plasmáticas de proteína C reactiva ultrasensible (PCRus) relacionadas con enfermedad coronaria, se ha estudiado cada vez más. Así, se ha propuesto a la PCRus como causa de enfermedad vascular, hecho no demostrado del todo. Los datos de estudios prospectivos de población general sugieren que existe un riesgo más alto en personas que tienen más elevados los niveles de PCR > 3 mg/L, comparadas con las que tienen < 1 mg/L.⁶ A pesar de que la PCRus es un factor pronóstico independiente de riesgo cardiovascular, no se han podido desarrollar modelos de predicción de riesgo global que la incorporen para uso clínico. Cook y col. intentaron demostrar, con un seguimiento de 10 años en un estudio de mujeres inicialmente no diabéticas con promedio de edad de 45 años y mayores, si la PCRus era útil para estratificar el riesgo. Probaron que en las personas de bajo riesgo no es útil, y propusieron estratificar el riesgo de acuerdo a la puntuación de Framingham y luego hacer la correlación con PCRus en los sujetos de riesgo intermedio.⁷

EL PAPEL CENTRAL DE LAS LDL EN LA ATEROGÉNESIS Y EL PAPEL DE OTRAS LIPOPROTEÍNAS EN LA ATEROSCLEROSIS

Los factores de riesgo para diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y enfermedad cardiovascular (ECV) son un conjunto de factores que incluyen a la obesidad (particularmente de tipo central), la resistencia a la insulina, la hiperglucemia, la dislipoproteinemia y la hipertensión arterial. Estas condiciones pueden también ocurrir por separado y son exageradas por la inactividad física y el fumar, puesto que cada uno de estos factores aumenta el riesgo de ECV. El concepto del riesgo cardiometabólico global (RCMG) es de gran valor.⁸ Anormalidades de la lipoproteína, incluyendo elevados niveles de triglicéridos, colesterol HDL bajo y numerosas y crecientes partículas densas pequeñas de LDL son comunes en los pacientes con RCMG. Entidades clínicas con RCMG creciente incluyen a la DM2, la hiperlipidemia combinada familiar, la hipoalfalipoproteinemia familiar, y el síndrome de ovario poliquístico.⁹

Estas enfermedades comparten a menudo las características de RCMG de la obesidad de distribución central, resistencia de insulina, dislipoproteinemia, e hipertensión arterial. Hay metas rigurosas del tratamiento de los lípidos para los pacientes con DM2 o ECV; sin embargo, pautas para el tratamiento de la dislipoproteinemia en sujetos de riesgo elevado sin diabetes o con ECV se basan sobre todo en las concentraciones de LDL-colesterol y en las del colesterol no-HDL. Numerosos tratamientos han demostrado que las terapias (sobre todo con estati-

nas) se han enfocado a la reducción del colesterol LDL para disminuir notablemente el riesgo de ECV en pacientes con y sin diabetes y que además tienen otros factores de riesgo.

Una cantidad considerable de pacientes con RCMG o diabetes tienen niveles relativamente normales de colesterol de LDL, pero numerosos y crecientes niveles de pequeñas partículas densas de LDL y de otras lipoproteínas que son muy aterogénicas.¹⁰

Las alteraciones en las concentraciones de lípidos plasmáticos en los enfermos con diabetes son de gran importancia, debido al papel que juega la insulina en el metabolismo de los mismos. Dichas alteraciones se presentan más frecuentemente cuando la diabetes está descontrolada.¹¹

El colesterol es un constituyente importante de las membranas celulares, además de ser precursor de los ácidos biliares y de las hormonas esteroides. Los triglicéridos son los mayores depósitos de energía y son altamente eficientes. Los fosfolípidos son similares en estructura a los triglicéridos y también son importantes componentes estructurales de las membranas celulares y de las lipoproteínas.

Las alteraciones del metabolismo de lípidos y lipoproteínas ocurren más frecuentemente en los pacientes con DM2; dichos trastornos se presentan ya en los estados de intolerancia a la glucosa. La alteración más común, y el patrón característico, es la hipertrigliceridemia, que suele cursar junto con niveles bajos de HDL y valores normales o discretamente elevados de LDL. Asimismo, las concentraciones de HDL y las de Apo A-I son generalmente bajas, principalmente las de lipoproteína de alta densidad.¹²

Estas anomalías persisten aun en estados de control adecuado de la DM2, a diferencia de la de tipo 1, en la que el buen control determina la normalización de los lípidos y las lipoproteínas. La razón es que en el sujeto con DM2 interviene una serie de factores como obesidad, edad, hipertensión arterial sistémica, dieta, estilos de vida y tipo de hipoglucemiantes, entre otros, que hacen muy heterogéneo el escenario para un control adecuado.

