cubierta 8ªmonografia:cubierta 5/5/09 13:36 Página 1

8ª Monografía de la Sociedad Española de Epidemiología

Diabetes mellitus tipo 2: impacto en la salud pública y estrategias de prevención

José Mª Arteagoitia Axpe
José Antonio Piniés Raposo

Coordinadores

Con la colaboración de:

gsk GlaxoSmithKline

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE EPIDEMIOLOGÍA

0. principio 8 monog:principio 8/5/09 08:58 Página 1

Diabetes mellitus tipo 2: impacto en la salud pública y estrategias de prevención

José Mª Arteagoitia Axpe
Dirección de Salud Pública
Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco

José Antonio Piniés Raposo
Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital de Cruces. Osakidetza. Barakaldo. Bizkaia

Coordinadores

Manuel Arranz Lázaro
Escuela Valenciana de Estudios de la Salud (EVES)
Editor

0. principio 8 monog:principio 8/5/09 08:58 Página 2

© Sociedad Española de Epidemiología
Edita: EMISA
Impresión: Gráficas Enar, S.A.
Depósito Legal: M-22353-2009
ISBN: 84-96277-25-9

0. principio 8 monog:principio 8/5/09 08:58 Página 3

Índice

Prólogo
José Mª Artegoitia Axpe, José Antonio Piniés Raposo.

Capítulo 1
Diabetes mellitus, clasificación y epidemiología

1. Introducción 11
2. Diagnóstico de la Diabetes Mellitus 12
3. Clasificación de la Diabetes Mellitus 13
   3.1. Diabetes Mellitus tipo 1 13
   3.2. Diabetes Mellitus tipo 2 14
   3.3. Otros tipos específicos de diabetes 15
   3.4. Diabetes gestacional 15
4. Cribaje de prediabetes y diabetes no conocida 16
5. Frecuencia de la enfermedad. 18
   5.1. Prevalencia de la DM tipo 2 en España 19
   5.2. Incidencia de DM tipo 2 en España 23
6. Complicaciones agudas de la Diabetes Mellitus tipo 2 25
7. Complicaciones crónicas de la Diabetes Mellitus tipo 2 26
   7.1. Retinopatía diabética 26
   7.2. Nefropatía diabética 28
   7.3. Neuropatía diabética 29
8. Conclusiones 32
9. Bibliografía 33

José Mª Arteagoitia Axpe, Fernando González Carril, José Luis Rodríguez Murua, José Antonio Piniés Raposo

Capítulo 2
Coste económico de la Diabetes

1. Introducción 39
   2. Coste de la diabetes mellitus 41
   2.1. Carga de enfermedad. 43
   2.2. Coste de la diabetes mellitus en España. 44

0. principio 8 monog:principio 8/5/09 08:58 Página 4

3. Coste-eficacia de las intervenciones para prevención y control de la diabetes 48
3.1. Intervenciones de prevención 48
3.1.1. Población general..... 48
3.1.2. Prevención en población de alto riesgo: Intolerancia a la glucosa..... 49
3.1.3. Coste-eficacia del cribado de la diabetes mellitus tipo 2.. 50
3.2. Coste-eficacia de las medidas del control de la enfermedad y factores de riesgo cardiovascular en la diabetes..... 51
4. Coste-eficacia de las medidas para el control de las complicaciones microvasculares. 55
5. Bibliografía. 57

Belén Zorrilla Torras, Susana Monereo Megías, Conxa Castell Abat, M. Martinez Cortés

Capítulo 3

Desigualdades en la salud de las personas con diabetes: efecto de la posición socioeconómica, del género y de la etnia

1. Introducción 61
2. Posición socioeconómica y diabetes mellitus tipo 2 62
2.1. Desigualdades socioeconómica y prevalencia e incidencia de la DM tipo 2 62
2.2. Desigualdades y factores de riesgo asociados a la DM tipo 2 63
2.3. Desigualdades en el control de la DM tipo 2..... 65
2.4. Complicaciones crónicas de la DM tipo 2 66
2.5. Desigualdades sociales y mortalidad 67
3. Desigualdades de género y diabetes mellitus tipo 2 68
3.1 Los conceptos de género y sexo 68
3.2. Desigualdades de género en la prevalencia e incidencia de DMtipo 2 68
3.3. Desigualdades de género en el control y complicaciones de la DM tipo 2 69
3.4. Desigualdades de género en la mortalidad de pacientes diabéticos... 70
4. Desigualdades étnicas y diabetes mellitus tipo 2 71
4.1. Definición de etnia 71

0. principio 8 monog:principio 8/5/09 08:58 Página 5

4.2. Desigualdades étnicas en la prevalencia de DM tipo 2..... 72
4.3. Factores asociados a las desigualdades étnicas en la DM tipo 2 72
4.4. Control de la enfermedad y complicaciones de la DM tipo 2.... 74
5. Desigualdades en el acceso y utilización de los servicios sanitarios en personas diabéticas..... 75
5.1. Posición socioeconómica y acceso a los servicios sanitarios 76
5.2. Desigualdades de género en el acceso a los servicios sanitarios .. 77
5.3. Desigualdades étnicas y acceso a los servicios sanitarios 78
6. Conclusiones 79
7. Bibliografía 80
Isabel Larrañaga Padilla, Larraitz Arriola Larrarte, Antonio Escolar Pujolar, Albert Espelt Hernández, María Sandín Vázquez

Capítulo 4
Información, vigilancia e investigación epidemiológica de la diabetes mellitus tipo 2
1. Introducción 87
2. Los conceptos de información, vigilancia e investigación epidemiológica en la DM tipo 2 89
3. Fuentes de datos y diseños epidemiológicos para estudio de la DM tipo 2..... 91
3.1. La DM tipo 2 en los registros de mortalidad 91
3.2. La DM tipo 2 en el CMBD. 93
3.3. Encuestas y exámenes de salud. 95
3.4. Estudios de cohorte. 96
3.5. Estudios de casos y controles. 98
4. La historia clínica electrónica y los registros automatizados enAtención Primaria 99
5. Las redes centinelas sanitarias y su aportación al conocimiento de la DM tipo 2. 101
6. Propuestas de futuro para el mejor conocimiento de la DM tipo 2.....103
7. Bibliografía 108
A. Tomás Vega Alonso, Oscar Zurriaga Llorens, Julián-Mauro Ramos Aceitero, Milagros Perucha González

0. principio 8 monog:principio 8/5/09 08:58 Página 6

Capítulo 5

Estrategias para la prevención de la diabetes mellitus tipo 2. Presente y futuro.

1. Introducción 113
2. Prediabetes: definición de una población de alto riesgo 114
3. Medidas de estilo de vida (dieta y ejercicio) en la prevención de DM tipo 2 116
   - 3.1. Revisión de los ensayos 116
   - 3.2. Mantenimiento a largo plazo de los beneficios obtenidos 116
   - 3.3. Comentario 117
4. Papel de los fármacos antidiabéticos en la prevención de DM tipo 2 .. 118
   - 4.1. Revisión de los ensayos 118
   - 4.2. Mantenimiento a largo plazo de los beneficios obtenidos 119
   - 4.3. Comentario 119
5. Combinación de medidas de estilo de vida y fármacos antidiabéticos 120
6. Papel de Orlistat en la prevención de DM tipo 2 120
   - 6.1. Revisión de los ensayos 120
   - 6.2. Comentario 121
7. Papel de los fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) en la prevención de DM tipo 2 121
   - 7.1. Mecanismos implicados en la prevención de la diabetes mediante la inhibición del SRAA 121
   - 7.2. Revisión de los ensayos 122
   - 7.3. Comentario 124
8. Presente y futuro: Papel de otros fármacos en la prevención de DM tipo 2 124
   - 8.1. Incretinas (Inhibidores de DPP-IV/análogos de GLP-1) 124
   - 8.2. Rimonabant 126
9. Comentario final: recomendaciones 127
10. Bibliografía 128

Fernando Gómez Peralta, Felipe Esteban Juanas Fernández, José María Recio Córdova

Capítulo 6

Relevancia del cribado de la retinopatía diabética en la diabetes mellitus tipo 2

1. Introducción 133

0. principio 8 monog:principio 8/5/09 08:58 Página 7

2. Definición de retinopatía diabética (RD) y su clasificación. RD de alto riesgo 133
3. Epidemiología de RD en la diabetes mellitus (DM) tipo 2 134
4. Cribado 136
4.1. Concepto de cribado 136
4.2. Protocolos de cribado de RD 136
4.3. Intervalos de cribado de RD en la DM tipo 2 141
5. Análisis económico del cribado de RD en la DM tipo 2 142
5.1. Antecedentes 143
5.2. Evaluación económica del cribado de RD en la DM tipo 2 144
5.2.1. Modelo de Markov 144
5.2.2. Análisis coste-utilidad 146
6. Tratamiento actual de la RD y su implicación con el cribado 147
7. Conclusiones y perspectivas futuras 149
8. Bibliografía 151

Mª Concepción Hernáez Ortega, Enrique Soto Pedre, Julio López Bastida

Capítulo 7

Riesgo y prevención primaria de la enfermedad cardivascular en la diabetes mellitus tipo 2

1 Introducción 155
2. Riesgo de enfermedad cardiovascular en la diabetes mellitus tipo 2 ..156
2.1. Enfermedad coronaria 156
2.2. Enfermedad cerebrovascular 157
2.3. Enfermedad arterial periférica 158
3. Factores de riesgo cardiovascular en la diabetes mellitus tipo 2 159
3.1. Hiperglucemia 159
3.2. Hipertensión 161
3.3. Dislipemia 161
3.4. Tabaco 162
3.5. Resistencia a la acción de la insulina 162
3.6. Estado proinflamatorio y protrombótico 163
4. Cálculo del riesgo cardiovascualar en la diabetes mellitus tipo 2 ...164
4.1. Riesgo multifactorial en la DM tipo 2 164

0. principio 8 monog:principio 8/5/09 08:58 Página 8

4.2. ¿Es la diabetes mellitus tipo 2 un equivalente de riesgo coronario? .164
4.3. Modelización del riesgo. Tablas de riesgo cardiovascular en la DM tipo 2 165
5. Prevención primaria del riesgo cardiovascular en la diabetes mellitus tipo 2 166
5.1. Estilo de vida 167
5.1.1. Peso 168
5.1.2. Terapia médica nutricional 168
5.1.3. Actividad física 169
5.2. Control de la hipertensión 169
5.3. Control de la dislipemia 170
5.4. Tabaquismo 171
5.5. Antiagregación 171
5.6. Control glucémico 173
6. Conclusiones 176
7. Bibliografía 176
José Antonio Piniés Raposo, José Mª Arteagoitia Axpe

Capítulo 8
Perspectivas futuras en la diabetes mellitus tipo 2
1. Introducción 183
2. El genoma de la diabetes mellitus tipo 2: realidad y mito 183
3. La prevención de la diabetes tipo 2 184
4. Las nuevas estrategias terapéuticas 185
4.1. Análogos de GLP-1 o inhibidores de DPP-IV 185
4.2. Pramlintida 186
4.3. Receptores endocannabinoides 187
4.4. Dapagliflozina 187
5. Bibliografía 188
Ramón Gomis

Índice de tablas 191
Índice de figuras 193
Índice de autores 194

0. principio 8 monog:principio 8/5/09 08:58 Página 9

Prólogo

José Mª Arteagoitia Axpe. *Dirección de Salud Pública. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco.*

Jose Antonio Piniés Raposo. *Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de Cruces. Osakidetza. Barakaldo. Bizkaia.*

La diabetes mellitus tipo 2 está experimentando un aumento preocupante de su frecuencia en todo el mundo como consecuencia de la epidemia de obesidad ocasionada por los cambios en los hábitos de vida. El problema de Salud Pública que esto supone, obliga a los responsables políticos, profesionales de la salud y a los Sistemas Sanitarios a desarrollar medidas de actuación integrales e inmediatas para evitar las consecuencias devastadoras de esta enfermedad.

Los movimientos migratorios, los cambios en los hábitos de vida y el envejecimiento de nuestras poblaciones, han ocasionado cambios importantes en la epidemiología de la diabetes. Ante una enfermedad de semejante dimensión, la identificación de los grupos de riesgo de padecerla y su diagnostico temprano deben ser una prioridad. Además es necesario identificar a las personas, generalmente las más desfavorecidas, que son más vulnerables a la diabetes y a sus complicaciones.

Los costes directos e indirectos de esta enfermedad y de su prevención, no se han valorado con suficiente rigor. Ante unos recursos siempre limitados, el coste-efectividad y la eficiencia de todas la acciones que se tomen para enfrentarnos a esta enfermedad deberían conocerse con exactitud. El registro adecuado y los indicadores precisos de la diabetes mellitus tipo 2 son una información imprescindible para cuantificar, priorizar económicamente la acciones necesarias y evaluar las mejores alternativas para afrontarla.

El fomento de los hábitos de vida saludable es básico desde las primeras etapas de la vida, también para prevenir la obesidad y su complicación más grave y limitante, la diabetes. La información y la educación sanitaria tienen un protagonismo esencial ya que, además de reducir el riesgo en personas prediabéticas de desarrollar la enfermedad, son un pilar básico en su tratamiento. Cuando la enfermedad ha sido diagnosticada, el cribado de las posibles complicaciones crónicas debería estar bien establecido, ser universal y coste-efectivo.

Por otro lado, es apasionante la revolución que se está produciendo en el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 y sus factores de riesgo asociados, hi-

pertensión y dislipemia, y en la prevención y tratamiento de sus complicaciones micro y macrovasculares. El abordaje de lo anterior va más allá de la simple consecución de objetivos terapéuticos de buen control metabólico. La precocidad de la acción, la identificación de diferentes estratos de riesgo, el abordaje multifactorial intensivo, la estrategia terapeútica basada en la fisiopatología de la enfermedad, todo ello amparado por la evidencia científica, están demostrando que más que controlar variables intermedias, lo importante son los objetivos finales de evolución de la enfermedad.

La buena relación entre niveles asistenciales, atención primaria y especializada, integrada en unos sistemas de Información e Investigación acordes con la realidad y complejidad de la diabetes mellitus tipo 2, son imprescindibles. Todo ello supone un gran reto al que se enfrentarán en el futuro los diabetólogos y epidemiólogos y cuya colaboración será decisiva para afrontar con éxito esta enfermedad.

En la elaboración de esta monografía hemos pretendido recoger el conocimiento y la experiencia de distintos profesionales para abordar la diabetes mellitus tipo 2 desde todos los ángulos anteriormente referidos, en un intento de hacer una fotografía lo más nítida posible de aspectos relevantes de esta enfermedad tan compleja. Queremos agradecer a los participantes de la misma la ilusión y el esfuerzo desarrollado en esta tarea, y esperamos que su aportación sirva de estímulo en la difícil, pero apasionante empresa, de conseguir que las personas con diabetes mellitus tipo 2 tengan mejor calidad y expectativa de vida.

cap 1-8 monog.:cap.1-8 monog. 12/5/09 09:49 Página 11

CAPÍTULO 1
Diabetes Mellitus, clasificación y epidemiología

José Mª Arteagoitia Axpe. *Dirección de Salud Pública. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco.*

Fernando González Carril. *Subdirección de Salud Pública de Araba. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco.*

José Luis Rodríguez Murua. *Subdirección de Salud Pública de Bizkaia. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco.*

José Antonio Piniés Raposo. *Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de Cruces. Osakidetza. Barakaldo. Bizkaia.*

1. Introducción

La Diabetes Mellitus esta formada por un grupo de enfermedades metabólicas cuya característica común es la hiperglucemia como consecuencia de un defecto en la secreción de insulina o en la acción de la insulina o de una combinación de ambos[1]. Se trata de una patología compleja que afecta a diferentes niveles del metabolismo y que, con el paso de los años, se puede asociar con diferentes daños orgánicos y multisistémicos en los ojos, los riñones, el sistema nervioso, el corazón y en los vasos sanguíneos. Su etiología es multifactorial existiendo diferentes procesos patogénicos que pueden producir diabetes, incluyendo desde la destrucción autoinmune de las células β del páncreas, y el consiguiente déficit de insulina, hasta la resistencia anormal a la acción de la insulina.

La mayoría de los casos de diabetes corresponden a los dos tipos etiopatogénicos de la enfermedad denominados diabetes mellitus tipo 1 y 2. La diabetes tipo 1 (DM tipo 1) se produce por una falta de secreción de insulina por destrucción autoinmune de las células β pancreáticas. Las personas a riesgo de padecer DM tipo 1 pueden ser identificadas por marcadores serológicos y genéticos. La diabetes tipo 2 (DM tipo 2) es mucho más prevalente (90%) que la DM tipo 1 (10%)[2] y su causa es una combinación de resistencia a la acción de la insulina e inadecuada respuesta secretora compensadora por parte de las células β. En la DM tipo 2, la hiperglucemia elevada es capaz de producir cambios patológicos en diferentes órganos diana durante años sin producir clínica, y en la mayoría de las ocasiones sin que la enfermedad sea diagnosticada. Las complicaciones microvasculares de la diabetes (retinopatía y nefropatía),

cap 1-8 monog.:cap.1-8 monog. 12/5/09 09:49 Página 12

cardiovasculares (enfermedad coronaria, la artearioparía periférica, los accidentes cerebrovasculares) y las neuropáticas (polineuritis, neuropatía autonómica) ocasionan una gran carga de enfermedad, discapacidad y muerte[2].

1.2. Diagnóstico de la Diabetes Mellitus

En 1979 el *Nacional Diabetes Data Group*[3] de EE.UU., establece los primeros criterios de clasificación y diagnóstico unificados de diabetes. La Organización Mundial de la Salud (OMS)[4] lo hace con posterioridad, en 1980. Después de décadas de consenso, se introducen modificaciones por parte de la OMS[5,6] y la *American Diabetes Association* (ADA)[7,8], pero en el año 2003 esta última modifica sus recomendaciones, creando ciertas diferencias con la OMS, sobre todo en lo que se refiere a los valores de glucemia para definir la Glucemia Basal Alterada (GBA). Los criterios diagnósticos de la diabetes se muestran en la tabla 1.

Tabla 1.1.— *Criterios diagnósticos de la diabetes y de la homeostasis de la glucosa alterada o pre-diabetes según la OMS y ADA*

	OMS 1999	ADA 1997 y 2003
Diabetes		
Glucemia al azar: ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) y presencia de los síntomas clásicos: poliuria, polifagia, polidipsia, pérdida inexplicable de peso.		
ó		
Glucemia basal	≥126 mg/dl (≥7,0mmol/l)	≥126 mg/dl (≥7,0mmol/l)
ó		
2-h glucosa*	≥200 mg/dl (≥11,1mmol/l)	≥200 mg/dl (≥11,1mmol/l)
Homeostasis de la glucosa alterada		**Pre-diabetes**
Glucemia basal alterada (GBA)		
Glucemia basal	110 a 125 mg/dl (6,1 a 6,9 mmol/l)	100 a 125 mg/dl (5,6 a 6,9 mmol/l)
2-h glucosa*	< 140 mg/dl (<7,8 mmol/l)	No requerido
Tolerancia alterada a la glucosa (TAG)		
Glucemia basal	<126 mg/dl (<7,0 mmol/l)	No requerido
2-h glucosa*	≥140 mg/dl y < 200 mg/dl ≥7,8 y < 11,1mmol/l	≥140 mg/dl y < 200 mg/dl ≥7,8 y < 11,1mmol/l

- *A las 2 horas tras sobrecarga oral (SOG) de 75 gramos de glucosa.
- Para el diagnóstico de la diabetes, en ausencia de hiperglucemia inequívoca, estos criterios deben confirmarse repitiéndo la analítica otro día.
- Los valores se expresan en glucosa en plasma venoso (1 mmol/l = 18 mg/dl).

cap 1-8 monog.:cap.1-8 monog. 12/5/09 09:49 Página 13

La OMS y la Federación Internacional de Diabetes (IDF) en su "Definición y diagnóstico de la diabetes y estados intermedios de hiperglucemia: informe de la OMS/IDF"[9], publicada en el año 2006 hacen las siguientes recomendaciones:

- Los criterios diagnósticos de diabetes distinguen un grupo de población con un incremento significativo de riesgo de mortalidad prematura y complicaciones microvasculares y cardiovasculares.
- Dado que no hay datos suficientes para definir con precisión los niveles normales de glucosa, el término "normoglucemia" debería utilizarse para los niveles de glucosa asociados con un bajo riesgo de desarrollar diabetes o enfermedad cardiovascular.
- La actual definición de la OMS para la TAG y GBA debería mantenerse a día de hoy, y debe considerarse la posibilidad de sustituir la categoría de hiperglucemia intermedia o alteración de la homeostasis de la glucosa por una evaluación global de riesgo para la diabetes, enfermedad cardiovascular, o de ambos, que incluya la medida de la glucosa como variable continua.
- La prueba de tolerancia oral a la glucosa debe mantenerse como prueba de diagnóstico, por las siguientes razones: la glucemia basal por sí solo no consigue diagnosticar aproximadamente el 30% de los casos de diabetes no diagnosticados previamente, es el único medio de la identificación de las personas con TAG (a menudo presentan hiperglucemia sólo cuando la SOG es utilizada), y es frecuentemente necesaria para confirmar o descartar una anomalía de la tolerancia a la glucosa en personas asintomáticas.

