

# Síndrome metabólico y diabetes mellitus

Enrique González Sarmiento<sup>a</sup>, Isaac Pascual Calleja<sup>b</sup>, Martín Laclaustra Gimeno<sup>b</sup>  
y José A. Casasnovas Lenguas<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid. Valladolid. España. <sup>b</sup>Grupo de Investigación Cardiovascular. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Zaragoza. España.

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica crónica que está adquiriendo en los últimos años proporciones de auténtica epidemia. Se asocia frecuentemente con obesidad, alteraciones del metabolismo lipídico y proteínico, así como con hipertensión arterial y otros factores de riesgo cardiovascular, lo que constituye el síndrome metabólico. La DM tipo 2 (DM2) es un factor de riesgo importante para la enfermedad coronaria y la aterosclerosis precoz. Su etiopatogenia es multifactorial y está muy relacionada con la resistencia insulínica (RI), que es el proceso fisiopatológico común al conjunto de factores de riesgo cardiovascular. Respecto a la prevención y el tratamiento de la DM2, es fundamental la modificación del estilo de vida, con especial hincapié en la alimentación equilibrada y la introducción del ejercicio físico aeróbico en la vida cotidiana. Cuando las pautas higiénico-dietéticas no son suficientes, se debe recurrir a fármacos que actúen sobre la diana de la resistencia insulínica, como la metformina y las tiazolidinas.

**Palabras clave:** *Diabetes mellitus tipo 2. Síndrome metabólico. Riesgo cardiovascular.*

## Metabolic Syndrome and Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus is a chronic metabolic disease that has acquired the nature of an epidemic in recent years. It is frequently associated with obesity, abnormalities of the lipid and protein metabolism, high blood pressure, and other cardiovascular risk factors, which are often clustered together in the metabolic syndrome. Type 2 diabetes mellitus is an important risk factor for coronary disease and premature atherosclerosis. It has a multifactorial pathogenesis and it is closely linked to insulin resistance, which is also involved in the pathophysiology of cardiovascular risk factors associated with metabolic syndrome. One fundamental intervention for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus is lifestyle modification, in particular the adoption of a balanced diet and the inclusion of aerobic physical activity in daily life. When these measures are insufficient, the use of drugs that target insulin resistance, such as metformin and thiazolidinediones, is necessary.

**Key words:** *Type 2 diabetes mellitus. Metabolic syndrome. Cardiovascular risk.*

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica crónica que está adquiriendo en los últimos años proporciones de auténtica epidemia. Se estima para el año 2010 un incremento superior al 50%, preferentemente en áreas de Asia, África y América del Sur<sup>1</sup>. La DM tipo 2 (DM2) representa el 90-95% de todos los tipos de diabetes y se calcula que al menos el 50% está sin diagnosticar; de ahí la importancia del cribado de la población<sup>2</sup>. En nuestro país, la prevalencia se calcula en el 2,8-3,9%<sup>3</sup>. Aumenta significativa-

mente con la edad, alcanzando el 10-15% en los > 65 años y el 20% en los > 80 años. Un hecho de interés es que la incidencia de DM2 en niños y adolescentes se ha incrementado dramáticamente en la última década<sup>2</sup> en relación con la obesidad, entre otros factores, con una prevalencia del 17,3% para la intolerancia a la glucosa (ITG) y del 1,9% para la diabetes establecida<sup>4</sup>.

Se asocia con frecuencia con obesidad, alteraciones del metabolismo lipídico y proteínico, así como con hipertensión arterial y otros factores de riesgo cardiovascular.

Desde hace tiempo se conoce que la DM2 es un factor de riesgo importante para la enfermedad coronaria y la aterosclerosis precoz. La morbilidad cardiovascular en estos pacientes es 2-4 veces mayor que en la población no diabética<sup>1</sup>, con un riesgo de infarto de miocardio similar al de los no diabéticos con un infarto

Correspondencia: Dr. E. González Sarmiento. Servicio de Medicina Interna (10.ª planta). Hospital Clínico Universitario. Ramón y Cajal, 3. 47005 Valladolid. España. Correo electrónico: enrgonz@med.uva.es

previo. Es, asimismo, una de las principales causas de ceguera, insuficiencia renal terminal, neuropatía y amputaciones no traumáticas en adultos.

La prevalencia elevada y el riesgo cardiovascular alto hacen que la DM sea un importante problema de salud pública, social y económico en todos los países.

## SÍNDROME METABÓLICO

La DM2 se asocia con otras alteraciones metabólicas y no metabólicas que, con el posible nexo patogénico común de la resistencia a la insulina (RI), se presentan de forma secuencial o simultánea en un paciente y aceleran el desarrollo y la progresión de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. A esta situación se la ha denominado síndrome metabólico (SM).

Hay diferentes criterios para su definición y diagnóstico, como se ha expuesto en capítulos anteriores. Por basarse en criterios clínicos y pruebas de laboratorio sencillas, el más utilizado en la población general es el del The National Cholesterol Education program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP-III)<sup>5</sup>.

