

Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria

Volumen 12 - Número 01 - 2021
Periodicidad trimestral

01 Obesidad y diabetes mellitus tipo 2: amistades peligrosas

Lourdes Carrillo Fernández

Página 2

02 Los cambios en el estilo de vida: el primer escalón en la prevención y el tratamiento de la diabetes mellitus

Noelia Sanz Vela

Página 5

03 Cómo evaluar el riesgo cardiovascular en una persona con diabetes mellitus tipo 2

Clara Viñals Domenech, Emilio Ortega Martínez de Victoria

Página 14

04 La mama: otro órgano diana que se ha de vigilar en la mujer con diabetes mellitus

Marta Cuní Munné, Belén Benito Badorrey

Página 25

05 Destacados de la XV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición (Sociedad Española de Medicina Interna)

María Martínez Cuevas, Fátima Victoria Villafañe Sanz

Página 30



Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria



Coeditores de la revista:
Enrique Carretero Anibarro
Laura Romera Liébana

Comité editorial:
Antonieta Vidal Tolosa
Juan Martínez Candela
Enrique Carretero Anibarro
Laura Romera Liébana

Comité honorífico:
Sara Artola Menéndez
Josep Franch Nadal
Francisco Javier García Soidán
Javier Díez Espino

Web redGDPS:
www.redgdps.org



Passeig de Gràcia, 101, 1.º 3.ª
08008 Barcelona
euromedice@euromedice.net
www.euromedice.net

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

© 2021: De los autores.

© de la edición 2021: Fundación Redgdps.

Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa del propietario del copyright.

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

Como ilustración general de la temática tratada en esta publicación, la mastopatía diabética es una complicación poco frecuente y poco conocida de la diabetes mellitus, caracterizada por intensa fibrosis y cúmulos de elementos inflamatorios en la anatomía patológica.

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

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

SUMARIO:

EDITORIAL

Obesidad y diabetes mellitus tipo 2: amistades peligrosas

Lourdes Carrillo Fernández

2

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Los cambios en el estilo de vida: el primer escalón en la prevención y el tratamiento de la diabetes mellitus

Noelia Sanz Vela

5

HABILIDADES PRÁCTICAS

Cómo evaluar el riesgo cardiovascular en una persona con diabetes mellitus tipo 2

Clara Viñals Domenech, Emilio Ortega de la Victoria

14

CASO CLÍNICO

La mama: otro órgano diana que se ha de vigilar en la mujer con diabetes mellitus

Marta Cuní Munné, Belén Benito Badorrey

25

RINCÓN DEL RISING. REFRESCANDO LA DIABETES

Destacados de la XV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición (Sociedad Española de Medicina Interna)

María Martínez Cuevas, Fátima Victoria Villafañe Sanz

30

Obesidad y diabetes mellitus tipo 2: amistades peligrosas

Lourdes Carrillo Fernández

Médica de familia. Servicio Canario de Salud. Centro de Salud La Victoria. La Victoria de Acentejo (Santa Cruz de Tenerife)

Palabras clave: obesidad, diabetes mellitus tipo 2, diabesidad.

RESUMEN

La obesidad es una verdadera pandemia, capaz de producir mayor número de muertes que la desnutrición. Es un conocido factor de riesgo para enfermedades crónicas: diabetes mellitus tipo 2 (DM2), enfermedad cardiovascular y algunos tipos de cáncer. Asociada a la DM2 aumenta la morbimortalidad, y las estrategias para su prevención y tratamiento suponen un gran reto, principalmente a nivel clínico. La intervención dirigida a cambiar el estilo de vida a través de programas de dieta y ejercicio físico no ha sido suficiente para frenar el aumento de la prevalencia en la población. A nivel individual, y debido a los complicados y aún no del todo conocidos mecanismos que llevan a su aparición, las intervenciones han demostrado un efecto modesto, con la posibilidad de ganar peso tras abandonar el programa. La medicina de precisión aplicada a los cambios en el estilo de vida podría ser una solución para mejorar la eficacia de las intervenciones.

Desde 1975, la prevalencia de obesidad se ha triplicado en todo el mundo, lo que ha causado un grave deterioro de la salud, morbilidad y calidad de vida de la población afectada. Definida como una acumulación excesiva de grasa, la obesidad se diagnostica con un índice de masa corporal $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ¹. Sin embargo, no es la cantidad de grasa, sino su distribución, lo que confiere un mayor riesgo cardiovascular². La obesidad abdominal se define cuando la circunferencia de la cintura, medida por encima de las crestas ilíacas, es $\geq 94 \text{ cm}$ en varones o $\geq 80 \text{ cm}$ en mujeres³.

La obesidad es un conocido factor de riesgo para numerosas enfermedades no transmisibles, entre ellas la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), responsables en conjunto de más del 70 % de las muertes prematuras en todo el mundo⁴. La obesidad grave está aumentando también de forma preocupante. La pandemia de obesidad mundial es tan importante que actualmente mueren más personas en el mundo por sobrepeso y obesidad que por insuficiencia ponderal⁵.

Los cambios en el sistema alimentario en todo el mundo y el aumento del sedentarismo parecen ser los principales impulsores de la pandemia de obesidad⁶. En cuanto al aspecto biológico, los factores genéticos o epigenéticos no podrían explicar por sí solos el enorme aumento de prevalencia de las últimas décadas. Incluso en poblaciones con una elevada predisposición genética, los factores ambientales y del comportamiento son los determinantes de la aparición de la obesidad⁶.

La intervención terapéutica de la obesidad se basa en la idea de que la causa fundamental de esta es un desequilibrio energético entre las calorías consumidas y las calorías gastadas. Los intentos de revertir esta circunstancia a través de intervenciones médicas o conductuales a corto plazo no son suficientes para producir una pérdida de peso a medio-largo plazo, y esto se debe principalmente a las complejas adaptaciones hormonales, metabólicas y neuroquímicas que defienden al individuo de la pérdida de peso y que favorecen su recuperación. Esto sugiere que, a pesar de los avances actuales, tenemos un conocimiento incompleto de los factores etiológicos responsables de la obesidad, así como de la interacción entre estos factores⁶.

Teniendo en cuenta que la obesidad no es causada simplemente por una elección personal, más allá de considerar la responsabilidad individual en los cambios en el estilo de vida hay que tener en cuenta la recomendación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de la necesidad de desarrollar políticas y acciones implementadas socialmente para promover una alimentación saludable y el aumento de la actividad física entre la población⁴, como estrategia para intentar disminuir la morbimortalidad causada por esta enfermedad.

OBESIDAD Y DIABETES: «DIABESIDAD»

Según datos de la OMS, un 44 % de los pacientes con DM2 tienen sobrepeso u obesidad, y se espera que la prevalencia de

diabetes mellitus (DM) relacionada con la obesidad llegue a 300 millones en 2025⁷. Gran parte de la morbimortalidad cardiovascular está asociada al elevado riesgo cardiovascular presente en los pacientes con DM2 y obesidad, hecho que ha llevado a acuñar el término «diabetesidad» para mostrar esta relación y su impacto sobre la salud cardiovascular. La presencia de obesidad y DM en un individuo aumenta por siete su riesgo de muerte⁷. La obesidad abdominal está asociada a otros factores de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial, disminución del colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad y aumento de triglicéridos.

La obesidad favorece la resistencia a la insulina y un posterior aumento de la secreción de esta por el páncreas. Este hiperinsulinismo compensador consigue mantener temporalmente la glucemia dentro de valores normales. El deterioro progresivo de la célula β es responsable de un déficit relativo de la secreción de insulina, lo que conduce a la aparición de DM2⁸. El proceso de deterioro de la célula β hasta el desarrollo de la DM puede durar muchos años e, inexplicablemente, no ocurre en todas las personas con obesidad. Establecer en estadios tempranos cuáles son los factores de riesgo que determinan la aparición de la DM es fundamental para una intervención precoz, y es uno de los objetivos de la medicina de precisión aplicada a la obesidad y la DM^{9,10}.

BENEFICIOS DE LA PÉRDIDA DE PESO

Teniendo en cuenta la estrecha relación entre el sobrepeso-obesidad y la DM, es de esperar que la pérdida de peso sea capaz de prevenir el desarrollo de DM y mejorar la morbimortalidad. En personas con prediabetes y sobrepeso u obesidad, un programa intensivo de dieta y ejercicio físico disminuyó la progresión a DM en un 58 %^{10,11}.

El Look AHEAD pudo demostrar que una pérdida del 5-10 % de peso en pacientes con DM2 reducía los niveles de hemoglobina glucosilada, mejoraba los factores de riesgo cardiovascular y disminuía el uso de medicamentos antihiperglucémicos, antihipertensivos e hipolipemiantes después de un año de intervención¹². Otros estudios han demostrado que, en personas con DM2 y sobrepeso u obesidad, la pérdida de peso intencionada se asocia a beneficios, incluida la reducción de un 25 % de la mortalidad¹³.

CAMBIO DE ESTILO DE VIDA: UNA ESTRATEGIA PARA BAJAR PESO

Promover un estilo de vida saludable (alimentación saludable y aumento de la actividad física) puede resultar importante para la prevención de la obesidad en la población, pero —aunque ambas acciones suponen un gran desafío para políticos,

científicos y médicos— no son suficientes para reducir el índice de masa corporal en pacientes con peso corporal elevado.

La intervención nutricional en la obesidad y en la DM2 (dos enfermedades crónicas complejas y multifactoriales) debe basarse en un plan educativo centrado en el paciente que utilice herramientas cognitivo-conductuales, adaptadas a las condiciones biopsicosociales y emocionales del paciente.

En relación con el tipo de dieta más efectiva, una dieta hipocalórica baja en grasa o un aumento de la actividad física son las estrategias más estudiadas hasta ahora en los ensayos clínicos que han conseguido demostrar la eficacia del cambio de estilo de vida en la prevención de la DM2. La pérdida de peso parece ser más importante que el tipo de dieta utilizada. Otras dietas como las bajas en carbohidratos o la dieta mediterránea, entre otras, siempre que consigan mantener la pérdida de peso a largo plazo, pueden ser igualmente efectivas¹⁴. Un patrón de dieta mediterránea ha sido capaz de prevenir la aparición de DM2 independientemente de la pérdida de peso¹⁵.

MEDICINA DE PRECISIÓN EN EL ESTILO DE VIDA

La respuesta a una misma intervención tanto de dieta como de ejercicio físico varía de una persona a otra y aún no se conoce qué parte de esta variabilidad está relacionada con características genéticas o epigenéticas y cuánto está condicionada por factores psicosociales y del comportamiento, entre otros.

La medicina de precisión se desarrolla con el objetivo de identificar, con la ayuda de biomarcadores, los determinantes de la respuesta individual, y así implementar recomendaciones específicas con mayor garantía de éxito. La medicina de precisión en el tratamiento de la DM no se ha limitado a los fármacos, sino que se ha extendido también a los cambios en el estilo de vida, aunque se encuentra aún en etapas muy teóricas, especialmente en este último aspecto^{16,17}. Con el objetivo de personalizar las recomendaciones de estilo de vida destinadas a reducir el riesgo de DM2 o retrasar su progresión, la investigación en medicina de precisión en los cambios en el estilo de vida se dirige a:

- Identificar factores de riesgo, esto es, la vulnerabilidad del individuo a exposiciones adversas del estilo de vida.
- Facilitar la estratificación de la DM2 en subclases en función de la respuesta a intervenciones específicas en el estilo de vida en términos de prevención o tratamiento de la DM2.
- Ayudar en el descubrimiento de biomarcadores de pronóstico capaces de guiar el momento y la intensidad de las intervenciones en el estilo de vida.
- Predecir la respuesta al tratamiento.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA OBESIDAD Y LA DIABETES

Existen pocas opciones terapéuticas para el tratamiento de la obesidad aprobadas y comercializadas en Europa: orlistat, naltrexona + bupropión y liraglutida, ninguna de ellas financiadas por la Seguridad Social con esa indicación.

El tratamiento farmacológico de la DM2 incluye una variedad de fármacos orales e inyectables, incluida la insulina, con un efecto diferente sobre la resistencia a la insulina y el peso. Fármacos como la metformina o la pioglitazona mejoran la sensibilidad a la insulina con un efecto neutro o favorable sobre el peso. Por su parte, los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 o los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 disminuyen el peso además de mejorar el control glucémico y han demostrado reducir los eventos cardiovasculares en pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009;373(9669):1083-96.
2. Teixeira TF, Alves RD, Moreira AP, Peluzio MC. Main characteristics of metabolically obese normal weight and metabolically healthy obese phenotypes. *Nutr Rev*. 2015;73(3):175-90.
3. Pedro-Botet J, Ascaso JE, Barrios V, De la Sierra A, Escalada J, Millán J, et al. COSMIC project: consensus on the objectives of the metabolic syndrome in clinic. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2018;11:683-97.
4. World Health Organization. Noncommunicable diseases progress monitor 2017. WHO. Disponible en: <https://www.who.int/nmh/publications/en/> [último acceso: 10 diciembre de 2020].
5. World Health Organization (WHO). Obesity and Overweight. Disponible en: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/ [último acceso: 10 de diciembre de 2020].
6. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(5):288-98.
7. Leitner DR, Frühbeck G, Yumuk V, Schindler K, Micic D, Woodward E, et al. Obesity and type 2 diabetes: two diseases with a need for combined treatment strategies—EASO can lead the way. *Obes Facts*. 2017;10(5):483-92.
8. Eckel RH, Kahn SE, Ferrannini E, Goldfine AB, Nathan DM, Schwartz MW, et al. Obesity and type 2 diabetes: what can be unified and what needs to be individualized? *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(6):1654-63.
9. Estampador AC, Franks PW. Precision medicine in obesity and type 2 diabetes: the relevance of early-life exposures. *Clin Chem*. 2018;64(1):130-41.
10. Lindström J, Louheranta A, Manninen M, Rastas M, Salminen V, Eriksson J, et al.; Finnish Diabetes Prevention Study Group. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care*. 2003;26(12):3230-6.
11. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al.; Diabetes Prevention Program Research G. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393-403.
12. Wing RR, Lang W, Wadden TA, Safford M, Knowler WC, Bertoni AG, et al. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(7):1481-6.
13. Williamson DF, Thompson TJ, Thun M, Flanders D, Pamuk E, Byers T. Intentional weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23(10):1499-504.
14. Guess ND. Dietary Interventions for the prevention of type 2 diabetes in high-risk groups: current state of evidence and future research needs. *Nutrients*. 2018;10(9):1245.
15. Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, Martínez-González MÁ, Ibarrola-Jurado N, Basora J, et al.; PREDIMED Study Investigators. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care*. 2011;34(1):14-9.
16. Franks PW, Poveda A. Lifestyle and precision diabetes medicine: will genomics help optimise the prediction, prevention and treatment of type 2 diabetes through lifestyle therapy? *Diabetologia*. 2017;60(5):784-92.
17. Mutie PM, Giordano GN, Franks PW. Lifestyle precision medicine: the next generation in type 2 diabetes prevention? *BMC Med*. 2017;15(1):171.
18. Sjöholm K, Pajunen P, Jacobson P, Karason K, Sjöström CD, Torgerson J, et al. Incidence and remission of type 2 diabetes in relation to degree of obesity at baseline and 2 year weight change: the Swedish Obese Subjects (SOS) study. *Diabetologia*. 2015;58(7):1448-53.

Los cambios en el estilo de vida: el primer escalón en la prevención y el tratamiento de la diabetes mellitus

Noelia Sanz Vela

Enfermera. Centro de Salud de Prosperidad. Madrid

Palabras clave: estilos de vida saludable, dieta mediterránea, ejercicio físico y prevención.

RESUMEN

Los estilos de vida saludable han demostrado reducir el riesgo de la incidencia de diabetes mellitus en un 58 %, retrasando su aparición entre 3 y 15 años. Se centran, principalmente, en una adecuada alimentación y la realización de ejercicio físico.

La recomendación básica de una alimentación saludable comprende una adecuada adherencia a la dieta mediterránea; aumentar la ingesta de alimentos ricos en fibra con el fin de ralentizar la absorción de los hidratos de carbono; evitar aquellos alimentos considerados hidratos de carbono de absorción rápida, cualquier tipo de bebida alcohólica y las grasas saturadas y trans; y la disminución de la ingesta de sal.

Respecto al ejercicio físico, se deben realizar 150 minutos a la semana de intensidad moderada, o bien 75 minutos de actividad física vigorosa, repartidos en al menos tres días a la semana. La fórmula ideal en cuanto al ejercicio físico es la combinación del ejercicio aeróbico y los ejercicios de fuerza, ajustados estos individualmente a cada paciente que guemos en nuestras consultas.

Como profesionales sanitarios debemos conseguir fomentar unos estilos de vida saludables y motivar a las personas con diabetes mellitus para que estos cambios favorables en su salud perduren para siempre, adaptándolos a cada etapa vital y sus circunstancias personales.

Así que nunca pierdas la oportunidad de instar a un comienzo práctico, por pequeño que sea, pues es maravillosa la frecuencia con que en tales asuntos el grano de mostaza germina y se arraiga.

Florence Nightingale

INTRODUCCIÓN

«El estilo de vida es una forma de vida que se basa en patrones de comportamiento identificables, determinados por la interacción entre las características personales individuales, las interacciones sociales y las condiciones de vida socioeconómicas y ambientales»¹.

