

## Factores de riesgo de la diabetes. El trastorno mental severo

Iván González Tejón

*Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Benito Menni Complex Assistencial en Salut Mental (CASM). Sant Boi de Llobregat (Barcelona)*

### INTRODUCCIÓN

El paciente afecto de trastorno mental severo (TMS) presenta una tasa de mortalidad cardiovascular de dos a tres veces superior a la de la población general. Este hecho se atribuye a una mayor prevalencia de factores de riesgo como el tabaquismo, la obesidad, el sedentarismo, la dislipemia, la hipertensión, la diabetes mellitus (DM) tipo 2 o el síndrome metabólico.

La relación entre el TMS y la alteración del metabolismo de la glucosa ha sido ampliamente estudiada y demostrada en la literatura. Se han descrito prevalencias de DM entre dos y cuatro veces superiores en poblaciones diagnosticadas de enfermedades psiquiátricas, sobre todo en relación con el diagnóstico de esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos y trastorno bipolar.

Por otro lado, al hablar de la relación entre patología psiquiátrica y DM, se observa una prevalencia de depresión dos veces superior en los pacientes con DM respecto a la población general. En estos casos, el control metabólico puede verse afectado negativamente por la existencia de la comorbilidad psiquiátrica, que favorece incluso la aparición de complicaciones, de modo que se ha observado mejoría tras el tratamiento de los síntomas depresivos.

Tanto la traducción en mortalidad cardiovascular como el papel de la DM como factor de riesgo justifican sobradamente una revisión, no tanto ya de la fisiopatología (ya en estudio), sino del manejo específico que debe realizarse del paciente afecto de TMS y DM.

### SALUD MENTAL Y DIABETES

La relación entre DM y TMS ya se describe mucho antes de la aparición de los primeros antipsicóticos en 1950.

Se observa en publicaciones previas un perfil de riesgo cardiometabólico aumentado, que se atribuye a factores como el sedentarismo, el tabaquismo, el estrés, las dietas ricas en grasas y en hidratos de carbono y pobres en fibra, o la obesidad. Esta relación se hace más evidente tras la introducción de los antipsicóticos atípicos.

La reducción de los efectos extrapiramidales y la mejoría en los síntomas negativos fueron motivos por los que el uso de los antipsicóticos atípicos o de segunda generación quedó muy extendido a partir de 1990. En su perfil de efectos adversos metabólicos a tener en cuenta, destacaban la aparición de sobrepeso, la alteración del perfil lipídico (elevación del colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad e hipertrigliceridemia) y la aparición de alteraciones en el metabolismo de la glucosa en forma de glucosa basal alterada (GBA), intolerancia a la glucosa (ITG) o DM, o la descompensación metabólica de pacientes diabéticos. En diciembre de 2003, la Food and Drug Administration ya alerta sobre la relación entre los antipsicóticos atípicos y la hiperglucemia, y hace la recomendación de incluir este dato en su ficha técnica.

El estudio de la relación DM-TMS y su fisiopatología estuvo dificultado durante muchos años por la realización de estudios retrospectivos en los que no se recogían factores de riesgo clásicos o mayores para presentar DM (obesidad, antecedentes familiares, etc.) independientemente del tratamiento realizado. Por otra parte, se observaba una importante tasa de infradiagnóstico, al tratarse de pacientes que permanecían asintomáticos o negaban su consentimiento para realizar determinaciones de glucosa plasmática. La posterior realización de estudios prospectivos con determinaciones de glucosa basal o de test de sobrecarga oral, así como de estudios en primeros episodios, ayudó a realizar una aproximación a los motivos del elevado riesgo de DM en esta población.

**FISIOPATOLOGÍA**

Aunque se ha evidenciado una clara relación entre un aumento de la resistencia a la insulina en pacientes con TMS, la fisiopatología de esta relación no queda totalmente clara y es presumiblemente multifactorial.

Por otra parte, los estudios tratan de esclarecer la relación entre los antipsicóticos de segunda generación y la DM (sin quedar exentos en esta relación los antipsicóticos clásicos), aunque existen otros psicofármacos (ampliamente utilizados en la depresión, la ansiedad, el trastorno bipolar y la esquizofrenia) que asocian incremento del apetito, sedación y aumento de peso a expensas de la grasa abdominal; en consecuencia, un desarrollo de resistencia a la insulina. Hablamos de fármacos antidepresivos o estabilizadores del ánimo.