3. Clasificación de la Diabetes Mellitus

La diabetes se clasifica según su etiología en DM tipo 1, DM tipo 2, otros tipos específicos de diabetes y diabetes gestacional.

3.1. Diabetes Mellitus tipo 1

Se debe a la destrucción de las células β del páncreas e implica normalmente una deficiencia absoluta en la secreción de insulina. Puede ser idiopática o autoinmune, esta última representa 5-10% del total de la diabetes y está fuertemente asociada al Antígeno de Histocompatibilidad (HLA). La destrucción de las células β es bastante variable, pudiendo ser rápida en niños y más lenta en adultos. Particularmente en niños y adolescentes la cetoacidosis suele aparecer como primera manifestación de la enfermedad. En

cap 1-8 monog.:cap.1-8 monog. 12/5/09 09:49 Página 14

otros casos aparece una hiperglucemia basal moderada, pudiendo evolucionar rápidamente a hiperglucemia severa y/o cetoacidosis en presencia de infección o estrés. Ciertos adultos pueden mantener función residual de las células β suficiente para prevenir la cetoacidosis durante muchos años, aunque pueden convertirse eventualmente en insulinodependientes para poder sobrevivir y, por tanto, con alto riesgo de cetoacidosis. En las fases avanzadas de enfermedad existe poca o nula secreción insulínica. Aunque en los pacientes no suele estar presente la obesidad, ésta no es incompatible con el diagnóstico.

Los pacientes diabéticos tipo 1 son propensos a otras alteraciones autoinmunes: enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Addison, vitíiligo, miastenia grave y anemia perniciosa. La destrucción de las células β tiene múltiples predisposiciones genéticas y factores ambientales todavía poco definidos. Aunque los procesos autoinmunes responsables de la DM tipo 1 son más frecuentes en niños y adolescentes, estos pueden ocurrir a cualquier edad.

En la forma idiopática existe un fuerte factor hereditario, no evidencia de procesos autoinmunes y no se asocia al HLA. Sólo una minoría de pacientes diabéticos tipo 1 se incluyen en esta categoría, la mayoría de origen africano o asiático. Algunos de estos pacientes presentan insulinopenia permanente y son propensos a cetoacidosis, presentando diversos grados de deficiencia insulínica entre los episodios. La dependencia absoluta de insulina puede aparecer y desaparecer.

3.2. Diabetes mellitus tipo 2

En este caso, los pacientes presentan resistencia a la acción de la insulina y normalmente tienen una relativa, más que absoluta, deficiencia de la secreción de insulina. Aunque puede ocurrir a cualquier edad, es más frecuente a partir de los 40 años, y en la mayoría de los casos (aprox. 80%) se asocia a la obesidad que es en cierto grado responsable de la resistencia insulínica. Independientemente de la obesidad, el porcentaje de grasa en la zona abdominal está muy relacionado con la resistencia a la acción de la insulina. El paciente con DM tipo 2, al menos inicialmente, no precisa inyectarse insulina, pero con el paso del tiempo puede necesitarla para mantener el control glucémico. Puede presentar episodios de cetoacidosis sobre todo en situaciones de estrés o infección.

En la etiopatogénia de la DM tipo 2 no se conoce una etiología específica probablemente porque existen muchas causas: una predisposición genética no definida claramente y compleja, el peso, la edad y una vida sedentaria, los antecedentes familiares, la diabetes gestacional, hipertensión y dislipe-

cap 1-8 monog.:cap.1-8 monog. 12/5/09 09:49 Página 15

mias son todos ellos factores de riesgo de DM tipo 2. Existen también diferencias raciales. Frecuentemente esta forma de diabetes permanece sin diagnosticar durante años, debido a que la hiperglucemia se desarrolla gradualmente y no es suficientemente severa para presentar sintomatología, aunque estas personas ya presentan riesgo de desarrollar complicaciones vasculares de la enfermedad.

3.3. Otros tipos específicos de diabetes

A. Defectos genéticos de la función de la célula beta.
B. Defectos genéticos en la acción de la insulina: diabetes lipoatrófica.
C. Enfermedades del páncreas exocrino: pancreatitis, pancreatectomía, neoplasia, fibrosis quística.
D. Endocrinopatías: síndrome de Cushing, acromegalia, feocromocitoma, hipertiroidismo.
E. Drogas: cortisona, antidepresivos, beta-bloqueantes, tiacidas.
F. Infecciones: citomegalovirus
G. Formas no comunes de diabetes mediada por fenómenos inmunes.
H. Otros síndromes genéticos asociados a veces con diabetes.

3.4. Diabetes gestacional

Se presenta en el 2-5% de las embarazadas y se define como cualquier grado de intolerancia a la glucosa con inicio o primer hallazgo durante el embarazo[1,10]. El mayor riesgo existe durante el primer trimestre de la gestación. En el post-parto pueden volver a la normalidad, pero las mujeres con diabetes gestacional tienen a corto, medio o largo plazo mayor riesgo de desarrollar DM tipo 2.

Entre los factores de riesgo que identifican a las mujeres susceptibles de padecerla estarían: edad superior a 30 años, antecedentes familiares de diabetes, obesidad, antecedentes de diabetes gestacional y glucemia plasmática al azar elevada, o bien hallazgos fetales tales como antecedentes de mortinatos, historia de anomalías congénitas, macrosomía y polihidramnios.

El Test de O'Sullivan (valoración de glucosa plasmática venosa una hora después de la ingesta oral de 50 gr. de glucosa) es el test de despistaje que se utiliza en las embarazadas entre la 24-28 semanas de gestación. Si las cifras de glucosa en plasma venoso son iguales o superiores a 140 mg/dl (7,8 mmol/L), se considera el test positivo, y debería realizarse una sobrecarga oral de glucosa para confirmar el diagnóstico.

El diagnóstico de confirmación se obtiene con dos o más valores iguales o mayores a los expresados en la tabla 1.2., tras sobrecarga oral de tres horas con 100 gramos de glucosa.

cap 1-8 monog.:cap.1-8 monog. 12/5/09 09:49 Página 16

Tabla 1.2.— *Criterios recomendados por el 3er Workshop-Conference on Gestacional Diabetes Mellitus*[1]

Sobrecarga oral de glucosa con 100 gr.		
mg/dl	Mmol/l	
Basal	105	5,8
1-h	190	10,6
2-h	165	9,2
3-h	145	8,1

4. Cribaje de prediabetes y diabetes no conocida

La DM tipo 2 frecuentemente se diagnostica cuando ya existen complicaciones crónicas y aproximadamente un tercio de todos los pacientes con diabetes están sin diagnosticar. La prediabetes y la diabetes reúnen las condiciones en las cuales la detección precoz es apropiada. Ambas son frecuentes y suponen un problema de Salud Pública importante y creciente. Además, hay una larga fase asintomática previa al diagnóstico.

En la actualidad disponemos de test sencillos para detectar la fase pre-clínica, y en esta enfermedad, a diferencia de otras, los test de cribado y diagnóstico son los mismos. Es decir, el cribaje de la diabetes puede detectar también pacientes con prediabetes.

Además, el tiempo de exposición previo con hiperglucemia es un potente predictor de complicaciones y hoy existen intervenciones para prevenir la progresión de la prediabetes a diabetes y para reducir el riesgo de complicaciones de la enfermedad. Las personas con riesgo elevado de desarrollar diabetes y aquellos con diabetes asintomática no tienen por definición síntomas de diabetes, no siendo conscientes de su situación de alto riesgo. Aunque en el pasado se han hecho esfuerzos en detectar la DM tipo 2 no diagnosticada, recientemente se ha dirigido la atención a aquellas personas con grados menores de alteración gluco-metabólica (GBA o TAG), los cuales tienden a compartir los mismos factores de riesgo de la DM tipo 2. Además, tanto la GBA como la TAG son factores para el desarrollo de diabetes futura y enfermedad cardiovascular (ECV).

De nuevo existen diferencias en el abordaje de la detección temprana de la diabetes o de los estados prediabéticos entre las diferentes sociedades científicas. Las Sociedades de Cardiología y Diabetes Europeas[11] promulgan tres aproximaciones generales para la detección precoz:

cap 1-8 monog.:cap.1-8 monog. 12/5/09 09:49 Página 17

1) Medir la glucosa plasmática para determinar explícitamente la prevalencia de la homeostasis de la glucosa alterada o prediabetes (GBA ó TAG), estrategia que también detectará la diabetes no diagnosticada.
2) Usar características clínicas y demográficas y datos de laboratorio previos para determinar la probabilidad de diabetes incidente futura, estrategia que deja ambiguo el estado glucémico actual.
3) Realización de cuestionarios basados en factores que dan información sobre la presencia y grado de un número de factores etiológicos para la DM tipo 2, estrategia que también deja ambiguo el estado glucémico actual.

Las dos últimas aproximaciones pueden servir como herramientas eficientes de cribado inicial y coste-eficientes para identificar un subgrupo de población en el cual se deben realizar determinaciones de glucemia. La segunda opción es apropiada para ciertos grupos, incluidos aquellos con ECV pre-existente y mujeres que han tenido diabetes gestacional, mientras que la tercera opción es más apropiada para la población general.

La determinación de glucosa es necesaria como segundo paso en las dos últimas aproximaciones para definir con exactitud la homeostasis de la glucosa alterada, ya que, el primer paso de cribado no es diagnóstico. En los pacientes con ECV en los que es más frecuente la alteración de la glucemia post-sobrecarga de glucosa, y en los que presentan una GBA (glucosa ≥110 mg/dl y < 126 mg/dl) se debe realizar una sobrecarga oral de glucosa (SOG) con 75 gr.

Según los criterios ADA[1] la glucemia en ayunas, aunque menos sensible y específica que la SOG, es el test diagnóstico de preferencia por su facilidad de uso, aceptación entre los pacientes y menor coste. La SOG se recomienda para evaluar pacientes con glucemia en ayunas normal o TAG en los que se existe un grado alto de sospecha de diabetes, y en los pacientes con GBA para definir mejor el riesgo de diabetes.

El cribado para detectar prediabetes y DM tipo 2 no diagnosticada debe considerarse en adultos con sobrepeso u obesidad (incide masa corporal ≥25 kilos/m^2) con uno o más factores de riesgo adicionales de diabetes (tabla 1.3.).

En aquellas personas sin estos factores de riesgo, el cribado debe comenzar a los 45 años. Si el cribaje es normal hay que repetirlo cada tres años. En aquellos pacientes con pre-diabetes hay que identificar y, si es apropiado, tratar otros factores de riesgo cardiovascular.

cap 1-8 monog.:cap.1-8 monog. 12/5/09 09:49 Página 18

Tabla 1.3.— *Factores de riesgo de la DM tipo 2*

- Inactividad física.
- Antecedentes de diabetes en familiares de primer grado.
- Hipertensión (≥140/90 mm Hg) o en tratamiento farmacológico para la hipertensión
- HDL <35 mg/dl y/o triglicéridos >250 mg/dl
- TAG* o GBA**
- Antecedentes de enfermedad cardiovascular
- Síndrome de ovario poliquístico.
- Antecedentes de diabetes gestacional o mujeres que hayan tenido un bebé de más de 4 kg.
- Otras condiciones clínicas asociadas con la resistencia insulinica: obesidad severa, acantosis nigrans.
- Etnias de alto riesgo: afro-americanos, latinos, nativos americanos, asiático-americanos, isleños del Pacifico.

*Tolerancia alterada a la glucosa, **Glucosa basal alterada

5. Frecuencia de la enfermedad

En la actualidad, la DM tipo 2 es una de la enfermedades no transmisibles más frecuentes en todo en mundo[2]. Su prevalencia continua aumentando rápidamente asociada a una combinación de factores demográficos, hereditarios y ambientales que afectan al nivel de urbanización, estilos de vida, dieta, falta de ejercicio, aumento de obesidad, etc., y que ha llegado a calificarse de "epidemia"[12]. La DM tipo 2 se encuentra entre las diez primeras causas de mortalidad en los países occidentales[13], aunque su impacto puede estar infraestimado dado que la diabetes no siempre se registra adecuadamente en las estadísticas de mortalidad[14].

Las proyecciones sobre la evolución de la diabetes auguran un espectacular y constante crecimiento de la enfermedad en las próximas décadas. En un trabajo publicado en 1998 los expertos de la OMS (King H y col[15]) calculaban que la prevalencia mundial de diabetes en la población >20 años aumentaría un 35% desde un 4% en 1995 (135 millones de diabéticos en términos absolutos) hasta 5,4%, en el año 2025 (300 millones de diabéticos). Este aumento será principalmente a expensas de los países en vías de desarrollo que incrementarán su prevalencia un 48% pasando del 3,3% a 4,9%. Estimando un crecimiento de su población adulta del 82%, pasarán de 82 a 228 millones de diabéticos en esa edad (incremento del 170%). Por su parte, los países desarrollados aumentarán su prevalencia un 27% desde el 6,0% a 7,6%, y considerando que su población adulta subirá un 11%, pasarán de 51 a 72 mi-

cap 1-8 monog.:cap.1-8 monog. 12/5/09 09:49 Página 19

llones (un 42% más de adultos con diabetes). Por lo tanto, según la OMS, en 2025 de los 300 millones de diabéticos que habrá en el mundo, el 75 % residirán en los países con menos recursos económicos y sanitarios. Otra diferencia notable es que estos países tendrán un mayor número de diabéticos en el grupo de edad de 45-64 años, en edades más productivas y con más probabilidades para desarrollar complicaciones, mientras que los países desarrollados la mayoría de la personas con diabetes tendrán 65 o más años. En 1995 la OMS calculaba que había más mujeres diabéticas, principalmente a expensas de los países desarrollados, y para 2025 el ratio mujeres/hombres sería 159 vs 141 millones. Otra dato a destacar es que la enfermedad será más prevalente en las áreas urbanas.

En un estudio más reciente, Wild S. y col. han actualizado estas estimaciones e indican que el número de personas con diabetes entre la población mundial >20 años era de 171 millones en 2000[16], superando en 11% las estimaciones previas realizadas por la OMS en 1998. Incluso si la prevalencia por edad se mantiene constante, el número de diabéticos se doblará entre 2000-2030 únicamente por los cambios demográficos. En el año 2030 el 4,4% de la población mundial en su conjunto sufrirá diabetes (366 millones) y en la población adulta >20 años la prevalencia aumentará hasta el 6,4%. Según estos autores, la prevalencia de diabetes sería similar en hombres y mujeres, ligeramente superior en hombres <60 años, pero superior en las mujeres mayores de esa edad. En general, la diabetes sería más prevalente en hombres, pero habría más mujeres diabéticas. Los países que tendrán más diabéticos en 2030 serán India (79 millones), China (42 millones), y los EE.UU. (30 millones). Para España, este estudio prevé, en 2030, una prevalencia de diabetes de 12,1% en población >20 años.

5.1. Prevalencia de DM tipo 2 en España

En España, la información epidemiológica disponible sobre la DM tipo 2 se basa en múltiples estudios realizados en poblaciones diversas, grupos etáreos diferentes, con diferentes metodologías y distintos criterios diagnósticos. Los distintos grupos de edad escogidos y las variaciones en los niveles de glucemia considerados patológicos a lo largo de los últimos años son, entre otros, aspectos clave que influyen en los resultados obtenidos y dificultan su comparación y hacen difícil un estimación global. En la tabla 1.4., se han resumido los datos disponibles de prevalencia de diabetes en 38 estudios realizados en España desde 1985. De estos, cuatro se han realizado en población laboral[17-20], once son estudios realizados a través de la red de Atención Primaria[21-31], el resto son estudios poblacionales a nivel local[32-37] o provincial[38-43] y en catorce estudios se proporcionan datos representativos de CCAA[24,29,44-45].

cap 1-8 monog.:cap.1-8 monog. 12/5/09 09:49 Página 20

Tabla 1.4.— *Prevalencia (%) de Diabetes Mellitus. Resultados de estudios realizados en España desde 1985*

					DM tipo 2 conocida			DM tipo 2 total				
Referencia	Población	Año	Edad	N	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	Total	TAG	Criterios
Bayo et al[32]	Lejona (País Vasco)	1985	>30	862			2,8			6,4	10,4	OMS-85
Hernandez et al[21]	Priorat (Tarragona)	1989	P. total	7.283			2,9					NNDG-79
Aranda et al[44]	Al-Andalus (Andalucía)	1990	≥18	1.032				7,2	6,0	6,6		OMS-85
Vila et al[22]	Cerdanya-Cataluña	1990	>6	492			4,3			5,5		OMS-85
Franch et al[38]	León	1991	>18	572			3,9	4,0	7,0	5,6	10,4	OMS-85
Espinás et al[23]	Osona (Barcelona)	1991	>65	1.867			5,8					OMS-85
Tamayo et al[45]	Aragón	1994	10-74	569			3,1	6,8	5,5	6,1	7,2	OMS-85
Zorrilla et al[24]	Madrid	1994	>14	71.900			1,9					OMS-85
Martinez et al[18]	Granada (laboral)	1995	media:42 años	1.555				3,8	2,5	3,5		OMS-85
Balanza et al[17]	Castellón-Cartegena (laboral)	1995	media:40 años	562				9,8				>120 mg/dl
Castells C[46]	Cataluña	1995	30-89	3.839	6,4	6,9	6,7	10,4	10,3	10,3	11,6	OMS-85
Muñiz et al[47]	Galicia	1995	40-69	1.275				7,9	7,7	7,8		OMS-85
Tomas i Abadal et al[19]	Manresa	1996	30-59	1.059						4,9		ADA-97
Zafra et al[25]	Puerto S. María (Cadiz)	1997	>12	22.282			2,3					OMS-80
Altallaa et al[26]	Alcala de Henares (Madrid)	1997	>15	12.000	4,1	3,4	3,8					>120 mg/dl
Serna et al[39]	Lérida	1999	>6	401			5,6			6,2		OMS-85
Lorenzo et al[48]	SIRS (7 poblaciones)	1998	34-69	2.949						9,1	9,4	ADA-97
Grima et al[20]	Almussafes (Laboral)	1999	>35	4.996				8,1				>110 mg/dl
Moclús et al[27]	Tortosa-Tarragona	1999	>24	245			12,6			14,1		ADA-97
Gutierrez et al[49]	DRECE II (Nacional)	2000	35-64	1.079				8.5	8,1	8,3		ADA-97

					DM tipo 2 conocida			DM tipo 2 total				
Referencia	Población	Año	Edad	N	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	Total	TAG	Criterios
Rodriguez et al[40]	Albacete	2000	>18	2.121			6,5			6,7		OMS-85
Mata et al[28]	S. Adriá de Besos (Bar)	2000	>14	18.122	4,8	6,2	5,5					OMS-85 ADA-97
de Pablos et al[33]	Cuía (Canarias)	2000	>30	691				17,7	19,7	18,7	17,1	OMS-85
Poley et al[34]	Espulgues de Llobregat (Bar)	2000	≥35	385			7,4			9,1		ADA-97
Arteagoitia et al[29]	País Vasco	2003	>24	65.651	4,6	4,7	4,6					OMS-99
Martinez et al[30]	Yecla (Murcia)	2001	≥30	393			5,9			12,6	13,2	OMS-99 ADA-97
Pineda et al[31]	Vega Baja Segura (Valencia)	2001	≥20	1.886	9,2	7,7	8,4	11,7	8,9	10,1		ADA-97
Botas et al[50]	Asturias	2001	30-75	1.034	5,1	3,0	4,0	11,7	8,2	9,9	13,2	OMS-85
Soriguer et al[36]	Pizarra (Málaga)	2002	18-65	1.226			5,9			14,7	11,5	OMS-79 ADA-97
Baena et al[31]	Carles Ribas (Barcelona)	2002	≥15	2.248			15,8					ADA-OMS
Rogo et al[51]	CORSAIB (Baleares)	2002	35-74	1.685				15,3	8,4	11,7		ADA-97
Magro et al[41]	Vizcaya	2003	15-65**	1.317					3,3			>120 mg/dl
Masia et al[42]	Girona	2004	25-74	1.748				11,2	14,9	13,0		ADA-97
Cabrera de León et al[52]	Canarias	2004	25-74	4.915				12.0	11,0	12,0		ADA-97
Boronat et al[37]	Telde (Canarias)	2005	30-82	1.030				15,8	10,6	13,2	11,4	OMS-99
Cerezo et al[53]	Murcia	2005	≥20	2.562	8,6	7,0	7,8	12,7	9,6	11,0	4,9	ADA-97
Núnez et al[43]	Sevilla	2006	>18	537			7,6			10,2	7,4	OMS-99
Catalá et al[54]	Valencia	2006	18-88	668			8,0	16,9	12,9	14,8	8,4	OMS-99
Zorrilla et al[55]	Madrid	2007	30-74							8,1		OMS-99 ADA-97

*Hombres, **Mujeres

cap 1-8 monog.:cap.1-8 monog. 12/5/09 09:49 Página 21

cap 1-8 monog.:cap.1-8 monog. 12/5/09 09:49 Página 22

Los resultados muestran unas prevalencias de diabetes tipo 2 dispares según el año, el grupo de edad y la zona geográfica analizada. Considerando la prevalencia de diabetes conocida, estos estudio varían entre 1,9%[24] a 15,8%[31]. En relación a la diabetes total, oscila de cifras cercanas a 5,5%[22,38] hasta prevalencias entre 14%-18,7%[27,33,36,54]. A día de hoy (año 2008), no existe un estudio específico a nivel nacional que nos permita conocer la dimensión exacta de la diabetes tipo 2 a nivel del Estado español, y los datos de los diferentes estudios de CCAA, probablemente los más representativos, muestran prevalencias de diabetes tipo 2 conocida de 3,1% en Aragón[45], 6,7% en Cataluña[46], 4,6% en el País Vasco[29], 4% en Asturias[50], 7,8% en Murcia[53] y 8,0 en la Comunidad Valenciana[54]. Por su parte las prevalencias de diabetes tipo 2 total (conocida+desconocida) fueron de de 6,6 en Andalucía[44], 6,1% en Aragón[45], 7,8% en Galicia[47], 10,3% en Cataluña[46], 9% en Asturias[50], 11,7% en Baleares[51], 12% en Canarias[52] y 11% en Murcia[53].