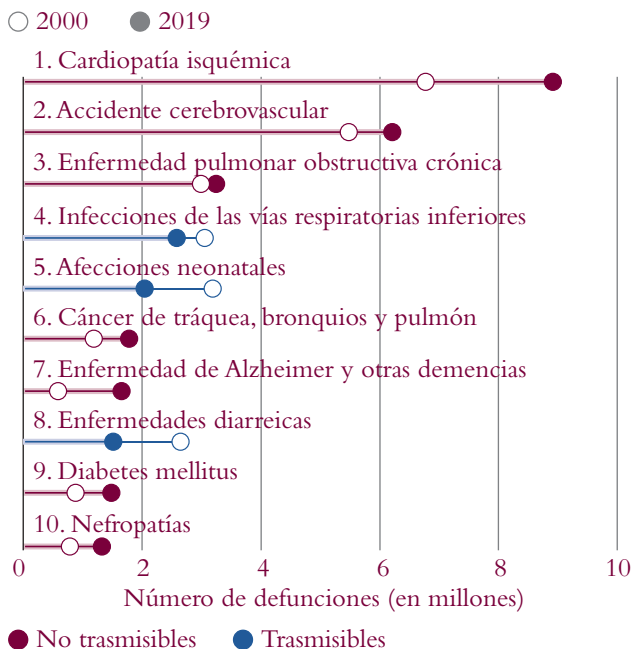
Las características poblacionales se han ido modificando a lo largo del tiempo y se ha producido también un cambio

en los estilos de vida. La esperanza de vida de la población ha ido en aumento, pero también se ha elevado la incidencia de las enfermedades no transmisibles.

En una publicación realizada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2020, las principales causas de defunción en el mundo entre los años 2000 y 2019 fueron las causadas por la cardiopatía isquémica, responsable del 16 % de las muertes en todo el mundo, seguida del accidente cerebrovascular (con un 11 %) y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (con un 6 %). La diabetes mellitus (DM) ocupa el noveno puesto de esta clasificación (figura 1).

Los datos mundiales señalan que 7 de cada 10 principales causas de defunción se deben fundamentalmente a enfermedades no transmisibles. Por lo tanto, el conjunto de estas enfermedades representa el 74 % de la mortalidad mundial.

Figura 1. Causas principales de defunción en el mundo



Tomada de la Organización Mundial de la Salud².

Conocer estos datos contribuye a detectar la eficacia de los sistemas de salud y dirigir los recursos².

El Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus, director general de la OMS, alerta de que estas cifras deberían servirnos como recordatorio de la importancia de la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades no transmisibles. Además, destaca la urgente necesidad de transformar la atención primaria para que sea equitativa y holística, ya que es la base para el abordaje de estas enfermedades³.

AUMENTO DE LA INCIDENCIA DE DIABETES MELLITUS EN EL MUNDO

Según datos de la Federación Internacional de Diabetes (IDF), hay 463 millones de personas en el mundo con DM; una de cada dos está sin diagnosticar y una de cada cinco personas con DM tiene más de 65 años⁴.

Como dato esperanzador, diferentes estudios sobre la intensificación de los estilos de vida saludable han demostrado reducir el riesgo de DM un 58 % retrasando su aparición entre 3 y 15 años a través de programas de prevención^{5,6}.

Dentro de estos programas de prevención, hay dos aspectos básicos que debemos trabajar con el paciente para ayudarle a alcanzar los mejores objetivos: son los referentes a la alimentación y el ejercicio físico⁷.

ALGORITMO DE MODIFICACIÓN DE ESTILOS DE VIDA

En un esfuerzo por tratar de estandarizar estas recomendaciones de alimentación y ejercicio físico, la Fundación redGDPS ha elaborado un algoritmo de cambios en el estilo de vida (figura 2) en el que se abordan diferentes intervenciones clasificándolas en unos objetivos mínimos y máximos que se han de alcanzar. Se incluyen, además, algunas situaciones especiales, según particularidades o características clínicas de cada paciente⁸. ¿En qué pilares, pues, se fundamentan tales cambios? Entre otros, en abordar estrategias para mejorar la alimentación y motivar al ejercicio. Veamos a continuación, con más detalle, cada uno de estos fundamentos.

ALIMENTACIÓN

Un documento de consenso sobre terapia nutricional en personas con prediabetes y DM, publicado por *Diabetes Care*, afirma que existe una contundente evidencia para respaldar y reforzar los programas de terapia nutricional. Repercutiendo de manera positiva sobre la salud, la terapia nutricional va a contribuir a la pérdida de peso y a mejorar el control metabólico, de forma que disminuya la hemoglobina glucosilada hasta en un 2 %. Todo ello conlleva un mejor control de factores de riesgo cardiovascular⁹.

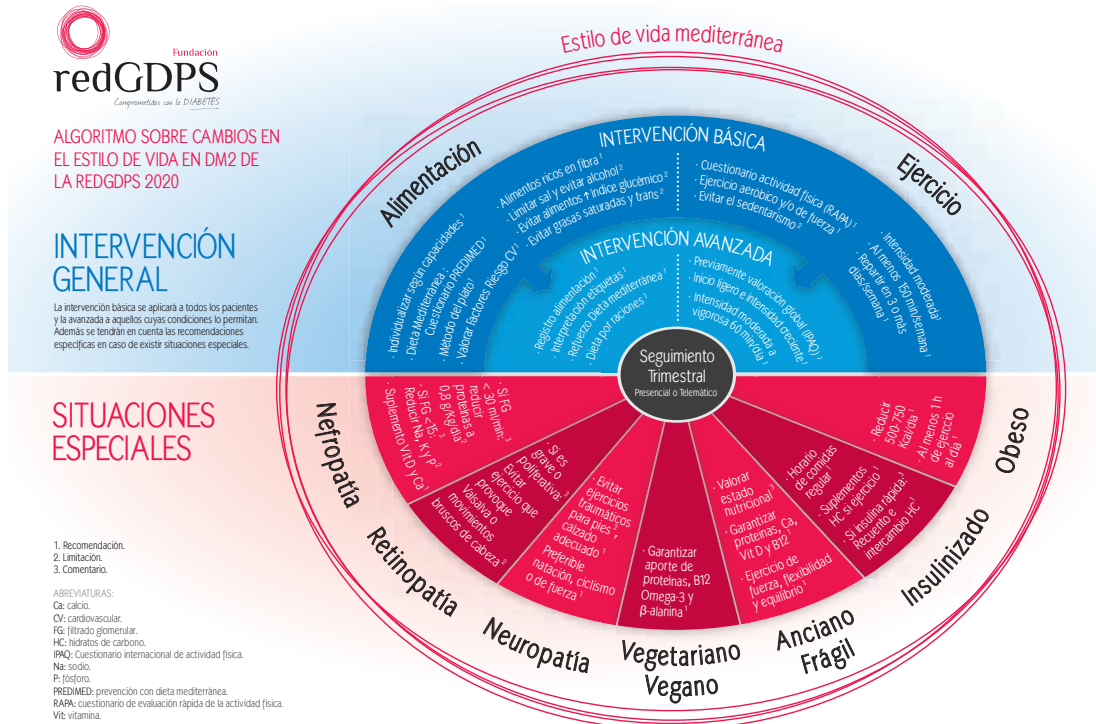
El estudio PREDIMED (estudio observacional de cohorte realizado con una muestra de 7447 pacientes) obtuvo como resultado una disminución de la incidencia del evento cardiovascular en personas que presentaban adherencia a la dieta mediterránea¹⁰.

Tras toda esta evidencia, hemos tratado de plasmar en este algoritmo las recomendaciones que dar al paciente. Es decir, qué conocimientos básicos debería tener y cumplir cualquier persona para llevar unos hábitos de alimentación saludables.

¿Cómo iniciar la intervención básica en la alimentación saludable (figura 3)?

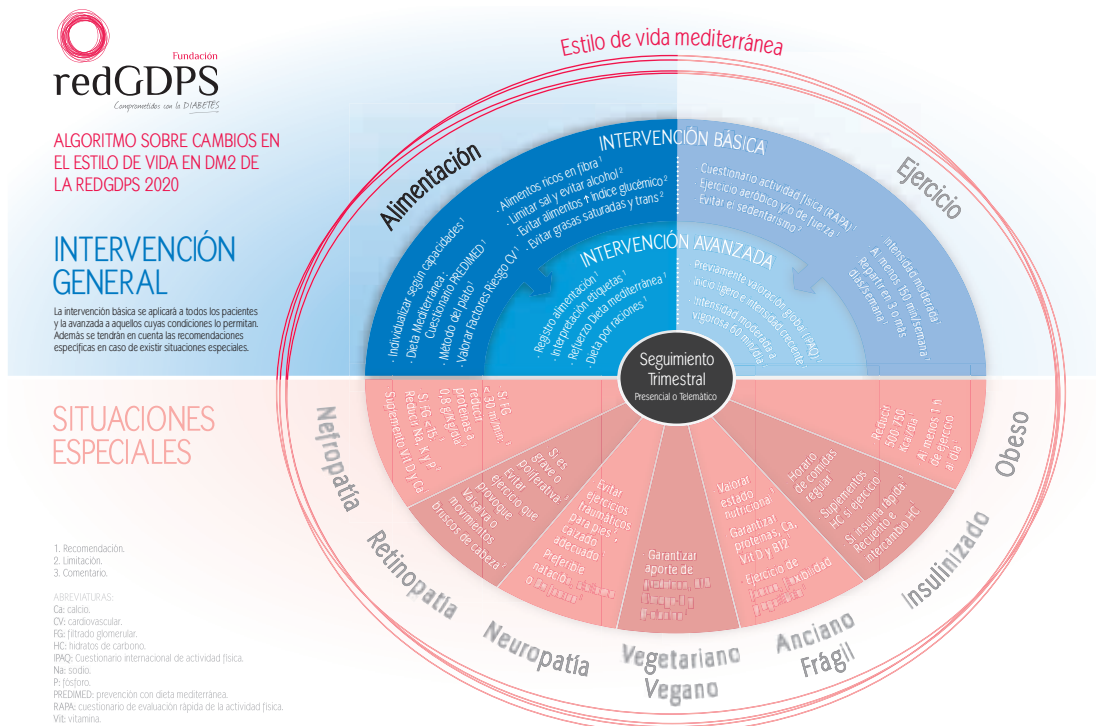
La entrevista clínica constituye el punto de partida y, sin duda, es la fase más importante. Es en ese momento en el que como profesionales valoraremos de manera integral a la persona, incluyendo aspectos como sus factores de riesgo cardiovascular, patrones de alimentación, gustos, estilos de vida, preferencias, etc. Trataremos de orientar a cada persona hacia los estilos de vida más saludables intentando que el paciente pueda adaptarse a las recomendaciones de las guías clínicas. Por otro lado, y aunque consideremos que nuestros objetivos sugeridos son

Figura 2. Algoritmo de cambios en el estilo de vida



Tomada de la fundación redGDPS⁸.

Figura 3. Intervención básica en la alimentación



Tomada de la fundación redGDPS⁸.

los más adecuados, deberíamos hacernos las siguientes preguntas: ¿caso los objetivos recomendados por nosotros para cada caso concreto, como expertos que somos al respecto, son realmente metas compartidas por el propio paciente? Cabe preguntarle y preguntarnos: ¿qué cambios estaría dispuesto a hacer? ¿Tenemos presente su opinión en la toma de decisiones? Es una obviedad, pero resulta necesario reseñar que los **objetivos no son nuestros, son de la persona que acude a nuestra consulta**. Nosotros somos el canal o la herramienta para ayudar a obtener los mejores resultados y para que la persona llegue a alcanzar una mayor calidad de vida. Trataremos de educar y capacitar para que consiga un mejor manejo de su salud. Tengamos muy presente que no alcanzaremos una intervención avanzada ni podremos intensificar el tratamiento o conseguir una mayor adherencia si la persona no quiere dar el paso. Por lo tanto, informar, educar, hacer que el paciente caiga en confrontaciones que inviten a la reflexión, pactar objetivos e intervenciones para sucesivas visitas constituye la base de toda esta estructura. En definitiva, el manejo de una adecuada entrevista motivacional o **entrevista para el cambio**.

Dieta mediterránea

Una vez obtenida toda la información necesaria, deberemos guiar al paciente hacia las siguientes recomendaciones. Como hemos mencionado anteriormente, la adherencia a la dieta mediterránea ha demostrado beneficios cardiovasculares. Sería recomendable valorar la adherencia a la dieta mediterránea a través de alguna encuesta específica. Un ejemplo es el recogido en la tabla 1.

Según la evidencia clínica, además de una dieta mediterránea, deberíamos aumentar la ingesta de alimentos ricos en fibra con el fin de ralentizar la absorción de los hidratos de carbono; evitar aquellos alimentos considerados hidratos de carbono de absorción rápida, cualquier tipo de bebida alcohólica y las grasas saturadas y trans; y disminuir la ingesta de sal.

El método del plato

Todo lo anterior hace referencia al estilo de vida mediterráneo y alimentos que se deben evitar. Pero si queremos orientar al paciente sobre las cantidades recomendadas de los diferentes alimentos, podríamos emplear el método del plato. Este método es muy visual y permite comprender rápidamente la distribución de macronutrientes a lo largo del día (figura 4).

Intervención avanzada en alimentación

Continuaremos con una intervención avanzada, siempre que las capacidades del paciente lo permitan y hayamos consolidado la intervención básica. Deberíamos ahondar en conocimientos como la lectura de etiquetas y el intercambio de raciones, tratando de reforzar positivamente los logros obtenidos.

EJERCICIO FÍSICO

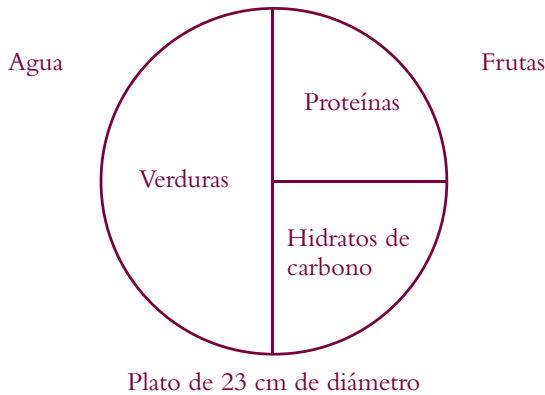
Otro de los aspectos esenciales en los estilos de vida saludable es el ejercicio físico. Algunos ensayos clínicos han

Tabla 1. Cuestionario de adherencia a la dieta mediterránea

| | 1 punto |
|--|---------|
| 1. Consumo de aceite de oliva como la grasa principal de la dieta tanto en crudo como para guisar | Sí/no |
| 2. Tomar al menos 4 cucharadas soperas de aceite de oliva al día | Sí/no |
| 3. Consumo de 2 raciones de verduras al día, una de ellas cruda | Sí/no |
| 4. Consumo de 3 raciones de fruta al día | Sí/no |
| 5. Consumo de un máximo de 1 ración de carne roja a la semana | Sí/no |
| 6. Consumo de 3 raciones de legumbres a la semana | Sí/no |
| 7. Tomar un máximo de 1 bebida azucarada a la semana | Sí/no |
| 8. Tomar 7 vasos de vino a la semana | Sí/no |
| 9. Tomar como máximo 1 día a la semana bollería industrial (incluyendo galletas, flanes, etc.) | Sí/no |
| 10. Tomar preferentemente carnes blancas (pollo, pavo, conejo, etc.) sobre carnes rojas y elaboradas (salchichas, hamburguesas...) | Sí/no |
| 11. Consumo de 3 raciones de pescado a la semana, una de ellas pescado azul | Sí/no |
| 12. Consumo de un máximo de 1 ración a la semana de nata, mantequilla | Sí/no |
| 13. Consumo al menos 3 días por semana de 30 g de frutos secos crudos | Sí/no |
| 14. 2 raciones por semana de sofrito de tomate hecho en casa con verduras (cebollas, puerro) | Sí/no |
| Número de puntos | |

Tomada y traducida de Schröder H et al.¹¹.

Figura 4. Imagen visual del método del plato



Diseño propio de la autora, inspirado en el de la Escuela de Salud Pública de Harvard. Disponible en: <https://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource>

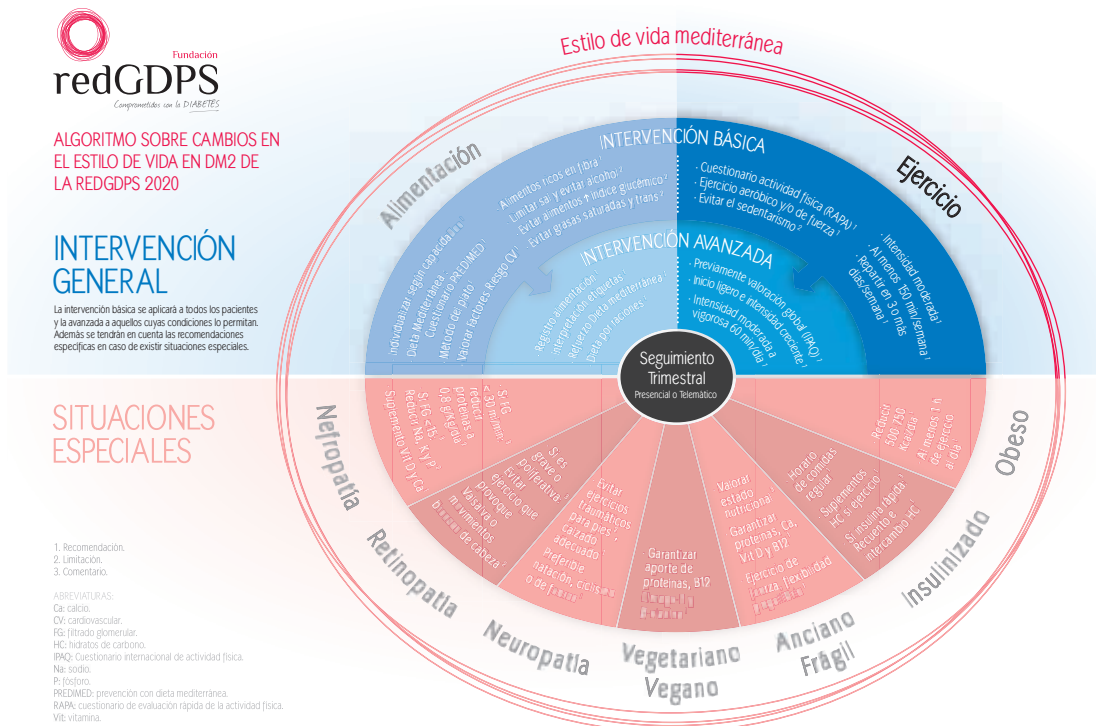
demostrado que su realización es eficaz en la prevención y el control de la DM tipo 2¹². Diferentes revisiones sistemáticas apuntan al ejercicio físico como elemento que contribuye a disminuir la resistencia a la insulina¹³. También contribuye a la pérdida de peso mejorando el control metabólico⁷. Otras revisiones sistemáticas señalan al sedentarismo como causa del aumento del riesgo cardiovascular y otros tipos de cáncer¹⁴. Basándonos en las recomendaciones de organismos como la OMS y el Ministerio de Sanidad,

plantaremos a la persona con DM qué objetivos de ejercicio físico debería alcanzar para mejorar su salud, partiendo de la misma estructura que hemos establecido con la alimentación (figura 5).