Su prevalencia es muy variable y depende de los criterios empleados, las regiones, las etnias, edad, etc. En Europa, excluidos los diabéticos, es del 23% en varones y del 12% en mujeres<sup>6</sup>.

Recientemente se ha reconocido que el SM es un buen método para identificar a los sujetos con alto riesgo para la DM2 y la enfermedad cardiovascular, pero con menor potencia que los factores de Framingham<sup>7</sup>. En el San Antonio Heart Study se concluye que estos criterios que definen al SM tienen una sensibilidad comparable para predecir diabetes que la ITG. La combinación de la ITG y los criterios del ATP-III permite detectar al 70% de los sujetos con alto riesgo para la DM<sup>8</sup>. En niños sería preciso adaptar los criterios a su situación, lo que está todavía por resolver<sup>4</sup>.

La presencia de SM en pacientes con DM2 multiplica por cinco el riesgo cardiovascular y coronario<sup>9,10</sup>. Por ello y por la alta prevalencia de DM2 asociada con este síndrome, y debido al incremento de enfermedad coronaria asociada a la fase de prediabetes<sup>9</sup>, es probable que sea preciso realizar su diagnóstico precoz aun en ausencia de DM, aunque éste es un aspecto aún controvertido<sup>11,12</sup>.

Su etiopatogenia compleja y multifactorial se encuentra muy relacionada con la RI.

## RESISTENCIA A LA INSULINA

La definición clínica de RI no está aún bien establecida. Según el Consenso del Grupo de Trabajo Resistencia a la Insulina de la Sociedad Española de Diabetes, entendemos por RI la disminución de la capacidad de la insulina para ejercer sus acciones biológicas en los tejidos diana típicos, como el músculo esquelético, el hígado o el tejido adiposo. Por los datos epidemio-

lógicos de que disponemos se puede presumir que la RI es un factor independiente para la enfermedad cardiovascular.

Ambos términos, SM y RI, no deben confundirse. El SM es uno de los síndromes clínicos asociados a RI y ésta constituye un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular<sup>13</sup>. Se sabe que la RI es el proceso fisiopatológico común al conjunto de factores de riesgo cardiovascular<sup>14</sup>.

## MECANISMO DE ACCIÓN DE LA INSULINA

Antes de referirnos a la patogenia de la DM2 creemos conveniente hacer un breve repaso de la acción de la insulina para comprender mejor el mecanismo causante de la RI.

La insulina es la principal hormona anabólica y anticatabólica del ser humano. Sintetizada en las células beta de los islotes pancreáticos, es secretada a la sangre y con posterioridad se une a sus receptores para realizar sus funciones. Se une al dominio de las subunidades alfa del receptor de insulina situado en la vertiente externa de la membrana celular. Esta unión activa el receptor mediante la autofosforilización de los residuos tirosinasa de las subunidades beta, situadas en la cara interna de la membrana. Una vez activado el receptor, se produce un aumento de la actividad catalítica tirosinasa de la subunidad beta que, a su vez, fosforila diversos sustratos proteínicos endógenos: IRS-1, IRS-2, IRS-3, IRS-4 (*insulin receptor substrate*), GAB, Cbl y Shc. Estas proteínas de acoplamiento activadas transmiten la señal principal al interior celular, a través de interacciones proteína-proteína adicionales, desencadenándose una serie de reacciones en cascada y reacciones de fosforilización desfosforilización, catalizadas por enzimas, como la subunidad reguladora p85 de la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI 3-cinasa). La activación de la subunidad catalítica de la PI 3-cinasa promueve la captación de glucosa estimulada por insulina y la translocación de las vesículas GLUT-4 hacia la membrana plasmática, su acción antilipolítica, la activación de los ácidos grasos y la regulación de otras muchas facetas del metabolismo intermediario.

Por otro lado, las moléculas IRS también activan otros receptores intracelulares de la acción de la insulina, como el Grb-2 (receptor del factor de crecimiento ligado a la proteína-2).

La proteína Shc, otro sustrato receptor de insulina, activada por tirosinfosforilización a través de la vía Grb-2 y SOS, conducen a la activación de vías Ras/MAP, que estimulan la ruta de señalización mitogénica y promueven el crecimiento y la proliferación celulares.

Parece ser, por tanto, que la regulación del metabolismo intermediario, por un lado, y la estimulación del crecimiento y proliferación celular, por otro, siguen caminos diferentes, disociándose rápidamente.

Últimamente, Zick<sup>15</sup> ha propuesto una nueva teoría a través de restos de tirosina del protooncogén *cbl* en el proceso de fosforilización proteínica, con la asistencia de las proteínas CAP y TC10, que produciría la estimulación del transporte de glucosa, independientemente de la actividad fosfatidilinositol 3-cinasa.

De esta manera se explican todas las funciones biológicas de la insulina.

## PATOGENIA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

La DM2 es un trastorno metabólico complejo, de patogenia multifactorial y poligénica, que se asocia frecuentemente con obesidad y otros componentes del SM. Hay un componente hereditario muy claro sobre el que probablemente influyen diversos factores ambientales, como la alimentación, el sedentarismo, el tabaco, el alcohol, etc.