El incremento de peso observado en pacientes afectos de TMS tratados es uno de los factores determinantes, aunque no el único, en la aparición de alteraciones en el metabolismo de la glucosa. No todos los pacientes que desarrollan DM presentaban sobrepeso (figura 1).

La acción de los antipsicóticos de segunda generación o atípicos sobre determinados receptores condiciona un incremento en el apetito y en consecuencia una hiperfagia y aumento de peso. Este aumento de peso estaría relacionado con la aparición de DM y, como en el caso de la olanzapina, aparecería en los primeros meses y se mantendría durante el tratamiento, por lo que afectaría el curso de la enfermedad.

Los receptores implicados en este proceso son, entre otros, los receptores de la serotonina 2C (5HT2C), los receptores de la histamina 1 (H1) y los muscarínicos 3 (M3).

La combinación en el efecto sobre varios de estos receptores, como en el caso de la olanzapina o la clozapina, hace que hayan sido los fármacos en los que se describe una mayor prevalencia de alteraciones metabólicas (tabla 1).

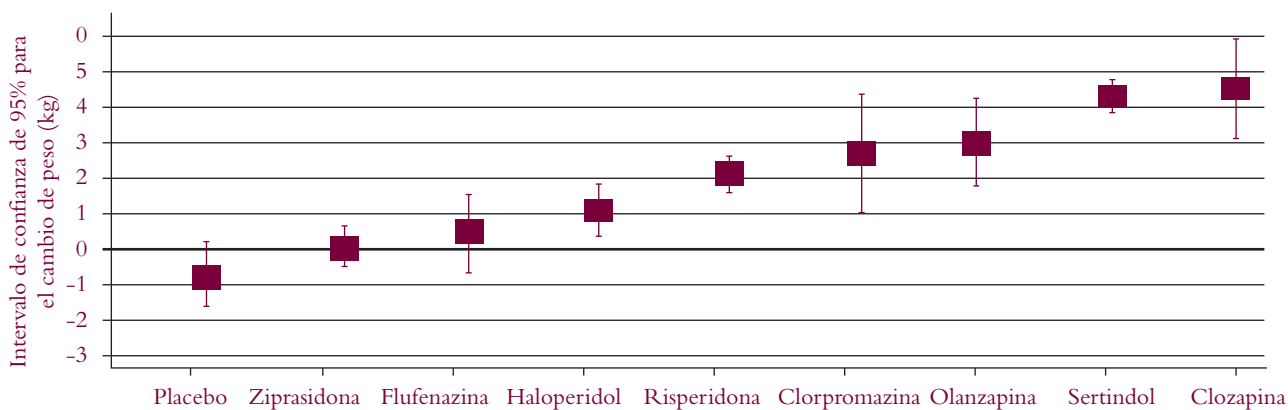
Así, a la existencia de un paciente esquizofrénico con riesgo aumentado de presentar alteraciones metabólicas inherente a la propia enfermedad (factores ambientales, ¿genéticos?, etc.) se suma el uso de fármacos que potencian de forma significativa este efecto. Ello conduce a la aparición de una progresiva resistencia a la insulina que se traduce en alteraciones en el metabolismo de la glucosa (GBA, ITG) con hiperinsulinemia, fallo de las células beta y aparición de DM (figura 2).

**Tabla 1.** Efectos secundarios derivados de la actividad de los fármacos sobre los receptores

Actividad sobre el receptor	Efecto secundario
Antagonismo 5-HT2C	Aumento de peso, diabetes
Antagonismo 5-HT1A	Aumento de peso
Antagonismo H1	Aumento de peso, diabetes, sedación
Antagonismo D2	Síntomas extrapiramidales, aumento de peso, alteraciones endocrinas
Antagonismo M1	Síntomas anticolinérgicos
Antagonismo M3	Diabetes