Intervención básica en el ejercicio físico

Basándonos en las recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA), la OMS y el Ministerio de Sanidad, el objetivo mínimo recomendado es la realización de ejercicio físico de intensidad moderada durante 150 minutos a la semana, o bien 75 minutos de actividad física vigorosa, repartidos en al menos tres días a la semana¹⁵. Lo ideal sería la combinación de ejercicio aeróbico y ejercicios de fuerza, haciendo entre 8 y 12 repeticiones por cada grupo muscular, en días no consecutivos, pero sin que pasen más de 48 horas sin realizar ejercicio físico. Debemos evitar el sedentarismo, entendiendo este concepto como aquellas actividades que realizamos tumbados, sentados o reclinados y que requieren poco gasto energético. Trataremos de no permanecer sentados más de dos horas seguidas, rompiendo esos descansos con pequeños paseos o estiramientos. Debemos transmitir y lograr que la persona sea consciente de que, a pesar de practicar ejercicio físico e incluso superar esos 150 minutos a la semana, se puede tener un estilo de vida sedentario si de

Figura 5. Intervención básica en la prescripción de ejercicio físico



Tomada de la fundación redGDPS⁸.

manera regular pasamos más de dos horas sentados o tumbados¹⁵. Al igual que en el apartado de la alimentación, podemos utilizar una escala de valoración para poder conocer el punto desde el que partimos; por ejemplo, a través de la escala *Rapid Assessment of Physical Activity* (RAPA)¹⁶, que nos orientará en la actividad física que realiza la persona.

La intervención básica (figura 5) comprende el período de tiempo desde el inicio de la prescripción hasta las 4-6 semanas en las que nos plantearemos avanzar en el tratamiento. El ejercicio debe objetivarse siempre que sea posible para poder valorarlo correctamente y poder intensificarlo. Hablamos de ejercicio físico de intensidad moderada cuando se alcanzan frecuencias cardíacas del 55-69 % de la frecuencia cardíaca máxima (FCM). La FCM se calcula mediante la fórmula 220 – edad en hombres y 210 – edad en mujeres. A la hora de prescribirlo, deberemos individualizar siempre en cada caso, valorando el riesgo cardiovascular. En los casos en los que no existan complicaciones asociadas, se podrán alcanzar frecuencias de entre el 50 y el 80 % de la FCM. En cambio, si el paciente presenta factores de riesgo cardiovascular, la intensidad deberá mantenerse entre el 50 y el 60 %. FCM por encima del 90 % no son recomendables. Por otro lado, es importante explicarle al paciente los distintos signos o síntomas de alarma y en qué momentos debe cesar el ejercicio¹⁷.

Intervención avanzada en el ejercicio físico

Avanzaremos a este nivel si, tras haber conseguido una adecuada adherencia al ejercicio físico, el paciente está motivado para seguir intensificando el tratamiento y su situación basal lo permite. Trataremos de aumentar la intensidad del ejercicio alcanzando el 70-80 % de la FCM, siempre que no exista contraindicación. También podremos llevar a cabo esta intensificación aumentando su duración hasta 60 minutos

al día. Si la persona ya realizaba ejercicio físico previamente o queremos objetivarlo, podemos utilizar el cuestionario internacional de actividad física (IPAQ)¹⁸, que nos dará una información más detallada del ejercicio físico realizado en la última semana. La prescripción de esta intensificación irá desde que finaliza la intervención básica hasta los cinco o seis meses posteriores. Pasado ese tiempo, deberíamos reevaluar nuevamente la prescripción.

SITUACIONES ESPECIALES EN LA ALIMENTACIÓN Y EL EJERCICIO FÍSICO

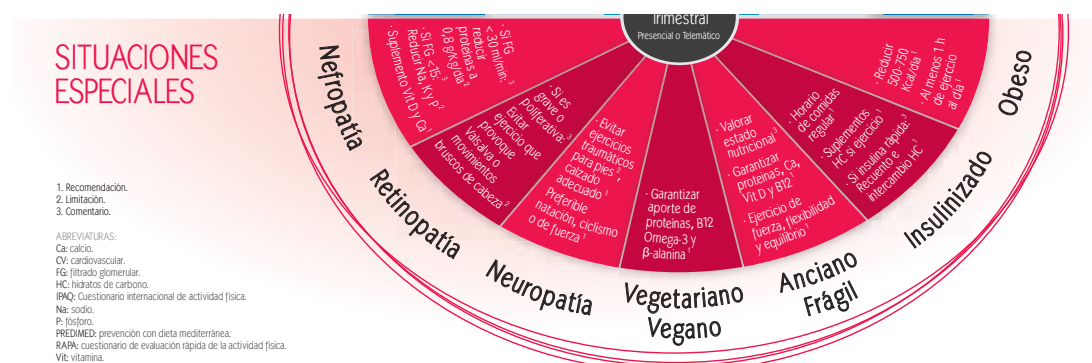
En la práctica clínica hay una serie de condicionantes o situaciones especiales que debemos tener en cuenta a la hora de modificar determinados estilos de vida, como son los que a continuación pasamos a detallar (figura 6).

Nefropatía

Según diferentes referencias bibliográficas, debemos tener especial precaución en las recomendaciones sobre alimentación a la persona con nefropatía. Principalmente en las siguientes situaciones: en pacientes con una tasa de filtrado glomerular <30 ml/min/1,73 m² se debe restringir la ingesta de proteínas a 0,8 g/kg/día. Queda demostrado que altas cantidades de proteínas en pacientes con este grado de insuficiencia renal pueden provocar un empeoramiento del cuadro clínico además de un aumento de la mortalidad cardiovascular.

Si la persona presenta una tasa de filtrado glomerular <15 ml/min/1,73 m², además de la restricción proteica, está indicada la reducción de la ingesta de sodio (Na⁺) y potasio (K⁺). También debería valorarse la posibilidad de suplementar con vitamina D y calcio (Ca⁺⁺)¹⁷.

Figura 6. Situaciones especiales en alimentación y ejercicio físico según los perfiles particulares del paciente



Retinopatía

En el caso de presentar retinopatía grave o proliferativa, debemos tener presentes ciertos ejercicios que se deben evitar, como son aquellos que conlleven movimientos bruscos de cabeza y ejercicios de Valsalva¹⁷.

Neuropatía

Antes de prescribir ejercicio físico, es fundamental descartar el diagnóstico de neuropatía periférica para evitar complicaciones, como puede ser la aparición de úlceras. Capacitar a la persona es imprescindible para un adecuado manejo de esta complicación. Se ha demostrado y se ha documentado que el ejercicio tiene efectos beneficiosos sobre la neuropatía y disminuye el dolor, ya que induce la plasticidad en el nervio periférico¹⁹. Debemos ser conscientes de las posibles complicaciones que se pueden presentar, por lo que tendremos que enseñar a la persona a llevar un cuidado adecuado de sus pies. A la hora de prescribir ejercicio físico, se recomienda evitar ejercicios que puedan ser traumáticos para los pies (saltar, correr, etc.). En cambio, sí estarían indicados (y, por tanto, serían más beneficiosos en estos casos concretos) otros tipos de ejercicio como la natación, el ciclismo o ejercicios de fuerza²⁰.

Veganismo/vegetarianismo

La European Association for the Study of Diabetes (EASD) se apoya en diferentes estudios que defienden que la dieta vegetariana y, más concretamente, la vegana tienen una repercusión positiva sobre la pérdida de peso y mejoran la sensibilidad a la insulina y el control metabólico. No obstante, estos estudios concluyeron que se necesitaban más estudios para poder indicar unas recomendaciones claras.

Lo que sí conlleva la dieta principalmente vegana es su necesidad de seguimiento y monitorización, ya que se debe asegurar el aporte de nutrientes como las proteínas, la vitamina B₁₂ y los ácidos grasos ω -3^{21,22}.

Anciano frágil

Según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), la esperanza de vida va aumentando en los últimos años. Por lo tanto, el abordaje de la DM en la población anciana se hace imprescindible a tenor de que este grupo etario va en aumento²³. Es importante identificar adecuadamente la tipología de paciente anciano que tenemos delante, con el objetivo de determinar si el anciano es robusto o frágil. Esto nos permitirá

individualizar el plan de aproximación, prioridades y tratamiento de cada paciente²⁴.

Una vez identificado al paciente como anciano frágil, debemos hacer una adecuada valoración nutricional, para asegurar un correcto aporte alimentario. Los déficits más comunes en esta población son la carencia de vitamina B₁₂, calcio y vitamina D; asimismo, es importante una adecuada ingestión de proteínas.

La prescripción de ejercicio físico en este tipo de población diana ha demostrado claros beneficios, y así lo avalan diferentes estrategias como la campaña de estilos de vida del Ministerio de Sanidad, en las que, además de las recomendaciones de ejercicio habitual, se hace especial hincapié en realizar ejercicios de fuerza, flexibilidad y equilibrio¹⁷.

Insulinización

Ante una persona que esté en tratamiento con insulina, la literatura científica recomienda unos horarios fijos de comida con el fin de obtener un mejor control. Una vez más, la educación terapéutica que se lleve a cabo sobre el tratamiento con insulina es básica, ya que deberíamos mostrar a la persona con qué cifras glucémicas es segura la realización del ejercicio y en qué momentos debe suplementar con raciones de hidratos de carbono según el tipo de ejercicio que vaya a practicar y la duración de este. Si la persona está en tratamiento con terapia bolo basal es de vital importancia llevar un adecuado recuento de raciones y no realizar ejercicio inmediatamente después de la administración de un bolo de insulina rápida (tabla 2). También es importante instruir al paciente en el manejo de una posible hipoglucemia, sabiendo que es posible la aparición de hipoglucemias tardías tras el ejercicio¹⁷.

Obesidad

La obesidad es uno de los factores de riesgo cardiovascular modificables. Trabajar la modificación de estilos de vida en este grupo de población es necesario para evitar complicaciones mayores.

Según la evidencia científica y clínica existente, sabemos que un elevado porcentaje de personas con DM presentan obesidad (26,5 %) o sobrepeso (65,6 %) ²⁶. Para minimizar el riesgo deberíamos pactar con el paciente cambios en el estilo de vida que le ayuden a estar lo más próximo posible al normopeso, considerado este un índice de masa corporal de 18,5 a 24,9 kg/m².

En el caso de obesidad de grado I a III, se aconseja proponer una disminución calórica, hacer el cálculo calórico

Tabla 2. Tipos de ejercicios y recomendaciones de dosificación de insulina

| Tipo de ejercicio | Recomendación |
|--|--|
| Anaeróbico (fútbol sala, baloncesto, pádel) | No reducir la insulina previa Valorar reducir la administración de insulina posterior |
| Corta duración (<60 minutos) | Valorar reducir el 20-30 % de dosis de insulina basal en las 12 horas posteriores al ejercicio con independencia de su intensidad |
| Alta intensidad y corta duración | No reducir insulina rápida de la ingesta siguiente Reducir la dosis de insulina basal en las 12 horas siguientes |
| Intensidad baja-moderada (especialmente aeróbico) Larga duración (> 1,5 horas) | Reducir el 20-30 % de dosis de insulina basal previa a su realización |
| Aeróbico de larga duración (>2,5 horas) | Individualizar Valorar no poner insulina en la ingesta previa (empezar el ejercicio con glucemia >180 mg/dl) |

Adaptada de las recomendaciones de Gargallo-Fernández et al.²⁵.

diario y disminuir la ingesta de calorías en una media de 500-750 kcal/día. Además, habrá que complementarla con una prescripción de ejercicio físico adaptada a las capacidades del paciente e ir intensificando en la medida que sea posible⁵.

CONCLUSIÓN

Debemos conseguir identificar los hábitos de vida potencialmente perjudiciales o inadecuados para las personas

con DM y tratar de guiar a estas hacia unos estilos de vida saludables diseñados individualmente para cada caso. Procuraremos, sobre todo, forjar que estos cambios perduren para siempre, adaptándonos a cada etapa vital, circunstancias y preferencias personales. Los profesionales sanitarios somos la herramienta y la brújula para lograr que los pacientes con DM obtengan el conocimiento y aprendizaje para manejar su propia enfermedad. La idea es que orientemos a cada uno de ellos en sus particularidades a alcanzar el concepto de hábitos y «rutinas» saludables que los conduzcan al máximo bienestar físico y emocional.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization (WHO). Promoción de la salud. Glosario. Geneva: World Health Organization; 1998.
2. Organización Mundial de la Salud. Las 10 principales causas de defunción. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> [último acceso: 11 de febrero de 2021].
3. Organización Mundial de la Salud. WHO reveals leading causes of death and disability worldwide: 2000-2019. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019> [último acceso: 11 de febrero de 2021].
4. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th ed. Brussels, Belgium: 2019. [consultado 11 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.diabetesatlas.org>.
5. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346:393-403.
6. Nathan DM, Barrett-Connor E, Crandall JP, Edelstein SL, Goldberg RB, Horton ES, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3:866-75.
7. American Diabetes Association. Prevention or delay of type 2 diabetes—Standards of medical care in diabetes—2021. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl 1):S34-9.
8. Carrillo Fernández L, Sanz Vela N, Álvarez Hermida A, Aranbarri Osoro I, Gómez Ramón O, García Soidán J. Algoritmo sobre cambios en el estilo de vida RedGDPS. Disponible en: <https://www.redgdps.org/algoritmo-sobre-cambios-en-el-estilo-de-vida-en-diabetes-tipo-2/> [último acceso: 11 de febrero de 2021].
9. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Karen Lau KH, MacLeod J, et al. Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: a consensus report. *Diabetes Care.* 2019;42:731-54.

10. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al.; PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med*. 2018;378:e34.
11. Schröder H, Fitó M, Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, et al. A short screener is valid for assessing Mediterranean diet adherence among older Spanish men and women. *J Nutr*. 2011;141:1140-5.
12. Dai X, Zhai L, Chen Q, Miller JD, Li L, Hsue C, et al. Two-year-supervised resistance training prevented diabetes incidence in people with prediabetes: a randomised control trial. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;35:e3143.
13. Sampath Kumar A, Maiya AG, Shastry BA, Vaishali K, Ravishankar N, Hazari A, et al. Exercise and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Phys Rehabil Med*. 2019;62:98-103.
14. Patterson R, McNamara E, Tainio M, Hérick de Sá T, Smith AD, Sharp SJ, et al. Sedentary behaviour and risk of all-cause, cardiovascular and cancer mortality, and incident type 2 diabetes: a systematic review and dose response meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2018;33:811-29.
15. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Recomendaciones generales de actividad física para población adulta. Disponible en: <https://estilosdevidasaludable.sanidad.gob.es/actividadFisica/actividad/recomendaciones/adultos/home.htm> [último acceso: 11 de febrero de 2021].
16. Topolski TD, LoGerfo J, Patrick DL, Williams B, Walwick J, Patrick MB. The Rapid Assessment of Physical Activity (RAPA) among older adults. *Prev Chronic Dis*. 2006;3:A118.
17. García Soidán J (coord.). Guía de diabetes tipo 2 para clínicos: recomendaciones de la redGDPS. Fundación redGDPS. Bello y Martínez; 2018. Disponible en: <http://www.redgdps.org/guia-de-diabetes-tipo-2-para-clinicos> [último acceso: 11 de febrero de 2021].
18. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35:1381-95.
19. American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care—Standards of medical care in diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S105-18.
20. Gu Y, Dennis SM, Kiernan MC, Harmer AR. Aerobic exercise training may improve nerve function in type 2 diabetes and pre-diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;35:e3099.
21. Kahleova H, Rembert E, Alwarith J, Yonas W, Tura A, Holubkov R, et al. Changes in gut microbiota in response to a plant-based diet are related to changes in weight, body composition and insulin sensitivity: a 16-week randomised clinical trial. [Abstract 700.] In EASD 2019 Annual Meeting. Barcelona, España, 19 de septiembre de 2019.
22. McCall B. Vegan diet alters microbiome and insulin sensitivity, drops weight. *Medscape*; 2019. Disponible en: <https://www.medscape.com/viewarticle/918508> [último acceso: 24 de marzo de 2021].
23. Instituto Nacional de Estadística. Salud. Esperanza de vida. En Instituto Nacional de Estadística. Mujeres y hombres en España. 2020. Disponible en: https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259926380048&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios/PYSLayout [último acceso: 11 de diciembre de 2020].
24. Vidán Astiz MT, Bretón Lesmes I (coords.). Paciente frágil con DM2. Madrid: Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología, Sanidad y Ediciones, S. L.; 2020.
25. Gargallo-Fernández M, Escalada San Martín J, Gómez-Peralta F, Rozas Moreno P, Marco Martínez A, Botella-Serrano M, et al. Recomendaciones clínicas para la práctica del deporte en pacientes con diabetes mellitus (Guía RECORD). Grupo de Trabajo de Diabetes Mellitus de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN). *Endocrinol Nutr*. 2015;62:e73-93.
26. Organización Mundial de la Salud. Perfiles de los países para la diabetes, España. 2016. Disponible en: https://www.who.int/diabetes/country-profiles/esp_es.pdf?ua=1 [último acceso: 17 de febrero de 2021].