Hay una gran evidencia a favor de la existencia de una fuerte predisposición genética, como la concordancia para presentarla en gemelos idénticos, el aumento del riesgo en grupos familiares (2-4 veces más en familiares de primer grado)<sup>16</sup> y las diferencias entre grupos étnicos.

La identificación de genes asociados con el desarrollo de la diabetes es particularmente difícil. Los defectos genéticos enmarcados en la DM2 y la RI no son en un gen, sino que hay un cierto polimorfismo y muchos genes pueden estar involucrados: *GLUT-1*, *GLUT-4*, *Hexocinasa II*, *Fosfofructocinasa*, *Glucógeno-sintetasa*, *Calpaína 10*<sup>14</sup>. Estos genes codifican proteínas implicadas en las señales posreceptor y para enzimas claves del metabolismo intermediario<sup>17</sup> (tabla 1).

La DM2 se caracteriza, fisiopatológicamente, por dos hechos: la RI y el deterioro de la función de las células beta pancreáticas. Es probable que la RI preceda al inicio de la enfermedad en varios años, por lo que la DM2 no siempre es el inicio del SM. Aunque no todos los sujetos con RI desarrollan diabetes, se sabe que la RI es el factor predictivo más seguro para el desarrollo de la DM2 y que la mayor parte de estos pacientes y sus familiares de primer grado no diabéticos la presentan<sup>18</sup>.

De manera clásica se ha descrito que la RI podría deberse a una alteración situada en el prerreceptor, el receptor o el posreceptor<sup>7</sup>, y que ésta sería la más frecuente y la que explicaría la mayor parte de las alteraciones que forman este síndrome y la secreción inapropiada de ciertas hormonas contrainsulares.

La RI, en una primera fase, estaría compensada por un aumento de la secreción pancreática de insulina (hiperinsulinemia compensadora) que, mediante la estimulación de la utilización periférica de glucosa y la disminución de la producción de glucosa hepática, mantendría la euglucemia. Con el tiempo, este mecanismo fracasa y aparecen de manera gradual diferentes estados de hiperglucemia a pesar del hiperinsulinismo compensador. La progresión desde la tolerancia normal hasta la diabetes franca es el resultado del deterioro gradual de la función de la célula beta<sup>19,20</sup> (fig. 1). Un hecho interesante es que en el momento del diagnóstico de la DM2 se ha perdido hasta un 50% de la función de dichas células.

Los diferentes estados de la alteración de la glucosa y sus criterios diagnósticos se exponen en la tabla 2.

Los estados que preceden, durante un tiempo variable y generalmente prolongado, a la diabetes clínica, reconocidos como «prediabetes» (alteración de la glucosa en ayunas y fundamentalmente la ITG)<sup>2</sup>, ejercen una acción deletérea, durante este tiempo, sobre diferentes órganos, por acción de la glucotoxicidad. Esto explicaría la presencia de lesiones macrovasculares y microvasculares diabéticas y de otras alteraciones del SM en los pacientes con DM2 de reciente diagnóstico, como hipertensión arterial, dislipemia, etc., y justificaría, entre otras razones, su detección precoz. Las complicaciones microvasculares se inician con la presencia de hiperglucemia, mientras que las macrovasculares suceden durante el estado de prediabetes.

Hay que tener en cuenta, además, que diferentes estudios han demostrado que es posible frenar e incluso revertir hacia la normalidad, en aproximadamente un tercio de los casos, los estados prediabéticos, y sobre todo la ITG, mediante los cambios en el estilo de vida<sup>21,22</sup>, la corrección mediante fármacos<sup>23-25</sup> o la modificación de otros factores asociados, como la hiper-

TABLA 1. Genes marcadores de diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico

Metabolismo de la glucosa	Acción de la insulina	Sensibilidad/RI	Metabolismo lipídico	Obesidad
GLUT-1	Shc	PPAR- $\gamma$	LPL	Leptina
GLUT-4	IRS-1-4	PC-1	Lipasa hepática	Resistina
Hexocinasa II	Fosfatidilinositol		IFABP	Adiponectina
Fosfofructocinasa	3-cinasa ( $\alpha$ , $\beta$ )			TNF- $\alpha$
Glucógeno-sintetasa				NeuropéptidoY
				Calpaína 10

RI: resistencia a la insulina.