En dos estudios recientes, todavía no finalizados, sus primeros resultados muestran prevalencias de 10,2% en Sevilla[43] y 14,8% en la Comunidad Valenciana[54]. Por último en un reciente estudio poblacional finalizado en Madrid en población entre 30-74 años con criterios OMS-99/ADA-97 la prevalencia de diabetes total ha sido de 8,1% (B. Zorrilla, comunicación personal)[55]. Entre todos estos datos, destacan las altas prevalencias de diabetes encontradas en los estudios realizados en diferentes poblaciones de las Islas Canarias de 12%, 13,2 % y 18,7% respectivamente[52,37,33]. Estas prevalencias son las más altas encontradas en los estudios realizados en España y también están entre las más altas de Europa.

Otro dato a destacar, dado el riesgo que supone de progresión a diabetes y su posible prevención, son los datos que proporcionan algunos estudios acerca de la prevalencia de "tolerancia anormal a la glucosa" (TAG)[56]. En este caso, también nos encontramos cifras dispares que van de 10,4% en León (1991)[38] y Lejona (País Vasco,1985)[32], 11,5% en Cataluña (1995)[46], 17,1% en Guía (Canarias, 2000)[33], o más recientemente de 13,2% en Asturias (2001)[50] , 11,4% en Telde (Canarias, 2005)[37] y 4,9% en Murcia (2005)[53].

Un trabajo interesante, considerando el aumento de población emigrante que se ha producido en nuestro país en los últimos años, es el llevado a cabo por Valerio L y col[57] en tres centros de atención primaria de Santa Coloma de Gramenet (Barcelona). Estudiaron la prevalencia de diabetes tipo 2 en poblaciones de emigrantes nacidas entre 1948 y 1973 comparando con la población autoctona. La muestra en su conjunto fue de 2.690 individuos y una prevalencia de diabetes conocida de 4,6%, pero con diferencias significativas entre el grupo de origen indostánico (prevalencia de 20,9%, IC: 95%, 12,1-29,1) respecto al grupo de autóctonos 3,6% (IC: 95%, 2,9-4,3; p <0,001). La prevalencia en el grupo de inmigrantes no indostánicos 9,7% (IC: 95%, 5,3-

cap 1-8 monog.:cap.1-8 monog. 12/5/09 09:49 Página 23

14,1) también fue estadísticamente significativa respecto a los autóctonos p<0,001.

Como es habitual en los estudios poblacionales, existe una alta proporción de diabéticos tipo 2 que no conocen que padecen la enfermedad. Clásicamente se ha afirmado que la relación entre diabetes conocida y desconocida era 1:1. En nuestra revisión, la proporción de DM tipo 2 conocida es mayor a la desconocida en 12 de los 16 estudios que permiten comparar ambos datos y, en particular, en 5 de los 6 estudios con datos representativos de CCAA. Por lo tanto, parece que en nuestro medio ha aumentado el porcentaje de diabetes conocida o declarada.

Aún con los problemas de comparación y las reservas antes señaladas podemos apreciar un claro aumento de la prevalencia de la enfermedad en el tiempo y, asimismo, parece que las comunidades del sur y del mediterráneo tendrían prevalencias más altas. Estas son las conclusiones de dos estudios realizados por Basterra-Gortari FJ y col.[58,59] a partir de los datos de la Encuesta Nacional de Salud (ENS). La prevalencia de diabetes ajustada por edad fue del 5,3% en la ENS de 1997, del 5,6% en 2001 y del 5,9% en 2003, y el incremento es significativo tras ajustar por edad, sexo y nivel de estudios[58]. Al comparar las prevalencias, ajustadas por edad, sexo y nivel de estudios, de diabetes por CCAA usando Madrid como referencia, muestran que Canarias y Andalucía tienen una prevalencia de diabetes significativamente superior a la de Madrid, mientras que en La Rioja, Asturias, Navarra, Castilla y León y País Vasco la prevalencia es significativamente inferior[59].

En la mayoría de los estudios se observa que la prevalencia es mayor en hombres que en mujeres, aunque en pocos estudios las diferencias son significativas. Medrano MJ y col.[60], en un metaanálisis a partir de diferentes estudios realizados en nuestro país sobre factores de riesgo cardiovascular aporta prevalencias de diabetes en hombres 11,7% (IC 95%: 9,8-13,6) y en mujeres 8,4% (IC 95%: 7,4-9,4) (criterio glucemia basal ≥126 mg./dl).

Aunque no tenemos forma de saber hasta qué punto las prevalencias observadas en los estudios poblacionales más recientes pueden ser una buena aproximación a la prevalencia actual de la Diabetes Mellitus tipo 2 en el Estado español y, a falta de un estudio que lo confirme, creemos que no sería descabellado estimar que, en la actualidad, la prevalencia de DM tipo 2 (conocida+desconocida) en la población adulta española puede estar en cifras en torno al 10%.

5.2. Incidencia de DM tipo 2 en España

La incidencia de la DM tipo 2 está muy poco estudiada en España. Repasamos la información de tres estudios realizados en Atención Primaria y otros

cap 1-8 monog.:cap.1-8 monog. 12/5/09 09:49 Página 24

cuatro de ámbito poblacional (Tabla 1-5). Los primeros aportan datos de incidencia de DM tipo 2 conocida y los segundos de DM tipo 2 total. Dos estudios llevados a cabo en la comarca de Osona (Barcelona)[23] en 1991 y Madrid en 1994[24], éste a partir de la red centinela, aportaron incidencias de DM tipo 2 conocida muy similares de 1,5 y 1,46 por 1.000 hab. respectivamente. Otro trabajo realizado en un centro de Atención Primaria de Sant Adrià del Besòs (Barcelona)[28] en población mayor de 14 años y tras 10 años de seguimiento, estimó una incidencia anual de 3,7 por 1.000 hab. (IC 95%:3,4-4,0) (criterios OMS-85, ADA-97). En 2000, un estudio realizado en el País Vasco a partir de 65.651 personas atendidas en la red de Atención Primaria y controlados por la red de médicos vigía, encontró una incidencia anual de DM tipo 2 conocida (criterios OMS-99) de 5 casos por 1.000 hab. (IC 95% 4,9-5,1), encontrándose una mayor incidencia en el grupo de edad de 65-74 años, 12,8 por 1.000 (12,2 por 1.000 hombres y 13,3 por 1.000 mujeres)[29].

Entre los estudios poblacionales, el llevado a cabo en Lejona (País Vasco) en 1995 reevaluó a una cohorte < 30 años, libre de enfermedad y procedente del estudio poblacional realizado en la misma localidad 10 años antes. Se obtuvo una incidencia de DM tipo 2 total de 8,2 casos/1.000 (criterios OMS-85), con una mayor incidencia a partir de los 60 años de edad[61]. El estudio Dieta y Riesgo Cardiovascular en España (DECRE II) analizó la incidencia de DM en una cohorte de 1.079 personas entre 35-64, años seguida en el período 91-96 con un tiempo medio de 4,8 años de seguimiento y dividida en dos grupos, aquellos que tenían factores de riesgo cardiovascular al inicio del seguimiento (68%), donde la densidad de incidencia de DM fue de 8,1 casos/1.000 personas-año (criterios ADA-97) y los que no tenían factores de riesgo cardiovascular, cuya incidencia de DM fue de 6 por 1.000 personas-año[49]. En Asturias en 2004-2005 sobre 630 sujetos y con criterios OMS 99 se obtuvo una incidencia de DM tipo 2 de 10,8 casos/1.000 personas-año (IC95%: 8,1-14,8)[62]. Por último, en el estudio Pizarra (Malaga), en 2003-2004 sobre 714 individuos y con criterios OMS 99 se observó una incidencia de 19 casos/1.000 habitantes[63].

Por tanto, la información sobre la incidencia de la DM tipo 2 en España es escasa, no disponemos de datos suficientemente representativos, y tampoco conocemos la evolución de la incidencia de la DM tipo 2 por edad y sexo en nuestra población.

cap 1-8 monog.:cap.1-8 monog. 12/5/09 09:49 Página 25

Tabla 1.5.— ***Incidencia por 1.000 hab. de Diabetes Mellitus. Resultados de estudios realizados en España***

	Lugar	Año	Edad	Muestra	Incidencia (IC 95%)	Criterios
Espinás et al[23]	Osona (Barcelona)	1991	Todas	12.709	1,5*	OMS-85
Zorrilla et al[24]	Madrid	1994	>14	71.900	1,4 (1,2-1,7)*	OMS-85
Vázquez et al[61]	Lejona (País Vasco)	1995	> 30	497	8,0**	OMS-85
Gutierrez et al[49]	Nacional (DRECE II)	2000	35-64	1.079	6,0-8,1**	ADA-97
Mata et al[28]	S. Adriá de Besos (Barcelona)	2000	>14	16.603	3,9**	OMS-85, ADA-97
Arteagoitia et al[29]	País Vasco	2000	> 24	65.651	5,0 (4,9-5,1)*	OMS-99
Valdés et al[62]	Asturias	2005	>30	700	10,8 (8,1-14,8)**	OMS-99
Soriguer et al[63]	Pizarra (Malaga)	2008	18-65	714	19,1 (15,3-23,6)**	OMS-98

*DM tipo 2 conocida, ** DM tipo 2 total (conocida+desconocida)

6. Complicaciones agudas de la Diabetes Mellitus tipo 2

Hipoglucemias: Se caracteriza por el descenso de la glucemia por debajo de los valores normales, y es la complicación más frecuente del tratamiento farmacológico de la diabetes. El consumo inapropiado de alimentos o de alcohol y el ejercicio intenso también pueden provocarla. La hipoglucemia puede ser severa ocasionando coma, convulsiones o alteraciones neurológicas que requieren la intervención de terceras personas, moderada con alteraciones de la función motora y confusión, o leve con sudoración, malestar general y necesidad de ingerir alimentos. El riesgo de hipoglucemias es mayor en aquellos pacientes con dificultad de reconocer los síntomas hipoglucémicos, como en aquellos con control glucémico estricto y/o presencia de neuropatía autonómica. También es mayor el riesgo de hipoglucemia en pacientes con alteración de los mecanismos de contrarregulación, pacientes con enfermedad coronaria o isquemia cerebral transitoria, lactantes y niños pequeños.

Hiperglucemia: Esta complicación de la DM tipo 2 se debe al déficit absoluto o relativo de insulina. El estado hiperglucémico hiperosmolar (EHH) se caracteriza por hiperglucemia severa, diferentes grados de alteración del

cap 1-8 monog.:cap.1-8 monog. 12/5/09 09:49 Página 26

nivel de conciencia (letargia, estupor y coma) y osmolaridad plasmática elevada. La incidencia anual ronda los 10 casos por 100.000 habitantes, o 0,5% de los ingresos hospitalarios por diabetes. La mortalidad oscila entre el 5%-35%, siendo del 17% en nuestro medio[64], probablemente en relación con la enfermedad subyacente o las co-morbilidades. En el 30-80% de los casos el factor precipitante es una infección respiratoria o del tracto urinario. El EHH es la primera manifestación de la diabetes en el 7-17% de los pacientes.

7. Complicaciones crónicas de la Diabetes Mellitus tipo 2

La diabetes es una enfermedad crónica que condiciona una elevada morbi-mortalidad por las complicaciones que se desarrollan durante su evolución. Las complicaciones crónicas de la diabetes están relacionadas con el mal control metabólico, la duración de la enfermedad y la presencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) asociados (HTA, dislipemia y tabaco).

Entre el 36-50% de los pacientes con DM tipo 2 tienen al diagnóstico con alguna complicación crónica, siendo las más frecuentes las enfermedades cardiovasculares[29]. Esto es debido a que se estima que cuando diagnosticamos a un paciente diabético tipo 2 éste lleva con la enfermedad unos 10 años, y previamente con estados prediabéticos como la TAG o la GBA. Estos últimos pacientes también tienen complicaciones microvasculares, y macrovasculares por lo que es importante detectarlos precozmente e iniciar tratamiento enfocado a cambio de hábitos de vida (dieta y ejercicio).

Las complicaciones crónicas de la diabetes dan lugar a alteración de las arterias pequeñas o microangiopatía (retinopatía y nefropatía), alteración de las arterias de mediano calibre o macroangiopatía responsable de las enfermedades cardiovasculares (enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica), y alteración del sistema nervioso (polineuritis y neuropatía autonómica). En este capítulo describimos las complicaciones microvasculares y neuropáticas de la diabetes y en el capítulo 7 se abordarán las complicaciones macrovasculares y su prevención

7.1. Retinopatía diabética:

La retinopatía diabética es la primera causa de ceguera (12%) en la edad laboral. La incidencia anual de ceguera por retinopatía diabética varía entre el 0,02 y 1% y la prevalencia de ceguera en la diabetes es del 2%. En nuestro medio, la prevalencia de retinopatía al diagnóstico de la diabetes es del 12%, y en la población con diabetes tipo 2 de nuestro país alcanza el 20%[29], cifra similar por ejemplo a la referida en el Reino Unido. Durante las primeras dos

cap 1-8 monog.:cap.1-8 monog. 12/5/09 09:49 Página 27

décadas de la enfermedad, alrededor del 60% de los pacientes desarrollan retinopatía.

La hiperglucemia crónica es el factor de riesgo mayor para el desarrollo de la retinopatía diabética. En el estudio prospectivo de la DM tipo 2 del Reino Unido (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*-UKPDS), el control estricto de la glucemia en pacientes recién diagnosticados de diabetes tipo 2 redujo en un 25% el riesgo de presentar complicaciones microvasculares, incluyendo la necesidad de panretinofotocoagulación con laser[65]. Por cada reducción de 1% de la HbA_{1c} se reduce un 35% el riego de complicaciones microvasculares.

La duración de la diabetes es un factor predictor de retinopatía, pero la severidad de la retinopatía está primordialmente influenciada por otros factores de riesgo, especialmente el control glucémico.

La tensión arterial es un factor mayor independiente en el desarrollo de retinopatía[66]. En el UKPDS los diabéticos hipertensos sometidos a un control intensivo de la TA redujeron en un 47% el riesgo de perdida de visión con respecto al grupo control y un 34% el riego de progresión del grado de retinopatía previo al tratamiento. Incluso pequeñas reducciones de la TA se traducen en grandes beneficios clínicos.

La retinopatía diabética se clasifica en no proliferativa (microaneurismas, hemorragias y exudados), que no supone una amenaza para la pérdida de visión y proliferativa (formación de neovasos, tejido fibrovascular, desprendimiento de retina y hemorragia vítrea). El aumento de la permeabilidad vascular puede ocasionar edema en la retina adyacente al vaso alterado causante de la filtración. Cuando el edema compromete la mácula se produce el edema macular, el cual puede tener lugar en cualquier momento de la progresión de la retinopatía.

La retinopatía diabética tiene pocos síntomas visuales u oftálmicos antes de que se establezca la perdida visual. Por otro lado, la fotocoagulación es efectiva en el enlentecimiento de la progresión de la retinopatía y de la reducción de la perdida visual, pero no restaura la visión perdida. Es importante, por lo tanto, identificar y tratar a los pacientes con retinopatía de forma temprana. La oftalmoscopia directa con dilatación con biomicroscopia con lente invertida, la retinografía no midriática y la retinografia de 7 campos están aceptadas para el examen de la retinopatía diabética. Sin embargo, casi el 50% de los pacientes con DM tipo 2 no se han hecho un fondo de ojo en los cinco primeros años de evolución de la enfermedad[67]. La recomendación de las Sociedades tanto nacionales como internacionales de Diabetes aconsejan examen del fondo de ojo y oftalmológico completo al diagnóstico de la enfermedad y anualmente. Este tema se desarrolla ampliamente en el capítulo 6 de esta monografía.

cap 1-8 monog.:cap.1-8 monog. 12/5/09 09:49 Página 28

7.2. Nefropatía diabética

La diabetes es la primera causa (40%) de insuficiencia renal crónica (IRC) terminal, debido a la creciente prevalencia de DM tipo 2, a que los pacientes diabéticos ahora viven más y a la aceptación de los diabéticos en programas de diálisis y trasplante hasta hace poco denegados. Entre el 20-30% de los pacientes con DM tipo 2 desarrollan nefropatía diabética. Estudios de nuestro país estiman la prevalencia de nefropatía diabética en el 23 % ,y el 12% de los DM tipo 2 ya la presentaban al diagnostico de la diabetes[29]. Trabajos recientes han demostrado que el comienzo y el curso de la nefropatía diabética pueden ser reducidos en un grado muy significativo con diferentes intervenciones, pero estas tienen mayor impacto si se instituyen en un punto muy temprano en el curso del desarrollo de esta complicación.

La evidencia clínica más precoz de nefropatía diabética es la aparición de niveles anormales de albumina en la orina (≥30 mg/24h, 20 µg/min. o ≥30 mg de albumina/gr de creatinina en orina reciente) que se denomina microalbuminuria y determina la aparición de la nefropatía incipiente. Sin una intervención específica, el 20-40% de los pacientes con diabetes tipo 2 con microalbuminuria van a evolucionar a nefropatía establecida o albuminuria clínica (≥300mg/24h, ≥200 µg/min, ≥300mg de albumina/gr de creatinina o excreción de más de 0,5 gr. de proteinas/24 h.). Alrededor del 5% de los pacientes con DM tipo 2 presentan nefropatía establecida. Ésta se acompaña de un constante incremento de la tensión arterial (TA) y una lenta pero progresiva pérdida de función renal. Entre el 4,8% y el 8,4% de los pacientes con DM tipo 2 en nuestro medio tiene IRC[68]. Una vez que la función renal ha comenzado a disminuir, si no se trata, declinará alrededor del 10%/año. A los 20 años tras el comienzo de la nefropatía establecida, sólo un 20% habrán progresado a IRC terminal. Se requerirá diálisis cuando la función renal sea menor del 10%. Esto se debe a la edad de estos pacientes y a que la asociación de los FRCV eleva enormemente el riesgo de mortalidad coronaria previniendo el paso de nefropatía incipiente a IRC.

Además, la microalbuminuria es un marcador de RCV independiente. Por lo tanto, su presencia es un indicador de cribaje de posible enfermedad vascular y de intervención agresiva para reducir todos los factores de RCV.

La detección de microalbuminuria se debe de realizar al diagnóstico y anualmente. El cribaje de la microalbuminuria se puede hacer por 3 métodos:

1. Medición de la tasa albumina/creatina en una toma al azar de orina (normal <30 mg/g de creatinina).
2. Microalbuminuria en orina de 24 horas (permite la medición simultánea del aclaramiento de creatinina).
3. Microalbuminuria minutada (de 4 o 12 horas nocturna).

cap 1-8 monog.:cap.1-8 monog. 12/5/09 09:49 Página 29

El primer método es el mas fácil de realizar en una consulta, provee información exacta y es en general el preferido.

La descompensación hiperglucémica, el ejercicio, las infecciones del tracto urinario, crisis de hipertensión, insuficiencia cardiaca y enfermedad febril pueden causar elevaciones transitorias de la microalbuminuria. Los niveles de albúmina varían hasta un 40% de un día para otro. Si no se dispone de laboratorio para la medición de la microalbuminuria, la medición con tiras reactivas de microalbuminuria es aceptable dada la alta sensibilidad (95%) y especificidad (93%). Sin embargo, todas las determinaciones realizadas con las tiras reactivas deben de ser confirmadas por métodos más específicos. Dada la alta variabilidad día-a-día en la excreción de albúmina, se requieren 2 ó 3 muestras positivas en un periodo de 3-6 meses para poder diagnosticar microalbuminuria.