FE DE ERRATAS

En el número anterior de la revista (*Diabetes Práctica* 2020;11(04):117-62. doi: 10.26322/2013.7923.150540057 2.03), se produjo un error en el artículo «Algoritmo de tratamiento de la insuficiencia cardíaca en el paciente con diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS», de Adán Gil, et al. En

la tabla 1 de la página 129, fila de iSGLT2, las dosis máximas de dapagliflozina y empagliflozina se publicaron invertidas. La información correcta es la siguiente:
iSGLT2: dosis máxima de dapagliflozina: 10 mg/24 h;
dosis máxima de empagliflozina: 10-25 mg/24 h.

Cómo evaluar el riesgo cardiovascular en una persona con diabetes mellitus tipo 2

Clara Viñals Domenech¹, Emilio Ortega Martínez de Victoria¹⁻³

¹ Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínic. Barcelona. ² Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona. ³ Centro de Investigación Biomédica en Red de la Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN). Madrid

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2, riesgo cardiovascular, dislipemia, enfermedad cardiovascular, factores de riesgo cardiovascular.

RESUMEN

La evaluación del riesgo y la prevención de la enfermedad cardiovascular son, posiblemente, unas de las acciones clínicas de mayor trascendencia en la salud de las personas con diabetes. En la diabetes, los factores de mayor peso en el riesgo cardiovascular son la edad en el momento del diagnóstico, la naturaleza aterogénica de la dislipemia, la presencia de complicaciones crónicas, el grado de control glucémico y la mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular concurrentes. Muchos de estos factores de riesgo no están presentes en las escalas de riesgo poblacionales y, por este motivo, no deben usarse en estas personas *a priori* en situación de alto riesgo cardiovascular. Así, para la prevención cardiovascular consideramos objetivos concretos acordes con el mayor riesgo basal, extremo en prevención secundaria. Finalmente, el fenotipado fisiopatológico detallado (incluyendo la detección de aterosclerosis preclínica, la genética, la respuesta esperada y el valor añadido de los fármacos) se consolidará progresivamente en la personalización del tratamiento de prevención cardiovascular en estas personas con diabetes.

IMPORTANCIA DE EVALUAR EL RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA DIABETES: UNA VISIÓN EPIDEMIOLÓGICA

Prevalencia de la diabetes en España

La prevalencia de diabetes mellitus (DM) en España es del 13,8 %, con casi la mitad de los casos sin diagnosticar¹. Recientemente, el estudio Di@bet.es² determinó que la incidencia acumulada de DM en España es de 11,6 casos/1000 personas-año. La DM tipo 2 (DM2) constituye el 90 % del total de DM, mientras que menos del 10 % corresponde a la DM tipo 1 (DM1). La DM es una de las causas principales de enfermedad cardiovascular (ECV), ceguera, amputaciones no traumáticas de extremidades inferiores, insuficiencia renal y mortalidad. Este aumento de la prevalencia se explica por el envejecimiento de la población, la mayor supervivencia de las personas con DM debido a un mejor tratamiento y el incremento de la obesidad por cambios en el estilo de vida; la prevalencia del sedentarismo y una alimentación poco saludable es elevada³.

Riesgo cardiovascular incrementado tanto en hombres como en mujeres

La DM confiere aproximadamente un riesgo doble de padecer un evento cardiovascular (CV), independientemente de otros factores de riesgo convencionales⁴. En promedio, el 32,2 % de las personas con DM2 ha sufrido algún evento CV; la ECV es la principal causa (50 % del total) de mortalidad en estas personas, y la enfermedad coronaria y el ictus son los responsables principales⁵. A pesar de que un mejor abordaje terapéutico ha ayudado a reducir la incidencia de eventos CV (en especial en la DM1), el riesgo CV (RCV) de personas con DM1 o DM2 sigue siendo superior en comparación con el de la población sin DM⁶.

En la población general, la prevalencia de ECV está aumentando proporcionalmente más en los hombres, pero en edades avanzadas el ictus sigue siendo más prevalente en las mujeres. Estas diferencias entre hombres y mujeres tienden a desaparecer en la DM; de hecho, las mujeres con DM2 tienen un exceso de riesgo de incidencia de eventos CV un 25-50 % mayor en comparación con los hombres^{7,8}.

Gasto sanitario

La ECV contribuye al 20–49 % del coste directo total del tratamiento de la DM2. El tratamiento de pacientes con ECV y DM2 implica un aumento del coste de entre 3418 y 99 705 dólares, en comparación con el de las personas con DM2 sin ECV⁹.

INCREMENTO DEL RIESGO, UN CONOCIMIENTO PARCIAL Y HETEROGÉNEO: PROTAGONISTAS

Edad en el momento del diagnóstico

La edad puede ser la forma más sencilla y simple de evaluar el RCV de una persona con DM, sobre todo si consideramos, como no puede ser de otra forma, la expectativa vital. Las guías clínicas recomiendan un abordaje intensivo de los factores de riesgo en las personas con DM2 a partir de los 40 años de edad¹⁰. Estudios recientes han remarcado el profundo impacto de la edad al inicio como predictor de años de vida perdidos. Un comienzo de la DM2 a una edad más joven conlleva menor esperanza de vida y mayor riesgo de ECV; el diagnóstico de DM2 a los 20 años de vida puede conllevar la pérdida de una década en la esperanza de vida, mientras que el diagnóstico a los 80 años no impactará en esta esperanza de vida¹¹. Por tanto, será importante tener un posicionamiento estricto en la prevención CV en aquellas personas con diagnóstico de DM2 a una edad joven, muy especialmente antes de los 45–50 años, es decir, menos de un 7–8 % de las personas con DM.

Riesgo lipídico residual

Terapéuticamente, es primordial el descenso adicional del colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) para reducir el riesgo lipídico en DM. Gran parte del riesgo lipídico residual reside en el descenso insuficiente de lipoproteínas de baja densidad (LDL) de acuerdo con dos realidades:

- El riesgo basal *a priori* alto/muy alto/extremo de la DM¹².
- El mayor número de partículas de LDL que vehiculan la misma cantidad de colesterol y que caracteriza a la dislipemia diabética en comparación con otras dislipemias no aterogénicas (revisado en profundidad en Bayturan et al.¹³).

Los modelos curvilíneos, en contra de los modelos lineales, representan mejor la relación entre descenso absoluto de RCV y reducción de LDL: mientras que la reducción absoluta del riesgo comienza a ser marginal por debajo de 100 mg/dl de LDL en muchos escenarios clínicos, en las personas con DM

(en especial en las que ya han tenido un evento) existe aún un beneficio absoluto considerable al reducir el c-LDL hasta niveles inferiores a 55 mg/dl¹². Por ejemplo, mientras que en prevención primaria el número que es necesario tratar para prevenir un evento CV gracias a la reducción de c-LDL de 130 a 100 mg/dl será de 83 personas, en prevención secundaria y DM este número que es necesario tratar será de 16, incluso para un descenso de c-LDL desde un nivel más bajo (c-LDL de 100 a 70 mg/dl). A mayor riesgo basal, mayor beneficio de seguir reduciendo el c-LDL, por lo que será más importante reservar para estas personas las estrategias más estrictas¹⁴.

Dislipemia aterogénica

El otro factor lipídico responsable del riesgo residual en DM es la dislipemia aterogénica (DA), cuya evaluación queda hoy limitada a cifras elevadas de triglicéridos y bajas de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL). La determinación de la apolipoproteína (Apo) B podría mejorar esta evaluación. La ApoB está presente en las lipoproteínas de muy baja densidad, lipoproteínas de densidad intermedia y LDL, es decir, el total de partículas aterogénicas¹⁵. En situaciones normales, más del 90 % de la ApoB se encuentra en LDL. En la DA, la determinación de ApoB captaría mejor el riesgo lipídico al detectar mayor número de partículas de c-LDL (que son además más pequeñas, densas, oxidadas y aterogénicas), mayor número de lipoproteínas ricas en triglicéridos (y también en colesterol), lipoproteínas de muy baja densidad, lipoproteínas de densidad intermedia y sus remanentes. De hecho, la ApoB se asocia a la progresión de la placa de ateroma en personas con DM y c-LDL controlado, junto con otros factores como el volumen de la placa inicial, la presión arterial y el c-HDL bajo¹³.

La hiperglucemia y la hipoglucemia

La asociación entre mortalidad y control glucémico tiene forma de J. Por un lado, la hipoglucemia, como efecto adverso del tratamiento de la DM, se asocia a un riesgo aumentado de eventos CV y mortalidad global tanto en personas con DM1 como DM2 tratadas con insulina. Además, el riesgo de un evento CV después de un evento hipoglucémico grave persiste durante meses y años¹⁶. La asociación entre hipoglucemia, eventos CV y mortalidad es multifactorial. El riesgo de hipoglucemia, por tanto, debe tenerse en cuenta al escoger la terapia hipoglucemiante, así como para definir los objetivos de control¹⁷.

En el otro extremo de esta J: a mayor concentración de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), mayor riesgo de eventos CV y mortalidad global de manera independiente de otros

factores de RCV (FRCV)¹⁸. Se estima que por cada 1 % de aumento de HbA_{1c} en población con DM2 hay un 12 % más de exceso de riesgo de mortalidad global y un 14 % de mortalidad CV en comparación con la población sin DM¹⁹. En qué intervalo de HbA_{1c} entre la hipoglucemia y la hiperglucemia encontramos el equilibrio responsable de no incremento de riesgo no está claro, y dependería, entre otros factores, de subgrupos de pacientes, momento de la evolución de la enfermedad y terapias hipoglucemiantes con las que se llega a este nivel.

Factores de riesgo «clásicos»

La DM2 se acompaña generalmente de una mayor prevalencia de otros FRCV conocidos (especialmente hipertensión arterial); esta es una de las razones que explican el exceso de riesgo. Se ha estimado que al menos el 40 % de los eventos coronarios incidentes en pacientes con DM2 podría prevenirse si estos factores de riesgo modificables estuvieran controlados²⁰. En la tabla 1 se muestran los FRCV clásicos y no clásicos. En el estudio de Framingham se objetivó que el 85 % del exceso de riesgo por un evento ateroclerótico se debía a uno o más factores de riesgo. En el estudio INTERHEART, el 80 % del riesgo de infarto agudo de miocardio se debía a cinco factores de riesgo: tabaquismo, dislipemia, hipertensión, DM y obesidad²¹. Será importante, pues, tratar, trabajar y controlar los factores de riesgo convencional para disminuir el RCV en personas con DM.

Complicaciones crónicas: la importancia de la enfermedad renal

Las complicaciones crónicas tienen un papel importante en el RCV y la mortalidad en personas con DM^{22,23}. Una in-

formación tan sencilla como el número de complicaciones crónicas (0, 1, 2 o 3) puede tener más peso en la predicción de eventos CV en personas con DM que los propios FRCV. La presencia de complicaciones microvasculares confiere un RCV superior a presentar FRCV no controlados, como por ejemplo: presión arterial >140/90 mmHg, HbA_{1c} >7 % o c-LDL >2,5 mmol/l. El riesgo es aditivo de acuerdo con el número de complicaciones presentes²⁴. Añadir la presencia de complicaciones microvasculares a ciertos algoritmos de RCV puede reclasificar el riesgo de ECV y llevar a recomendar un cambio en la intensidad terapéutica en un 9-12 % de los pacientes.

Como complicación aislada, la retinopatía se asocia a eventos CV futuros. La presencia de complicaciones renales (micro/macroalbuminuria o deterioro de estadio renal) desempeña un papel muy relevante en el exceso de riesgo de las personas con DM¹⁹. La nefropatía diabética varía de microalbuminuria a enfermedad renal crónica avanzada, y el riesgo de progresión de esta depende de la presencia de hipertensión no controlada, dislipemia, mal control glucémico, tabaquismo y predisposición genética²⁵, además de la duración de la DM.

Tiempo de evolución de la diabetes y riesgo «equivalente»

Esta idea aún genera debate. Estudios previos han mostrado cómo la DM2 de corta evolución no parece ser equivalente en riesgo a haber padecido un infarto previo, ya que el riesgo de mortalidad es más alto en el último caso²⁶. La DM2 sí puede considerarse un equivalente de riesgo después de 8-10 años del diagnóstico²⁷, por lo que la duración de la DM es un factor importante en la consideración de la DM como potencial equivalente de RCV. La DM presenta el

Tabla 1. Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular ateroclerótica

| Factores de riesgo mayores | Factores de riesgo adicionales | Factores de riesgo no tradicionales |
|----------------------------|---|---|
| Edad | Obesidad, obesidad abdominal | Aumento de lipoproteína(a) |
| Colesterol total alto | Historia familiar de dislipemia | Aumento de factores de coagulación |
| c-HDL alto | Aumento de partículas de c-LDL pequeñas y densas | Aumento de marcadores de inflamación |
| c-LDL alto | Aumento de ApoB | Aumento de niveles de homocisteína |
| Diabetes mellitus | Hipertrigliceridemia | ApoE4 |
| Hipertensión | Síndrome del ovario poliquístico | Aumento de ácido úrico |
| Enfermedad renal crónica | Triada dislipémica: hipertrigliceridemia, c-HDL bajo y exceso de partículas c-LDL pequeñas y densas | Aumento de partículas remanentes ricas en triglicéridos |
| Tabaquismo | | |
| Historia familiar de ECVA | | |

Adaptada de Jellinger et al.³⁷.

ApoB: apolipoproteína B; ApoE4: apolipoproteína E4; c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; ECVA: enfermedad cardiovascular ateroclerótica.

doble de RCV. Este exceso de riesgo es un continuo que va desde el RCV relativamente bajo a corto o medio plazo en las personas con DM2 recién diagnosticada o de corta duración sin complicaciones, hasta un riesgo elevado en personas con DM2 con cardiopatía isquémica, proteinuria o descenso de filtrado glomerular²⁸.

EVALUACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

Quizá, antes de presentar las tres aproximaciones actuales para evaluar el RCV, podemos preguntarnos acerca de cuándo y cómo. En el estudio UKPDS, el 30 % de los participantes con DM de nuevo diagnóstico tenía complicaciones microvasculares, lo que sugería una evolución prolongada de la enfermedad²⁹. De forma similar, estudios más recientes³⁰ confirman que en el momento del diagnóstico existe un porcentaje elevado (36 %) de personas con complicaciones microangiopáticas; el sexo masculino y la HbA_{1c} son predictores de estas complicaciones³⁰. Para llegar a esta conclusión hacemos una minuciosa evaluación de estas complicaciones (imagen de retina, detección de microalbuminuria superior a un dintel concreto o sensibilidad vibratoria), porque nos ayuda a definir el seguimiento y tratamiento de estos pacientes.

La forma de evaluar las complicaciones macrovasculares es más «grosera»: haber o no haber padecido un evento CV previo, que sería el equivalente en la evaluación de la microangiopatía a disminución o no de la visión, el filtrado alterado o la presencia o ausencia de una úlcera neuropática. Cabe preguntarse si la evaluación de la aterosclerosis podría ser una ayuda importante para definir, como lo hacemos en las complicaciones microangiopáticas, el seguimiento, el tratamiento y los objetivos de estos pacientes en su prevención CV.

Tras haber definido los protagonistas del RCV en la DM, cuyo conocimiento es en sí mismo una forma de evaluación del RCV, indicamos las tres estrategias que actualmente se usan en personas con DM:

- Uso de escalas de riesgo.
- Consideración de la DM como condición *a priori* de riesgo elevado.
- Incorporación de la medicina de prevención personalizada.

Las escalas de riesgo cardiovascular: la diabetes como una variable más y escalas específicas en diabetes

La recomendación para reducir la ECV en la práctica clínica es evaluar el RCV global (escalas de riesgo) y actuar

proporcionalmente a este: medidas farmacológicas o no farmacológicas, objetivos, seguimiento, etc. Idealmente, las escalas de RCV deberían ser específicas para cada población. En nuestro país, esta aproximación es la que se recomienda en la estrategia Framingham Risk Score-REGICOR, una muy buena adaptación (y posterior validación) a población española de la escala original de Framingham. Sin embargo, la DM se incorpora en esta ecuación solo como una variable dicotómica (sí/no), sin contar con ninguno de los elementos discutidos previamente. Esta estrategia solo prioriza, en general, el tratamiento en personas en riesgo alto (>10 %), aunque en su última revisión lo hace a partir de un riesgo intermedio (> 7,5 %) si la persona tiene DM con microalbuminuria, duración de la enfermedad superior a 10 años o HbA_{1c} >9 % (véase más extensamente en Díez et al.³¹).

Estas escalas de riesgo para población general adolecen de limitaciones que hacen que tengan una discreta capacidad predictiva en DM: gran dependencia de la edad y no incluir determinantes de riesgo propios de la DM (dislipemia aterogénica, complicaciones, control metabólico, fármacos, etc.). Por ello, se ha trabajado en múltiples modelos específicos para personas con DM. Entre ellos, los más conocidos son ADVANCE (desarrollado en la cohorte del estudio Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation) y UKPDS (desarrollado en la cohorte del United Kingdom Prospective Diabetes Study). El problema de estos modelos o escalas de predicción es que muchos carecen de validación externa, el perfil de pacientes con DM que han usado en el desarrollo es muy heterogéneo, se han creado con poblaciones no españolas/no mediterráneas y no son contemporáneas, lo que dificulta su uso en nuestro país. Por ello, no se recomienda ningún modelo específico para los pacientes con DM, debido a la baja capacidad para discriminar a la población y la dificultad para interpretar el riesgo a largo plazo de ECV³².