Existen varios mecanismos propuestos que intentan explicar la disminución de las concentraciones de HDL, que incluyen el incremento en la actividad de la lipasa en el hígado, así como un mayor catabolismo de las Apo A-I y una inversión de la relación insulina plasmática/HDL.¹³ La distribución de subfracciones de LDL también está alterada en la DM2.

La lipemia posprandial que contribuye a la aterogénesis ha sido subestimada tanto en la diabetes como en la hipertensión arterial y en la obesidad, ya que la mayor parte de los estudios ha considerado los niveles de lípidos en ayunas. En los pacientes obesos con DM2 existen defectos en el metabolismo posprandial, que incluyen aumento de los quilomicrones y sus remanentes después de una comida rica en grasa.¹⁴

La regulación hepática de la secreción de VLDL depende principalmente de la síntesis de apolipoproteína B (Apo B) sobre las proteínas transportadoras de triglicéridos microsomales, insulina y ácidos grasos libres.¹¹ Se utilizan cuatro orígenes de ácidos grasos libres para la síntesis de lipoproteínas: lipogénesis *de novo*, almacenamiento citoplásmico de triglicéridos, ácidos grasos libres derivados directamente de lipoproteínas captadas en forma directa del hígado, y plasma. La mayoría de los individuos obesos con o sin diabetes presenta elevación de los ácidos grasos libres, los cuales provocan resistencia a la insulina, tanto periférica como intrahepática. Recientemente se han relacionado los ácidos grasos libres con el factor de necrosis tumoral, que juega un papel importante en la patogenia de varios procesos inflamatorios del paciente con diabetes.¹⁴

HIPERLIPIDEMIA Y SU ASOCIACIÓN CON RESISTENCIA A LA INSULINA EN LA DIABETES CON EL RIESGO CARDIOMETABÓLICO GLOBAL

Se han descrito anomalías de lípidos y lipoproteínas en pacientes con DM2 estrechamente relacionadas con resistencia insulínica y niveles elevados de insulina plasmática precediendo a otras anomalías metabólicas. Estas anomalías se presentan también en la obesidad.^{3,14}

En la resistencia a la insulina la inactivación insuficiente de la lipasa hormonosensible y el estímulo de esterificación de los ácidos grasos en el tejido adiposo puede originar un incremento en el flujo de ácidos grasos no esterificados hacia el hígado. A esto sigue un aumento en la producción de VLDL. El hígado intenta entonces liberar el exceso de ácidos grasos no esterificados, lo que origina un aumento de la resistencia a la insulina por medio del ciclo de Randle (glucosa-ácidos grasos). Estudios más recientes señalan una relación entre la LDL densa y pequeña y la resistencia insulínica, que puede tener un sustento en la hipertrigliceridemia y la resistencia a la insulina. Los factores que determinan la prevalencia de LDL pequeña y densa en pacientes con DM2 en ayunas son la hipertrigliceridemia, el HDL y la actividad de lipasa en el hígado, en tanto que los factores que operan en el estado posprandial son la depuración de quilomicronemia remanente, la lipasa hepática y la resistencia insulínica.

LOS LÍPIDOS Y LAS LIPOPROTEÍNAS EN LA ENFERMEDAD MACROVASCULAR EN DIABÉTICOS

A partir del estudio de Framingham se ha sustentado que el impacto del colesterol sobre la enfermedad coronaria es equiparable tanto en diabéticos como en no dia-

béticos. Estos hallazgos han sido informados también en otras poblaciones europeas (Finlandia, Inglaterra).¹⁴ En el estudio sueco de 12 años de seguimiento realizado a varones maduros con DM2 el factor de predicción más fuerte de coronariopatía arterial fue el colesterol. Las concentraciones de LDL se relacionan en la mayor parte de los estudios con la presencia de enfermedad macrovascular, tanto en la DM diabetes tipo 1 como en DM2. Las concentraciones bajas de HDL se correlacionan con vasculopatía en la DM2. Estos y otros estudios de cohortes sugieren que las anormalidades de los lípidos se asocian con un incremento en el riesgo de eventos cardiovasculares tanto en pacientes con diabetes como en aquellos sin diabetes.¹⁵ Varios estudios han demostrado que el colesterol de LDL, el colesterol de HDL y los triglicéridos son factores de predicción independientes de enfermedad cardiovascular.¹²⁻¹⁵

LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR ES LA CAUSA PRINCIPAL DE LA MORBILIDAD Y MORTALIDAD EN EL MUNDO OCCIDENTAL

Se define como enfermedad arterial coronaria (EAC) a la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad arterial periférica. Es una realidad que a pesar de contar mejores y dramáticas terapias durante las últimas décadas, el predominio de la ECV y de su morbilidad asociada sea muy importante. La presentación inicial de la EAC se puede manifestar con muerte súbita hasta en 50% de los pacientes. Así, es necesario un conocimiento detallado del proceso aterosclerótico para diseñar intervenciones para prevenirlo o reducir su índice de progresión una vez que se ha iniciado. Las lipoproteínas son las partículas que transportan el colesterol y los triglicéridos, dos compuestos esenciales para la estructura y el metabolismo de células que no sean solubles en soluciones acuosas. Las lipoproteínas abarcan a las proteínas de los fosfolípidos, de los triglicéridos y del colesterol.¹¹⁻¹⁵

Los diferentes tipos de lipoproteínas varían en el contenido de lípidos, como por ejemplo las apolipoproteínas. Los quilomicrones son, sobre todo, lipoproteínas del triglicérido producidas después de una comida durante el proceso de absorción del lípido. Las VLDL son producidas por el hígado, con una función primaria de suministrar los ácidos grasos libres a los tejidos, y normalmente son triglicéridos en circulación.¹² Las LDL son subproductos del metabolismo de VLDL, y dentro del estado normal son los portadores primarios del colesterol plasmático. Todos los quilomicrones, las VLDL y el LDL llevan apolipoproteína B, entre otras apolipoproteínas. El HDL tiene apolipoproteína AI y apolipoproteína AII. Las partículas nacientes de HDL son producidas por el hígado y el intestino, y después se maduran y enriquecen con otras apolipoproteínas y lípidos

por intercambios con quilomicrones y VLDL. El tamaño y la densidad de las categorías de la lipoproteína varían, del más grande y de los menos densos quilomicrones del HDL hasta los más pequeños.¹⁴ Dentro de cada categoría hay también un espectro de las partículas que varían de tamaño, densidad, y proporciones relativas de lípidos y proteínas.¹⁵ De esta forma, se puede concluir en este segmento que los parámetros clínicamente importantes de las lipoproteínas son:

- Colesterol LDL.
- Colesterol HDL.
- Número de partículas de LDL.
- Lipoproteína (a).
- Colesterol No-HDL.
- Apolipoproteína B-100.
- Triglicéridos-ricos en lipoproteínas.

En la evaluación y el tratamiento de los pacientes con anormalidades de la lipoproteínas se tienen que tomar en cuenta la evaluación del riesgo y las estrategias, tanto en la prevención primaria como en la prevención secundaria.¹⁶ En la evaluación del riesgo y la prevención primaria debe incluirse tratamiento antihipertensivo y medicamentos para disminuir la glucosa, además de intervenciones del estilo de vida, bajar de peso y realizar actividad física.

En la evaluación del riesgo y las estrategias en prevención secundaria se incluyen las del punto anterior, e incluso a las personas que hayan padecido un infarto del miocardio y anomalías o disfunción del movimiento cardíaco, arritmias ventriculares, etc., y que indican un pronóstico muy malo. El tratamiento debe incluir tratamiento de dislipidemia, antihipertensivo, betabloqueadores, Aspirina®, inhibidores de enzima convertidora de angiotensina, etc.

La evaluación del riesgo debe incluir:¹⁷

Riesgo alto	Enfermedad cardiovascular Diabetes mellitus
Riesgo \geq 20%	Daño a órganos blanco
Riesgo moderado	Dos factores de riesgo
Riesgo < 20%	Sin diabetes mellitus
Riesgo bajo	Menos de un factor de riesgo

Como puede observarse hasta el momento de esta revisión, ha habido una serie de publicaciones en los últimos años que traducen las implicaciones de los lípidos como parte del riesgo cardiovascular y ahora también del riesgo metabólico. Recientemente fue realizado el estudio ENHANCE¹⁸ para conocer si en un lapso de dos años la combinación de simvastatina con ezetimiba era superior a la simvastatina sola para disminuir los niveles de colesterol LDL (lipoproteínas de baja

densidad) y producir modificación del grosor de la íntima media (GIM). El estudio demostró superioridad de esta combinación para disminuir el colesterol LDL y los niveles de proteína C reactiva ultrasensible, pero no mostró diferencia en la modificación del GIM, que era el punto primario, por lo que se consideró un estudio “negativo” para la combinación.