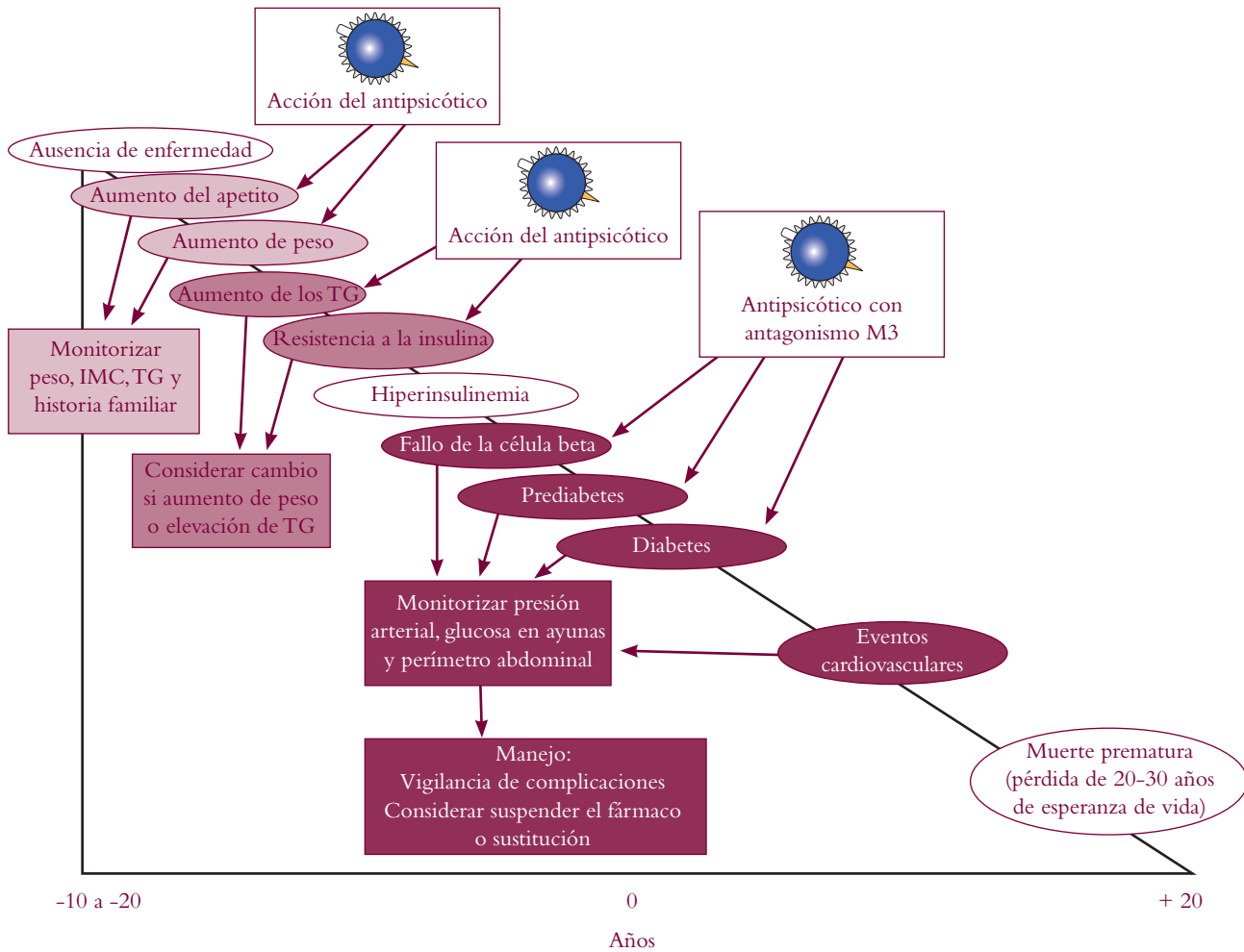
Obtenido de Nasrallah HA. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. *Molecular Psychiatry* 2008;13:27-35.

**Figura 1.** Cambios de peso tras 10 semanas de tratamiento a dosis estándar



Fuente: Modificado de Allison D, Mentore J, Heo M, Chandler L. Antipsychotic-Induced Weight Gain: A Comprehensive Research Synthesis. *Am J Psychiatry* 1999;156:1686-96.

**Figura 2.** Fisiopatología de las alteraciones del metabolismo de la glucosa



IMC: índice de masa corporal; TG: triglicéridos.

Son aspectos fundamentales en esta evolución la presencia de factores de riesgo previos al tratamiento, así como la descripción en algunos estudios de una anormal homeostasis de la glucosa en pacientes esquizofrénicos no tratados; algunos autores introducen la controversia (a la espera de estudios concluyentes) de si la esquizofrenia se comporta como factor de riesgo independiente.

### PREVALENCIA DE LA DIABETES EN EL TRASTORNO MENTAL SEVERO

La prevalencia de DM en el TMS varía entre los estudios realizados. Bushe, en su revisión (2004), destacó la heterogeneidad de los estudios, con prevalen-

cias del 15% entre pacientes con esquizofrenia. También afirmó un porcentaje similar de pacientes con ITG.