En población española, las escalas de riesgo ADVANCE y UKPDS identifican a una mayor proporción de pacientes con RCV alto (el 24 y el 22 %, respectivamente) en comparación con REGICOR (10 %). Hay discrepancias entre aquellos clasificados como de RCV alto con REGICOR, sobrestimando el riesgo para fumadores y con perfil lipídico más desfavorable³³. En personas con DM2 de reciente diagnóstico³⁴, se estimó el riesgo de ECV a los cinco años utilizando diversas escalas de riesgo de ECV, y se llegó a la conclusión de que ninguna de ellas tuvo un buen desempeño en personas con diagnóstico reciente de DM2.

Finalmente, hay que destacar una escala (Basque Country Risk Engine [BASCORE]) para evaluar el RCV en pobla-

ción española con DM de reciente diagnóstico, con una aceptable validez interna a dos y cinco años y que seguro que tiene margen de mejora³⁵.

A priori: simplicidad

Sin lugar a dudas, esta es la estrategia que recomendaríamos y la posición defendida por las sociedades científicas nacionales e internacionales de DM, aterosclerosis y cardiología^{12,36-40}. Estas sociedades consideran que el riesgo basal y la complejidad del RCV en la DM es tal que el riesgo de estas personas, en general, es *a priori* alto o muy alto, y en consecuencia se debe poner en marcha una prevención acorde con tal riesgo. En la tabla 2 se puede ver el grado de riesgo y los objetivos propuestos por las diferentes sociedades, consensos y guías clínicas.

Un paso hacia la evaluación personalizada del riesgo: fenotipos, genética e imagen

La DM2 es una enfermedad heterogénea, y poder establecer ciertos subgrupos de personas que evolucionarán de forma diferente puede ayudar a individualizar el tratamiento e identificar a aquellos individuos con mayor riesgo de complicaciones precoces. Se ha propuesto identificar cinco *clusters* fisiopatológicos o subgrupos de pacientes al diagnóstico de la DM2 tomando, como base, datos clínicos sencillos (edad en el momento del diagnóstico, índice de masa corporal, autoinmunidad, HbA_{1c}, HOMA-2 para estimar la función de la célula β y la resistencia a la insulina)^{41,42}. El subgrupo de mayor resistencia a la insulina (que representa un 15 % aproximadamente de las DM) es el que comienza a una edad más temprana (volvemos a hablar de este concepto) y presenta mayor incidencia de complicaciones CV, hepáticas y nefrológicas durante el seguimiento. Además, estos *clusters* tienen diferentes determinantes genéticos, lo que explica que estos grupos (y su riesgo) se mantengan a lo largo de la evolución de la enfermedad y no sean diferentes estadios de esta. Por tanto, poder hacer y «perder» un poco de tiempo al inicio de la DM puede ayudar a personalizar un tratamiento de prevención CV más intensivo y una trayectoria diferente.

La genética también puede ayudar a estratificar a una proporción importante de individuos con DM2 que pertenecen a estos subgrupos clínicos, puesto que su fisiopatología está en parte determinada genéticamente. Este nuevo fenotipado abre la puerta a crear puntuaciones poligénicas que identifiquen la heterogeneidad clínica y etiológica de los individuos con DM2 y, potencialmente, tendrá la capacidad de predecir la progresión de la enfermedad, el riesgo de complicaciones y la respuesta a una intervención conductual o farmacológica.

Finalmente, las guías clínicas¹² reconocen que la presencia de enfermedad aterosclerótica preclínica significativa es importante en la identificación de personas en especial RCV, y permite clasificar a aquellos que presentan RCV más elevado. La mejor herramienta diagnóstica clínica es la ecografía vascular de pared arterial carotídea o femoral. Queda por definir mejor qué es aterosclerosis preclínica «significativa», pero este concepto no se refiere a un incremento del grosor de la íntima media carotídea sin la existencia de placa aterosclerótica. En este sentido, en la DM2 de reciente diagnóstico, un 30 % aproximadamente de los pacientes presenta tres o más placas carotídeas. En el caso de las mujeres con DM2, esta mayor prevalencia (presencia y cantidad de placa) es especialmente relevante en comparación con mujeres sin DM2⁴³.

La prevención secundaria. Escenario de mayor riesgo y complejidad

El RCV, en las personas que ya han padecido un evento CV, es el más elevado. Si además estas personas padecen DM, estamos hablando del fenotipo de RCV más extremo junto con la prevención secundaria en la hipercolesterolemia familiar. En estos pacientes será importante un manejo aún más intensivo de los FRCV, y si el evento ha sido reciente, el riesgo será aún mayor⁴⁴.

Y AHORA, ¿QUÉ HACEMOS PARA LA PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR?

La mejor prevención cardiovascular es la remisión de la diabetes. La importancia del peso

Los pacientes que pierden ≥ 5 % del peso durante el primer año tras el diagnóstico de DM2 tienen **una disminución del 48 % de ECV** a los 10 años, en comparación con aquellos que mantienen su peso⁴⁵.

No olvidemos que la DM puede no ser una enfermedad para siempre. El estudio DIRECT se llevó a cabo en pacientes seguidos en atención primaria que tenían sobrepeso/obesidad (índice de masa corporal >25 kg/m²) y DM2 de <6 años de evolución. Fueron aleatorizados a un programa que incluía dieta sustitutiva frente a terapia estándar. Al año de seguimiento en el grupo de intervención, el 24 % consiguió una pérdida de peso ≥ 15 kg y el 46 % presentó remisión de la DM2, en comparación con el 0 y el 4 % del grupo control. La cantidad de peso perdido se asoció a una mayor tasa de remisión de la DM2: el 86 % de los que perdieron ≥ 15 kg en el primer año comparado con el 34 % de los que

Tabla 2. Objetivos de tratamiento para la prevención de la enfermedad cardiovascular

| | Guías de la ESC/EAS/EASD ^{12,3,6} | | | | Guías de la AHA/ACC/ADA ^{39,40} | | Guías de la AACE/SED ^{37,38} | |
|--------------------------|---|---|--------------------------|---|---|---|--|--|
| | | | DM2 + FR | | | | | |
| Tabaco | No fumar | | | | | | | |
| Dieta | Dieta saludable baja en grasas saturadas con consumo de productos integrales, vegetales, fruta y pescado. Disminución de las calorías ingeridas en las personas con DM2 o sobrepeso u obesidad. Restricción de alcohol | | | | | | | |
| Actividad física | 3,5-7 h de actividad física moderadamente vigorosa a la semana o 30-60 minutos la mayoría de los días. Combinar actividad física aeróbica y anaeróbica | | | | | | | |
| Presión arterial | <140/90 mmHg. <130/80 mmHg si hay un mayor RCV. Pero no <120/70 mmHg. Se recomienda tratamiento con IECA o ARA II sobre todo si hay microalbuminuria, albuminuria, proteinuria o hipertrofia del ventrículo izquierdo | | | | | | | |
| c-LDL | Riesgo extremo | | | | | | | |
| Colesterol no HDL | Riesgo muy alto | | | | | | | |
| ApoB | Riesgo muy alto | | | | | | | |
| | Prevenición secundaria: ECVA documentada clínica o en imagen. Síndrome coronario agudo (IAM o angina inestable), angina estable, revascularización coronaria, ictus, AIT, enfermedad arterial periférica ECVA documentada por imagen: placas significativas en coronariografía o TC coronarias, ecografía carotídea DM con afectación de órgano diana (microalbuminuria, retinopatía o neuropatía), o ≥3 FR, o DM1 de >20 años de evolución | Disminución ≥50 % del c-LDL basal y c-LDL <55 mg/dl Colesterol no HDL <85 mg/dl ApoB <65 mg/dl Si el paciente no está con estatinas, es probable que se requieran estatinas de alta potencia. Si ya está con estatinas, deberá aumentarse la intensidad del tratamiento (incrementando a estatinas de alta potencia, añadiendo ezetimiba o iPCSK9) | DM (40-75 años) sin ECVA | Estatina de potencia alta Reducir el c-LDL un 50 % | ECVA progresiva, incluyendo angina inestable a pesar de c-LDL <70 mg/dl ECVA con DM, IRC en estadio 3/4 o HFHe Historia de ECVA prematura (hombres <55 años, mujeres <65 años) | Ha tenido o tiene hospitalización reciente por síndrome coronario agudo Enfermedad vascular coronaria, carotídea o periférica IRC en estadio 3/4 o DM con algún FR Riesgo calculado de 10 años >20 % HFHe | c-LDL <55 mg/dl Colesterol no HDL <80 mg/dl ApoB <70 mg/dl | |

Continúa en la página siguiente

Tabla 2. (Continuación) Objetivos de tratamiento para la prevención de la enfermedad cardiovascular

| | Guías de la ESC/EAS/EASD ^{12,3,6} | Guías de la AHA/ACC/ADA ^{39,40} | Guías de la AACE/SED ^{37,38} |
|--------------------------|--|--|--|
| c-LDL | IRC con TFGe <30 ml/min/1,73 m ² SCORE ≥10 % a los 10 años de ECV mortal HF con ECVA u otro FR | | |
| Colesterol no HDL | | | |
| ApoB | FR único muy elevado: CT >310 mg/dl, c-LDL >190 mg/dl, presión arterial ≥180/110 mmHg HF sin otro FR DM sin lesión de órgano diana, DM ≥10 años de evolución sin otro FR IRC moderada (TFGe = 30-59 ml/min/1,73 m ²) SCORE ≥5 %-<10 % a los 10 años para ECV mortal | Inicio de estatinas 20-39 años con DM de larga evolución (DM1 >20 o DM2 >10 años), presencia de microalbuminuria, TFGe <60 ml/min/1,73 m ² , retinopatía, neuropatía o índice tobillo-brazo <0,9 | IRC en estadio 3/4 o DM sin otros FR ≥2 FR Riesgo a los 10 años del 10-20 % c-LDL <100 mg/dl Colesterol no HDL <130 mg/dl Apo B <90 mg/dl |
| | DM1 <35 años, DM2 <50 años con <10 años de evolución sin otro FR SCORE ≥1 %-<5 % a los 10 años para ECV mortal SCORE <1 % a los 10 años para ECV mortal | | ≤1 FR Riesgo a los 10 años <10 % c-LDL <100 mg/dl Colesterol no HDL <130 mg/dl ApoB <90 mg/dl |
| Riesgo muy alto | | | |
| Riesgo alto | | | |
| Riesgo moderado | | | |
| Riesgo bajo | | | |
| Triglicéridos | No hay objetivo, pero <150 mg/dl indica menor riesgo y niveles más elevados marcan la necesidad de buscar otros FR | | |
| DM | Hemoglobina glucosilada <7 % en general. Individualizar según la duración de la DM, comorbilidades y edad. Evitar las hipoglucemias | | |
| Antiagregación | Evidencia sólida solo en prevención secundaria | | |

Tabla adaptada de guías clínicas^{12, 36-40}

AACE: American Association of Clinical Endocrinology; ACC: American College of Cardiology; ADA: American Diabetes Association; AHA: American Heart Association; AIT: accidente isquémico transitorio; ApoB: apolipoproteína B; ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; colesterol no HDL: colesterol no ligado a lipoproteínas de alta densidad; CT: colesterol total; DM: diabetes mellitus; DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; EAS: European Atherosclerosis Society; EASD: European Association for the Study of Diabetes; ECV: enfermedad cardiovascular; ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; ESC: European Society of Cardiology; FR: factor de riesgo; HF: hipercolesterolemia; HFHE: hipercolesterolemia familiar heterocigota; IAM: infarto agudo de miocardio; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; IPCSK9: inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; IRC: insuficiencia renal crónica; RCV: riesgo cardiovascular; SED: Sociedad Española de Diabetes; TC: tomografía computarizada; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

perdieron 5-10 kg de peso⁴⁶. Además de la enorme trascendencia para motivarnos en la aplicación de programas similares en nuestra práctica clínica, este estudio nos recuerda, una vez más, la importancia del peso.

En adultos con DM2 e índice de masa corporal ≥ 35 kg/m² (incluso 30-35 kg/m²), se debe considerar y discutir con el paciente la posibilidad de la indicación de cirugía bariátrica, en especial si hay un mal control metabólico o las comorbilidades asociadas son difíciles de controlar mediante estilo de vida o tratamiento farmacológico. En el 40-95 % de los pacientes con DM2, la cirugía bariátrica ha demostrado la casi o completa normalización de la glucemia, según el tiempo de evolución de la DM, el procedimiento quirúrgico utilizado, los niveles de péptido C, el tratamiento con insulina y los criterios de remisión utilizados⁴⁷. Además, la cirugía bariátrica mejora los FRCV y, a largo plazo, reduce la incidencia de DM2 y eventos CV⁴⁸.

Estrategia multifactorial: el dogma de la prevención cardiovascular en diabetes

El estudio STENO-2 fue el primer ensayo clínico en cuantificar el efecto de un control intensivo multifactorial con objetivos concretos de los factores de riesgo en pacientes con diagnóstico reciente de DM2 y microalbuminuria. Tras ocho años de seguimiento, el grupo de tratamiento intensivo tuvo un 53 % de reducción de riesgo de eventos CV, en comparación con el grupo de tratamiento convencional⁴⁹. El grupo de tratamiento intensivo también presentó menor riesgo de nefropatía, retinopatía y neuropatía autonómica. En el seguimiento posterior a los 13 años, se objetivó una reducción del 57 % de la mortalidad CV y del 59 % de eventos CV totales⁵⁰ y una ganancia de 7,9 años de vida tras los 21 años de seguimiento⁵¹.

La importancia del control multifactorial también se ha visto en estudios observacionales. Un estudio en población sueca con DM2 demuestra que las personas que tenían todos los FRCV (HbA_{1c}, c-LDL, albuminuria, no fumadores y presión arterial) controlados presentaban un riesgo de muerte, infarto de miocardio e ictus similar al de pacientes sin DM2⁵². También se pudo objetivar un incremento de eventos CV y mortalidad por cada factor de riesgo que no estaba controlado.

Lípidos, presión arterial y tabaco

La reducción del c-LDL es la piedra angular del tratamiento hipolipemiente en prevención CV de los individuos con o sin ECV aterosclerótica. Para llegar a los objetivos

definidos para cada paciente disponemos de modificaciones cualitativas de la dieta y fármacos seguros y eficaces como son las estatinas, la ezetimiba, las resinas y los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9⁵³. Pero fijarnos únicamente en el c-LDL no siempre es suficiente, por lo que será importante considerar otros objetivos secundarios como el c-HDL, el colesterol no HDL y los triglicéridos³⁷. En la tabla 2 se pueden ver los objetivos de tratamiento según la categoría de RCV^{12,37}.

El uso de fibratos añadido a estatinas en aquellos pacientes con hipertrigliceridemia (>200 mg/dl) y c-HDL bajo <40 mg/dl podría ser beneficioso en la reducción del RCV residual de personas con DM2. Esta no es una evidencia directa, sino fruto de análisis secundarios de otros estudios con fibratos; por tanto, tendremos que esperar al estudio Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes (PROMINENT) para disponer de una mejor evidencia. Mientras, las dosis altas (4 g/día) de ácidos grasos ω -3 en particular (una forma purificada de ácido eicosapentanoico) han mostrado reducir de forma consistente los eventos CV en personas con niveles de triglicéridos elevados, muchas de las cuales padecían DM⁵⁴.

El abandono del hábito tabáquico es la prioridad preventiva en las personas con DM. El control de la presión arterial es importantísimo en la prevención CV y la incidencia/progresión de la nefropatía diabética. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II son la primera línea de tratamiento farmacológico en la hipertensión arterial, y el objetivo general de control es una presión arterial <140/90 mmHg. En algunos pacientes, en especial los más jóvenes y con algún grado de nefropatía, se recomiendan objetivos más estrictos de presión arterial (<130/80 mmHg, pero no <120/70 mmHg).

Importancia de la hemoglobina glucosilada

Si bien es difícil establecer cuál es el FRCV que más contribuye al riesgo de eventos⁵⁵, la evidencia del estudio STENO y de varios estudios observacionales indica un papel predominante en la prevención del control lipídico y tensional y la abstención tabáquica. La evidencia actual sugiere que el control de la glucemia es importante, pero no es el factor principal.

Hemos indicado que los estudios observacionales muestran que la hiperglucemia crónica (HbA_{1c}) se asocia a un mayor riesgo de complicaciones CV y mortalidad global en personas con DM, de manera independiente de otros FRCV⁵⁶. Los estudios aleatorizados y controlados nos dicen que las

estrategias intensivas frente a las no intensivas tienen dos patrones diferentes: por un lado, aquellas de control intensivo podrían reducir el riesgo de infarto agudo de miocardio no fatal (hasta un 15 %), pero, en cambio, otras no parecen reducir ni la mortalidad global ni la cardiovascular⁵⁷. Así, en el Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT), estudio realizado en personas con DM2 y mal control crónico, el control intensivo frente al convencional no redujo los eventos CV ni la mortalidad, lo que indica que, en personas con una DM de más tiempo de evolución, un control intensivo puede no ser beneficioso en este aspecto⁵⁸. Sin embargo, en aquellas personas con DM de corta evolución, un control glucémico estricto desde el inicio puede ofrecer (efecto legado) protección tardía o retrasar las complicaciones a largo plazo.

El valor añadido de los fármacos/estrategias hipoglucemiantes: el porqué de las cosas

Globalmente, las estrategias de disminución de la glucemia (ya sea con intensificación del estilo de vida como con terapia hipoglucemiante) han demostrado una disminución del compuesto de eventos cardiovasculares mayores (MACE) de un 8 %. Si estas estrategias consiguen reducción ponderal, aportan un beneficio añadido de reducción de un 5,9 % del

riesgo de insuficiencia cardíaca y un mayor beneficio en la reducción de MACE. En este sentido, los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 y los agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 han demostrado una reducción consistente de un 13 % en MACE en aquellas personas con ECV establecida o riesgo muy alto (pacientes con nefropatía), y de un 8 % en aquellas en situación de prevención primaria⁵⁹.