El UKPDS ha demostrado definitivamente que el tratamiento intensivo de la diabetes y de la TA reducen el riesgo de desarrollar microalbuminuria y nefropatía establecida en pacientes con DM tipo 2. La HTA en estos pacientes puede ser debida a la coexistencia de ambas enfermedades como parte del síndrome metabólico, puede estar relacionada con la nefropatía diabética, tratarse de una HTA esencial, o ser secundaria a enfermedad vascular renal. La HTA acelera la progresión de la nefropatía diabética, y el manejo antihipertensivo es capaz de disminuir de forma importante la caída del flujo glomerular. En estos pacientes el tratamiento con IECAs o ARA II está indicado como tratamiento de elección. Si tras 4-6 semanas no se controla la TA, están indicadas terapias antihipertensivas añadidas. En los pacientes con hipertensión, macroalbuminuria (>300 mg/24h), nefropatia o IRC (creatinina sérica >1,5mg/dl) los ARA II deben de ser fuertemente considerados como tratamiento de elección[1].

7.3. Neuropatía diabética

Su prevalencia aumenta con el tiempo de evolución de la diabetes y con la edad[69]. Es la complicación más frecuente en la diabetes tipo 2. Se estima que en el momento del diagnóstico alrededor del 40% de los diabéticos presentan algún tipo de neuropatía. El riesgo relativo de neuropatía en los diabéticos es 7 veces superior al de la población general y se estima que más del 40% de los diabéticos presentarán polineuropatía diabética después de 10 años de evolución de su enfermedad[69], aunque esta estimación varía mucho dependiendo de los criterios diagnósticos y su sensibilidad. Podría definirse en la práctica clínica como la presencia de síntomas y/o signos de disfunción nerviosa periférica en personas con diabetes, excluidas otras causas[70].

Las neuropatías diabéticas son heterogéneas clínicamente, existiendo cuadros mixtos, y un paciente puede presentar diferentes formas. Afecta a diferen-

cap 1-8 monog.:cap.1-8 monog. 12/5/09 09:49 Página 30

tes partes del sistema nervioso (periférico o autónomo). Puede ser subclínica o manifiesta y su extensión y severidad se relaciona directamente con el grado y duración de la hiperglucemia. No existe consenso a la hora de su clasificación, siendo posible dividirla en neuropatía somática y neuropatía autonómica.

1. Neuropatía somática

La neuropatía simétrica o polineuritis entre la que se incluiría la polineuropatía sensitivo motora simétrica distal, que es la forma de presentación más frecuente en el paciente diabético. De comienzo insidioso, afecta fundamentalmente a extremidades inferiores, provocando síntomas sensoriales como hormigueos, hiperestesia, quemazón y dolor, o bien motores, como espasmos, fasciculaciones y calambres, u otros, como acorchamiento e insensibilidad térmica o dolorosa. Su presencia, junto con la enfermedad arterial periférica, puede dar lugar a úlceras en los pies.

El 5-10% de los pacientes con DM tipo 2 van a desarrollar una ulcera en el pie a lo largo de la vida.

El control metabólico es decisivo en la presentación de esta complicación. Las úlceras en el pie o las amputaciones son más frecuentes en personas con diabetes de larga evolución (más de 10 años), especialmente hombres con mal control de la glucemia y complicaciones macrovasculares, retinianas o renales.

Los factores de riesgo para la úlcera diabética son:

1. Neuropatía periférica resultante de la perdida de sensibilidad de protección.
2. Deformidades de los pies tales como *hallux valgus* y alteraciones bio-mecánicas como resultado de la neuropatía que da lugar a áreas de mayor presión a la pisada y callosidades.
3. Enfermedad arterial periférica (EAP).
4. Úlcera o amputación previas.

Las personas mayores, por la incapacidad de alcanzar o inspeccionar los pies, a menudo unido a baja visión, y la falta de educación diabetológica, tienen un aumento del riesgo de ulceración de los mismos. Las úlceras pueden ser predominantemente neuropáticas o isquémicas, pero frecuentemente son una combinación de ambas. La neuropatía está presente en cerca del 80% de los pacientes con úlceras en los pies. La neuropatía tiene componentes sensorial, motor y autonómico y todos contribuyen a la ulceración. Todas las modalidades de sensibilidad se pierden y la percepción de la temperatura es una de las primeras en ser afectada. El umbral de percepción para la vibración aumenta y está asociado con riesgo de ulceración. El biotensiómetro o vibrometer permite cuantificar este umbral, existiendo una buena correlación entre

cap 1-8 monog.:cap.1-8 monog. 12/5/09 09:49 Página 31

estos resultados y la predisposición a ulceración. La sensibilidad al toque suave y a la presión profunda se pierde progresivamente.

La neuropatía motora afecta particularmente a los músculos intrínsecos del pie con el resultado de que los extensores largos no afectados causan dedos en garra. La fascia plantar puede romperse. Se produce subluxación de la cabeza de los metatarsianos y se pierde el arco transverso del pie. Ambos, el dorso de los dedos y la cabeza de los metatarsianos, son entonces vulnerables a la ulceración.

Los Sistemas de Salud deben de ser capaces de identificar los pies de riesgo y dar a los pacientes diabéticos la educación apropiada para el cuidado de las uñas y pies, y cuando resulte apropiado, calzado ortopédico.

El control anual del pie diabético debería incluir:

1. Interrogatorio sobre síntomas: claudicación, dolor, historia de ulceras, calambres y hormigueos, perdida de visión.
2. Inspección: callos, deformidades y úlceras.
3. Exploración: condición de la piel, pulsos y exploración de la sensibilidad de protección con monofilamento (el estándar es el 5,07, que ejerce una presión sobre el punto de apoyo de 10 gr.). Se aplica el filamento de nylon en la base del primer dedo de ambos pies ejerciendo una ligera presión hasta que éste se dobla. Ha demostrado identificar a pacientes de riesgo de ulcera en los pies.
4. Ante un pie con enfermedad arterial periférica (EAP) medir el índice tobillo/brazo, eco doppler o angiografía.

En nuestro medio el 20% de los pacientes con diabetes tipo 2 tienen polineuritis[29].

2. Neuropatía autonómica

La diabetes mellitus es la causa más frecuente de neuropatía autonómica, afectando al 20-40% de los diabéticos, aunque sólo en el 5% de los casos presentan síntomas. Dada la ubicuidad del sistema nervioso autónomo, hace que las posibles manifestaciones clínicas de disfunción abarquen varios órganos y sistemas, siendo más frecuentes las gastrointestinales, las genitourinarias, las cardiovasculares y los trastornos de la sudoración.

- *Sistema gastrointestinal*. Se pueden presentar gastroparesia con enlentecimiento del vaciado gástrico, manifestándose con sensación de plenitud, náuseas y vómitos con presencia de alimentos no digeridos, anorexia y dolor epigástrico. Puede provocar inestabilidad en el control glucémico con hipoglucemias postprandiales debidas al retraso de la absorción de hidratos de carbono. Igualmente, se pueden presentar altera-

cap 1-8 monog.:cap.1-8 monog. 12/5/09 09:49 Página 32

ciones en la movilidad colónica dando estreñimiento o diarrea líquida, indolora y explosiva, que empeora durante la noche y con las comidas.

- *Sistema genitourinario*. Se producen alteraciones vesicales con pérdida de la sensación de llenado y disminución de la acción del músculo detrusor dando lugar a aumento del intervalo de tiempo entre micciones, que a la larga puede producir incontinencia, o más frecuentemente retención urinaria. Igualmente los diabéticos presentan disfunción eréctil, siendo la neuropatía un factor contribuyente en el 38% de los casos, y el único factor conocido en el 27% de los mismos. La disfunción eréctil suele tener un inicio gradual y progresa con la edad. Los síntomas iniciales consisten en una reducción de la rigidez peneana y una disminución de la frecuencia de las erecciones, tras la cual se produce la abolición completa de éstas. En la disfunción eréctil de los diabéticos pueden influir, además, también causas vasculares (arteriosclerosis acelerada, fugas venosas crecientes con el avance de la edad), ligadas a la medicación, hormonales y psicológicas.
- *Sistema cardiovascular*. La neuropatía autónoma cardiovascular se asocia a un aumento de muerte súbita, arritmias cardíacas e isquemia miocárdica. Las afectaciones que pueden producirse son: inestabilidad vasomotora, denervación cardíaca, mala adaptación al ejercicio e hipotensión ortostática, producida por afección de baroreceptores aórticos y carotídeos y con mal pronóstico, ya que la mayoría de los pacientes que la presentan fallecerán a los 3-5 años.
- *Trastornos de la sudoración*. La manifestación más frecuente es la anhidrosis en las extremidades inferiores, sobre todo en los pies, con hiperhidrosis en la mitad superior del cuerpo. También se produce sudación facial gestatoria (aparición de sudación profusa en cara, cuello y hombros tras empezar a comer) en relación con la ingesta de determinados alimentos.
- *Sistema endocrino*. Pueden existir hipoglucemias inadvertidas por fallo de la respuesta simpática a la hipoglucemia, pudiendo provocar graves episodios neuroglucopénicos.

8. Conclusiones

La DM tipo 2 es una enfermedad potencialmente prevenible cuyo incremento en los próximos años será muy considerable en todo el mundo. La información epidemiológica disponible en nuestro país sobre la frecuencia de la DM tipo 2 y la prediabetes dan una idea suficiente de la importancia de la misma y del creciente impacto en la población española. Las complicaciones cró-

cap 1-8 monog.:cap.1-8 monog. 12/5/09 09:49 Página 33

nicas de la diabetes tendrán repercusiones crecientes en la morbi-mortalidad y en la calidad de vida de estos pacientes.

No obstante, consideramos que sería necesario disponer de datos epidemiológicos representativos a nivel nacional que nos permitan conocer, de forma fiable y continua, la frecuencia y distribución de la enfermedad en nuestra población, permitiendo establecer comparaciones entre diferentes CCAA. Por lo tanto, ampliar el conocimiento epidemiológico y mejorar la monitorización de esta enfermedad debe ser un objetivo prioritario de la Salud Pública para afrontar sus crecientes repercusiones socio-sanitarias y proponer las medidas de control más oportunas en cada momento.

9. Bibliografía

1. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2008; 31 (Suppl. 1): s12-54.
2. Gan D. Diabetes atlas. Brussels: Ed. International Diabetes Federation; 2003.
3. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes. 1979;28:1039–57.
4. WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus, World Health Organization. WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus Second Report. Geneva: World Health Organization; 1980.
5. WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 1999. Report no. 99.2.
6. WHO Study Group on Diabetes Mellitus, World Health Organization Diabetes mellitus report of a WHO Study Group. Geneva: World Health Organization; 1985.
7. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 1997;20:1183–97.
8. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2003;26:3160–7.
9. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intemediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. Geneva: World Health Organization; 2006.
10. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 1997;20: 1183–97.

cap 1-8 monog.:cap.1-8 monog. 12/5/09 09:49 Página 34

11. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of The European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. Eur Heart J. 2007;28:88-136.
12. Zimmet P, Alberti K G, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. Nature. 2001; 414:782-7.
13. Beaglehole R, Yach D. Globalisation and the prevention and control of non-communicable disease: the neglected chronic diseases of adults. Lancet. 2003; 362: 903–8.
14. Mc Ewen L, Kim C, Haan M, Ghosh D, Lantz P, Mangione C, et al. Diabetes Reporting as a Cause of Death. Diabetes Care. 2006;29:247-53.
15. King H, Aubert RE, Herman WE. Global Burden, 1995-2025. Prevalence, numerical estimates and projections. Diabetes Care. 1998; 24: 1047-53.
16. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global Prevalence of Diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care. 2004; 24: 1047-53.
17. Balanza Galindo S, Mestre Moltó F. Factores de riesgo cardiovascular en la población pesquera de Cartagena y Castellón. Rev Esp Salud Pública. 1995;69:295-303.
18. Martínez González MA, Bueno Cavanillas A, Fernández García MA, García Martín M, Delgado Rodríguez M, Gálvez Vargas R. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en población laboral. Med Clin. (Barc) 1995;105:321-6.
19. Tomàs i Abadal L, Varas Lorenzo C, Pérez I, Puig T, Balaguer Vintró I. Factores de riesgo y morbimortalidad coronaria en una cohorte laboral mediterránea seguida durante 28 años. Estudio de Manresa. Rev Esp Cardiol. 2001;54:1146-54.
20. Grima A, Alegría E, Jover P. Prevalencia de los factores de riesgo cardovascular clásicos en una población laboral mediterránea de 4.996 varones. Rev Esp Cardiol. 1999;52:910-8.
21. Hernandez JM, Costa B; Grupo de Estudio de la Diabetes (ABS de Falset). Diagnóstico de salud de la población diabética en la comarca del Priorat (Tarragona). Aten Primaria. 1991;8: 22-32.
22. Vila LL, Subirats E, Vila T, Margalef N, Cardona M, Vallesacar R. Prevalencia de diabetes en la Cerdanya (comarca del Pirineo Oriental). Endocrinología, 1994;41:305-9.
23. Espinàs J, Salla RM, Bellvehí M, Reig E, Iruela T, Muñoz E et al. Reevaluación del programa de diabetes mellitus tipo II. Propuesta de indicadores de calidad. Aten Primaria. 1993;11:123-6.
24. Zorrilla B, Cantero JL, Martínez M. Estudio de la diabetes mellitus no insulinodependiente en atención primaria en la Comunidad de Madrid a través de la red de médicos centinelas. Aten Primaria. 1997; 20: 543-8.

cap 1-8 monog.:cap.1-8 monog. 12/5/09 09:49 Página 35

25. Zafra JA, Mendez JC, Novalbos JP, Costa MJ, Failde I. Complicaciones crónicas en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en un centro de salud. Aten Primaria. 2000;25:29-43.
26. Altallaa A, Estrada RV, Jaber A. Estudio epidemiológico de los factores de riesgo cardiovascular en Alcalá de Henares (Madrid). An Med Interna (Madrid). 1997; 14: 226-30.
27. Monclús JF, Álvarez JI, Arasa MJ, Aguilar C, Viñas JJ, Curto C y el Grup de Recerca de l'Àrea Bàsica de Salut Tortosa-Est. Los criterios ADA-97, la prevalencia de diabetes mellitus y las comarcas más meridionales de Cataluña. Aten Primaria. 2001;3:178-82.
28. Mata-Cases M, Fernandez-Bertolin E, Cos-Claramunt X, Garcia-Duran M, Mateu-Gelabert T, Pareja-Rossell C et al. Incidencia de diabetes tipo 2 y análisis del proceso diagnóstico en un centro de atención primaria durante la década de los noventa. Gac Sanit. 2006;20:124-31.
29. Arteagoitia JM, Larrañaga MI, Rodriguez JL, Fernandez I. Piniés JA. Incidence, prevalence and coronary heart disease risk level in known Type II diabetes: a sentinel practice network study in the Basque Country, Spain. Diabetología. 2003; 46: 899-909.
30. Martínez J, Gallardo A, Franch J, Romero J, Cánovas C, Gómez R. Análisis de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en la población adulta de Yecla (Murcia). Aten Primaria. 2004;34:345-52.
31. Baena JM, Oller M, Martín R, Nicolau M, Altes A, Iglesias C. Impacto de los nuevos criterios diagnósticos propuestos por la Asociación Americana de Diabetes (ADA-97) sobre la prevalencia diagnóstica de diabetes mellitus tipo 2. Aten Primaria. 1999; 24:97-100.
32. Bayo J, Sola C, García F, Latorre PM, Vazquez JA. Prevalencia de la diabetes mellitus no dependiente de la insulina en Lejona (Vizcaya). Med Clin. (Barc) 1993;101:609-12.
33. de Pablos-Velasco PL, Martinez-Martin FJ, Rodriguez-Perez F, Ania BJ, Losada A, Betancor P. The Guia Study. Prevalence and determinants of diabetes mellitus and glucose intolerance in a Canarian Caucasian population - comparison of the 1997 ADA and the 1985 WHO criteria. The Guia Study. Diabetic Med. 2001;18:235-41
34. Poley JJ, Costa A, Conget I. Prevalencia y distribución de los factores de riesgo cardiovascular en la población de un área metropolitana. Rev Clín Esp. 2000; 200:543-7
35. Pineda M, Custardoy J, Ortín JM, Cano JG, Andreu MT, Medina E. Estudio de prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en el Área de Salud nº 20 de la Consellería de Sanitat de la Generalitat Valenciana; 2001. Informes de Salud nº 62.

cap 1-8 monog.:cap.1-8 monog. 12/5/09 09:49 Página 36

36. Soriguer-Escofet F, Esteva I, Rojo-Martinez G, Ruiz de Adana S, Catala M, Merelo MJ et al. Prevalence of latent autoimmune diabetes of adults (LADA) in Southern Spain. Diabetes Res Clin Pr. 2002;56:213–20.
37. Boronat M, Varillas VF, Saavedra P, Suárez V, Bosch E, Carrillo A, Nóvoa FJ. Diabetes mellitus and impaired glucose regulation in the Canary Islands (Spain): prevalence and associated factors in the adult population of Telde, Gran Canaria. Diabetic Med. 2005; 23: 148–155.
38. Franch Nadal J, Alvarez Torices JC, Alvarez Guisasola F, Diego Dominguez F, Hernandez Mejia R, Cueto Espinar A. (1992) Epidemiología de la diabetes mellitus en la provincia de León. Med Clin. (Barc) 98: 607-11
39. Serna MC, Madrid M, Cruz I, Gasco E, Ribelles M, Serra Li. Estimación de la Prevalencia de Diabetes Mellitus en seis comarcas de la provincia de Lleida. Endocrinología. 1999; 46:83-86
40. Rodríguez B, Sanchos C, García F, Divisón JA, Artigao LM, López J et al. Prevalencia de diabetes mellitus y su asociación a otros factores de riesgo. cardiovascular en la provincia de Albacete. Aten Primaria. 2000;25: 84-97.
41. Magro AM, Molinero de Miguel E, Sáez Y, Narváez I, Sáez de Lafuente JP, Sagastagoitia JD et al. Prevalencia de los principales factores de riesgo cardiovascular en mujeres de Vizcaya. Rev Esp Cardiol. 2003;56:783-8.
42. Masiá R, Sala J, Rohlfs I, Piulats R, Manresa JM, Marrugat J. Prevalencia de diabetes mellitus en la provincia de Girona, España: el estudio REGICOR. Rev Esp Cardiol. 2004;57:261-4.
43. Núñez D, Pascual de la Pisa B, Martín E, Andrada MA, Fernández I. Resultados preliminares del estudio de prevalencia de la diabetes tipo 2 en la provincia de Sevilla. Av Diabetol. 2006; 22 (Sup-l):39.
44. Aranda P, Villar J, Gil F, Goméz F, Vilavert F, Gil B et al. Grupo colaborativo Andaluz sobre factores de riesgo cardiovascular. Estudio epidemiologico andaluz sobre factores de riesgo cardiovascular. Estudio Al-Andalus 90. Sevilla: Junta de Andalucia, Consejería de Sanidad; 1993.
45. Tamayo-Marco B, Faure-Nogueras E, Roche-Asensio MJ, Rubio-Calvo E, Sanchez-Oriz E, Salvador-Olivan JA. Prevalence and impaired glucose in Aragón. Spain. Diabetes Care. 1997;20:534-36.
46. Castell C, Tresserras R, Serra J, Goday A, Lloveras G, Salleras L. Prevalence of diabetes in Catalonia (Spain): an oral glucose tolerance test-based population study. Diebetes Res Clin Pr. 1999;43:33-40.
47. Muniz J, Hervada J, Juane R, Lopez Rodriguez I, Castro Beiras A. Prevalence of Diabetes mellitus in the population aged 40-69 years in Galicia, northwest Spain. Diebetes Res Clin Pr. 1995;30:137-42.
48. Lorenzo C, Serrano-Rios M, Martinez-Larrad MT, Gabriel R, Williams K, Gonzalez-Villalpando C. Was the Historic Contribution of Spain to the Mexican Gene Pool Partially Responsible for the Higher Prevalence of

cap 1-8 monog.:cap.1-8 monog. 12/5/09 09:49 Página 37

Type 2 Diabetes in Mexican-Origin Populations?. The Spanish Insulin Resistance Study Group, the San Antonio Heart Study, and the Mexico City Diabetes Study. Diabetes Care. 2001;24:12: 2059-64.
49. Gutiérrez JA, Gómez-Jerique J, Gómez de la Cámara A, Rubio MA, García A, Arístegui I. Dieta y riesgo cardiovascular en España (DRECE II). Descripción de la evolución del perfil cardiovascular. Med Clin. (Barc) 2000; 115: 726-9.
50. Botas P, Delgado E, Castaño G, Díaz de Greñu C, Prieto J, Díaz FJ. Prevalencia de diabetes mellitus e intolerancia a la glucosa en población entre 30 y 75 años en Asturias (España). Rev Clin Esp. 2002;202:421–7.
51. Rigo F, Guillem J, Llobera J, Rodríguez T, Borrás I, Fuentespina E. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en las Islas Baleares (estudio CORSAIB). Rev Esp Cardiol. 2005;58:1411-9.
52. Cabrera de León A, Rodríguez-Pérez MC, del Castillo-Rodríguez JC, Brito-Díaz B, Pérez-Méndez LI, Muros de Fuentes M et al. Estimación del riesgo coronario en la población de Canarias aplicando la ecuación de Framingham. Med Clin. (Barc) 2006;126:521-6.
53. Cerezo J, Tormo MJ, Navarro C, Rodriguez-Barranco M, Marco R, Egea JM et al. Prevalence of diabetes in Murcia (Spain): a Mediterranean area characterised by obesity. Diabetes Res Clin Pr. 2006;71:202-9.
54. Catalá M, Girbés JA, Lluch I, Catalá MJ, Bataller A, Ampudia FJ. Estudio de prevalencia de diabetes en la Comunidad Valenciana. Av Diabetol. 2006; 22 (Sup-l):25-6.
55. Zorrilla B, de la Calle H, Martinez M, Gel E, Sánchez JL, Nogales P et al. Prevalencia de Diabetes Mellitus en la Comunidad de Madrid: Resultados del estudio PREDIMERC. Comunicación presentada en el XIX Congreso de la Sociedad Española de Diabetes. Sevilla 2008, En prensa.
56. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka Pet al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med. 2001;344:1343–50.
57. Valerio L, Milozzi J, Figueredo A, Reina MD, Martínez-Cuevas O, Pérez-Quilez O. Prevalencia de diabetes mellitus en inmigrantes indostánicos jóvenes en Santa Coloma de Gramenet, España. Med Clin. (Barc) 2006;126:53-6.
58. Basterra-Gortari FJ, Bes-Rastrollo M, Segui-Gomez M, Forga Ll, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA. Tendencia de la obesidad, diabetes mellitus, hipertensión e hipercolesterolemia en España (1997-2003). Med Clin. (Barc) 2007;129:405-8.
59. Basterra-Gortari FJ, Martinez-Gonzalez MA. Comparación de la prevalencia de diabetes mellitus entre comunidades autónomas. Med Clin. (Barc) 2007;129:716.