Hay que destacar, entre otros, el estudio realizado por Cohen en 2006 con determinación de parámetros analíticos a 200 pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, que observó un 14,5% de pacientes diabéticos, un 1,5% con GBA y un 5,5% con ITG. Del 14,5% de pacientes con DM tipo 2, 6,5% fueron nuevos casos, hecho que traduce el habitual infradiagnóstico en las poblaciones estudiadas.

En el caso de pacientes con diagnósticos de trastorno esquizoafectivo o bipolar, se describen prevalencias de 2 a 3 veces superiores a la población general.

## PREVENCIÓN Y MANEJO DEL PACIENTE DIABÉTICO

Factores como la obesidad, el sedentarismo, las dietas poco saludables o los efectos metabólicos del tratamiento y que se relacionaban con la aparición de DM serán los mismos factores que, sumados a otros como la baja adherencia al tratamiento, el acceso limitado a la atención sanitaria general y con frecuencia la escasa conciencia de enfermedad, determinarán su manejo.

A pesar de los inconvenientes, el profesional debe tener clara tanto la necesidad de emplear tratamiento psicofarmacológico para la estabilización del paciente como los objetivos de control metabólico, que deben ser los mismos que para la población general.

La comunicación entre el especialista en Psiquiatría y el médico de Atención Primaria es necesaria en el manejo del paciente diabético, así como en la prevención de nuevos diagnósticos. Es necesario individualizar la prescripción psicofarmacológica en aras de reducir el impacto metabólico, sobre todo en pacientes de riesgo.

Antipsicóticos atípicos como la clozapina, la olanzapina, la quetiapina o en menor medida la risperidona han demostrado incrementar el riesgo de DM. Otros fármacos como los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, los inhibidores de la monoamino-oxidasa o eutimizantes (sales de litio o ácido valproico) también han mostrado incrementos significativos de peso, hecho que puede traducirse en un riesgo incrementado de alteraciones del metabolismo de la glucosa (tabla 2).

Otros fármacos han mostrado menor afectación metabólica. Es el caso de antipsicóticos de segunda generación como la ziprasidona o el aripiprazol, inhibidores de la recaptación de la serotonina y noradrenalina, y eutimizantes como el topiramato o lamotrigina (tabla 3).

Aunque algunos autores recomiendan el inicio de los tratamientos con fármacos de menor efecto metabólico, no siempre será posible evitarlos, ya que se ha observado que precisamente su mayor potencia o indicación específica ante determinados cuadros psiquiátricos los harán imprescindibles. Es el caso de la clozapina, indicada en la esquizofrenia resistente, en cuyo caso será difícil disponer de alternativas. En cualquier caso, será necesario mejorar la psicopatología para poder mejorar el control metabólico.

**Tabla 2.** Riesgo de incremento de peso en relación al uso de psicofármacos

Psicofármaco	Aumento de peso
<b>Antidepresivos</b>	
Bupropión	0
Inhibidores de la MAO	***
Mirtazapina	**
Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina	0/+
Inhibidores de la recaptación de la serotonina y noradrenalina	0
Antidepresivos tricíclicos	***
<b>Estabilizadores del ánimo</b>	
Carbamazepina	**
Ácido valproico	****
Lamotrigina	+/-
Litio	***
Oxcarbazepina	**
<b>Antipsicóticos</b>	
Aripiprazol	+/-
Clorpromazina	****
Clozapina	*****
Haloperidol	+/-
Olanzapina	****
Quetiapina	***
Risperidona	***
Ziprasidona	+/-

El número de asteriscos indica el grado de relación con el incremento de peso.

0/+ El fármaco no presenta efecto sobre el peso o puede causar aumento de peso.

+/- Puede causar aumento o pérdida de peso.

Modificado de McIntyre RS, Leiter L, Yale JF, Lau D, Stip E, Ur E, et al. Schizophrenia, glycemia and antipsychotic medications: an expert consensus review. Canadian Journal of Diabetes 2005;29(2):113-21.

MAO: monoamino oxidasa.

El incremento de peso tras el inicio del tratamiento debería ser un signo de alarma que obligue a descartar alteraciones metabólicas. La intervención precoz tanto para introducir medidas preventivas como para modificar el tratamiento será la clave para evitar un mayor efecto metabólico sobre el paciente y facilitará una pérdida de peso que puede ser dificultosa a largo plazo.