Finalmente, la «pandemia» de estudios de seguridad/beneficio CV conocidos como *cardiovascular outcome trials* (CVOT) ha aportado información mecanicista valiosa adicional para desenmascarar algunos beneficios de esta prevención CV: nuevos mecanismos preventivos de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 y efectos antiateroscleróticos y multifactoriales de los agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1, y refuerza el concepto de que la reducción de la HbA_{1c} por sí misma explica parte del beneficio CV de estos fármacos. Por tanto, a la hora de elegir el tratamiento en las personas con DM2, será importante seleccionar aquellas terapias con efecto hipoglucemiante seguro (evitando la hipoglucemia) y que han demostrado disminución de MACE y complicaciones como la insuficiencia cardíaca; asimismo, cabe considerar aquellos tratamientos que ayuden en la pérdida de peso, ya que tendrán efectos beneficiosos más allá del descenso de la HbA_{1c}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es study. *Diabetologia*. 2012;55(1):88-93.
2. Rojo-Martínez G, Valdés S, Soriguer F, Vendrell J, Urrutia I, Pérez V, et al. Incidence of diabetes mellitus in Spain as results of the nation-wide cohort di@bet.es study. *Sci Rep*. 2020;10(1):1-9.
3. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, Da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;138:271-81.
4. Sarwar N, Gao P, Kondapally Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215-22.
5. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: A systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):1-19.
6. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Eliasson B, Svensson A-M, Miftaraj M, et al. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;376(15):1407-18.
7. Gnatiuc L, Herrington WG, Halsey J, Tuomilehto J, Fang X, Kim HC, et al. Sex-specific relevance of diabetes to occlusive vascular and other mortality: a collaborative meta-analysis of individual data from 980 793 adults from 68 prospective studies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(7):538-46.
8. Huebschmann AG, Huxley RR, Kohrt WM, Zeitler P, Regensteiner JG, Reusch JEB. Sex differences in the burden of type 2 diabetes and cardiovascular risk across the life course. *Diabetologia*. 2019;62(10):1761-72.
9. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Economic burden of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic review. *Value Heal*. 2018;21(7):881-90.
10. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81.
11. Sattar N, Rawshani A, Franzén S, Rawshani A, Svensson AM, Rosengren A, et al. Age at diagnosis of type 2 diabetes mellitus and associations with cardiovascular and mortality

- risks: findings from the Swedish National Diabetes Registry. *Circulation*. 2019;139(19):2228-37.
12. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88.
 13. Bayturan O, Kapadia S, Nicholls SJ, Tuzcu EM, Shao M, Uno K, et al. Clinical predictors of plaque progression despite very low levels of low-density lipoprotein cholesterol. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(24):2736-42.
 14. Robinson JG, Stone NJ. Identifying patients for aggressive cholesterol lowering: the risk curve concept. *Am J Cardiol*. 2006;98(10):1405-8.
 15. Walldius G, Jungner I. Rationale for using apolipoprotein B and apolipoprotein A-I as indicators of cardiac risk and as targets for lipid-lowering therapy. *Eur Heart J*. 2005;26(3):210-2.
 16. Khunti K, Davies M, Majeed A, Thorsted BL, Wolden ML, Paul SK. Hypoglycemia and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in insulin-treated people with type 1 and type 2 diabetes: a cohort study. *Diabetes Care*. 2015;38(2):316-22.
 17. Amiel SA, Aschner P, Childs B, Cryer PE, De Galan BE, Frier BM, et al. Hypoglycaemia, cardiovascular disease, and mortality in diabetes: epidemiology, pathogenesis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(5):385-96.
 18. Zhang Y, Hu G, Yuan Z, Chen L. Glycosylated hemoglobin in relationship to cardiovascular outcomes and death in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(8):e42551.
 19. Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, Kosiborod M, Pivodic A, Gudbjörnsdóttir S, et al. Excess mortality among persons with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(18):1720-32.
 20. Wong ND, Patao C, Malik S, Iloeje U. Preventable coronary heart disease events from control of cardiovascular risk factors in US adults with diabetes (projections from utilizing the UKPDS Risk Engine). *Am J Cardiol*. 2014;113(8):1356-61.
 21. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52.
 22. Matsushita K, Coresh J, Sang Y, Chalmers J, Fox C, Guallar E, et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(7):514-25.
 23. Kramer CK, Rodrigues TC, Canani LH, Gross JL, Azevedo MJ. Diabetic retinopathy predicts all-cause mortality and cardiovascular events in both type 1 and 2 diabetes: meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care*. 2011;34(5):1238-44.
 24. Brownrigg JRW, Hughes CO, Burleigh D, Karthikesalingam A, Patterson BO, Holt PJ, et al. Microvascular disease and risk of cardiovascular events among individuals with type 2 diabetes: a population-level cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(7):588-97.
 25. Dal Canto E, Ceriello A, Rydén L, Ferrini M, Hansen TB, Schnell O, et al. Diabetes as a cardiovascular risk factor: an overview of global trends of macro and micro vascular complications. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(2 Suppl):S25-32.
 26. Cano JF, Baena-Díez JM, Franch J, Vila J, Tello S, Sala J, et al. Long-term cardiovascular risk in type 2 diabetic compared with nondiabetic first acute myocardial infarction patients: a population-based cohort study in southern Europe. *Diabetes Care*. 2010;33(9):2004-9.
 27. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Lennon L, Sattar N. Impact of Diabetes on cardiovascular disease risk and all-cause mortality in older men. *Arch Intern Med*. 2011;171(5):404-10.
 28. Sattar N. Revisiting the links between glycaemia, diabetes and cardiovascular disease. *Diabetologia*. 2013;56(4):686-95.
 29. 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(9131):837-53.
 30. Winkley K, Thomas SM, Sivaprasad S, Chamley M, Stahl D, Ismail K, et al. The clinical characteristics at diagnosis of type 2 diabetes in a multi-ethnic population: The South London Diabetes cohort (SOUL-D). *Diabetologia*. 2013;56(6):1272-81.
 31. Díez B, Miguel J, Colomer B, Estrella M, Misol C, Siso F, et al. Hipercolesterolemia. *Guies de Pràctica clínica: Guia Breu*. 2017. Disponible en: http://ics.gencat.cat/web/.content/documents/assistencia/gpc/Guia_breu_colesterol2017.pdf [último acceso: 4 de marzo de 2021].
 32. Chowdhury MZI, Yeasmin F, Rabi DM, Ronskley PE, Turin TC. Prognostic tools for cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of C-statistics. *J Diabetes Complications*. 2019;33(1):98-111.
 33. Rodríguez-Poncelas A, Coll-de-Tuero G, Sáez M, Garrido-Martín JM, Millaruelo-Trillo JM, Barrot de-la-Puente J, et al. Comparison of different vascular risk engines in the identification of type 2 diabetes patients with high cardiovascular risk. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015;15(1):121.
 34. Read SH, Van Diepen M, Colhoun HM, Halbesma N, Lindsay RS, McKnight JA, et al. Performance of cardiovascular disease risk scores in people diagnosed with type 2 diabetes: external validation using data from the National Scottish diabetes register. *Diabetes Care*. 2018;41(9):2010-8.
 35. Piniés JA, González-Carril F, Arteagoitia JM, Irigoien I, Altzibar JM, Rodríguez-Murua JL, et al. Development of a prediction model for fatal and non-fatal coronary heart disease and cardiovascular disease in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: the Basque Country Prospective Complications and Mortality Study Risk Engine (BASCORE). *Diabetologia*. 2014;57(11):2324-33.

36. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323.
37. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. AACE 2017 guidelines American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract*. 2017;23(Suppl 2):S1-87.
38. Arrieta F, Iglesias P, Pedro-Botet J, Becerra A, Ortega E, Obaya JC, et al. Diabetes mellitus and cardiovascular risk: update of the recommendations of the Diabetes and Cardiovascular Disease working group of the Spanish Diabetes Society (SED, 2018). *Clin Investig Arterioscler*. 2018;30(3):137-53.
39. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):e285-350.
40. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1):S1-232.
41. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(5):361-9.
42. Udler MS, Kim J, Von Grotthuss M, Bonàs-Guarch S, Cole JB, Chiou J, et al. Type 2 diabetes genetic loci informed by multi-trait associations point to disease mechanisms and subtypes: a soft clustering analysis. *PLoS Med*. 2018;15(9):1-23.
43. Catalan M, Herreras Z, Pinyol M, Sala-Vila A, Amor AJ, De Groot E, et al. Prevalence by sex of preclinical carotid atherosclerosis in newly diagnosed type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25(8):742-8.
44. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, Mohanavelu S, Murphy SA, Cannon CP, et al. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA*. 2007;298(7):765.
45. Strelitz J, Ahern AL, Long GH, Hare MJL, Irving G, Boothby CE, et al. Moderate weight change following diabetes diagnosis and 10 year incidence of cardiovascular disease and mortality. *Diabetologia*. 2019;62(8):1391-402.
46. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet*. 2018;391(10120):541-51.
47. Musella M, Apers J, Rheinwalt K, Ribeiro R, Manno E, Greco F, et al. Efficacy of bariatric surgery in type 2 diabetes mellitus remission: the role of mini gastric bypass/one anastomosis gastric bypass and sleeve gastrectomy at 1 year of follow-up. A European survey. *Obes Surg*. 2016;26(5):933-40.
48. Sheng B, Truong K, Spitler H, Zhang L, Tong X, Chen L. The long-term effects of bariatric surgery on type 2 diabetes remission, microvascular and macrovascular complications, and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Obes Surg*. 2017;27(10):2724-32.
49. Gæde P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348(5):383-93.
50. Gæde P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(6):580-91.
51. Gæde P, Oelgaard J, Carstensen B, Rossing P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia*. 2016;59(11):2298-307.
52. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM, et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2018;379(7):633-44.
53. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, Giugliano RP, Deedwania P, De Ferrari GM, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(12):941-50.
54. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380(1):11-22.
55. Nørgaard CH, Mosslemi M, Lee CJY, Torp-Pedersen C, Wong ND. The importance and role of multiple risk factor control in type 2 diabetes. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(5):35.
56. Zhang Y, Hu G, Yuan Z, Chen L. Glycosylated hemoglobin in relationship to cardiovascular outcomes and death in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(8).
57. Rodríguez-Gutiérrez R, Montori VM. Glycemic control for patients with type 2 diabetes mellitus: our evolving faith in the face of evidence. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016;9(5):504-12.
58. Del Prato S. Megatrials in type 2 diabetes. from excitement to frustration? *Diabetologia*. 2009;52(7):1219-26.
59. Ghosh-Swaby OR, Goodman SG, Leiter LA, Cheng A, Connelly KA, Fitchett D, et al. Glucose-lowering drugs or strategies, atherosclerotic cardiovascular events, and heart failure in people with or at risk of type 2 diabetes: an updated systematic review and meta-analysis of randomised cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(5):418-35.

La mama: otro órgano diana que se ha de vigilar en la mujer con diabetes mellitus

Marta Cuní Munné, Belén Benito Badorrey

Medicina de familia. Equipo de Atención Primaria Raval Sud. Barcelona

Palabras clave: mastopatía diabética, nódulo mamario benigno, diabetes mellitus, complicación microvascular.

RESUMEN

Presentamos el caso de una mujer de 37 años procedente de Paquistán, diagnosticada de diabetes mellitus tipo 2 hace dos años, que nos consulta por la aparición reciente de una tumoración dura y dolorosa en la mama izquierda. Tras la realización de pruebas complementarias, análisis de sangre, mamografía, ecografía de mama y punción de la lesión, se llega al diagnóstico de mastopatía diabética. Esta rara entidad es más frecuente en mujeres con diabetes mellitus de larga evolución, con mal control metabólico e hiperglucemia sostenida, en tratamiento con insulina, caracterizada por la aparición de uno o varios nódulos uni o bilaterales. Debido al aumento de la prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2, habrá que tener en cuenta a esta patología en el diagnóstico diferencial de cáncer de mama. En la literatura científica están apareciendo un número creciente de casos.

HISTORIA CLÍNICA

Se trata de una mujer de 37 años, procedente de Paquistán a través del programa de reagrupación familiar, que acude a nuestra consulta por primera vez. La acompaña su marido, quien hace de traductor porque hay una barrera idiomática completa. Tienen tres hijos, de 12, 10 y 2 años. No conoce alergias medicamentosas ni hábitos tóxicos y no trabaja fuera, pero sí en casa, ya que cuida de su familia a tiempo completo. Como antecedentes familiares, nos explica que tanto su madre como su padre padecen diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en tratamiento con antidiabéticos orales, aunque desconoce el grado de control o si presentan otras enfermedades.

Entre sus antecedentes personales nos explica que se le diagnosticó DM2 hace unos dos años, durante su tercer embarazo. Desconoce el tiempo de evolución de su DM2, ya que en sus embarazos previos no se llevaron a cabo controles glucémicos. Tras la aparición de DM2 se inició el tratamiento con metformina (2 g/día). No sabe su grado de control metabólico ni si tiene complicaciones secundarias a la DM2, ya que no se le han estudiado. No refiere otros antecedentes personales destacables y no toma ninguna otra medicación.

En proceso de adaptación a su nueva situación, su vida cotidiana consiste en acompañar a los niños a la escuela y hacer la compra, pero pasa muchas horas en casa, debido a que no conoce la ciudad, no habla el idioma y aún no tiene red social o amigos excepto su familia más cercana.

Acude a la consulta para el control de la glucemia y, además, refiere molestias desde hace unos tres meses en la mama izquierda, en la que se ha palpado una zona un poco dolorosa y más dura al tacto. Realiza lactancia materna, pero solo en la mama derecha, ya que dice que en la izquierda no sale leche.

Exploración física

Glucemia capilar de 200 mg/dl, normotensa, índice de masa corporal de 35,2 kg/m².

Exploración de las mamas: presenta asimetría de los pezones y se observa el pezón izquierdo invertido, con molestias en la exploración en los cuadrantes superior e inferior externos de la mama izquierda, donde se palpa una zona más indurada de forma difusa. No se palpan adenopatías axilares; la paciente no presenta telorrea ni signos de infección o inflamación local.

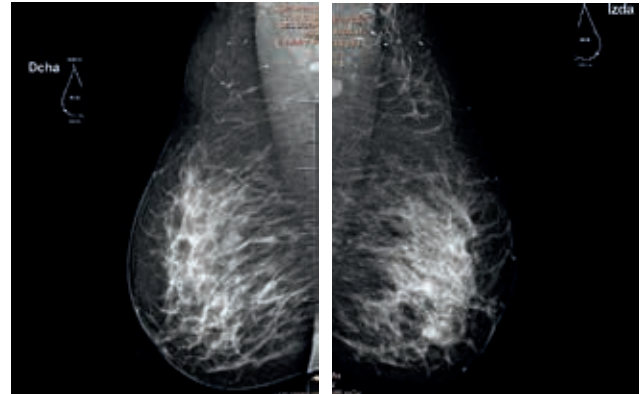
Exploraciones complementarias

Dada la situación clínica y la exploración física, se solicita una analítica de sangre general con serologías y una mamografía/ecografía mamaria urgente para descartar una posible neoplasia de mama:

- **Analítica.** Glucemia: 197 mg/dl; hemoglobina glucosilada del 12,5 %; colesterol total de 221 mg/dl; colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad de 40 mg/dl; colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad de 147 mg/dl; triglicéridos de 172 mg/dl. Hemograma, ionograma, tirotrópina, perfil hepático y renal: sin alteraciones. Orina sin albuminuria. Serologías para inmunoglobulina G, rubeola, sarampión y hepatitis A: positivas; para hepatitis B y hepatitis C: negativas.
- **Mamografía.** Se observa un moderado componente fibroglandular en ambas mamas de tipo C, con calcificaciones de aspecto benigno. No se identifican lesiones nodulares ni microcalcificaciones, con adenopatías inespecíficas en la axila izquierda (figura 1).
- Se completa con una **ecografía** de la mama, que demuestra un patrón ecográfico glandular homogéneo denso en ambas mamas, y en la mama izquierda en la zona retroareolar se observa un nódulo de 17 mm hiperecoico con centro líquido y bordes circunscritos. Axilas libres de adenopatías. Se clasifica como Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) 4A (tabla 1 y figura 2).

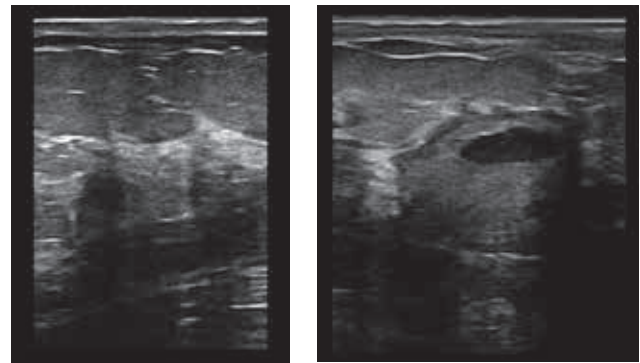
Ante estos hallazgos, se citó a la paciente para una biopsia con aguja gruesa del nódulo retroareolar izquierdo y una punción-aspiración con aguja fina de la adenopatía axilar izquierda de mayor tamaño (10 mm), con el siguiente resultado:

Figura 1. Mamografía de la paciente



Fuente: Aportación propia con el consentimiento de la paciente.

Figura 2. Ecografía de mama de la paciente



Fuente: Aportación propia con el consentimiento de la paciente.

- **Biopsia con aguja gruesa:** moderado infiltrado inflamatorio crónico de predominio linfocitario lobulillar. Hiperplasia ductal usual focal. Ausencia de invasión neoplásica y de atipia celular.