cap 1-8 monog.:cap.1-8 monog. 12/5/09 09:49 Página 38

60. Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodríguez M. Factores de riesgo cardiovascular en la población española: metaanálisis de estudios transversales. Med Clin. (Barc) 2005; 124:606-12.
61. Vázquez JA, Gaztambide S, Soto-Pedre Estudio prospectivo a 10 años sobre la incidencia y factores de riesgo de diabetes mellitus tipo 2. Med Clín. (Barc) 2000;115:534-9.
62. Valdés S, Botas P, Delgado E, Álvarez F, Díaz-Cadorniga F. Population-Based Incidence of Type 2 Diabetes in Northern Spain (The Asturias Study). Diabetes Care. 2007;30:2258–63.
63. Soriguer F, Rojo-Martínez G, Almaraz C, Esteva I, Ruiz de Adana MS, Morcillo S el al. Incidence of type 2 diabetes in southern Spain (Pizarra Study). Eur J Clin Invest. 2008;38: 126–33.
64. Piniés JA, Cairo G, Gaztambide S, Vazquez J. Course and prognosis of 132 patients with diabetic non-ketotic hyperosmolar state. Diabetes Metab. 1994;20:43-8.
65. UK Prospective Diabetes study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet. 1998; 352: 837-53.
66. U.K. Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ. 1998; 317:703–13.
67. Soto-Pedre E, Hernaez-Ortega MC, Piniés JA. Duration of diabetes and screening coverage for retinopathy among patients with type 2 diabetes. Ophthalmic Epidemiol. 2007; 14: 76-9.
68. Esmatjes E, Goicolea I, Cacho L, De Pablos PL, Rodríguez R, Roche MJ, et al. Nefropatía en la diabetes mellitus tipo II:prevalencia en España. Av Diabetol. 1997;13:29-35.
69. Cabezas-Cerrato J, for the Neuropathy Spanish Study Group of the Spanish Diabetes Society. The prevalence of clinical diabetic polyneuropathy in Spain. A study in primare care and hospital clinic groups. Diabetologia. 1998; 41:1263-69.
70. Boulton AJM, Gries FA, Jervell JA: Guidelines for the diagnosis and outpatient management diabetic peripheral neuropathy. Diabetic Med. 1998;15:508 –14.

cap 2-8 monog.:cap 2-8 monog 8/5/09 10:30 Página 39

CAPÍTULO 2
Coste económico de la diabetes

Belén Zorrilla Torras. *Dirección General de Atención Primaria. Servicio de Epidemiología. Consejería de Sanidad y Consumo. Comunidad de Madrid.*

Susana Monereo Megías. *Hospital de Getafe, Consejería de Sanidad y Consumo. Comunidad de Madrid.*

Conxa Castell Abat. *Dirección General de Salud Pública; Departamento de Salud; Generalitat de Catalunya.*

M. Martinez Cortés. *Dirección General de Atención Primaria. Servicio de Epidemiología. Consejería de Sanidad y Consumo. Comunidad de Madrid.*

1. Introducción

En las últimas décadas, el gasto sanitario ha aumentado de forma considerable en todo el mundo, más rápidamente que cualquier otro sector de la economía. La diabetes es actualmente una de las principales causas de morbilidad y mortalidad prematuras, al mismo tiempo que constituye un factor importante en la economía personal y familiar de los afectados.

El conocimiento de los costes de la diabetes tiene interés por que representa la carga de la enfermedad en términos económicos, y constituye por tanto el beneficio que se obtendría con la prevención de la enfermedad. Además facilita que las administraciones y organizaciones sanitarias puedan distribuir mejor los siempre escasos recursos, obtener nuevas fuentes de financiación y controlar aspectos sanitarios y socioeconómicos. Por otra parte, comparar la distribución de los costes entre distintos países proporciona información sobre las ventajas y los inconvenientes de diferentes sistemas de organización, financiación y utilización de servicios sanitarios. En última instancia, el conocimiento de los costes generados por la diabetes facilita que clínicos y educadores aconsejen a sus pacientes sobre cómo reducir y controlar esta carga a nivel individual. En este capítulo se revisan los costes de la diabetes a nivel internacional y específicamente en España, partiendo de una estimación general y de los diversos componentes en particular. Además, se revisan someramente los estudios de evaluación de los costes tanto de las intervenciones preventivas como terapéuticas de la diabetes y sus complicaciones.

En general, se utilizan dos tipos de análisis económicos para la definición de políticas sanitarias aplicadas a la diabetes: los estudios descriptivos del *cos-*

cap 2-8 monog.:cap 2-8 monog 8/5/09 10:30 Página 40

te de la enfermedad y los estudios de *evaluación económica* de las intervenciones en diabetes.

Los estudios del coste de la enfermedad muestran la cantidad de recursos utilizados en la diabetes; esta información es relevante para priorizar la asignación de recursos a la investigación, a la atención primaria u hospitalaria, a determinados programas de tratamiento, etc. Además es una medida indirecta del impacto de la enfermedad en la salud pública, y ofrece una estimación del beneficio mínimo (sólo en costes directos) que se obtendría con la prevención la enfermedad[1]. Los costes de una enfermedad se subdividen en dos categorías: los costes directos y los indirectos. Los costes directos incluyen los derivados del tratamiento médico propios de la enfermedad: consultas, hospitalización, fármacos y otras medidas necesarias. Pueden ser estimados mediante estudios o encuestas. Los costes indirectos se refieren a los costes sociales de morbilidad, discapacidad y mortalidad prematuras, y no son fáciles de calcular o estimar. Una tercera categoría la constituyen los costes intangibles o psicosociales de la enfermedad, que no suelen incluirse por la dificultad de su medida.

Los estudios de evaluación económica incluyen 2 tipos de técnicas: coste-beneficio, y de coste-efectividad. Los estudios coste-beneficio son útiles para responder a las cuestión de la asignación de recursos, es decir, como distribuir los recursos de la forma mas eficiente cuando diversos programas con distintos objetivos compiten entre sí. Los estudios de coste-efectividad se utilizan para evaluar la eficiencia técnica, con lo que se pretende responder cuál es la mejor forma de obtener un objetivo dado. En este caso el objetivo está claro, pero la cuestión es a través de qué método se alcanza de forma más eficiente el objetivo. Un ejemplo podría ser la evaluación de diferentes programas de educación diabetológica para determinar cuál sería el más eficiente nivel de atención sanitaria, y los métodos más adecuados para la educación de los pacientes con diabetes. Consideran los costes de un programa o tratamiento para la diabetes en relación al beneficio que de ellos se obtiene. En ambos se realizan comparaciones entre estrategias o programas alternativos con el objeto de orientar más adecuadamente los futuros recursos y tratamientos.

En los estudios de coste-beneficio, tanto los gastos como los resultados de un programa, una intervención o un tratamiento se expresan en términos monetarios. En los de coste-efectividad los costes del programa se expresan en términos monetarios, pero sus resultados se presentan en unidades físicas, como costes por unidad de resultado en salud: ejem. coste por vida salvada, coste por caso detectado, coste por año de vida ajustado por calidad, etc.

La toma de una decisión médica en relación con la instauración de un tratamiento determinado o la puesta en marcha de cualquier acción preventiva lleva implícito un gasto, que supone no sólo un determinado consumo de re-

cap 2-8 monog.:cap 2-8 monog 8/5/09 10:30 Página 41

cursos, sino la perdida de oportunidad de realizar otro tipo de acciones. Es pues de suma importancia pensar no sólo en el beneficio que va a obtener el paciente, sino también en el gasto que genera, en lo que vamos a dejar de hacer, y en quién se va a beneficiar, siendo imprescindible tener en cuenta la relación coste eficacia o efectividad de la medida a tomar. El panel de expertos sobre coste-efectividad en Salud y Medicina de EEUU advierte de la ausencia de estándares absolutos que permitan decidir si la relación coste-efectividad de una intervención es realmente coste-efectiva o no, y recomienda que se describan las intervenciones en términos relativos, es decir como más o menos coste-efectivas que otras[2].

El umbral de coste-efectividad es un valor definido del coste máximo estimado por año de vida ajustado por calidad (AVAC) o año de vida ganado y estipula que una intervención se considera costo-efectiva si la razón está por debajo de ese umbral. Este umbral varía según el país. La OMS[3] propone unos umbrales de coste-efectividad basados en el PIB de cada región para establecer que una intervención es costo-efectiva si es inferior a tres veces el producto interior bruto de una región, que en el caso de la región EURO "A", en la que se incluye España corresponde a 71.781 dólares. Por encima de este umbral no se considera costo-efectivo. (Proyecto CHOICE. Organización Mundial de la Salud)[3]. Por supuesto, las intervenciones que reduzcan costes o que mejoren notablemente los resultados produciendo ratios negativas de coste-efectividad, deben adoptarse siempre.

La evidencia económica es solamente uno de los factores a tener en cuenta para tomar decisiones sobre cómo tratar una enfermedad o cómo asignar recursos. Están centrados en un sólo resultado: los resultados en salud, pero hay otros tipos de resultados sobre los que los sistemas sanitarios y la sociedad tienen interés, como son las desigualdades en la salud, la equidad en la financiación o la respuesta a las grandes crisis, y por lo tanto la eficiencia económica es uno solo de los factores a tener en cuenta en el establecimiento de prioridades[2,4].

2. Coste de la Diabetes Mellitus

El coste de una enfermedad es directamente proporcional a la complejidad de la misma, a la cantidad de personas que la padecen y al tiempo que dura, de modo que es de suma importancia disponer de datos fiables de epidemiología y progresión de la diabetes, y también es fundamental estandarizar los métodos empleados para que los resultados sean comparables. La diabetes mellitus es una enfermedad crónica de gran prevalencia en los países desarrollados y que empieza a tener proporciones alarmantes en los que están en ví-

cap 2-8 monog.:cap 2-8 monog 8/5/09 10:30 Página 42

as de desarrollo. El aumento en la esperanza de vida y el incremento de la población son algunas causas subyacentes de la epidemia que supone la DM, pero sin duda el cambio en el estilo de vida – la urbanización – ha sido el más importante[5]. En 1997 se estimó en 121 millones la prevalencia de DM (97 % de tipo 2) en el mundo, pero los estudios de predicción para 2010 estiman que afectará a 221 millones de personas, y para 2025 la OMS calcula que alcanzará a 300 millones[6]. Estas cifras suponen un incremento del 120% en 30 años. En España, los estudios realizados en diferentes zonas calculan que la prevalencia de DM tipo 2 se sitúa en torno al 6%, lo que supone cerca de 2 millones de personas. La DM tipo 1 representa menos del 10% del total de los diabéticos y su crecimiento no es tan elevado.

Estudios internacionales estiman que la DM causa el 5% del coste sanitario global. Además, prácticamente en todos los países donde se han estudiado, los costes derivados de la DM se han incrementado notablemente en los últimos años, siendo este incremento del orden de 4-5 veces. Así en EE.UU., se constató que el coste debido a la diabetes pasó de 10 billones de dólares en 1987 a 44 billones en 1997, y a 91,8 billones en 2002. De estos costes, en el 2002, el 25,3% se dedica al tratamiento de la enfermedad (fármacos, visitas médicas, ingresos por descompensación), el 25,6% al tratamiento de las complicaciones crónicas atribuibles a la diabetes, y el 48% restantes al exceso de prevalencia de otros problemas de salud. Otro aspecto a destacar es que el mero hecho de padecer diabetes multiplica por 2,4 el gasto sanitario. Si se consideran los costes (directos e indirectos) de la DM, el gasto en 2002 fue de 132 billones de dólares, lo que supone que una persona con diabetes gasta 13.243 $/año, frente a una no diabética que consume 2.560 $[7,8].

En Europa el estudio CODE-2 (*Cost of Diabetes in Europe*)[9] sobre costes de la DM tipo 2, realizado en 1998 en 8 países (Bélgica, Francia, Italia, España, Holanda, Alemania, Suecia e Inglaterra) y en el que participaron 7000 pacientes, calculó que, anualmente, se gastan 29 billones de euros en su tratamiento, y la conclusión principal fue que esta cantidad se utiliza sólo para tratar 10 millones de personas que padecen la enfermedad. La hospitalización supuso el gasto principal con un 55%. El 7 % se consumió en fármacos antidiabéticos (orales e insulina), el 18% en las consultas ambulatorias y el 21 % en otros fármacos. El estudio demostró que la presencia de complicaciones micro o macro vasculares incrementaban el coste: las microvasculares multiplicaban el coste por 1,6, las complicaciones macrovasculares por 2,3, y micro y macro juntas prácticamente lo triplicaba. Esta es una razón financiera, adicional a los factores sociales y humanos, para tratar de prevenir las complicaciones de la diabetes, y tiene asimismo importantes implicaciones en las evaluaciones de los programas de cribado para la diabetes[10].

cap 2-8 monog.:cap 2-8 monog 8/5/09 10:30 Página 43

2.1. Carga de enfermedad

Una de las características básicas de la diabetes es que durante su evolución aparecen complicaciones crónicas que son la causa principal de morbimortalidad y provocan un impacto considerable en la calidad de vida. Si se repasan someramente las complicaciones, resulta alarmante saber que un 50% de las muertes de pacientes con DM tipo 2 están relacionadas con el infarto agudo de miocardio, y un 15% con accidentes cerebrovasculares[11]. Por otro lado, un 25% de las personas con diabetes tiene problemas en los pies, debido a la aparición de úlceras crónicas, "pie diabético" y enfermedad vascular periférica, de tal forma que una de cada quince personas (6,6%) sufrirá amputación de una de sus extremidades inferiores, y de ellos el 30-40% perderá la otra extremidad en los siguientes 3 años[12]. Esto convierte a la DM en la principal causa de amputación no traumática. Por otra parte, la prevalencia de nefropatía diabética es del 30-40% en los diabéticos tipo 1 y algo menor, en el caso de la diabetes tipo 2 (17-30%)[13,14]. Se estima que en España el 23% de las personas en diálisis son diabéticas[15].

La retinopatía diabética es la causa fundamental de ceguera en personas menores de 60 años (20-30%). En España, la prevalencia de ceguera ha sido cifrada en un 5-6% en la población con diabetes, estimándose que estos pacientes tienen una probabilidad 6 veces superior de perder la visión que la población general. Un paciente con diabetes tipo 1 presenta afectación ocular en el 97% de los casos tras 14 años de evolución de su enfermedad. En España, Morató y cols.[12,14] estiman que los pacientes con DM tipo 2 presentan las siguientes prevalencias de complicaciones: retinopatía 33 %, nefropatía 17 %, vasculopatía periférica 21%, vasculopatía cerebral 10 %, enfermedad coronaria 14 %, neuropatía periférica 40 % y neuropatía vegetativa 20 % Asimismo, el 52 % de las personas con diabetes presentaron ya algún tipo de complicación en el momento del diagnóstico.

El coste en servicios sanitarios atribuible a la diabetes incluye claramente todos los episodios de cuidados en las complicaciones agudas y otros resultados directos de la diabetes y su tratamiento. Los costes de la retinopatía, nefropatía y neuropatía también se consideran costes sanitarios directos de la diabetes. En cambio, es menos claro que parte del coste del cuidado de las complicaciones macrovasculares deben ser atribuidos a la diabetes *per se*. Son la principal causa de muerte en pacientes con diabetes y los costes provocados por estos procesos, tanto en hospitalizaciones como en consumo de fármacos, son elevados. Se estima que los costes de medicación son 2,5 veces superiores a los de la población no diabética, aun después de controlar por el factor edad, incluso sin tener en cuenta el consumo de insulinas y antidiabéticos orales. No tener en cuenta estos factores provoca una importantes infravaloración de los costes, pero considerarlos globalmente los sobreestimaría[8].

cap 2-8 monog.:cap 2-8 monog 8/5/09 10:30 Página 44

Por esta razón, en general los estudios de costes de enfermedad utilizan dos enfoques: los costes atribuibles a la diabetes y los estudios de los costes sanitarios de las personas con diabetes.

2.2. Coste de la diabetes mellitus en España

Si bien los estudios de coste de la enfermedad son abundantes en la literatura internacional, en España se han publicado pocos al respecto, vamos a repasar los principales. Además, la extrapolación de resultados de estudios internacionales a la realidad española es complicada debido a diferencias en la prevalencia de la enfermedad entre distintos países, en las estructuras de sus sistemas sanitarios, en la metodología, y en las partidas de coste por unidad consumida. El primer estudio – publicado en 1997 por Hart y cols.[16], estima el coste total asociado a la diabetes mellitus en España en 544,8 millones de euros, lo cual equivale a un coste medio anual por paciente diabético de 381 euros. El principal componente del coste fue el gasto hospitalario que supuso un 36% del gasto total, seguido por el coste de las consultas (14,1%), el coste de los fármacos antidiabéticos (13,2%), las pruebas analíticas (10%) y la diálisis (9.4%).

Por otra parte, en el estudio CODE-2[8,17] con datos procedentes del subgrupo de pacientes españoles, se observó que el coste medio anual por paciente con diabetes tipo 2 era de 1.304 de euros, lo que venía a significar un coste anual total estimado de 1.959,3 millones de euros. La mayor partida de gastos correspondía a los fármacos (un 42,4%, incluyendo antidiabéticos orales, insulinas y otros fármacos), seguidos de los gastos de hospitalización (un 32%) y de la atención ambulatoria (un 25,6%).