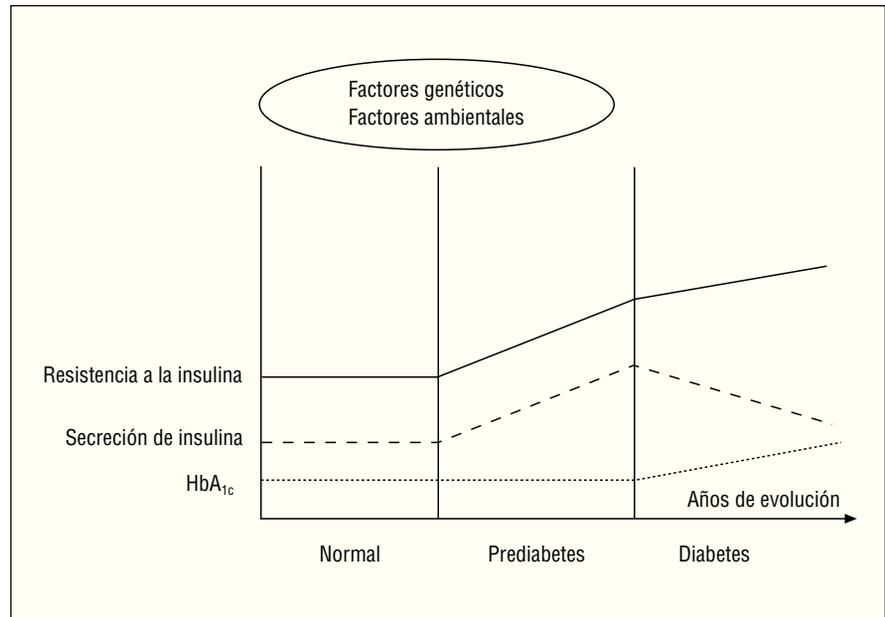


Fig. 1. Mecanismo patogénico de la diabetes mellitus tipo 2.

tensión arterial, la dislipemia, la obesidad, etc.<sup>26</sup>, como veremos a continuación.

## TRATAMIENTO

El tratamiento debe ser multifactorial e intensivo y actuar no sólo sobre la DM y el SM, sino sobre todos los factores de riesgo cardiovascular asociados.

Los objetivos del tratamiento serán: aumentar la sensibilidad a la insulina, disminuir los valores de insulinemia y mejorar o controlar los demás componentes del SM asociados<sup>5</sup>.

### Tratamiento no farmacológico: modificación del estilo de vida

La combinación del control del peso y el incremento del ejercicio físico, junto con la eliminación de hábitos tóxicos como el tabaco y el alcohol, puede retrasar hasta varios años el desarrollo de DM2 en pacientes en situación de prediabetes, lo cual es más eficaz que algunas medidas farmacológicas. Como ha demostrado el Diabetes Prevention Program, el grupo de pacientes con una estricta modifi-

cación de su estilo de vida retrasa el desarrollo de DM2 en un 58%<sup>21</sup>.

### Ejercicio físico

El 70% de la población de los países desarrollados se considera sedentaria. Este hecho, asociado con los hábitos dietéticos del llamado primer mundo, está haciendo que los factores de riesgo cardiovascular clásicos se perpetúen y que emerjan algunos nuevos, muchos de ellos interrelacionados. Se considera que el hábito sedentario es, junto con otros cambios del estilo de vida, un importante factor de desarrollo del SM y DM2.

El ejercicio físico es parte fundamental del tratamiento de los pacientes con DM2 o con riesgo de desarrollarla. Actúa fisiopatológicamente, mediante la reducción de las necesidades de insulina en ayunas y posprandiales y el aumento de la sensibilidad a la insulina<sup>27</sup>.

Esto se consigue a través de varios mecanismos, entre los que destaca el desplazamiento de los receptores de la insulina hacia la superficie celular, la disminución de los lípidos en el músculo esquelético<sup>28</sup> y la mejora de la hipertensión arterial<sup>29</sup>.

TABLA 2. Criterios diagnósticos de diabetes e intolerancia a la glucosa

	Glucemia en ayunas	Glucemia a las 2 horas de una sobrecarga oral de glucosa
Diabetes mellitus	≥ 7 mmol/l (≥ 126 mg/dl)	≥ 11,1 mmol/l (≥ 200 mg/dl)
Tolerancia a la glucosa alterada		≥ 7,8 mmol/l (≥ 140 mg/dl) y < 11,1 mmol/l (< 200 mg/dl)
Glucosa en ayunas alterada	≥ 5,6 mmol/l (≥ 100 mg/dl) y < 7,0 mmol/l (< 126 mg/dl)	

Tomada de: American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (Position Statement). Diabetes Care. 2004;27 Suppl 1:S5-10.

La inclusión del ejercicio en la vida cotidiana pasa por sustituir actividades de marcado carácter sedentario que ocupan el tiempo libre, como ver la televisión, por otros de mayor consumo energético.

Antes de indicar un programa concreto de ejercicio físico hay que tener en cuenta el estado físico del paciente y determinadas complicaciones, propias de la diabetes, que pueden verse agravadas por su realización. En pacientes con DM2 y retinopatía diabética proliferativa, el ejercicio físico puede provocar hemorragia en la retina o el vítreo y, por ello, deben evitar ejercicios que supongan la realización de maniobras de Valsalva violentas y ejercicios isométricos, como levantar pesos. Se aconseja realizar un estudio oftalmológico antes de iniciar un programa de actividad física<sup>27</sup>. También puede asociarse con un incremento de la proteinuria en pacientes con nefropatía diabética. Probablemente sea debido a cambios de la hemodinámica renal. Se debe realizar una prueba de la función renal antes de incluir la actividad física en un diseño terapéutico.