Tabla 1. Clasificación Breast Imaging Reporting and Data System del American College of Radiology

| Categorías de evaluación final | | |
|--------------------------------------|---|--|
| Categorías | Manejo | Probabilidad de cáncer |
| 0 Insuficiente | Son necesarios otros procedimientos y comparar con estudios previos | Desconocida (n/d) |
| 1 Negativo | Seguimiento habitual | 0 % |
| 2 Benigno | Seguimiento habitual | 0 % |
| 3 Probablemente benigno | Seguimiento estricto (6 meses) o continuado | <2 % |
| 4 Sugestivo de malignidad | Estudio histológico | 4A, sospecha baja de malignidad (2-10 %) 4B, sospecha moderada de malignidad (10-50 %) 4C, alta sospecha de malignidad (50-95 %) |
| 5 Altamente sospechoso de malignidad | Estudio histológico | ≥95 % |
| 6 Carcinoma confirmado | Tratamiento quirúrgico si la clínica lo permite | n/d |

Tomada y traducida de Zonderland y Smithuis¹.
n/d: desconocida o no disponible.

- **Punción-aspiración con aguja fina:** negativa para células malignas, compatible con linfadenitis reactiva inespecífica.

IMPRESIÓN DIAGNÓSTICA

Con las características morfológicas de las exploraciones complementarias descritas y con el antecedente de DM2, desde Anatomía Patológica sugirieron el diagnóstico de **mastopatía diabética (MD)**.

Ante el diagnóstico poco frecuente de MD, el equipo de ginecología que atendió a la paciente solicitó una segunda opinión y se repitió la ecografía. En ella destacaba un aumento de densidad de morfología nodular retroareolar inferior en la mama izquierda, de aproximadamente 2,5 cm, sin microcalcificaciones sospechosas, sin engrosamientos ni retracciones. En la axila izquierda se observaban ganglios algo prominentes. Esta área nodular se describía como un área hiperecogénica de contornos hipoeoicos y parcialmente bien definidos, con centro quístico y sin señal Doppler, de diámetros máximos de 19 × 12 × 20 mm. Desde Anatomía Patológica se revisaron los resultados de las biopsias realizadas, y la impresión diagnóstica confirmó el resultado de MD.

Finalmente, tras descartar una neoplasia de mama, se le explicó el resultado y el diagnóstico a la paciente, y se la citó para un control ecográfico en cuatro meses. Por ahora, se ha optado por un tratamiento conservador.

¿QUÉ ES LA MASTOPATÍA DIABÉTICA?

La MD es una complicación infrecuente, benigna y poco conocida que puede simular un cáncer de mama. Se ha descrito en mujeres premenopáusicas con antecedente de diabetes mellitus tipo 1 (DM1) de larga evolución, aunque también se puede presentar en pacientes con DM2 sin tratamiento con insulina, con alteraciones tiroideas o, incluso, en varones asociada a ginecomastia².

Esta entidad fue descrita por Soler y Khardori en 1984 por primera vez, tras la revisión de 12 casos clínicos en mujeres con DM³.

La MD se presenta como una proliferación nodular fibrosa de causa aún no establecida, aunque se sugiere una etiopatogenia multifactorial de causa autoinmunitaria. La hiperglucemia mantenida típica de la diabetes mellitus (DM) mal controlada aumenta la glucosilación y el depósito de colágeno en la mama de forma anormal, hecho que

desencadena una reacción autoinmunitaria que estimula la proliferación de linfocitos B y su posterior depósito. Además, la insulina exógena utilizada en el tratamiento de la DM podría tener un papel proinflamatorio que favorecería las lesiones inflamatorias e inmunitarias que contribuirían al desarrollo de la MD⁴. Por este motivo, se ha descrito sobre todo en mujeres con DM insulinizadas y con mal control metabólico. Se calcula que aparece en un 13 % de las pacientes dependientes de insulina² con un tiempo medio de evolución de 20 años de la enfermedad. En una revisión sistemática reciente de 2020, se han analizado casos clínicos de MD de los últimos cinco años, y las mujeres con DM2 suponen el 37 % de los casos⁴. Se cree que esto se debe al aumento de interés por esta complicación, así como a la mayor prevalencia de la DM en la población mundial, sobre todo de DM2 secundaria al envejecimiento de la población, a la obesidad y al sedentarismo crecientes. Se han observado diferencias en la edad de aparición de los primeros síntomas, ya que, en el caso de las mujeres con DM, la MD aparece cinco años antes.

Esta rara entidad se incluye entre las complicaciones microvasculares de la DM debido a la hiperglucemia mantenida. Se asocia con el desarrollo de otras complicaciones microvasculares, sobre todo con la retinopatía diabética⁵, y también, aunque en menor grado, con la nefropatía y la neuropatía.

¿Cuál es la presentación clínica?

Clínicamente, suele presentarse en forma de uno o más nódulos mamarios no dolorosos, en una o ambas mamas, habitualmente de rápido crecimiento, de consistencia firme o dura, no adherida a planos profundos y con predilección por la zona retroareolar, con márgenes bien definidos pero irregulares⁶. En el 17 % de los casos pueden ser asintomáticos y detectarse de manera casual en pruebas de imagen.

Por su crecimiento rápido y su forma de presentación, a menudo simula una neoplasia de mama y obliga a realizar más estudios para su diagnóstico diferencial, dada su gravedad y morbimortalidad. A pesar de la confusión que pueda generar, el riesgo de desarrollar un cáncer de mama en estas pacientes es el mismo que en la población general².

¿Qué exploraciones complementarias son necesarias para el diagnóstico?

Ante el hallazgo de un nódulo mamario en cualquier paciente con posibilidad de malignidad, se debe realizar una

prueba de imagen. La primera exploración que se debe efectuar es una mamografía, donde se observan mamas densas, y el hallazgo más habitual es una asimetría de densidad entre las mamas, con bordes irregulares, sin presencia de claros nódulos ni microcalcificaciones sugestivas de malignidad⁷. Aunque poco específica, es imprescindible para el diagnóstico diferencial realizar una ecografía mamaria. El estudio ecográfico revela unas imágenes mal definidas, con áreas nodulares sólidas e hipocóicas y, característicamente, presentarán una sombra acústica posterior, más intensa que en las lesiones sugestivas de malignidad^{2,7}. No hay captación con el Doppler, a diferencia de las neoplasias, donde existe una hipervascularización.

Por último, se suele efectuar una resonancia magnética con contraste, en la que la MD se presenta con un realce nodular multifocal, pero con unas características que no concluyen con una lesión maligna.

A menudo las pruebas de imagen no son suficientes para establecer un diagnóstico y hace falta un estudio anatomopatológico exhaustivo para su diagnóstico definitivo. En los múltiples casos descritos en la bibliografía, se ha visto que la punción-aspiración con aguja fina no es útil, aproximadamente, en la mitad de los casos, ya que se obtiene una muestra insuficiente debido a la extensa fibrosis⁵. Por este motivo, se aconseja realizar una biopsia con aguja gruesa. En 1992 se describieron los criterios histopatológicos básicos de la MD: fibrosis de aspecto queiloide, lobulitis, ductitis y vasculitis linfocíticas⁸. El patrón histológico habitual es una fibrosis estromal asociada a una infiltración linfocítica perivascular y periductal. Se trata de una lesión evolutiva, en la que al inicio se produce una infiltración importante de los lobulillos por linfocitos B maduros policlonales. De forma progresiva, aparece una esclerosis y los lobulillos involucionan, mientras disminuye el infiltrado y se establece un estroma colagenizado alrededor de los lobulillos. Por tanto, se pueden encontrar lesiones en diferentes estadios histológicos⁶, aunque en la mayoría de los casos descritos están en fases iniciales, dada la forma de presentación de la MD.

¿Cuáles son los criterios diagnósticos?

Como hemos comentado, la MD suele presentarse con la aparición de un nódulo en una paciente con DM mal controlada de larga evolución, con unos hallazgos no concluyentes en las pruebas de imagen, y nos vemos en la necesidad de hacer el diagnóstico diferencial con entidades malignas a través de la anatomía patológica. A menudo, el diagnóstico puede generar confusión, gran ansiedad y pro-

cesos diagnósticos y terapéuticos invasivos, con el riesgo de medicalización y de yatrogenia. Por todo ello, se han intentado establecer unos criterios diagnósticos, aunque no están del todo asentados² (tabla 2).

Tabla 2. Criterios diagnósticos de la mastopatía diabética

Paciente con antecedente de diabetes mellitus de larga evolución

- Nódulo no doloroso, uni o bilateral, duro y con bordes mal definidos
- Aumento de densidad en la mamografía, con importante sombra acústica posterior en la ecografía
- Biopsia de la lesión con fibrosis estromal con infiltrado linfocitario periductal, lobular y perivascular

Fuente: Elaboración propia.

¿Qué conducta se debe seguir y cuál es el tratamiento?

Tras el diagnóstico de MD, en primer lugar, hay que tranquilizar a la paciente y explicarle bien la naturaleza benigna de esta entidad. Se opta por un tratamiento conservador en el 65 % de los casos, con el objetivo de evitar cirugías innecesarias, ya que, según la bibliografía consultada, hasta un 63 % de las MD recidivan tras la intervención, y suelen hacerlo en la misma localización, pero con un tamaño mayor². En el 33 % de los casos se opta por el tratamiento quirúrgico conservador con tumorectomía, por el tipo de lesiones descritas o cuando el tratamiento médico no es efectivo, y el seguimiento radiológico es muy complejo por la inespecificidad de las pruebas de imagen⁶.

En algunos casos descritos de MD, se ha optado por la cirugía, sobre todo si existen dudas diagnósticas, o en casos de lesiones únicas y limitadas.

En la forma de presentación bilateral y con múltiples nódulos se debe valorar con cautela la indicación quirúrgica, ya que una cirugía radical afecta a la anatomía y estética de las mamas, con el impacto psicológico que conlleva⁹. Se han descrito mastectomías con posterior reconstrucción en un pequeño número de casos.

Se recomienda un control anual, mediante mamografía y ecografía, según la forma de presentación y la edad de la paciente⁹.

Además, es esencial optimizar el tratamiento para conseguir un mejor control metabólico de la DM y reducir así el riesgo de complicaciones en el futuro.

A pesar de que no se ha demostrado mayor riesgo de carcinomas y linfomas, ante la aparición de nuevas lesiones sospechosas hay que realizar de nuevo los estudios de imagen y anatomopatológicos desde el inicio².

DISCUSIÓN

Tras revisar la literatura sobre la MD, la primera conclusión es que se trata de una enfermedad muy rara. Existen algunos artículos con la presentación de uno o varios casos, pero suelen ser series cortas. En todos los casos descritos se realizó el diagnóstico diferencial con un carcinoma de mama, dada la gravedad y la incidencia de esta patología en las mujeres. Se ha publicado recientemente una revisión sistemática actualizada en la que se detallan las características de los casos descritos en los últimos cinco años y muestra que el diagnóstico de la MD va en aumento.

En el caso clínico expuesto desconocemos el tiempo real de evolución de su DM: aunque tenemos la certeza diagnóstica de que al menos presenta la DM a raíz de las pruebas efectuadas en su tercer embarazo hace dos años, se sospecha que la DM pueda ser anterior. Esto es así porque sabemos que la aparición de este tipo de complicación microvascular suele aparecer en mujeres con DM mal controladas de unos 20 años de evolución, típicamente insulinizadas, aunque también está descrita en mujeres que no siguen terapia insulínica. La sospecha de que la causa es una DM2 y no una DM1 se da porque la paciente procede

de un país con una alta prevalencia para la primera, además de antecedentes familiares y obesidad acompañante; por tanto, descartamos de entrada la DM1 por falta de clínica cardinal o inicio con cetosis típica de esta última. Sería interesante saber si durante sus embarazos previos dio a luz a niños macrosómicos o había presentado complicaciones durante el embarazo o el parto, así como malformaciones, ya que existe mayor frecuencia en mujeres con DM pregestacional o gestacional.

La paciente tiene una forma de presentación bastante típica de MD, con afectación unilateral en forma de un nódulo con adenopatías axilares izquierdas, de crecimiento rápido y aspecto duro. Desconocemos si presenta otro tipo de complicaciones microvasculares asociadas; sería recomendable descartarlas y optimizar el control metabólico para evitar su aparición.

En cuanto a las exploraciones complementarias realizadas, como suele ser habitual, las pruebas de imagen son inespecíficas y no permiten descartar un tumor maligno. Es el estudio anatomopatológico el que aporta los datos suficientes para hacer el diagnóstico definitivo de MD.

En resumen, ante la aparición de una tumoración dura en una mujer con DM de larga evolución, debemos plantearnos la MD en el diagnóstico diferencial, aunque habrá que hacer un estudio completo y exhaustivo, ya que la primera causa de sospecha de tumoración en la mama en la mujer es el cáncer de mama.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zonderland H, Smithuis R. Bi-RADS for mammography and ultrasound 2013. 2014. Disponible en: <https://radiologyassistant.nl/breast/bi-rads/bi-rads-for-mammography-and-ultrasound-2013> [último acceso: 25 de febrero de 2021].
2. Arnal Burró AM, Moreno Reviriego A, Asensio Díaz E, Martín Medrano EM, González Blanco I, Cantos García C, et al. Mastopatía diabética: lesión poco conocida que simula un cáncer de mama. *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia*. 2013;40:283-5.
3. Soler NG, Khardori R. Fibrous disease of the breast, thyroiditis, and cheiroarthropathy in type I diabetes mellitus. *Lancet*. 1984;1:193-5.
4. López Loscos E, Martínez Ramos D, Limón Monterde L, Suelves Piqueres C, Alcalde Sánchez M, Queralt Martín R, et al. Mastopatía diabética. Revisión sistemática con 93 pacientes. *Revista de Senología y Patología Mamaria*. 2020. [In press.]
5. Membrilla EM, Jimeno M, Martínez M, Corominas JM, Solsona J, Grande L. Mastopatía diabética en diabetes mellitus tipo 2. *Endocrinología y Nutrición*. 2009;56:43-64.
6. Ricart Selma V, Camps Herrero J, Martínez Rubio C, Cano Muñoz R, González Noguera PJ, Formente Navarro M, et al. Mastopatía diabética: clínica, hallazgos radiológicos y anatomopatológicos y tratamiento. *Radiología*. 2011;53:349-54.
7. Mysler D, Sarquis F, Castro M, Blejman O, Miller B, Lorusso C, et al. Imágenes en mastopatía diabética. *Rev Chil Radiol*. 2009;15:192-6.
8. Tomaszewski JE, Brooks JS, Hicks D, Livolsi VA. Diabetic mastopathy: a distinctive clinicopathologic entity. *Hum Pathol*. 1992;23:780-6.
9. Martínez Agulló A, Caballero Garate A, Lloret Pastor C, Burgués Gasió O, Ampudia-Blasco FJ. Mastopatía diabética: diagnóstico y tratamiento. *Av Diabetol*. 2008;24:210-3.

Destacados de la XV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición (Sociedad Española de Medicina Interna)

María Martínez Cuevas¹, Fátima Victoria Villafañe Sanz²

Medicina familiar y comunitaria. ¹ Centro de Salud de Fuencarral. Hospital de La Paz. Madrid. ² Centro de Salud Arturo Eyries. Hospital Río Hortega. Valladolid

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2, estudios epidemiológicos, enfermedades cardiovasculares, hipoglucemiantes.

RESUMEN

El pasado mes de enero se celebró la XV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición de la Sociedad Española de Medicina Interna en formato virtual, como consecuencia de los inconvenientes de la crisis por la covid-19. En las diferentes mesas se abordó la relación entre obesidad y síndrome metabólico condicionado por el aumento de leptina y el descenso de adiponectina. También se comentaron las opciones terapéuticas para la obesidad aprobadas por la Unión Europea y los factores predictores desfavorables en la evolución de la covid-19. Se revisaron los resultados cardiovasculares de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (haciendo referencia a los estudios REWIND, SUSTAIN y LEADER) y se analizó el grado de prescripción de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 en función de las recomendaciones de las guías clínicas. La reunión finalizó con la exposición del estudio COBALTA, que compara la seguridad entre diferentes insulinas basales en pacientes ingresados.

La XV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), desarrollada en formato virtual el pasado mes de enero, dado el contexto pandémico de covid-19, abordó la obesidad desde un enfoque científico de actualización de conocimiento. A continuación, resumiremos los aspectos más relevantes de este encuentro.

MESA REDONDA. ¿HAN CAMBIADO NUESTRA PRÁCTICA MÉDICA LOS AGONISTAS DEL RECEPTOR DEL PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN TIPO 1? UNA REFLEXIÓN PARA LOS NUEVOS TIEMPOS

Numerosos estudios¹ confirman el aumento de la incidencia de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en nuestro medio y su relación con la obesidad y adiposidad, de manera que la reducción de peso se traduce en beneficio en la evolución del paciente con DM2. De esta forma, en el tratamiento de la DM2 se propone el abordaje multifactorial de los factores de riesgo, centrado no solo en el control glucémico, sino también en otros aspectos como la obesidad. El exclusivo enfoque glucocéntrico ha demostrado prevenir las complicaciones microvasculares sin reducir las macrovasculares o la mortalidad.

El efecto beneficioso de algunos fármacos sobre los factores de riesgo cardiovascular (RCV)² ha demostrado, en ocasiones, modificar el curso de la enfermedad. La reducción de la tasa de eventos macrovasculares (*major adverse cardiovascular events* [MACE]) guarda relación con la acción de estos fármacos en diferentes órganos: en el hígado, disminuyendo la adiposidad; en el corazón, mejorando la contractilidad miocárdica; en el páncreas, aumentando la secreción de insulina y disminuyendo la de glucagón; en cuanto a los huesos, aumentando la osteogénesis; en el aparato digestivo, enlenteciendo el vaciado gástrico; sobre el sistema renal, aumentando la diuresis y disminuyendo la albuminuria y la inflamación renal; en el sistema nervioso central, reduciendo el apetito; y sobre el sistema muscular, aumentando la sensibilidad a la insulina y la captación de glucosa.