**Tabla 3.** Antipsicóticos atípicos y riesgo cardiometabólico

Antipsicótico	Riesgo cardiometabólico/dislipemia/diabetes		
	Consenso de expertos	CATIE	FDA
Clozapina	Riesgo definido	No estudiado	Alerta de diabetes
Olanzapina	Riesgo definido	Riesgo definido	Alerta de diabetes
Risperidona	No concluyente	Intermedio	Alerta de diabetes
Quetiapina	No concluyente	Riesgo definido	Alerta de diabetes
Ziprasidona	Datos limitados	Bajo riesgo	Alerta de diabetes
Aripiprazol	Datos limitados	No estudiado	Alerta de diabetes

CATIE: Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness; FDA: Food and Drug Administration.

Obtenido de Stahl SM, Mignon L, Meyer JM. Which comes first: atypical antipsychotic treatment or cardiometabolic risk? *Acta Psychiatr Scand* 2009;119:171-9.

Además de una adecuada prescripción en cuanto a los psicofármacos, el tratamiento de la DM no difiere del de la población general. La metformina se ha demostrado como indispensable, así como un posible tratamiento preventivo en el incremento de peso asociado a los antipsicóticos de segunda generación. Valoraremos el resto de los fármacos en función de las características del paciente (autonomía, adherencia, apoyo familiar, institucionalización, patología de base, etc.). No existe en la literatura revisada una pauta específica de manejo en el TMS o interacciones entre los fármacos empleados en el control glucémico y los psicofármacos. La selección o combinación de psicofármacos con un perfil más favorable, como por ejemplo el topiramato o el bupropión, puede favorecer un efecto anorexígeno en esta población.

Los ingresos del paciente con TMS en centros monográficos, aunque puedan ser de corta duración (de uno a tres meses en caso de patología aguda), nos dan la oportunidad de iniciar o reforzar una adecuada educación diabetológica tanto del paciente como de sus cuidadores. Con frecuencia será una intervención mínima y será necesario establecer unos circuitos de seguimiento apropiados con Atención Primaria y centros de salud mental ambulatorios.

En materia de prevención, destacaríamos inicialmente la valoración del perfil del paciente (factores de riesgo para presentar DM, estudio basal) y, en consecuencia, la selección del fármaco, cuya prescripción debe ir siempre acompañada de recomendaciones dietéticas y del fomento de la actividad física (dirigidas al paciente, la familia o los cuidadores). Son medidas difíciles de mantener en esta población, aunque efectivas mediante la introducción de programas de actividad física y modificación de hábitos. Será

importante, además, el manejo del resto de los factores de riesgo cardiovascular asociados con objetivos similares a la población general.

A finales del año 2003 se desarrolló un documento de consenso sobre fármacos antipsicóticos, DM y obesidad que destacaba la necesidad de protocolizar una serie de controles al inicio y durante el tratamiento con fármacos con efecto demostrado sobre el metabolismo de la glucosa (tabla 4).

Estas recomendaciones, aunque dirigidas al uso de los antipsicóticos de segunda generación, podrían ampliarse a otros fármacos, como son el ácido valproico o las sales de litio, también ampliamente utilizados. Incluso se ha sugerido su aplicación a todos los pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo independientemente de su tratamiento.

Finalmente y dada la relación entre DM y depresión, que puede influir en el grado de control y en la aparición de complicaciones, será importante reconocer la aparición de clínica compatible con depresión por parte del profesional e incluso sospecharla en caso de dificultad en el control metabólico.

#### PUNTOS CLAVE

- Existe una prevalencia de DM u otras alteraciones del metabolismo de la glucosa superior a la de la población general en los pacientes afectados de TMS.
- Tanto su elevada prevalencia como la dificultad en su manejo justifican una revisión sobre el abordaje de la DM en esta población.

**Tabla 4.** Recomendaciones del documento de consenso 2003

	Basal	4 semanas	8 semanas	12 semanas	Cada 4 semanas	Anualmente	Cada 5 años
Historia personal/ familiar	X					X	
Peso (IMC)	X	X	X	X	X		
Perímetro abdominal	X					X	
Presión arterial	X			X	X	X	
Gucosa basal	X			X	X	X	
Perfil lipídico	X			X	X		X

IMC: índice de masa corporal.

Obtenida del American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the study of obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *J Clin Psychiatry* 2004;65:267-72.

- Existe un infradiagnóstico habitual de las alteraciones en el metabolismo de la glucosa en el paciente afecto de TMS.
- La fisiopatología de la relación DM-TMS no queda totalmente clara y presumiblemente es multifactorial.
- Estableceremos objetivos de control con relación a las características del paciente.
- Es necesario individualizar la prescripción psicofarmacológica en aras de reducir el impacto metabólico, sobre todo en pacientes de riesgo.