La elección del deporte que se realizará, en ausencia de contraindicación, depende de las preferencias de cada paciente. Las guías clínicas recomiendan una actividad física regular de intensidad moderada, como 30 min de ejercicio aeróbico 3 o 4 días a la semana.

### *Modificación dietética*

El tratamiento médico nutricional es un componente esencial del cuidado y el tratamiento global del paciente diabético. Su enfoque va más allá del control glucémico y se extiende a la HbA<sub>1c</sub>, el control del peso, los valores lipídicos y la presión arterial (PA). Es la primera opción de tratamiento para controlar las elevaciones de cada uno de estos factores y aumentar la eficacia de la medicación cuando ésta sea necesaria. Entre las 6 y las 12 semanas del comienzo de la terapia nutricional se observa una mejoría en las concentraciones de HbA<sub>1c</sub> de un 1-2%, así como en el perfil lipídico y la PA.

La modificación de los patrones alimentarios no es tarea fácil. El objetivo final implica que el paciente se sienta cómodo y seguro, con un plan alimentario personalizado que incorpore alimentos que sean de su agrado y que mantenga los patrones dietéticos propios, en la medida de lo posible, evitando las comidas entre horas<sup>30</sup>. Al iniciar la terapia nutricional se debe aumentar la supervisión de la glucemia, con el fin de modificar la orientación alimentaria, la actividad física o la medicación<sup>30</sup>.

La dieta se basa en primer lugar en la restricción calórica, para reducir el exceso de peso corporal al menos en un 5%, con el fin de obtener una mejoría a corto plazo de la RI, el SM y los factores de riesgo asociados. En segundo lugar, en el equilibrio cualitativo y cuantitativo de los distintos principios inmedia-

tos: reducir la ingesta de grasas saturadas, colesterol y azúcares simples y aumentar el consumo de hidratos de carbono complejos, frutas y vegetales, así como cereales de grano entero. Las dietas muy ricas en hidratos de carbono no son aconsejables, ya que incrementan la dislipemia aterogénica. Se evita mediante la sustitución isocalórica con el incremento de la ingesta de grasas insaturadas, tanto monoinsaturadas como especialmente poliinsaturadas (omega 3 y omega 6).

### **Tratamiento farmacológico**

Aunque el ejercicio y la pérdida de peso pueden retrasar y prevenir el desarrollo de la DM2, en la mayoría de los casos es necesario realizar un tratamiento con medicamentos orientado, unas veces, a la reducción de la RI<sup>21</sup>, dado que está directamente relacionada con el aumento de peso y con el incremento del tejido adiposo visceral<sup>31</sup>, y otras, al control estricto de la glucemia preprandial y posprandial.

Los fármacos más utilizados en el primer caso son los sensibilizadores a la insulina (metformina y tiazolidina) y los inhibidores de las alfa-glucosidasas. En segundo lugar y en fases de diabetes más avanzadas, las sulfonilureas y los secretagogos de acción rápida.

#### *Fármacos sensibilizadores a la insulina*

Este grupo farmacológico es el más específico, por su mecanismo de acción, para el tratamiento de los pacientes con SM que han desarrollado una DM2 asociada. Como su nombre indica, mejoran la sensibilidad a la insulina en los órganos diana; los de acción más potente son las tiazolidinas o glitazonas<sup>31</sup>.

#### *Tiazolidinas o glitazonas*

Son ligandos específicos de receptores nucleares de hormonas esteroideas y tiroideas denominados «receptores activados de proliferación de peroxisoma» (*proliferative perisosomal activated receptors* [PPAR- $\gamma$ ]). Los PPAR constituyen una subfamilia dentro de la superfamilia de los receptores intranucleares y se encargan de regular la expresión de determinados genes en respuesta a la unión de los ligandos específicos<sup>32</sup>. Se encuentran situados en los tejidos donde la insulina ejerce su acción.

Una vez que el ligando se ha unido al receptor PPAR induce cambios conformacionales específicos que permiten la captación de una o varias proteínas coactivadoras.

La regulación en la expresión de genes llevada a cabo por los PPAR se realiza por 2 mecanismos principales. La transactivación, que es dependiente del ADN, y la transrepresión, que podría explicar la acción antiinflamatoria de los PPAR y es independiente del ADN<sup>33</sup>.

Merced a esta base molecular, el principio activo del fármaco consigue disminuir los valores de glucemia basal y posprandial en pacientes con DM2, así como la HbA<sub>1c</sub> y las concentraciones de insulina y de ácidos grasos libres circulantes<sup>34</sup>.

El mecanismo de acción se lleva a cabo en diferentes niveles: incrementan la captación de glucosa mediada por insulina en los tejidos periféricos<sup>35</sup>, aumentan la sensibilidad hepática a la acción de la insulina disminuyendo la gluconeogénesis endógena mediada por insulina, y también actúan en el tejido adiposo mejorando la capacidad de la insulina para disminuir las concentraciones de ácidos grasos libres<sup>33</sup>.