Las familias de fármacos antidiabéticos más recientes, como los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 y los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP1), han mostrado efectos beneficiosos renales³ sobre la macro y la microalbuminuria, de manera que en los pacientes con DM2 se pueden emplear teniendo en cuenta que hay un mayor beneficio con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 en pacientes con

riesgo alto de insuficiencia cardíaca o con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida.

En esta mesa redonda se comentó la frecuencia de la DM2 como comorbilidad asociada en pacientes ingresados en los servicios de medicina interna, y se apreció en estos otras comorbilidades. Se ha observado que la enfermedad cardiovascular es el motivo de ingreso de hasta el 40 % de estos pacientes.

El estudio Medicina Interna y DIAbetes (MIDIA)⁴ analizó una muestra de 928 pacientes que ingresaron durante el año 2019 en Medicina Interna. De ellos, el 33 % tenía obesidad, el 83 % hipertensión arterial, el 65 % dislipemia, el 14 % microalbuminuria y el 61 % enfermedad cardiovascular establecida. De la muestra, el 63 % presentaba una hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) ≤ 8 % y un índice de comorbilidad de Charlson de 4. Sobre el total de pacientes de la muestra que cumplían con los criterios para recibir un arGLP1, solamente el 2,6 % lo tenía pautado.

Entre los argumentos favorables para el tratamiento con fármacos arGLP1 se señalaron los siguientes: el efecto favorable sobre la pérdida de peso, descenso de la HbA_{1c} y mejoría en la presión arterial y en el perfil lipídico. Además, su administración puede ser en algunos casos semanal, lo que favorece la adherencia terapéutica. Asimismo, estos fármacos tienen un riesgo bajo de hipoglucemia, lo que les aporta un relevante perfil de seguridad. No debemos olvidar que pueden combinarse tanto con insulina como con otros antidiabéticos no insulínicos y pueden emplearse en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada (con filtrado glomerular superior a 15 ml/min/1,73 m²). Del mismo modo, las recomendaciones más recientes de las guías de práctica clínica apoyan su uso como primera opción cuando hay que elegir un fármaco inyectable.

De igual forma, se comentaron los posicionamientos de algunas guías sobre el perfil del paciente que se puede beneficiar del tratamiento con arGLP1. Tanto el algoritmo de DM2 de la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud (redGDPS)⁵ como las recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la DM2 del Grupo de Trabajo de Diabetes, Obesidad y Nutrición de la SEMI sugieren su utilización en la mayoría de los condicionantes clínicos propuestos (mal control glucémico, obesidad, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica, RCV alto, etc.), a excepción de pacientes frágiles, presencia de sarcopenia o insuficiencia cardíaca con fracción de eyección muy reducida. Estas excepciones se establecen porque en estos grupos no hay evidencia suficiente sobre sus beneficios.

Entre las causas que sugieren su infrautilización destaca el coste económico, pues el sistema sanitario solo financia estos tratamientos en pacientes con un índice de masa corporal superior a 30 kg/m², por lo que el resto de los pacientes ha de asumir su coste.

Finalmente, a modo de conclusión, se comentó un metaalgoritmo avalado por diferentes sociedades científicas (Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria [SEMFyC], Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición [SEEN], Sociedad Española de Diabetes [SED], SEMI y redGDPS) que consensuaba el uso de arGLP1 en las siguientes situaciones:

- DM2 desde el diagnóstico de DM2.
- Mal control con el tratamiento previo.
- HbA_{1c} por encima de los objetivos individuales pactados con el paciente.
- Necesidad de control del peso.
- Riesgo alto de hipoglucemia.
- Enfermedad cardiovascular establecida o incluso cuando el riesgo es elevado.
- Nefropatía e incluso en pacientes con microalbuminuria, antes de que desarrollen daño renal.

CONFERENCIA MAGISTRAL. ABORDAJE DE LA OBESIDAD: ¿ESTAMOS HACIENDO TODO LO QUE PODEMOS?

La obesidad es una enfermedad crónica no derivada de la baja voluntad de las personas, condicionada por el aumento de grasa corporal y en la que existen diferentes factores etiológicos: estrés, alteraciones homeostáticas y genéticas, interacción hormonal y cronodisrupción, entre otras, que conducen a un desequilibrio energético.

Actualmente, una de las clasificaciones más empleadas es la estadificación de la obesidad de Edmonton, utilizada como referencia en alguna guía clínica⁶. Dicha estadificación consiste en la identificación de las comorbilidades y de la limitación funcional que pueden ocurrir en relación con la obesidad. Establece tres grupos generales, cada uno de ellos con un abordaje concreto en el que se integran datos médicos, funcionales y mentales y, finalmente, uno global.

En los estudios que se presentaron, se muestra la asociación de obesidad y síndrome metabólico con aumento de concentraciones de leptina sérica y descenso de adiponectina, y se llega a considerar el cociente adiponectina-leptina como estimador de riesgo cardiometabólico (donde $<0,5$ indica un aumento grave del riesgo; $0,5-1,0$, incremento del riesgo moderado-medio; y ≥ 1 , normal).

Posteriormente, se comentaron las actuales opciones terapéuticas para el tratamiento de la obesidad aprobadas en la Unión Europea: liraglutida (única formulación de arGLP1 con indicación para el tratamiento de la obesidad, si hay un índice de masa corporal >30 kg/m², o >27 kg/m² si existen comorbilidades asociadas), bupropion/naltrexona (con datos insuficientes aún respecto a su empleo en DM2 y mayores de 65 años) y orlistat.

MESA REDONDA. OBESIDAD, DIABETES Y COVID-19

En la evolución de la infección por coronavirus existen condicionantes que pueden determinar mayor riesgo en la gravedad de la enfermedad, como son obesidad, hígado graso, disbiosis de la microbiota intestinal y bajos niveles de vitamina D. El mayor predictor de pronóstico desfavorable fue la edad y, en segundo lugar, la obesidad, especialmente cuando el índice de masa corporal del paciente es superior a 40 kg/m².

Se describió que la entrada del virus en el organismo se hacía a través del receptor de la enzima convertidora de angiotensina II (pulmón, plasma, corazón o tejido adiposo) y se señaló cierta propensión en pacientes con hígado graso no alcohólico, lo que permite explicar el incremento de morbimortalidad e ingresos hospitalarios en pacientes obesos. Una de las hipótesis sugiere que la transformación de lipofibroblastos en miofibroblastos contribuye a un mayor depósito de líquidos, inflamación, fibrosis pulmonar y resistencia insulínica. También la potencial interacción entre el coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) y los productos bacterianos puede dar lugar a disbiosis intestinal, lo que condicionaría la permeabilidad de la barrera intestinal, que alteraría el sistema renina-angiotensina-aldosterona y produciría una fuga a la circulación de sustancias inflamatorias y respuesta inmunitaria.

La obesidad se ha relacionado con niveles bajos de vitamina D; a su vez, niveles bajos de vitamina D se asocian con complicaciones en pacientes con covid-19. Clínicamente, se expone como un objetivo mejorar el control metabólico de los pacientes, pues se han demostrado peores resultados cuando la HbA_{1c} está elevada.

El papel de los antidiabéticos orales de interés

Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 han sido los que más interés han despertado desde la aparición del coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-

CoV-1) y el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), al demostrarse la entrada del virus a través de sus receptores. Este hecho se documenta con un estudio retrospectivo de casos y controles, en el que se observó una reducción mayor del 50 % de mortalidad en 338 pacientes con DM2 hospitalizados por covid-19 tras utilizar sitagliptina asociada a regímenes de insulina en comparación con insulina sola.

Existe un registro *online* llamado SEMI-COVID-19 de una cohorte nacional, observacional, que recoge datos epidemiológicos, clínicos, de tratamiento y evolución de los pacientes con covid-19 durante su ingreso y estancia hospitalaria; su análisis concluye que ninguno de los fármacos hipoglucemiantes analizados (metformina, inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, insulina, metformina + inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, metformina + inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 y metformina + insulina) mostró asociación significativa con muertes intrahospitalarias ni con el resultado combinado de necesidad de ingreso en unidades de cuidados intensivos, muerte intrahospitalaria, complicaciones intrahospitalarias o estancia prolongada.

MESA REDONDA. PREVENCIÓN DE EVENTOS CARDIOVASCULARES EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 CON AGONISTAS DEL RECEPTOR DEL PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN TIPO 1. DE LA EVIDENCIA A LA PRÁCTICA CLÍNICA

En esta mesa se comentaron aspectos relevantes sobre la interpretación estadística de estudios clínicos y su aplicación a la práctica clínica habitual. La comparación de diferentes estudios en la búsqueda del fármaco adecuado en la elección individualizada para el tratamiento de la DM2 es frecuente entre los clínicos. Estas comparaciones generalmente son insuficientes para establecer diferencias entre moléculas debido a las condiciones de cada estudio: diseño, población estudiada, criterios de inclusión, objetivos del estudio, etc.

Tomando como ejemplo estudios de seguridad cardiovascular de fármacos arGLP1 (REWIND con dulaglutida, LEADER con liraglutida y SUSTAIN con semaglutida) que han demostrado reducción del MACE, se comentaron algunas de sus diferencias.

Partiendo de la base del diseño, REWIND se diseñó para demostrar superioridad, LEADER inicialmente fue un estudio de no inferioridad y posteriormente de superioridad (en lo que se denomina estrategia de test jerárquica, que en este

caso consistió inicialmente en confirmar que se cumplía la no inferioridad y a partir de ahí estudiar la superioridad) y, finalmente, SUSTAIN fue un estudio de no inferioridad (donde el test de superioridad para el objetivo primario no estaba preespecificado). Los conceptos de superioridad y no inferioridad se describen como el grado en el que el intervalo de confianza de una determinada variable sobrepasa o no los límites estadísticos y clínicos de modo que la superioridad equivaldría a resultados clínicos y numéricamente significativos y la no inferioridad tendría significación numérica pero no una clara significación clínica. Estos valores de superioridad y no inferioridad deben quedar preestablecidos en el diseño del estudio previo al análisis de los datos.

Otro aspecto relevante en el análisis de comparaciones entre estudios es la población estudiada. Así, es importante valorar la proporción de pacientes con eventos cardiovasculares previos o sin ellos, la proporción de hombres y mujeres en cada estudio, la edad o comorbilidades de cada población, los niveles de HbA_{1c} o el tiempo de seguimiento del estudio. A este respecto, se debatió sobre los conceptos de prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares frente a la visión más vanguardista del RCV como un continuo en el que pueden aparecer eventos clínicos. En este sentido, se vio que pacientes sin eventos cardiovasculares previos pueden tener una carga de mal control de factores de RCV mucho mayor que la de aquellos pacientes que ya habían presentado un evento. Es relevante, en relación con esto, valorar integralmente todos los factores de riesgo y el tiempo de evolución de estos en pacientes con DM2 para establecer su RCV.

También se comentó como posible limitación establecer comparaciones entre las variables principales observadas, que con gran frecuencia no son iguales entre los diferentes ensayos.

Entre las conclusiones expresadas tras comparar los diferentes estudios de seguridad cardiovascular de arGLP1 en esta mesa, destacaremos:

- Los arGLP1 se establecen como fármacos de elección en pacientes con enfermedad cardiovascular o riesgo alto de padecerla.
- El objetivo del tratamiento del paciente con DM2 es reducir el riesgo de complicaciones cardiovasculares y mejorar su calidad de vida. Para ello se deben prescribir fármacos con efecto protector cardiovascular, controlar de manera integral los factores de RCV y actuar precozmente antes de la aparición de complicaciones.
- La dulaglutida es el único fármaco que ha demostrado reducción de complicaciones cardiovasculares en el paciente con DM2 sin eventos cardiovasculares previos de forma general en una población que tiene un RCV alto establecido.

ENCUENTRO CON EL EXPERTO. CONTROL DEL PACIENTE FRÁGIL TRAS EL ESTALLIDO DE LA CRISIS POR COVID-19

La fragilidad es una situación frecuente en nuestra práctica clínica (probablemente asociada al envejecimiento de la población) que guarda relación con una menor supervivencia. Se estima que actualmente entre el 14 y el 25 % de la población tiene criterios de fragilidad, y llega hasta el 40 % en pacientes mayores de 80 años.

La fragilidad mantiene una relación dual con la DM2 (9,4-27,7 % según los entornos), dado que ambas directa o indirectamente dan lugar a sarcopenia, y comparte con la obesidad el incremento del RCV.

Se propone, en el manejo de los pacientes con fragilidad, definir los objetivos de control metabólico readaptando nutrición, ejercicio (aeróbico, de resistencia y flexibilidad) y objetivos de HbA_{1c}, considerando los condicionantes clínicos acompañantes (como pueden ser la hemodiálisis o la necesidad de transfusiones), adaptando los cuidados en beneficio del paciente y evitando, en la medida de lo posible, la sobrecarga del cuidador. En el seguimiento de las comorbilidades cardiovasculares es prioritario un control adecuado de la presión arterial sobre la glucemia. Las recomendaciones se recogen en el algoritmo de tratamiento del paciente frágil, entre las cuales se recomienda:

- En pacientes de complejidad intermedia: HbA_{1c} <8 %, glucosa diurna de 90-150 mg/dl, glucosa nocturna de 100-180 mg/dl y presión arterial <140/90 mmHg. Respecto al control lipídico, se recomienda el tratamiento con estatinas salvo contraindicación o intolerancia.
- En pacientes de complejidad alta, se deben evitar los controles basados en HbA_{1c} con un tratamiento orientado a evitar la hipoglucemia y la hiperglucemia sintomática: glucosa diurna de 100-180 mg/dl, glucosa nocturna de 110-200 mg/dl, presión arterial <150/90 mm Hg y control lipídico, considerando la introducción de estatinas.

TED TALK. GLA-300 HOSPITAL TRIAL. EXPERT VISION

En esta mesa, centrada en la repercusión del mal control metabólico en el paciente ingresado, se debatieron las estrategias de control glucémico en el hospital. En caso de cifras superiores a 180 mg/dl de glucosa en plasma, se recomienda iniciar tratamiento insulínico; el objetivo glucémico es de 140-180 mg/dl y el esquema preferido es la pauta bolo basal,

con insulina basal y rápida. A este respecto, se presentaron estudios⁷ que compararon tratamientos con diferentes insulinas basales en pacientes hospitalizados y se observó que la glargina de 300 UI/ml (Gla-300) en el ámbito hospitalario es tan eficaz como la glargina de 100 UI/ml en el tratamiento de pacientes médicos y quirúrgicos, pero la Gla-300 es más segura por su menor incidencia de hipoglucemias graves en el paciente hospitalizado.

El estudio COBALTA⁸ valoró a 112 pacientes con DM2 con mal control metabólico (HbA_{1c} del 8-10 %) tratados con agentes orales o insulina antes del ingreso. Durante el

ingreso los pacientes recibieron tratamiento con insulina en pauta bolo basal (la insulina basal fue Gla-300) y al alta su tratamiento incluía Gla-300 asociada o no a antidiabéticos orales. El objetivo del estudio fue analizar la variación de HbA_{1c} a los seis meses de tratamiento. Entre los resultados y conclusiones de este estudio, se observó una mejoría significativa de los niveles de HbA_{1c} a los seis meses respecto al ingreso, una mayor tasa de hipoglucemias graves en los pacientes tratados con insulina glargina de 100 UI/ml a los seis meses respecto a los tratados con Gla-300, reducción de la glucemia basal y un grado alto de satisfacción por parte de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rojo-Martínez G, Valdés S, Soriguer F, Vendrell J, Urrutia I, Pérez V, et al. Incidence of diabetes mellitus in Spain as results of the nation-wide cohort di@bet.es study. *Sci Rep*. 2020;10(1):2765.
2. Ferro EG, Michos ED, Bhatt DL, Lincoff AM, Elshazly MB. New Decade, New FDA guidance for diabetes drug development. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(21):2522-6.
3. Li J, Albajrami O, Zhuo M, Hawley CE, Paik JM. Decision Algorithm for prescribing SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists for diabetic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2020;15(11):1678-88.
4. Ena J, Carretero-Gómez J, Zapatero-Gaviria A, Carrasco Sánchez FJ, Del Romero-Sánchez M, González-Becerra C, et al. Uso de terapia antihiperglucemiante con beneficio cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2 que requieren hospitalización: un estudio transversal. *Rev Clin Esp*. 2020;S0014-2565(20)30059-X.
5. Mata Cases M, Artola Menéndez S, Díez Espino J, Ezkurra Loiola P, García Soidán FJ, Nadal JF. Algoritmo de tratamiento de la DM2 de la redGDPS 2020. 2020. Disponible en: <https://www.redgdps.org/algorithmo-de-tratamiento-de-la-dm2-de-la-redgdps-2020> [último acceso: 6 de febrero de 2021].
6. Wharton S, Lau DCW, Vallis M, Sharma AM, Biertho L, Campbell-Scherer D, et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *Can Med Assoc J*. 2020;192(31):E875-91.
7. Pasquel FJ, Lansang MC, Khowaja A, Urrutia MA, Cardona S, Albury B, et al. A randomized controlled trial comparing glargine U300 and glargine U100 for the inpatient management of medicine and surgery patients with type 2 diabetes: glargine U300 Hospital Trial. *Diabetes Care*. 2020;43(6):1242-8.
8. Perez A, Carrasco-Sánchez FJ, González C, Seguí-Ripoll JM, Trescolí C, Ena J, et al. Efficacy and safety of insulin glargine 300 U/mL (Gla-300) during hospitalization and therapy intensification at discharge in patients with insufficiently controlled type 2 diabetes: results of the phase IV COBALTA trial. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):e001518.