Existen varias explicaciones para ello, una es que los pacientes elegidos para este estudio, a pesar de que 7.2% del grupo de simvastatina y 3.9% del grupo de la combinación ya había tenido infarto del miocardio pero el GIM era normal (se excluyeron pacientes con lesiones carotídeas de alto grado). Además 80% de los pacientes había recibido tratamiento previo con estatinas durante varios años, lo que seguramente había influido sobre el GIM debido a que eran pacientes con hipercolesterolemia familiar y por consecuencia con muy altos niveles de colesterol; aún así, aproximadamente 45% de los pacientes de ambos grupos mostraron algún grado de regresión, y tan sólo 2.8% de los pacientes del grupo de simvastatina y 4.2% del grupo de la combinación mostraron nuevas lesiones de al menos 1.3 mm, sin encontrarse diferencia estadística entre ambos grupos. No obstante, los niveles de colesterol total y de colesterol LDL así como de apolipoproteína B y de proteína C reactiva ultrasensible (PCR) descendieron más y de manera significativa en el grupo que utilizó una estatina combinada con ezetimiba, que en los pacientes que solamente utilizaron a la estatina sola. Esto implica que hay una reducción de riesgo cardiovascular aun en una población biológica y genéticamente “diseñada” para tener hiperlipidemia, y poco numerosa, cuando se compara con la mayor parte de pacientes del mundo que padecen hiperlipidemia no familiar ni homocigota.

En México se ha estudiado a algunos grupos étnicos, como los tepehuanos en el norte del país, en los que se ha observado una reducción de las partículas de HDL en sujetos obesos, y esa reducción se relacionó con niveles elevados de triglicéridos.¹⁹

TRATAMIENTO DE LAS ANOMALÍAS DE LOS LÍPIDOS

La mayor responsabilidad en el tratamiento de las dislipidemias es disminuir el RCMG, tanto en sujetos no diabéticos como diabéticos. En general las estatinas son el tratamiento fundamental en los sujetos con diabetes o sin diabetes. Esto incluye a los pacientes con niveles de colesterol HDL bajos, niveles elevados de LDL y no-HDL. Las estatinas tradicionalmente se han administrado inicialmente como tratamiento único; sin embargo, cada vez más se combina una estatina con otros tipos de fármacos, como por ejemplo con medicamentos novedosos que inciden en los mecanismos fisiopatológicos de inhibición, diferentes de la esta-

tina sola. El manejo integral, además de la estatinas, incluye la modificación de la alimentación, los secuestradores de ácidos biliares y en algún momento hasta la cirugía de *bypass* ileal. Para los pacientes que no toleran las estatinas, los secuestradores de ácidos biliares o la niacina. La ezetimiba es una opción excelente que permite, mediante un mecanismo de acción diferente, a través de inhibición dual, disminuir la absorción del colesterol intestinal en el borde en cepillo.²⁰ El efecto de la ezetimiba es importante para disminuir el nivel de colesterol LDL, aun en monoterapia. La ventaja de agregarlo a estatina permite disminuir la dosis de este fármaco, y por lo tanto los efectos secundarios que producen las dosis elevadas del mismo. En el estudio ENHANCE los efectos pleiotrópicos se manifestaron a través de la medición de un biomarcador para inflamación, y con ello el pleiotropismo se acepta como la reducción de la PCRus y por tanto de la inflamación. La PCRus se redujo en forma importante, 50% más que la reducción incremental del colesterol LDL en el grupo de ezetimiba/simvastatina, que en el de simvastatina sola. El efecto sobre la Apo B, que contiene lipoproteínas, fue también importante y significativo. El colesterol HDL aumentó significativamente ($p = 0.05$) al adicionar ezetimiba al tratamiento con simvastatina. En cuanto a la seguridad de la combinación de los fármacos, ambos regímenes fueron bien tolerados y con seguridad similar a lo reportado con anterioridad. Se informó un caso de hepatitis viral A en el grupo de simvastatina sola. Hubo un caso de miopatía (CPK > 10 ULN, con síntomas musculares asociados) en el grupo de simvastatina sola y dos casos en el grupo de ezetimiba–simvastatina. El tratamiento de dislipidemia debe incluir el disminuir los niveles de colesterol LDL como objetivo primario, ya que es el principal iniciador del proceso de aterosclerosis. A pesar de la interpretación no adecuada del estudio ENHANCE, se cree que la combinación de ezetimiba/simvastatina sigue siendo útil para lograr el objetivo principal del tratamiento de la hipercolesterolemia en población general con RCMG.