## BIBLIOGRAFÍA

- Bushe C, Holt R. Prevalence of diabetes and glucose intolerance in patients with schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 2004;184:67-71.
- American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the study of obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *J Clin Psychiatry* 2004;65:267-72.
- Lieberman JA III. Metabolic changes associated with antipsychotic use. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004;6[suppl 2]:8-13.
- Sernyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD, Losonczy MF, Rosenheck R. Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002;159(4):561-6.
- Stahl SM, Mignon L, Meyer JM. Which comes first: atypical antipsychotic treatment or cardiometabolic risk? *Acta Psychiatr Scand* 2009;119:171-9.
- Nielsen J, Skadhede S, Correll CU. Antipsychotics associated with the development of type 2 diabetes in antipsychotic-naïve schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:1997-2004.
- Krishnadev N, Abramson BL, Chisholm R, Leiter LA, Hales S, Schwartz R, et al. Atypical antipsychotics, schizophrenia, and cardiovascular risk: What family physicians need to know. *BCM J* 2008;50(8):444-50.
- Lean M, Pajonk FG. Patients on atypical antipsychotic drugs. Another high-risk group for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1597-605.
- Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2001;24(6):1069-78.
- Woo V, Harris SB, Houlden RL. Canadian Diabetes Association Position Paper: Antipsychotic medications and associated risks of weight gain and diabetes. *Canadian Journal of Diabetes* 2005;29(2):111-12.
- Llorente MD, Urrutia V. Diabetes, psychiatric disorders, and the metabolic effects of antipsychotic medications. *Clinical Diabetes* 2006;24(1):18-24.
- DE Hert M, Correll CU, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M, Cohen D, Asai I, et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in Elath care. *World Psychiatry* 2011;10:52-77.
- Amani R. Is dietary pattern of schizophrenia patients different from healthy subjects? *BMC Psychiatry* 2007;7:15.
- Nihalani N, Scwartz TL, Siddiqui UA, Megna JL. Weight gain, obesity and psychotropic prescribing. *J Obes* 2011;2011:893629.

- Nasrallah HA. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. *Molecular Psychiatry* 2008;13:27-35.
- Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999;156:1686-96.
- De Hert M, Dekker JM, Wood D, Hahl HG, Möller HJ. Enfermedad cardiovascular y diabetes en personas con enfermedad mental grave. Declaración de la posición de la Sociedad Psiquiátrica Europea (EPA), respaldada por la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) y la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc)* 2009;2(1):49-59.
- Cohen D, Stolk RP, Grobbee DE, Gispen-De Wied CC. Hyperglycemia and diabetes in patients with schizophrenia or schizoaffective disorders. *Diabetes Care* 2006;29(4):786-91.
- Viñas L, Fernández M, San Emeterio L, Martín-López LM. Detección de factores de riesgo cardiovascular en pacientes con psicosis. *Aten Primaria* 2011;43:386-7.
- McIntyre RS, Leiter L, Yale JF, Lau D, Stip E, Ur E, et al. Schizophrenia, glycemia and antipsychotic medications: an expert consensus review. *Canadian Journal of Diabetes* 2005;29(2):113-21.
- Meyer JM, Davis VG, Goff DC, McEvoy JP, Nasrallah HA, Davis SM, et al. Change in metabolic syndrome parameters with antipsychotic treatment in the CATIE schizophrenia trial: prospective data from phase 1. *Schizophr Res* 2008;101:273-86.
- Cimo A, Stergiopoulos E, Cheng C, Bonato S, Dewa CS. Effective lifestyle interventions to improve type II diabetes self-management for those with schizophrenia or schizoaffective disorder: a systematic review. *BMC Psychiatry* 2012;12:24.
- Wu RR, Zhao JP, Jin H, Shao P, Fang MS, Guo XF, et al. Lifestyle intervention and metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain. A randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299(2):185-93.
- Lindenmayer JP, Nathan AM, Smith RC. Hyperglycemia associated with the use of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 23:30-8.
- Saiz-Ruiz J, Saiz-González MD, Alegría AA, Mena E, Luque J, Bobes J. Impacto del consenso español sobre salud física del paciente con esquizofrenia. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc)* 2010;3(4):119-27.
- Newcomer JW, Haupt DW. The metabolic effects of antipsychotic medications. *Can J Psychiatry* 2006;51(8):480-91.