El trabajo de López Bastida et al[8,18] analiza los costes de la enfermedad para la región canaria. El coste directo total atribuible a la DM fue de 24,11 millones de euros, o el equivalente a 470,23 euros anuales por cada paciente diabético conocido. El coste directo de la asistencia sanitaria constituyó un 62% del coste total. Dentro de éste, las partidas principales son el gasto en fármacos y en hospitalizaciones, seguido a distancia de las consultas de atención primaria, consultas externas y pruebas complementarias. El coste indirecto total fue de 14,77 millones de euros, lo que constituye un 38% del coste total. Este último estudio presenta dos ventajas evidentes: por una parte las fuentes de sus datos son en muchos casos primarias, es decir, los datos son recibidos directamente del sistema de información del Servicio Canario de Salud, y por otro lado, realiza también una estimación de los costes indirectos ocasionados por la DM. Sin embargo, al realizarse sobre una región con una prevalencia muy superior a otras, sus resultados son difícilmente extrapolables al conjunto estatal.

cap 2-8 monog.:cap 2-8 monog 8/5/09 10:30 Página 45

El estudio más reciente de coste en diabetes con datos españoles es el publicado en 2004 por Oliva y cols.[19]. Este estudio se enfoca desde la óptica de la prevalencia de la diabetes conocida, y estima los costes directos totales de la DM durante el año 2002 y el coste por paciente. Baraja un arco que va de una prevalencia mínima del 5% de la población adulta – 18 años en adelante –, establecida con los resultados de la Encuesta Nacional de Salud del año 1997 en adultos a partir del porcentaje de personas que responden a las preguntas sobre la presencia de la enfermedad crónica Diabetes mellitus o azúcar elevado, y sobre el consumo de medicamentos propios del tratamiento de la diabetes, a una prevalencia máxima del 6% que se obtiene de otros estudios recientes[8,20]. Estos umbrales se han establecido de manera conservadora puesto que es conocido que existe un importante número de diabéticos no diagnosticados como tales, y que la prevalencia de la enfermedad va en aumento. En cuanto a la distribución de los pacientes con diabetes, se estima que el 90% de éstos padecen diabetes tipo 2 y el 10% tipo 1. Los autores consideran que la prevalencia elegida determinará el coste medio anual por paciente, sin que el coste total de algunas partidas (por ejemplo, el coste de las hospitalizaciones o el de las insulinas y los antidiabéticos orales) se vea afectado, puesto que se cuenta con la cifra total obtenida a partir de la fuente primaria. Los resultados del estudio establecen que el coste directo sanitario anual oscila entre un valor máximo de 2.668 millones de euros y un valor mínimo de 2.395 millones de euros, cifras que traducidas al coste medio por paciente con DM, estiman un coste máximo de 1.473 euros, y un coste mínimo de 1.286 euros paciente /año. En cuanto a la distribución de dicho coste, el gasto hospitalario y el gasto en fármacos son las partidas de mayor peso. Así, el gasto hospitalario oscila, en función de los supuestos barajados, entre un 35% y un 39%. El gasto en insulinas y antidiabéticos orales se mueve entre un 12% y un 13%, mientras el gasto en otros fármacos representa entre un 31% y un 36%. A distancia, aparece el gasto estimado por consultas en atención primaria, el cual oscila entre 8% y un 10%. Finalmente, el coste relativo de las consultas externas en endocrinología y el gasto en diálisis es de un 5-6%, mientras que el gasto en tiras reactivas y jeringas representa un 3-4% La cifra de gasto total por paciente se acerca bastante a la obtenida en el subgrupo de pacientes españoles del estudio CODE 2, mientras que el peso de las distintas partidas de coste no difiere sustancialmente. En la comparación con otros trabajos internacionales se observa cómo la partida principal de coste es el gasto hospitalario, si bien en muchos de estos trabajos no se recogen datos acerca de fármacos distintos de insulinas y antidiabéticos orales. Este grupo de medicamentos representaron una partida muy importante en la estimación de gasto total. También se debe mencionar que el trabajo de Oliva y cols.[19] no incluye los costes directos no sanitarios, ni los costes indirectos (pérdidas de

cap 2-8 monog.:cap 2-8 monog 8/5/09 10:30 Página 46

productividad que se producen por la morbilidad y la mortalidad ocasionadas por la DM) que deben asumir los pacientes y la sociedad.

Fármacos: El gasto en fármacos en la diabetes es una de las partidas mayores, sobrepasando en algunos estudios el 40% del gasto total. La suma de insulinas, antidiabéticos orales y otros medicamentos representa un peso superior al de las hospitalizaciones[19]. Existe evidencia científica de que el consumo de fármacos hipolipemiantes, antihipertensivos y antiagregantes es significativamente mayor, controlando la edad de los pacientes, en personas con DM que sin ella. En general, el gasto farmacéutico de las personas con DM tipo 1 es considerablemente mayor que el de las personas con DM tipo 2 después de controlar por edad. La polifarmacia es frecuente entre los pacientes con diabetes, en proporción al tiempo de evolución de la enfermedad y a la edad, lo cual implica que prácticamente todo paciente con diabetes, llegada cierta edad, necesite no sólo tratamiento hipoglucemiante, sino tratamiento del resto de comorbilidades y factores de riesgo cardiovascular asociados a la DM. En el estudio CODE-2[21], un importante porcentaje del coste en la diabetes tipo 2, se debe a fármacos que no son insulinas ni antidiabéticos orales, que se cuantifica en 424.44 euros por paciente. Según el estudio de Oliva et al.[19], el coste en España en fármacos hipoglucemiantes (insulinas y antidiabéticos orales) fue de 311,43 millones de euros al año, mientras que el de otros fármacos osciló entre 777 y 932,4 millones de euros dependiendo de la prevalencia estimada.

Tiras reactivas, agujas y jeringas. El gasto en tiras reactivas para determinación de glucosa en sangre capilar es elevado y varía según la metodología utilizada. Se calcularon (datos de 1997) 103,6 euros por persona y año. Si se tienen en cuenta que aproximadamente un 1,5% de la población española usa tiras reactivas[22], el gasto global es de unos 74 millones de euros. Estos datos son similares a los publicados por Oliva et al.[19], en los que el cálculo se realiza utilizando los datos reales de gasto en tiras reactivas del INSALUD en el año 2000 (23.86 millones de euros). Si extrapolamos esta cifra para el total de la población española (el porcentaje de población española cubierta por el INSALUD en el año 2000 era igual a un 36%, el resultado es de un gasto de 72 millones de euros. La utilización y coste de las agujas y las jeringas se puede extraer de los estudios de Costa B. et al.[23], en los que el coste diario de agujas y jeringas oscila entre 0,051 y 0,0535 euros/día. A partir de estos datos y de la prevalencia estimada, se puede calcular que el coste anual se aproxima a 4,04 millones de euros.

Consultas al especialista y diálisis. Salvo para la Endocrinología, no existe muchos datos publicados sobre la frecuencia con que las personas diabéticas consultan especialistas de neurología, cardiología, cirugía vascular, oftalmología, etc. Basándonos en el supuesto básico de que entre la tercera parte y la

cap 2-8 monog.:cap 2-8 monog 8/5/09 10:30 Página 47

mitad de los pacientes atendidos en las consultas de endocrinología son por causa de la DM, y la relación consultas sucesivas/primera consulta es 4 a 1[24], y utilizando datos del INSALUD sobre costes de consulta[25], el coste de una primera consulta – actualizado a 2002 – puede ascender a 79.4 euros, y las consultas sucesivas a 47,6 euros cada una. Así, si estimamos que anualmente se pueden hacer unas 200.000 primeras consultas y unas 800.000 consultas sucesivas, el coste estimado sería de unos 52 millones de euros. Estos datos se han obtenido a partir de la información facilitada por expertos en contabilidad analítica del hospital de Getafe (hospital intermedio de titularidad pública), así como de fuentes secundarias[24] Otros gastos contabilizables de la atención especializada son los que se relacionan con la diálisis de pacientes con DM. La prevalencia de pacientes con DM en situación de diálisis se puede obtener del *Informe de diálisis y trasplante* de la Sociedad Española de Nefrología y de los Registros Autonómicos[13]. Recogen en su informe la prevalencia en España de pacientes en tratamiento renal sustitutivo a 31 de diciembre del año 2000 que estiman – por millón de habitantes – en 441 pacientes recibiendo hemodiálisis y 41 recibiendo diálisis peritoneal. En el mismo informe, se identifica a la DM como la principal causa de insuficiencia renal, ya que supone el 23% de las inclusiones en diálisis en el año 2000. Por tanto, si 17.363 pacientes reciben anualmente en España hemodiálisis y 1.614 diálisis peritoneales, el número total estimado de personas con DM que recibieron dichos tratamiento fue de 3.994 y 371, respectivamente con un coste medio anual por paciente estimado en 19.500 euros de 1999.

Consultas de Atención Primaria. Las personas con diabetes consultan la Atención Primaria (AP) con elevada frecuencia. López Bastida y cols.[18] señalan 11 visitas al año para los pacientes tratados con insulina, 9 para los tratados con antidiabéticos orales, y 9 para aquellos con tratamiento exclusivo de dieta, mientras Clua y cols.[26] detectan en su área 10 visitas por paciente y año. De acuerdo con la prevalencia que se considere, el número de consultas en AP oscilará entre las 14 y las 18 millones de consultas anuales. La variabilidad de los costes estimados por consulta en AP en España es importante, pero si se toma como coste medio por consulta dos valores intermedios de los recogidos en la literatura, se puede considerar que el coste está entre 12 y 14 euros por consulta. Bajo estos supuestos, los costes estimados varían entre 181,24 y 379,78 millones de euros.

Hospitalizaciones. Para el cálculo de los costes hospitalarios se utilizaron los datos del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) con los diagnósticos principal y secundarios, codificados utilizando como sistema la *Clasificación Internacional de Enfermedades* (CIE-9-MC), donde la diabetes mellitus se codifica con el código principal 250, al que se añade un cuarto dígito, del 0 al 9, como código secundario correspondiente a las complicaciones de la enfer-

cap 2-8 monog.:cap 2-8 monog 8/5/09 10:30 Página 48

medad. Teniendo en cuenta este código principal, los diagnósticos secundarios, los procedimientos realizados, como una cirugía o radioterapia, y las circunstancias al alta, (alta a domicilio, fallecimiento, etc.) el sistema asigna cada paciente a un Grupo Relacionado con el diagnóstico (GRD) que se diferencia en complejidad, estancia media, y en coste. Así, si un diabético ingresa por una cetoacidosis o descompensación hiperglucémica, debut etc., se incluirá dentro de los GRD 294 y 295, y si la causa de ingreso es una de las complicaciones crónicas, se incluirá en otro GRD diferente. Partiendo siempre del código 250, se obtiene los diferentes GRD a los que se han asignado los diabéticos ingresados, que se pueden agrupar por procesos clínicos diferentes (descompensación hiperglucémica, complicaciones oftalmológicas, renales, cardiovasculares etc.)

A partir de las fuentes primarias y secundarias, se estimó el coste directo sanitario total de los pacientes con diabetes mellitus en España. Utilizando los datos del CMBD, se calcula que se producen alrededor de 285.000 ingresos/año de pacientes con DM. El coste total se estima aplicando la tarifa media por GRD a cada uno de los casos. Para el año 1999, el coste total estimado de las estancias de aquellos pacientes en los cuales figuraba "Diabetes mellitus" en alguno de sus diagnósticos (principal o secundarios), ascendió a 853,74 millones de euros. Actualizando dicha cifra (3% anual acumulado), el coste actual estimado asciende a 932,99 millones de euros. Dentro de los costes hospitalarios, el peso relativo del coste imputado a las complicaciones agudas es del 4,7%. La parte del coste hospitalario debido a las complicaciones crónicas es del 37,4% (32,2% debido a complicaciones macrovasculares y 5,2% debido a complicaciones microvasculares). El 57,8% restante se debe a otras hospitalizaciones sin relación aparente con la diabetes[27].

3. Coste-eficacia de las intervenciones para prevención y control de la diabetes

3.1. Intervenciones de prevención

3.1.1. Población general

Aunque hace ya tiempo que se estableció que la obesidad es uno de los problemas de salud más importante en los países desarrollados, su prevalencia sigue aumentando tanto en adultos como en adolescentes y niños. Su efecto en el riesgo de desarrollo de diabetes tipo 2, así como en otros problemas crónicos de salud, morbilidad mortalidad y costos sociales, son argumentos de peso para prestar atención a la prevención del exceso de peso.

cap 2-8 monog.:cap 2-8 monog 8/5/09 10:30 Página 49

Es obvia también la necesidad de desarrollar estrategias poblacionales para luchar contra la pandemia de diabetes, y esto es todavía más evidente desde que se ha demostrado claramente la eficacia de las intervenciones sobre los estilos de vida a nivel individual para reducir el riesgo de diabetes en personas de alto riesgo

Las principales intervenciones a nivel poblacional para la prevención primaria de la diabetes tipo 2 tienen que ir dirigidas a la prevención del sobrepeso y obesidad. La modificación de los hábitos de vida, dieta adecuada e incremento de la actividad física, son las medidas más eficaces en la prevención primaria de la DM tipo 2.

Aunque hay evidencia clara de la efectividad de las intervenciones sobre el sobrepeso y obesidad a nivel individual en personas de alto riego de diabetes[28], hay pocos estudios que hayan evaluado intervenciones y el costo-efectividad de diferentes intervenciones a nivel poblacional, aunque los resultados son prometedores[29].

Parece claro que la principal estrategia a largo plazo en el momento actual es apoyar el desarrollo de investigaciones sobre costo-efectividad de diferentes intervenciones antiobesidad en población general, así como de diferentes intervenciones para la prevención de la obesidad en personas con sobrepeso[30].

3.1.2. Prevención en población de alto riesgo: Intolerancia a la glucosa

Un segundo nivel en la prevención de la diabetes son las estrategias dirigidas a detectar y reducir el riesgo de desarrollo de la enfermedad en personas con Intolerancia a la glucosa (IG). El desarrollo de esta estrategia requeriría un programa de cribado en 2 etapas, iniciado con la selección de personas de alto riesgo a través de cuestionario y una prueba de tolerancia oral a la glucosa posterior. El cribado ha sido evaluado en otros países mostrando su capacidad de detectar personas con alto riego para el desarrollo de diabetes tipo 2[31,32].

Las intervenciones evaluadas en este grupo de personas son fundamentalmente las intervenciones a través de cambios en la dieta y el ejercicio físico, y medicamentos (Orlistat y Sibutramina), y los medicamentos hipoglucemiantes, metformina principalmente.

Los estudios de evaluación de la eficacia de las intervenciones dirigidas a cambios de estilos de vida en la prevención de la diabetes, han demostrado que es posible reducir la tasa de progresión a diabetes tipo 2 en individuos de alto riesgo[28,33-35]. Una revisión sistemática del año 2004[30] de los efectos a largo plazo de los tratamientos de la obesidad, concluye que el tratamiento durante 6 años con dieta y ejercicio físico en personas con

cap 2-8 monog.:cap 2-8 monog 8/5/09 10:30 Página 50

IG muestra un alto coste inicial por AVAC, pero el coste se va reduciendo hasta el sexto año en el que el coste es sólo de 13.389£. Además, estos costes no tienen en cuenta los ahorros potenciales por el tratamiento de otras enfermedades como la hipertensión, por lo que la estimación del beneficio es conservadora. El costo-efectividad es similar para esta intervención o el tratamiento con medicamentos para la obesidad[30].

En relación al tratamiento con metformina en el mismo grupo de riesgo, es claramente más costo-efectivo el cambio en los estilos de vida, aunque puede utilizarse la metformina para aquellas personas en las que no es posible cambiar su estilo de vida[10]. No hay que olvidar que merece discusión el denominar al tratamiento con medicamentos "prevención de la diabetes", si además se tiene en cuenta que disminuyen la glucemia únicamente mientras se mantiene la toma del medicamento[36].

En el momento actual hay por lo tanto buenas perspectivas para la implementación del cribado de la Intolerancia a la Glucosa, con el objetivo de prevenir parte de la diabetes en el futuro y reducir las ECV. Sería de cualquier forma necesario mayor investigación en la historia natural de intolerancia a la glucosa, y en particular sobre qué es lo que determina la progresión a la diabetes[10], así como la evaluación de las pruebas de cribado en la población española.

3.1.3. Coste-eficacia del cribado de la diabetes mellitus tipo 2

Los métodos de cribado a población general para la DM, en especial la detección precoz de la DM tipo 2, incrementan los costes al inicio al incluir muchos más pacientes en el sistema, pero disminuirán las complicaciones y los gastos de hospitalización a medio-largo plazo. En los casos en los que se ha hecho un análisis económico de la puesta en marcha de un programa de cribado, se comprueba que los costes del propio método de despistaje (en ocasiones lo más caro), y el reclutamiento e inclusión de los casos en el sistema sanitario, se cubren escasamente con el ahorro que supone la reducción de complicaciones posteriores, en especial las que supongan hospitalización.

Las razones a favor del cribado de la diabetes no diagnosticada son actualmente más fuertes que antiguamente, debido en primer lugar a la prevalencia creciente de obesidad, y por tanto de diabetes tipo 2. En segundo lugar, como establece la reciente revisión de la *Health Technology Agency*[10] existen mayores opciones para la reducción de las enfermedades cardiovasculares, principalmente por el empleo de estáticas, que han sufrido recientemente una importante reducción de precio. Es necesaria mayor investigación en la duración de diabetes no diagnosticada, y res-

cap 2-8 monog.:cap 2-8 monog 8/5/09 10:30 Página 51

pecto a si la subida de niveles de glucosa de sangre es lineal a lo largo del tiempo o si más bien, tras una fase lenta inicial, se produce una aceleración alrededor del tiempo de diagnóstico. Esto tiene implicaciones para el intervalo de repetición del cribado, todavía no aclarado.

Para cumplir todos los criterios de adecuación de un cribado, sería necesario además un ensayo aleatorio que demostrara una reducción en la morbilidad y mortalidad a largo plazo. Y además, como se indica en el citado informe, que se hayan descartado claramente otras opciones, incluyendo la prevención.

3.2. Coste-eficacia de las medidas del control de la enfermedad y factores de riesgo cardiovascular en la diabetes.

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de morbimortalidad en pacientes con diabetes. Para algunos autores, como Haffner, el riesgo que tienen las personas con diabetes para sufrir su primer infarto de miocardio es equivalente al que tienen las personas no diabéticas de sufrir el segundo (más de 20% en 10 años)[37]. Esto significa que las estrategias dirigidas a controlar los factores de riesgo deben ser altamente eficaces en estos pacientes. En este sentido las nuevas guías clínicas para el tratamiento de la DM recomiendan no sólo un control glucémico estricto, sino la modificación de los hábitos de vida sedentarios, la reducción de peso, y el control estricto de la tensión arterial (TA) (con cifras inferiores a 130/80 mm Hg) y de los lípidos plasmáticos, manteniendo un colesterol LDL< 100 mg/dL.

El planteamiento general a la hora de establecer este tipo de medidas debe tener como objetivo no sólo el beneficio médico, sino el coste económico y sus consecuencias, ya que a largo plazo el beneficio médico, y sobre todo económico, se obtendrá con la reducción de las complicaciones crónicas, como ceguera, insuficiencia renal terminal, enfermedad cardiovascular, así como de las complicaciones agudas derivadas de la hospitalización por descompensaciones metabólicas a corto y medio plazo. En enfermedades crónicas como la DM en las que el resultado de una intervención tarda años en aparecer, casi todos los datos sobre los costes y su relación con los beneficios se basan en estudios empíricos realizados sobre poblaciones experimentales o sobre análisis modelizados de poblaciones simuladas, fundamentados en datos epidemiológicos y de progresión de la enfermedad procedentes de otros estudios como el *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) o el *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS).

En personas con diabetes, el control de la glucemia, de la hipertensión arterial (HTA), de la dislipemia, la supresión del hábito tabáquico, la práctica de actividad física, y la pérdida de peso en personas con sobrepeso/obesidad, han

cap 2-8 monog.:cap 2-8 monog 8/5/09 10:30 Página 52

demostrado su eficacia clínica en la reducción del riesgo cardiovascular. No obstante, los análisis de coste-efectividad son todavía escasos y sus resultados no son extrapolables a todos los pacientes.

En el año 2000 Klonoff y cols. publican una revisión completa de todos los estudios llevados a cabo hasta aquel entonces sobre los costes de las distintas intervenciones en DM[38]. A partir de un minucioso análisis económico sobre 17 intervenciones diferentes, aplicando criterios rigurosos en cuanto al modelo utilizado, selección de muestra, tipo de intervención, análisis económico realizado y resultados obtenidos, encuentran que hasta este año podían considerarse como medidas coste-ahorrativas y coste-efectivas científicamente probadas la detección y tratamiento precoz de retinopatía diabética, el tratamiento intensivo pre-concepcional, la prevención de nefropatía con inhibidores del enzima de conversión de angiotensina (IECAs) en pacientes con diabetes tipo 1, y el control glucémico estricto en todos los pacientes con diabetes. El resto de intervenciones no se demostraron coste-efectivas, aunque esto no significa que no puedan llegar a serlo ni que no sean beneficiosas para los pacientes.

Control glucémico. Cuatro estudios (DCCT, Stockholm Study, Kumamoto Study y UKPDS)[30,39-41] alcanzan evidencia tipo A demostrando los beneficios del tratamiento intensivo frente al convencional en la mejora del control glucémico. En todos ellos el coste del tratamiento intensivo es superior al del tratamiento convencional, pero cuando se miden los resultados en términos de reducción de morbimortalidad, el tratamiento intensivo tiene mayor coste-efectividad ya que consigue una mayor reducción de las complicaciones y en último término de la mortalidad. Estos macro-estudios demuestran que la inversión inicial se empieza a compensar pasados varios años con la disminución de complicaciones, y que medidas inicialmente muy costosas son rentables cuando se miden en años de vida ganados o años libres de complicaciones.