REFERENCIAS

1. **Reaven GM:** Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595–1600.
2. **Wild SH, Byrne CD:** The global burden of the metabolic syndrome and its consequences for diabetes and cardiovascular disease. In Byrne CD, Wilds S (eds.): *Metabolic syndrome*. Chichester, Wiley & Sons, 2005:1–41.
3. **Packard C:** *The year in dyslipidemia*. Oxford, Clinical Publishing, 2007.
4. **Balkau B, Charles M,** the European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR): Comment on the provisional report from the WHO consultation. *Diabet Med* 1999;16:442–443.
5. **González Chávez A, Amancio Chassin O, Islas Andrade S, Revilla Monsalve MC, Hernández QM et al.:** Factores de riesgo cardiovascular asociados a obesidad abdominal en adultos aparentemente sanos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2008;46(3):273–279.
6. **Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thompson A et al.:** Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analysis. *BMJ* 2000; 321:109–204.

7. **Cook NR, Burning JE, Ridker PM:** Effect of including C Reactive Protein in predictive models of cardiovascular risk in women. *Ann Intern Med* 2006;145:21–29.
8. **Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M:** The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. *Diabetes Care* 2005;28:2289–2304.
9. **Carr MC, Brunzell JD:** Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 6:2601–2607.
10. **Barret PH, Chan DC, Watts GF:** Thematic review series: patient-oriented research. Design and analysis of lipoprotein tracer kinetics studies in humans. *J Lipid Res* 2006;47:1607–1619.
11. **Sidossis LS, Mittendorfer B, Walser E, Chinkes D, Wolfe RR:** Hyperglycemia-induced inhibition of splanchnic fatty acid oxidation increases hepatic triacylglycerol secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1998;275:E798–E805.
12. **Assmann G, Schultz H:** Relationship of high-density lipoprotein cholesterol and triglyceride to incidence of atherosclerotic coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1992;70:773–737.
13. **Navab M, Hama SY, Anantharamaiah GM, Hassan K, Hough GP et al.:** Normal high-density lipoprotein inhibits three steps in the formation of medley-oxidized low-density lipoprotein: steps 2 and 3. *J Lipid Res* 2000;41:1495–1508.
14. **Islas Andrade S, Revilla Monsalve MC:** Diabetes y dislipidemias. En: Islas Andrade S, Revilla Monsalve MC (eds.): *Diabetes mellitus*. 3ª ed. Cap. 30:484–499.
15. **James RW, Prometta D:** The distribution profiles of very low density and low-density lipoproteins in poorly controlled male type 2 non-insulin dependent diabetic patients. *Diabet* 1991;34:246–252.
16. **Brunzell JD, Davidson M, Furberg C, Goldberg R, Howard B et al.:** Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk. Consensus conference report from American Diabetes Association and The American College of Cardiology Foundation. *JACC* 2008; 51:1512–1524.
17. **ATP III:** *JAMA* 2001;285:2486–2497 & **ATP III.** *JACC* 2004;44:720–732.
18. **Kastelein J, Akdim F, Stroes S, Zwinderm A et al.:** Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008;358:1431–1443.
19. **Rodríguez Morán M, Guerrero Romero M,* Rascón Pacheco RA, Escobedo de la Peña J, Wachter N et al.:** Dietary factors related to the increase of cardiovascular risk factors in traditional Tepehuanos communities from Mexico. A 10 year follow-up study for the Multi-disciplinary Research Group on Diabetes of the Instituto Mexicano del Seguro Social. *Nutrit Metaboli Cardiovasc Dis* 2009;19 (6):409–416.
20. **Sparrow CP et al.:** *J Lipid Res*1999;40:1747–1757.