La expresión de los PPAR- $\gamma$  es muy prolija en el tejido adiposo. Son esenciales en el proceso de diferenciación del adipocito, así como en la captura y el almacenaje de los ácidos grasos. En estudios con modelos animales se ha observado que las glitazonas consiguen incrementar la cantidad de adipocitos de pequeño tamaño en el tejido adiposo subcutáneo<sup>36</sup>.

Estos hechos avalan la hipótesis de que las tiazolidinas llevan a cabo su acción insulinosensibilizadora mediante la actuación sobre el tejido adiposo y el favorecimiento de la captación y el almacenaje de los ácidos grasos, disminuyendo así las concentraciones libres en plasma, además del músculo esquelético y el hígado<sup>33</sup>.

Las tiazolidinas, además, poseen diferentes propiedades antiaterogénicas de gran interés para los pacientes con SM: disminución de la PA, efectos favorables sobre las lipoproteínas de baja densidad y sobre el incremento de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) hasta del 20%, modificación favorable de la distribución de la grasa corporal al disminuir la grasa visceral hepática e incrementar la grasa subcutánea, reducción de la actividad y las concentraciones de PAI-1 y prevención del desarrollo de aterogénesis carotídea en pacientes con DM2<sup>31</sup>.

De las 3 glitazonas utilizadas hasta el momento, sólo se ha aprobado el uso para el tratamiento de la hiperglucemia en pacientes con DM2 de la rosiglitazona y la pioglitazona, mientras que la troglitazona ha sido retirada por toxicidad hepática grave demostrada en algunos casos.

Ambas tienen una buena tolerancia y suelen utilizarse en pacientes con DM2, asociadas a metformina o sulfonilureas. Su combinación disminuye la HbA<sub>1c</sub> en aproximadamente un 1%. Hay que tener en cuenta, además, el efecto beneficioso sobre el riesgo cardiovascular que demostró el estudio de San Antonio<sup>8</sup>. Dada su tendencia a incrementar la reabsorción de sodio y agua, pueden inducir una sobrecarga de volumen, que deberá ser tenida en cuenta en los pacientes con fallo cardíaco o disfunción ventricular asintomática<sup>37</sup>.

### *Metformina*

Es una biguanida que se utiliza para el tratamiento y la prevención de la DM2<sup>21</sup>. No está bien demostrado

su mecanismo de acción. La mejoría de la RI probablemente se deba a su acción sobre la reducción de la producción hepática de glucosa, lo que justifica la mejoría de la glucemia basal. Reduce, asimismo, la glucogénesis al impedir la actividad de la glucosa-6-fosfatasa hepática.

La metformina potencia la absorción de la glucosa mediada por insulina y su utilización por parte del músculo esquelético. Incrementa el traslado de los transportadores de glucosa sensibles a la insulina hacia el interior de la membrana celular e incrementa su sensibilidad, tanto a la insulina como a la glucosa. Este incremento de la absorción celular de glucosa está asociado con el aumento de la actividad de la glucógeno-sintasa y de la deposición de glucógeno.

Aporta cierta mejoría del perfil lipídico: reduce la oxidación de los ácidos grasos, la hipertrigliceridemia y las LDL circulantes<sup>38</sup>. Al reducir la RI, el tratamiento con metformina puede disminuir la hiperinsulinemia en ayunas, prevenir el aumento de peso, mejorar el perfil de lípidos y disminuir el riesgo trombótico.

Mejora, además, el estado procoagulante, aumenta la actividad fibrinolítica, reduce la agregación de los agentes plaquetarios, disminuye las concentraciones de PAI-1 y mejora la función endotelial. No hay evidencia de que modifique la PA, pero se dispone de informes preliminares acerca de cierta reducción de la esteatosis hepática, cuadro clínico asociado al SM<sup>38</sup>. Puede ayudar a conseguir una modesta pérdida ponderal en pacientes con DM2 y sobrepeso.

En un subestudio del UKPDS, realizado en individuos obesos a los que se aleatorizaba para recibir diferentes tipos de tratamiento, todos los sujetos del grupo con intervención farmacológica tuvieron una reducción similar de las complicaciones microvasculares, pero sólo el grupo tratado con metformina tuvo una disminución de los eventos macrovasculares<sup>24</sup>. Su perfil de acción es, más que hipoglucemiante, antihiperglucemiante. Es considerada como un fármaco muy indicado en los pacientes con DM2 asociada a obesidad o SM. Reduce las concentraciones de HbA<sub>1c</sub> en porcentajes similares a las sulfonilureas. Sus efectos secundarios son, en general, escasos y consisten en mala tolerancia dependiente de la dosis, preferentemente digestiva, diarrea y flatulencia, y muchos sus efectos beneficiosos, como hemos expuesto anteriormente.

Por el riesgo de acidosis láctica debe realizarse un control estricto de la función renal y hepática, y contraíndicarse en las enfermedades graves, en situaciones que cursen con hipoxia tisular y en el alcoholismo.

### *Inhibidores de las alfa-glucosidasas*

La indicación de estos fármacos sería el SM con DM2 en fases precoces, preferentemente en la ITG, con la idea de retrasar el mayor tiempo posible la claudicación pancreática.