Actualmente se sabe que los niveles de HbA_{1c} son un excelente indicador del control metabólico y del consumo de recursos. Existen estudios en los que se demuestra que a partir de 8% de HbA_{1c} los costes se triplican, mientras que simplemente reduciendo este valor los costes disminuyen, no sólo a largo plazo sino también a corto término, debido a una reducción de los síntomas, mejoras en la funcionalidad y prevención de complicaciones específicas[42].

En el estudio DCCT en el que se contabilizaron no sólo el material gastado, sino las horas de médico empleadas, las llamadas telefónicas, las horas de enfermería, etc., se demostró que el coste de la terapia intensiva fue tres veces superior al del tratamiento convencional (4.000 $ vs. 1.700 $), pero que éste consiguió en 10 años una reducción de complicaciones microvasculares del 47% para retinopatía proliferativa, 39% para microalbuminuria, 54% para ne-

cap 2-8 monog.:cap 2-8 monog 8/5/09 10:30 Página 53

fropatía, 60%, para neuropatía clínica, a la vez que se incrementó el tiempo de vida en 5,1 años. Calculando el coste-utilidad ajustado a años ganados en calidad de vida, el tratamiento intensivo supuso un coste de 33.746 $ más de por vida, lo que traducido a todos los pacientes con diabetes de EEUU son 4 billones de $. Aplicando un 3% de descuento anual, supone un gasto de unos 28 mil $ por año ganado. Los pacientes tienen mejor calidad y mayor cantidad de vida y sufren menor número de complicaciones. Cuando este incremento en los años de vida se ajusta a calidad de vida, supone un coste de 19.987 $ por AVAC ganado, dato que se encuentra dentro de los coeficientes aceptados sobre coste eficacia en relación a otras enfermedades en EEUU[39].

El estudio UKPDS realizado en más de diez mil pacientes con DM tipo 2 demostró que, en diez años, la diferencia de 0,9% en los niveles de HbA_{1c} conseguida con el tratamiento intensivo frente al convencional a los 10 años conseguía una reducción del riesgo para cualquier complicación de la DM2 del 12%, y para las microvasculares del 25%. El tratamiento intensivo incrementó el coste en 695 £ esterlinas por paciente, pero redujo el coste de las complicaciones en 957 £ frente al tratamiento convencional. Supuso una ganancia de 0,6 años libre de eventos y de 1,14 años de ganancia de vida. En el análisis de coste eficacia, se calcula el coste-efectividad por año ganado libre de eventos que es de 1.116 £ lo que se considera coste-efectiva[43].

Existen otros muchos estudios publicados sobre coste-efectividad de la mejora del control glucémico en la DM tipo 2. Los resultados son similares y los mayores beneficios se relacionan inversamente con la edad y el grado de control inicial. Recientemente el grupo del CDC (*Cost Efectiveness Diabetes Group*)[44], utilizando un modelo basado en los resultados del UKPDS aplicado a diabéticos tipo 2 recién diagnosticados y mayores de 25 años en EEUU, encuentra que, teniendo en cuenta el incremento en la esperanza de vida – lo que supondrá un coste del tratamiento estándar mayor –, el ratio de coste-efectividad por AVAC es de 41.384 dólares de media. Las razones aumentan rápidamente con la edad al diagnostico, con un rango de entre 9.614 dólares para pacientes de entre 25-34 años, hasta 2,1 millones de dólares para pacientes mayores de 85 años.

Es decir, el control glucémico estricto es una medida coste eficaz si se aplica a personas jóvenes en las que hay tiempo para que las complicaciones disminuyan.

Hipertensión Arterial. La hipertensión arterial (HTA) aparece en el 20-60% de los pacientes con diabetes dependiendo de la edad y presencia de obesidad. Se considera un factor de riesgo mayor para enfermedad cardiovascular (ECV), así como de complicaciones microvasculares, retinopatía y nefropatía. Mientras que en pacientes con diabetes tipo 1 la presencia de HTA se asocia a nefropatía, en personas con diabetes tipo 2 se presenta como parte del sín-

cap 2-8 monog.:cap 2-8 monog 8/5/09 10:30 Página 54

drome metabólico que conlleva altos índices de ECV. Actualmente está demostrado de forma incontrovertible el beneficio de mantener la TA por debajo de 140 mmHg de sistólica y de 80 mmHg de diastólica, por lo que se propone como objetivo que sea inferior a 130/80 mmHg[30]. El tratamiento farmacológico con IECAs, inhibidores del receptor de la angiotensina II (ARAs II), β-bloqueantes, diuréticos o calcio-antagonistas han demostrado de forma efectiva la disminución de eventos cardiovasculares, así como la progresión de la nefropatía en la DM tipo 2[45,46].

El grupo del CDC[44] utiliza el modelo basado en el UKPDS y trata la HTA con IECAs o beta-bloqueantes. Los resultados de este estudio se basan fundamentalmente en la reducción del ictus de un 44% (UKPDS) relacionada con el control estricto de la TA, ya que la cardiopatía isquémica no se reduce[37,47]. El estudio revela que el tratamiento intensivo frente al control moderado de la TA aumenta la esperanza de vida en 0,47 años, y aunque incrementa el coste inicial, se compensa con la disminución de las complicaciones, de forma que se produce un ahorro neto de 700 dólares por paciente. La edad no parece tener influencia sobre el resultado. Se considera, por tanto, una medida coste-ahorrativa.

En consecuencia, el control intensivo de la HTA con IECAs o beta-bloqueantes es una medida coste-ahorrativa en las personas con diabetes.

Hipercolesterolemia. La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de muerte entre los pacientes con diabetes. El control de los lípidos sanguíneos, con disminución del colesterol-LDL, aumento del colesterol-HDL y reducción de los triglicéridos, es una medida eficaz para reducir de forma significativa eventos y mortalidad cardiovascular, principalmente en personas con DM tipo 2 y ECV previa[30]. Los fármacos que han mostrado mayor eficacia son las estatinas. El *Heart Protection Study*[47] demuestra que con la utilización de una estatina de forma que se alcancen unos niveles de LDL lo más bajos posibles, se disminuye el riesgo cardiovascular en un 25 % con una reducción de eventos y mortalidad cardiovascular en diabéticos con o sin ECV previa.

El análisis coste-efectividad del estudio 4S[39], demostró que el tratamiento con simvastatina incrementaba las expectativas de vida, tanto en la población general estudiada como en el subgrupo de personas con diabetes, con unos ratios de coste efectividad aceptables. El *CDC diabetes cost-effectiveness group*[44] evaluó el tratamiento de la hipercolesterolemia en la diabetes tipo 2 con pravastatina, y concluyó que la razón coste-efectividad se reduce con la edad a medida que aumenta el riesgo cardiovascular, y es mínima en los pacientes entre 45 y 84 años.

En el año 2007 se ha publicado una revisión sistemática y evaluación económica de las estatinas para la prevención de eventos coronarios en el Reino Unido[48] y concluye que teniendo en cuenta que los niveles de riesgo de even-

cap 2-8 monog.:cap 2-8 monog 8/5/09 10:30 Página 55

tos coronario en pacientes diabéticos es superior al 1,5% anual en más de 2/3 de las personas con diabetes, el tratamiento con estatinas es claramente coste-efectivo para la mayoría de los diabéticos tipo 2 con hipercolesterolemia.

4. Coste-eficacia de las medidas para el control de las complicaciones microvasculares

Retinopatía. La DM tipo 2 es la causa mayor de ceguera en personas de entre 20-70 años. La detección mediante la realización de un fondo de ojo periódico y el tratamiento mediante fotocoagulación con láser, han demostrado ser medidas altamente eficaces en la prevención de la ceguera en una gran cantidad de publicaciones de análisis económicos. La mayoría demuestran que la intervención sobre estos pacientes produce un ahorro neto en función de los años de ceguera evitados o años de visión ganados al reducirse los gastos indirectos por incapacidad, pérdida de salarios, etc. y los directos que supone la rehabilitación por la pérdida de visión. Los resultados son variables dependiendo si el modelo se aplica a DM tipo 1 o tipo 2, pero todos tienen como denominador común un ahorro neto por año de visión ganado con AVACs inferiores a los 20.000 $[49].

Los pacientes que desarrollan diabetes a edades más tempranas se benefician preferentemente de la prevención, debido a que el ahorro potencial que se produce al evitar los costes de la rehabilitación por ceguera son proporcionales a los años de trabajo salvados. En conclusión, las revisiones oftalmológicas periódicas y el tratamiento con láser en el momento adecuado de la enfermedad resultan coste-eficaces. Debido a que la DM tipo 2 es aproximadamente 10 veces más prevalente que la tipo 1, el ahorro total asociado a la retinopatía diabética es superior en estos pacientes, aunque el ahorro individual sea menor[50,51].

Nefropatía. La nefropatía aparece en el 20-40% de los pacientes con diabetes y es la causa fundamental de la insuficiencia renal terminal (IRT). La detección y tratamiento precoz de la nefropatía puede prevenir el desarrollo de la misma. El control glucémico estricto, la detección precoz de la microalbuminúria y el tratamiento con IECAs o ARA II han demostrado ser medidas eficaces. Además, estos fármacos preservan la función renal independientemente de su efecto hipotensor en pacientes con microalbuminúria o proteinuria clínica[52]. El impacto económico de un programa de intervención sobre la nefropatía diabética viene determinado por la diferencia entre el coste del programa y el ahorro que suponga el retraso en el desarrollo de la enfermedad y la entrada de los pacientes en diálisis o transplante renal. Los resultados de múltiples análisis económicos realizados en diferentes países con diferentes

cap 2-8 monog.:cap 2-8 monog 8/5/09 10:30 Página 56

sistemas, encuentran que la detección precoz de microalbuminúria y el tratamiento con IECAs suponen un incremento de años de vida de entre 0,2 a 2,14 con un retraso de entrada en diálisis del 21% al 63% y de transplante renal del 33% al 67%. Ello se traduce en un ahorro neto elevado con rango de coste efectividad inferior a los 10.000 dólares por AVAC.

En resumen, en base al estudio más reciente llevado a cabo en España, el coste directo sanitario anual de la diabetes estimado en el año 2004 oscila entre 2.668 y 2.345 millones de euros para diabetes[19] lo que suponía entre el 6,3y 7,4% del coste sanitario total, con un coste medio por paciente con DM, entre 1.473 y 1.286 euros paciente /año. El estudio CODE-2[8,17] en el subgrupo de pacientes españoles, estimó un coste medio anual por paciente con diabetes tipo 2 de 1.304 euros, que representa un coste anual total de 1.959,3 millones de euros. Los datos son comparables teniendo en cuenta que el primer estudio incluye tanto diabetes tipo 1 como tipo 2. Estas estimaciones son conservadores y no incluyen los costes indirectos.

La mayor partida en ambos estudios es la correspondiente a los fármacos, que representan en ambos estudios más del 40% de los costos, seguidos por los costos producidos por la hospitalización. La atención ambulatoria ocupa el tercer lugar con un gasto estimado entre un 16 y un 25% según el estudio.

En cuanto a la evaluación económica de diferentes estrategias para la prevención de la diabetes, en primer lugar, han de desarrollarse más estudios de evaluación de los programas de prevención en población genera. Los programas de cribado en población general no presentan todavía beneficios, pero sí hay ya diversos estudios que muestran una buena relación coste efectividad para el cribado de intolerancia a la glucosa y diabetes en población de alto riesgo.

En las personas con diabetes el control intensivo de la HTA con IECAs o beta-bloqueantes es una medida coste-ahorrativa, así como el tratamiento de la hipercolesterolemia con estatinas es claramente coste-efectivo para la mayoría de los diabéticos tipo 2.

En cuanto las complicaciones microvasculares, las revisiones oftalmológicas periódicas y el tratamiento con láser en el momento adecuado de la enfermedad, así como la detección precoz de microalbuminuria y el tratamiento con IECAs, presentan razones coste-efectividad ahorrativas. En este área queda mucho por evaluar y hay muy pocos estudios desarrollados en nuestro ámbito, lo que en determinados casos representa una limitación para su aplicación en nuestro entorno.

cap 2-8 monog.:cap 2-8 monog 8/5/09 10:30 Página 57

5. Bibliografía

1. CDC Diabetes Cost-Effectiveness Study Group, Centers for Disease Control and Prevention. The cost-effectiveness of screening for type 2 diabetes. JAMA. 1998;25:1757-63.
2. Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC. Cost-effectiveness in Health and Medicine. New York. Oxford University Press; 1996.
3. The CHOICE (CHOosing Interventions that are Cost-Effective) project. Geneva. World Health Organization; 2007.
4. Chisholm D, Evans D. Economic evaluation in health : saving money or inproving care? J Med Econ. 2007;10:325-37.
5. Zimmet PZ, McCarty DJ, de Court. The global epidemiology of non-insulin-dependent diabetes mellitus and the metabolic syndrome. J Diabetes Complications.1997;11:60-8.
6. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes Care. 1998;21:1414-31.
7. Economic consequences of diabetes mellitus in the U.S. in 1997. American Diabetes Association. Diabetes Care. 1998;21:296-309.
8. Hogan P, Dall T, Nikolov P. Economic costs of diabetes in the US in 2002. Diabetes Care. 2003;26:917-32.
9. Massi-Benedetti M. The cost of diabetes Type II in Europe: the CODE-2 Study. Diabetologia. 2002;45:S1-S4.
10. Waugh N, Scotland G, McNamee P, Gillett M, Brennan A, Goyder E, et al. Screening for type 2 diabetes: literature review and economic modelling. Health Technol Assess. 200711:iii-xi, 1.
11. Cowie CC, Eberhardt MS. Diabetes 1996: Vital Statistics. Alexandria. American Diabetes Association, editor;1996.
12. Songer TJ, Ettaro L, and the Economics of Diabetes Project Panel. Studies on the Cost of Diabetes. Division of Diabetes Traslation. Centers for Diseases Control and Prevention. Atlanta,1998.
13. Morato Griera J, Franch Nadal J, Carrillo Muñoz R, Via Vidal M, Herrera Ruiz A, Valerio Sallent LL. Cronología de las complicaciones de la diabetes del adulto. El estudio del Raval Sur. An Med Intern. 1995; 12(9): 431-437.
14. Zorrilla B, Cantero JL, Bueno R, Bargazgoitia J, Calle A. Prevalencia de afectación renal en la población con Diabetes Mellitus Tipo 2 en la Comunidad de Madrid. Av Diabetol. 1998;14:103-12.
15. Amenabar JJ, Garcia LF, Robles NR, Saracho R, Pinilla J, Gentil MA, et al. Dialysis and transplantation report of the Spanish Nephrology Society and Autonomous Registries for the year 2000. Nefrologia. 2002;22:310-7.

cap 2-8 monog.:cap 2-8 monog 8/5/09 10:30 Página 58

16. Hart WM, Espinosa C, Rovira J. Costs of known diabetes mellitus in Spain. Med Clin (Barc). 1997;109:289-93.
17. Mata M, Antonanzas F, Tafalla M, Sanz P. The cost of type 2 diabetes in Spain: the CODE-2 study. Gac Sanit. 2002;16:511-20.
18. Lopez BJ, Serrano AP, Duque GB. [The social and economic cost of diabetes mellitus]. Aten Primaria. 2002;29:145-50.
19. Oliva J, Lobo F, Molina B, Monereo S. Direct health care costs of diabetic patients in Spain. Diabetes Care. 2004;27:2616-21.
20. Estadísticas de Salud 1978-1987. Información Sanitaria y Epidemiología. Madrid. Ministerio de Sanidad y Consumo. 1991.
21. Jonsson B. Revealing the cost of Type II diabetes in Europe. Diabetologia. 2002;45:S5-12.
22. Olveira G, Carral F. Costes de la diabetes: una reflexión desde la situación asistencial en España. Av Diabetol. 2000; 16:121-130.
23. Costa Pinel B, Belmonte M, Paez Vives F, Estopá Sánchez A, Borrás Borrás J. Conversión de la terapia intensiva con insulina rápida a insulina lispro en la diabetes tipo 1. Análisis farmacoeconómico de coste-efectividad. Rev Clín Esp. 2001; 201: 448-54.
24. Monereo S, Alameda C, Molina B, Pavón I. Análisis de las patologías que originan la demanda de atención endocrinológica especializada extrahospitalaria. Endocrinología. 2001;48[suppl 2]:50-54.
25. Instituto Nacional de la Salud. Memoria Económica 2000. Madrid, INSALUD. 2000.
26. Clua JL, Puig J, Queralt ML, Palau A. Análisis coste-efectividad de la automonitorización de la glucosa sanguínea en diabéticos tipo 2. Gac Sanit. 2000;14:442-48.
27. Monereo S, Vega B, Pavón I, Elviro R, Durán M. Complicaciones de la diabetes mellitus: Impacto sobre los costes hospitalarios. Endocrinología. 1999;45:55-9.
28. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med. 2001;344:1343-50.
29. Jacobs-van der Bruggen MA, Bos G, Bemelmans WJ, Hoogenveen RT, Vijgen SM, Baan CA. Lifestyle interventions are cost-effective in people with different levels of diabetes risk: results from a modeling study. Diabetes Care. 2007;30:128-34.
30. Avenell A, Broom J, Brown TJ, Stearns SC, ea. Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement. Health Technol Assess. 2004;8(21):iii-iv,1-182.

cap 2-8 monog.:cap 2-8 monog 8/5/09 10:30 Página 59

31. Lindstrom J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. Diabetes Care. 2003;26:725 -31.
32. Saaristo T, Peltonen M, Lindstrom J, Saarikoski L, Sundvall J, Eriksson JG, et al. Cross-sectional evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score: a tool to identify undetected type 2 diabetes, abnormal glucose tolerance and metabolic syndrome. Diab Vasc Dis Res. 2005;2:67 -72.
33. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. Diabetes Care. 1997;20:537-44.
34. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med. 2002;346:393-403.
35. Lindgren P, Lindstrom J, Tuomilehto J, Uusitupa M, Peltonen M, Jonsson B, et al. Lifestyle intervention to prevent diabetes in men and women with impaired glucose tolerance is cost-effective. Int J Technol Assess Health Care. 2007;23:177-83.
36. Tuomilehto J. Counterpoint: Evidence-based prevention of type 2 diabetes: the power of lifestyle management. Diabetes Care. 2007;30:435-8.
37. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes in non-diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Eng J Med.1998; 339:229-34.
38. Klonoff D, Schwartz D. An economic analysis of interventions for diabetes. Diabetes Care. 2000;23:390-404.
39. Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ, Boccuzzi SJ, Musliner TA, Pedersen TR, et al. The 4S group: Reduced coronary events in simvastatin-treated subjects with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose; subgroup analyses in the Scandinavian Simvastatin Survival Study(4S). Arch Intern Med. 1999;149:261-267.
40. Kumamoto Study, Ohkubo Y, Kishikawa H, at al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetics microvascular complications in Japanese patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. Diab Res Clin Pract. 1995;28:103-117.
41. Clarke PM, Gray AM, Briggs A, Stevens RJ, Matthews DR, Holman RR. Cost-utility analyses of intensive blood glucose and tight blood pressure control in type 2 diabetes (UKPDS 72). Diabetologia. 200548:868-77.
42. Klein R, Klein BE. Relation of glycemic control to diabetic complications and health outcomes. Diabetes Care. 1998;21 Suppl 3:C39-43..
43. Gray A, Raikou M, McGuire A, Fenn P, Stevens R, Cull C, et al. Cost effectiveness of an intensive blood glucose control policy in patients with type 2 diabetes: economic analysis alongside randomised controlled trial

cap 2-8 monog.:cap 2-8 monog 8/5/09 10:30 Página 60

(UKPDS 41). United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. BMJ. 2000;320:1373-8.
44. The CDC Diabetes Cost Effectiveness Group. Cost-effectiveness of intensive glycemic control, intensified hypertension control and serum cholesterol level reduction for type two diabetes. JAMA. 2002;287: 2542-51.
45. Parving HH, Rossing P, Hommel E, Schnidt UM. Angiotensin-Converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy ten years experience. Am J Kidney Dis . 1995;26:99-107.
46. Rosen AB, Hamel MB, Weinstein MC, Cutler DM, Fendrick AM, Vijan S. Cost-effectiveness of full medicare coverage of angiotensin-converting enzyme inhibitors for beneficiaries with diabetes. Ann Intern Med. 2005;143:89-99.
47. Collins R, Peto R, Armitage J. The MRC/BHF Heart Protection Study: Preliminary results.. Int J Clin Pract. 2002; 56:53-6.
48. S Ward, M Lloyd Jones, A Pandor, M Holmes, R Ara, W Yeo, et al. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. Health Technol Assess. 2007;11(26):iii-iv;1-134.
49. Javitt JC, Aiello L, Lloyd PA, Bassi LJ, Chiang YP, Carnner JK. Detecting and treating retinopathy in patients with type 1 diabetes mellitus; savings associated with improved implementation of current guidelines. Ophtalmology.1991;98:1465-74.
50. Javitt JC. Cost savings associated with detection and treatment of diabetic eye disease. Pharmacoeconomics. 1995; 8:33-9.
51. Javitt JC, Aiello LP. Cost-effectiveness of detecting and treating diabetic retinopathy. Ann Intern Med. 1996;124:164-9.
52. 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 study. Lancet. 2000;355:253-9.

cap 3-8 monog.:cap3 -8 monog 8/5/09 10:44 Página 61

CAPÍTULO 3
Desigualdades en la salud de las personas con diabetes: efecto de la posición socioeconómica, del género y de la etnia

Isabel Larrañaga Padilla. *Delegación Territorial de Sanidad de Gipuzkoa. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco.*

Larraitz Arriola Larrarte. *Subdirección de Salud Pública de Araba. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco.*

Antonio Escolar Pujolar. *Hospital Universitario "Puerta del Mar" de Cádiz. Servicio Andaluz de Salud.*

Albert Espelt Hernández. *Consorci de Serveis Socials de Barcelona y Agència de Salut Pública de Barcelona.*

María Sandín Vázquez. *Departamento de Salud Pública. Universidad de Alcalá de Henares.*

1. Introducción

El concepto de "desigualdades en salud" hace referencia a las diferencias sistemáticas y potencialmente evitables entre grupos sociales, demográficos o geográficamente definidos[1]. Dichas diferencias se sustentan en las distintas oportunidades y recursos que tienen las personas para tener una vida saludable, en función de su posición social, género, territorio o etnia; de modo que las menos favorecidas social y materialmente presentan peor salud. La Organización Mundial de la Salud subraya la dimensión moral y ética que impregna el concepto de desigualdades en salud, por tratarse de diferencias que son innecesarias, evitables e injustas[2].