Los inhibidores de las alfa-glucosidasas, acarbosa y miglitol, son supresores competitivos de las enzimas de la mucosa del borde en cepillo de las células intestinales; de este modo se consigue que la absorción y la digestión de los hidratos de carbono se prolongue alrededor de todo el intestino delgado, con lo que se reduce el aumento de la glucosa posprandial en la diabetes<sup>39</sup>.

Mejora la RI en pacientes con DM2<sup>23</sup> y en pacientes con ITG, reduce el riesgo para desarrollarla en un 25%, en comparación con placebo, revirtiendo la alteración en un porcentaje importante. Es probable, asimismo, que reduzca el riesgo cardiovascular. Estos efectos beneficiosos probablemente sean debidos al efecto sobre la glucotoxicidad, ya que no se absorbe en el intestino.

La indicación fundamental para el tratamiento con acarbosa es la hiperglucemia posprandial en pacientes con DM2 con hiperglucemias entre leves y moderadas (< 180 mg/dl), no controlada mediante dieta y ejercicio, o cuando están contraindicados otros hipoglucemiantes orales, como en los pacientes ancianos.

### *Secretagogos de la insulina: sulfonilureas y otros*

El papel de estos preparados en el SM con DM2 es el de tratar de optimizar el control glucémico como paso previo a la terapia de insulinización<sup>40</sup>. Son de dos tipos: sulfonilureas (SU) y secretagogos de acción rápida.

Las SU tienen una acción de duración intermedia y median, principalmente, sobre la reducción de la glucemia plasmática en ayunas y preprandial. Tienen escaso efecto sobre la secreción precoz de insulina mediada por las comidas y mínimo efecto sobre la oscilación de la glucosa posprandial. Pueden provocar hipoglucemia clínicamente significativa en ayunas y en la fase posprandial tardía. Incrementan el peso corporal hasta en 2-4 kg. La más potente de ellas es la gliclazamida.

Los secretagogos de acción rápida, repaglinida y nateglinida, tienen una duración más corta; deben ser administrados 10 min antes de cada comida, «con el primer bocado», dado que actúan incrementando la secreción precoz de insulina mediada por la ingesta y reducen las oscilaciones de la glucemia en ese período. Su efecto es similar, en la reducción de la GPA, que el de las SU<sup>40</sup>.

Los candidatos ideales para el tratamiento con fármacos secretagogos son los pacientes con DM2 que tienen una deficiencia significativa de insulina pero mantienen un funcionamiento suficiente de las células beta para responder al estímulo farmacológico correspondiente. El perfil del buen respondedor es el paciente con DM2 obeso o con sobrepeso, de menos de 5 años de evolución, y motivado para seguir un programa estricto con dieta que no ha podido ser controlado

de modo adecuado con un correcto tratamiento dietético al menos durante 4-6 semanas<sup>40</sup>.

El tratamiento de las alteraciones asociadas con la DM2 y que forman parte del SM se abordará en otros capítulos.

## CONCLUSIÓN

Debido a la prevalencia y la incidencia tan elevadas de DM2 y SM, así como al alto riesgo que tienen estos pacientes para presentar eventos cardiovasculares, creemos que es de vital importancia su diagnóstico y tratamiento precoces con el fin de prevenir dichas complicaciones. Disponemos de medidas terapéuticas, tanto sobre el estilo de vida como medicamentos que, al actuar sobre las bases fisiopatológicas que originan estos procesos pueden, de alguna manera, prevenirlos y, si esto no fuera posible, revertir o frenar su evolución hacia estadios más avanzados.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*. 2001;414:782-7.
2. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28 Suppl 1:S4-36.
3. Goday A, Serrano-Ríos M. Epidemiología de la diabetes mellitus en España. Revisión crítica y nuevas perspectivas. *Med Clin (Barc)*. 1994;102:306-15.
4. Molnár D. The prevalence of the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Int J Obesity*. 2004; 28:S70-4.
5. Expert Panel on Detection, Evaluation, And treatment of High Blood Cholesterol in Adults: executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education program (NECP) Expert Panel on Detection, evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
6. The European Group for the study of Insulin Resistance. The frequency of the WHO Metabolic Syndrome in European Cohorts, and an alternative definition of an insulin Resistance Syndrome. *Diabet Med*. 2002;28:364-76.
7. Stern MP, Willians K, González-Villalpando C, Hunt KJ, Haffner SM. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care*. 2004;11:2676-81.
8. Lorenzo C, Okoloise M, Willians K, Stern M, Haffner S. The metabolic syndrome an predictor of type 2 diabetes. The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care*. 2003;26:3153-9.
9. Bonora E, Targher G, Formentini G, Calcaterra F, Lombardi S, Marini F, et al. The metabolic syndrome is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects. Prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabetic Med*. 2003;21:52-8.
10. Gimeno Orna JA, Lou Arnal LM, Molinero Herguedas E, Boned Julian B, Portilla Córdoba DP. Influencia del síndrome metabólico en el riesgo cardiovascular de pacientes con diabetes tipo 2. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:507-13.
11. American Diabetes Association. The prevention or delay of type 2 diabetes. (position statement) *Diabetes Care*. 2002;25:742-9. (US Prevention Services Task Force: Screening for type 2 diabe-

- tes mellitus in adults: recommendations and rationale. *Ann Intern Med.* 2003;138:212-4.)
12. Lakka HM, Laaksonen TA, Niskanen LK, Kumposalo E, Tuomi-lehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-age men. *JAMA.* 2002; 288:2709-16.
  13. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest.* 2000;106:453-8.
  14. Martínez Calatrava MJ, Martínez Larrad MT, Serrano Ríos M. Síndrome de resistencia insulínica y síndrome metabólico: similitudes y diferencias. Síndrome metabólico: concepto, fisiopatología y epidemiología. *Cardiovascular RBK Factores.* 2003;12:89-95.
  15. Facchini FS, Riccardo A, Stoohs A, Reaven GM. Enhanced sympathetic nervous system activity: the linchpin between insulin resistance, hyperinsulinemia and heart rare. *Am J Hypertens.* 1996; 9:1013-7.
  16. Stumvoll M, Goldstein BJ, Haeflén TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet.* 2005;365:1333-46.
  17. Zierath JR, Krook A, Wallberg-Henriksson H. Insulin action and insulin resistance in human skeletal muscle. *Diabetologia.* 2000; 43:821-35.
  18. Axelseri M, Smith U, Eriksen JW, Taskinen MR, Jansson PA. Postprandial hypertriglyceridemia and insulin resistance in normoglycemic first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. *Ann Intern Med.* 1999;131:27-31.
  19. Kahn SE. The importance of the beta-cell in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Am J Med.* 2000;108:S2-8.
  20. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1999;104: 787-94.
  21. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or Metformin. *N Engl J Med.* 2002;346:393-403.
  22. Tuomilehto J, Undstrom J, Ericsson JG, Valle TT, Hamalainen H, Lanne-Parikka P. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001;344:1343-50.
  23. Chason JL, Gomis R, Hanefeld M, Josse RG, Karasik A, Laakso M. The Stop-NIDDM Trial: an international study on the efficacy of an alpha-glucosidase inhibitor to prevent type 2 diabetes in a population with impaired glucose tolerance. Rationale, design and preliminary screening data. Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 1998;346:393-403.
  24. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet.* 1998;352:854-65.
  25. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK. Protection from type 2 diabetes persists in the TRIPOD cohort eight months after stopping troglitazone. *Diabetes.* 2001;50 Suppl 2:A81.
  26. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet.* 2000;355:253-9.
  27. American Diabetes Association. Physical activity/exercise and diabetes mellitus (position statement). *Diabetes Care.* 2003;26 Suppl 1:S73-7.
  28. Consenso del Grupo de Trabajo: Resistencia a la Insulina de la Sociedad Española de Diabetes. La resistencia a la insulina y su implicación en múltiples factores de riesgo asociados a diabetes mellitus tipo 2. *Med Clin (Barc).* 2002;119:458-63.
  29. Steppel J, Horton E. Exercise in patients with type 2 diabetes. En: LeRoith D, Olefsky J, Taylor S, editors. *Diabetes mellitus: a fundamental and clinical text.* Philadelphia: Lippincott-Raven; 2003. p. 1099-105.
  30. American Diabetes Association. Nutrition principles and recommendations in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care.* 2004;27:S36-46.
  31. Rosenson RS, Reasner CA. Therapeutic approaches in the prevention of cardiovascular disease in metabolic syndrome and in patients with type 2 diabetes. *Curr Opin Cardiol.* 2004;19:480-7.
  32. Berger E, Moller DE. The mechanisms of action of PPARs. *Annu Rev Med.* 2002;53:409-35.
  33. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med.* 2004;351: 1106-18.
  34. Miyazaki Y, Glass L, Triplitt C, Matsuda M, Cusi K, Mahankali A, et al. Effect of rosiglitazone on glucose and non-esterified fatty acid metabolism in type 2 diabetic patients. *Diabetologia.* 2001;44:2210-9.
  35. Miyazaki Y, Mahankali A, Matsuda M. Effect of pioglitazone on abdominal fat distribution and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:2784-91.
  36. Picard F, Auwerx J. PPAR(gamma) and glucose homeostasis. *Annu Rev Nutr.* 2002;22:167-97.
  37. Nesto RW, Bell D, Bonow RO, Fonseca V, Grundy SM, Horton ES, et al. Thiazolidinedione. Use, fluid retention, and congestive heart failure. A consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation.* 2003;108:2941-8.
  38. Kimmel B, Inzucchi SE. Oral agents for type 2 diabetes: an update. *Clin Diab.* 2005;23:2:64-76.
  39. Lebovitz HE. Oral therapy for diabetic hyperglycemia. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2001;30:909-33.
  40. Lebovitz HE. Secretagogos de la insulina: sulfonilureas, repaglinida y nateglinida. En: *Tratamiento de la diabetes mellitus y sus complicaciones 1.* Barcelona: Medical Trens SL; 2005. p. 121-9.