Existe evidencia suficiente que demuestra que las desigualdades en salud se pueden reducir mediante políticas públicas sanitarias y sociales[2], lo que ha conducido a algunas instituciones europeas a la inclusión en sus agendas de estrategias para la reducción de las mismas[3]. La cronología e intensidad de tales estrategias en las políticas de salud de los sistemas de salud autonómicos en España está siendo variable, aunque se advierte una paulatina generalización[4]. Sin embargo, algunos autores[5] señalan, que asistimos a un comienzo de siglo en el que todos los países se enfrentan a la existencia de importantes desigualdades sociales en salud, incluso a su incremento, si no en términos absolutos, sí en términos relativos. En este contexto, son especialmente importantes los esfuerzos dirigidos a hacer patentes las desigualdades, a cuantificar su magnitud y a detectar los colectivos de especial vulnerabilidad.

cap 3-8 monog.:cap3 -8 monog 8/5/09 10:44 Página 62

El interés por el estudio de las desigualdades en salud no es ajeno al ámbito de las enfermedades crónicas en general, y a la diabetes mellitus tipo 2 (DM tipo 2) en particular. La alta prevalencia de la enfermedad en los países industrializados, y la mayor afectación de los colectivos más desfavorecidos socialmente, son factores que han contribuido a considerar la DM tipo 2 como una patología apropiada para el estudio de las desigualdades, en tanto puede servir como modelo de evaluación de la asociación entre privación social y resultados adversos en la salud en población con patología crónica[6].

Tal como se ha señalado anteriormente, rasgos grupales o personales, como el nivel socioeconómico, sexo, procedencia, etnia, etc., determinan la posición de las personas en la jerarquía social, generando diferentes niveles de privación y distintas oportunidades en salud. Por ello, cualquiera de estas características constituyen ejes a tener en cuenta en el estudio de las desigualdades en salud. En el desarrollo de este capítulo se ha tenido en cuenta esta triple perspectiva: nivel socioeconómico, género y etnia, y se ha buscado la evidencia de gradiente social en la mortalidad, morbilidad, control de la enfermedad, así como en el acceso a la atención sanitaria por parte de la población que padece DM tipo 2.

2. Posición socioeconómica y DM tipo 2

Las desigualdades en la salud de las personas con diabetes pueden manifestarse a lo largo del amplio proceso que comprende el estado prediabético, la aparición de la enfermedad, su control, la manifestación de las complicaciones crónicas, y la muerte. Los mecanismos a través de los cuales la posición de las personas que padecen DM tipo 2 en la jerarquía social determinan su salud son diversos, y en ocasiones actúan a lo largo de todo el proceso de enfermar, mientras que en otros su acción impacta más intensamente en algunas de las fases. Partiendo de la evidencia que los estudios proporcionan, se describen los principales factores personales, sociales y ambientales que explican las desigualdades en la salud de las personas con DM tipo 2.

2.1. Desigualdades socioeconómica y prevalencia e incidencia de la DM tipo 2

Cualesquiera que sean los métodos empleados para medir el nivel socioeconómico: ingresos, nivel de estudios, ocupación o características del área de residencia, los estudios confirman una relación inversa entre posición social y prevalencia de DM tipo 2[7-9], y todos los países industrializados que han analizado las desigualdades en salud muestran un gradiente social en la prevalencia de la enfermedad[9].

cap 3-8 monog.:cap3 -8 monog 8/5/09 10:44 Página 63

Los estudios llevados a cabo en el ámbito español, proporcionan resultados que corroboran estos hallazgos. La *Encuesta Nacional de Salud* de 2003 (ENS 2003) muestra un gradiente en la prevalencia de la enfermedad diabética autodeclarada según la clase social (Tabla 3.1.). Igualmente, los estudios que han analizado los datos de dicha encuesta en relación al nivel de estudios de la población española, estiman que el riesgo de padecer la enfermedad en la población sin estudios es 3,7 veces mayor que en la población con estudios universitarios[10]. La relación inversa entre nivel de riqueza y enfermedad queda reflejada en la geografía española cuando se compara la prevalencia de la diabetes con el Producto Interior Bruto a nivel autonómico. Sin obviar las limitaciones inherentes al análisis de indicadores crudos y agregados a nivel autonómico, se observa una correlación negativa (r = -0,66) entre ambas variables, presentando las Autonomías de menor nivel económico las tasas más altas de enfermedad (Tabla 3.2.). Análisis más detallados llevados a cabo en la Comunidad Autónoma Vasca, calculan que la prevalencia de la enfermedad se duplica en colectivos residentes en áreas socialmente más desfavorecidas respecto a los residentes en las más favorecidas (6% y 3% respectivamente)[11] (Tabla 3.3.).

La incidencia de DM tipo 2 ha sido escasamente estudiada, pero los resultados disponibles confirman una relación en igual sentido[12], con riesgos crecientes de enfermar en la medida que disminuye el estatus socioeconómico de las personas.

2.2. Desigualdades y factores de riesgo asociados a la DM tipo 2

Se apuntan los hábitos de vida poco saludables como los mecanismos a través de los cuales la posición socioeconómica provoca mayor riesgo de enfermar. Estudios llevados a cabo en poblaciones de diferentes países confirman que la obesidad[13], el sedentarismo[14] o el tabaquismo[15], son más prevalentes en poblaciones con bajo estatus socioeconómico, actuando como impulsores para que el estado prediabético progrese hasta convertirse en diabético y generar complicaciones crónicas. Esta asociación entre nivel socioeconómico, factores de riesgo y enfermedad, ha sido también descrita en población diabética española, siendo el riesgo de obesidad entre las personas diabéticas de menor nivel social 1,7 veces mayor que entre las de mejor nivel social y el riesgo de sedentarismo 1,4 veces más elevado[11].

La adopción de comportamientos más o menos saludables, no es sólo una competencia individual, sino una opción condicionada, a su vez, por la estructura social y el lugar que los individuos ocupan en ella. El comportamiento de los individuos está modulado por factores personales, sociales y del entorno físico. El grado de privación de una comunidad determina las opcio-

cap 3-8 monog.:cap3 -8 monog 8/5/09 10:44 Página 64

Isabel Larrañaga Padilla, Larraitz Arriola Larrarte, Antonio Escolar Pujolar., Albert Espelt Hernández, María Sandín Vázquez.

Tabla 3.1.— *Prevalencia de diabetes mellitus autodeclarada según clase social del sustentador principal (%.)*

Clase Social	Total (%)	Hombres (%)	Mujeres (%)
I	2,31	2,12	2,48
II	3,45	3,93	2,96
III	4,82	4,55	5,08
IV	5,48	5,33	5,63
V	6,70	5,13	8,12
Total	5,02	4,73	5,29

Fuente: Ministerio de Sanidad y Consumo. Encuesta Nacional de Salud de España (ENS) 2003. Clase Social (CS) I: agrupa a las personas de posición socioeconómica más alta y la CS V a las de más baja.

Tabla 3.2.— *Correlación entre prevalencia de diabetes mellitus autodeclarada y Producto Interior Bruto (PIB) por Comunidad Autónoma*

Comunidades Autónomas	Prevalencia DM (%)	PIB (%)
Navarra (Comunidad Foral de)	2,74	124,95
Rioja (La)	2,87	112,36
Asturias (Principado de)	3,17	96,40
Cantabria	3,65	102,29
Madrid (Comunidad de)	3,68	120,06
País Vasco	3,96	125,16
Castilla y León	4,22	98,98
Aragón	4,43	109,39
Murcia (Región de)	4,71	83,79
Cataluña	4,85	114,32
Galicia	5,53	87,58
Balears (Illes)	5,86	112,95
Comunidad Valenciana	5,89	94,65
Extremadura	5,90	75,27
Canarias	5,96	91,58
Ceuta y Melilla	5,97	93,27
Andalucía	6,01	80,09
Castilla-La Mancha	6,31	85,19
R (Pearson)	-0,67	p< 0,01

Fuente: Ministerio de Sanidad y Consumo. Encuesta Nacional de Salud de España 2003. INE. Contabilidad Regional de España: Renta disponible bruta de los hogares (per cápita) 2003.

cap 3-8 monog.:cap3 -8 monog 8/5/09 10:44 Página 65

Tabla 3.3.— ***Riesgo de DM tipo 2 según posición socioeconómica y nivel de estudios. (*OR ajustadas por edad y sexo)***

	Posición Socioeconómica: OR (95% CI)				
CAPV[a]	**I**	**II**	**III**	**IV**	**V**
Mujeres	1	1.3 (1.1-1.5)	1.9 (1.6-2.3)	2.2 (1.9-2.7)	2.3 (1.9-2.7)
Hombres	1	1.4 (1.2-1.7)	1.4 (1.2-1.8)	1.8 (1.5-2.1)	1.7 (1.4-2.0)
Total *	1	1,3 (1,2-1,5)	1,7 (1,5-1,9)	2,0 (1,7-2,3)	2,2 (1,8-2,3)

	Nivel de Estudios: OR (95% CI)			
ENS 2003[b]	**Universitarios**	**Secundarios**	**Primarios**	**Analf./sin estudios**
Total *	1	1,6 (1,5-1,7)	2,4 (2,1-2,7)	3,7 (2,8-4,8)

Fuente: [a]Larrañaga y cols, 2005 [b]Basterra-Gortari y cols, 2007.
Posición Socioeconómica más elevada=I y más baja=V.

nes educativas, de empleo, salario de los residentes, e influye directamente en el ambiente social, físico y organizativo[6]. De modo que las personas más desaventajadas social y materialmente acumulan en sus vidas, además de la experiencia personal de privación, los efectos de un entorno empobrecido y de baja calidad residencial, tal como evidencian los análisis mediante modelos multinivel[16]. Por el contrario, las áreas residenciales, con mejores dotaciones de servicios públicos, mejor abastecidas y más seguras, potencian la práctica de ejercicio físico, generan menor nivel de estrés e inseguridad, mayor sentimiento de pertenencia e integración comunitaria, mayor capital social y mayores oportunidades de vivir en salud[7].

2.3. Desigualdades en el control de la DM tipo 2

La intermediación de factores individuales y contextuales se traduce en un desigual manejo de la enfermedad diabética. Estudios en diferentes países confirman un gradiente, en el que los/as pacientes de menor nivel socioeconómico presentan peores resultados de control glicémico (HbA_{1c})[17-19] lipídico[18-19]; o en la frecuencia de proteinúria[20] respecto a los/as pacientes de mejor nivel.

Además de los factores materiales o personales, existe un conjunto de factores psicosociales que contribuyen a explicar la compleja vinculación entre posición social y resultados en salud[6]. Hay estudios que evidencian la asociación entre apoyo social y la evolución de la enfermedad diabética. Los/as pacientes con mayores niveles de apoyo refieren mejor seguimiento del tratamiento, mayor autocontrol de la enfermedad, mayor adherencia a las re-

cap 3-8 monog.:cap3 -8 monog 8/5/09 10:44 Página 66

comendaciones, y mejor control glicémico[21]. Igualmente, el estrés psicológico parece influir en el control de la DM tipo 2. Los problemas emocionales, más prevalentes en la población de bajo estatus socioeconómico y en personas diabéticas, dificultan la adherencia a las recomendaciones e implican peores resultados de control[22]. Las barreras en la comunicación médico-paciente, también se describen como factores que median entre la posición social y el control de la enfermedad, siendo la eficacia comunicativa menor cuando se trata de pacientes con menor nivel educativo, lo que conduce a posiciones más directivas, menos consensuadas y menos informativas por parte de los/as profesionales sanitarios[23].

El grado de conocimiento de la enfermedad o el nivel de competencia en la información sanitaria está, asimismo, relacionado con el autocontrol de la enfermedad, la habilidad para obtener servicios apropiados, y maximizar los beneficios de los cuidados recibidos[24]. La accesibilidad a los servicios sanitarios ha demostrado ser un factor influyente en el control de la enfermedad, y modulador de las desigualdades sociales en la salud de las personas diabéticas. Las evidencias disponibles al respecto se describen exhaustivamente a lo largo de este capítulo.

La relación entre factores psicosociales y resultados de control de la enfermedad ha sido poco estudiada en la población diabética española, pero presumiblemente operarán de forma similar a la ya descrita. Los resultados disponibles confirman un gradiente social en los indicadores de manejo de la enfermedad. Así, el control deficiente de HbA_{1c} es más frecuente en pacientes de bajo nivel económico que en los de alto (63% y 48% respectivamente), al igual que los niveles elevados de LDL colesterol (88% y 79% respectivamente)[11].

2.4. Complicaciones crónicas de la DM tipo 2

Las complicaciones relacionadas con la diabetes, tales como la retinopatía, nefropatía, enfermedad cardiovascular o neuropatía, constituyen los marcadores de la evolución y del grado de éxito o fracaso en el control de la enfermedad. Su presencia determina la calidad de vida de los/as pacientes e incrementa el riesgo de muerte prematura por diabetes.

La aparición de estas complicaciones está estrechamente relacionada con el manejo de la enfermedad y su control. Los sectores poblacionales o colectivos con peor control metabólico presentan mayor prevalencia de complicaciones. Este efecto cascada ha sido descrito en los/as pacientes de peor posición social, para quienes el mal control de la enfermedad incrementa el riesgo de complicaciones crónicas hasta 3,5 veces[17] y el riesgo de muerte hasta un 2,6[25]. Así, la población diabética de bajo nivel social tiene mayor riesgo

cap 3-8 monog.:cap3 -8 monog 8/5/09 10:44 Página 67

de retinopatía[18-19], neuropatía[19], o enfermedad cardiovascular[11,26], que a su vez conlleva una peor calidad de vida respecto a los/as pacientes de nivel social alto[27].

2.5. Desigualdades sociales en la mortalidad de los pacientes diabéticos

La mortalidad ha sido uno de los indicadores más utilizados en el estudio de las desigualdades socioeconómicas relacionadas con la salud. Según los últimos datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística (mayo 2007) durante el año 2005 la tasa de mortalidad por diabetes mellitus en la población española fue de 23,8 defunciones por 100.000 habitantes/año. Sin embargo, es difícil medir el verdadero impacto de la diabetes en la mortalidad, ya que muchos/as diabéticos/as mueren a causa de las complicaciones que les provoca la propia enfermedad o los factores de riesgo implicados en su etiopatogenia. En un estudio realizado en EEUU sólo en el 37% de los hombres diabéticos y en el 47,2 % de las mujeres diabéticas constaba la diabetes como causa de muerte[28]. A pesar de estas carencias, está suficientemente documentado que la mortalidad en los adultos con diabetes es más alta que en los no diabéticos, tanto en estudios de seguimiento como en transversales.

Diversos autores han mostrado una relación inversa entre el nivel socioeconómico y riesgo de muerte en pacientes diabéticos[17,25,26]. Según los resultados proporcionados por una fracción de la cohorte Whitehall[26], la mortalidad por todas las causas aumentaba al disminuir el nivel socioeconómico tanto en la población diabética como en la no diabética. La mortalidad por enfermedad cardiovascular y sus factores de riesgo fue la explicación con la que los propios autores justificaban los hallazgos. Tras ajustar por los principales factores de riesgo, tales como tensión arterial y tabaco, la asociación se atenuaba, disminuyendo casi hasta la mitad el riesgo relativo en el nivel socioeconómico más bajo (de 1,54 a 1,33 en hombres no diabéticos y de 1,72 a 1,47 en diabéticos). Sin embargo, el gradiente socioeconómico se mantenía tras el ajuste y era más acusado en personas diabéticas que en no diabéticas[26].

El estudio sobre desigualdades socioeconómicas y mortalidad en población mayor de 64 años de la Comunidad Autónoma del País Vasco[29], muestra mayor mortalidad por diabetes en las personas de menor nivel socioeconómico respecto a las de nivel más alto, siendo las diferencias más acusadas en las mujeres que en los hombres. También describe un aumento de la mortalidad por cardiopatía isquémica y enfermedad cardiovascular en las personas más desfavorecidas, dos entidades muy ligadas a la enfermedad diabética.

Por tanto, los resultados de los estudios sobre la asociación entre nivel socioeconómico y mortalidad por diabetes y/o mortalidad en pacientes diabéticos, destacan la importancia de mejorar el control de los factores de riesgo

cap 3-8 monog.:cap3 -8 monog 8/5/09 10:44 Página 68

cardiovascular, y reducir las desigualdades socioeconómicas para disminuir el riesgo de muerte en las personas diabéticas.

3. Desigualdades de género y DM tipo 2

3.1. Los conceptos de género y sexo.

Es sabido que la salud de hombres y mujeres es diferente y es desigual. Es diferente por los factores biológicos que determinan el funcionamiento y el riesgo de enfermar de unos y otras, y es desigual porque las normas y valores sociales asignan espacios y roles diferenciados a hombres y mujeres, condicionando sus experiencias vitales y su salud[30]. Según Nancy Krieger[31], los términos género -concepto social- y sexo -característica biológica-, además de distintos, no son intercambiables; aunque, con frecuencia se confunden y usan indistintamente en la literatura científica contemporánea. Dependiendo del resultado de salud a estudiar, ambos, ninguno, uno, u otro pueden ser pertinentes como determinantes únicos, independientes, o sinérgicos de dicho resultado de salud. Por lo tanto, al hablar de desigualdades de género en diabetes, tendríamos que encontrar esos determinantes de género (sociales) que están influyendo en las diferencias existentes en ese resultado de salud.

Si mujeres y hombres concluyen en resultados distintos en morbilidad y mortalidad, relacionados con la división sexual del trabajo, expectativas de rol y posición e identidad social, es preciso recopilar información con sensibilidad de género para comprender y paliar las situaciones de desigualdad en salud, como en el caso de la diabetes[32].

3.2. Desigualdades de género en la prevalencia e incidencia de DM tipo 2

Estudios llevados a cabo en diferentes países observan tasas de DM tipo 2 superiores en mujeres que en hombres[33,34], pero no siempre los resultados confirman desigualdades de género en la prevalencia de la DM tipo 2.

Mata y col[35], que analizaron datos de población diabética española a lo largo de la década de los 90, observaron que la prevalencia media de la década era mayor en las mujeres (5,7%) que en los hombres (4,1%). La incidencia media de la década también era superior en las mujeres (37,7 por 10.000) que en los hombres (38,1 por 10.000), aunque las diferencias no alcanzaban la significación estadística. El estudio de Arteagoitia y col[36], llevado a cabo en el País Vasco, también obtuvo una prevalencia ligeramente superior en mujeres que en hombres (4,7% y 4,6% respectivamente), pero una incidencia menor (4,9 y 5 por 1.000 respectivamente).

Los datos de la *Encuesta Nacional de Salud* de España de 2003 (ENS 2003), confirman la superioridad en la prevalencia autodeclarada de diabetes en las

cap 3-8 monog.:cap3 -8 monog 8/5/09 10:44 Página 69

mujeres respecto a los hombres (5,3% y 4,7% respectivamente), variando la tasa según edad, con una prevalencia más alta en los hombres hasta los 65 años, y en las mujeres a partir de esta edad. Las autoras del *Informe Salud y Género* 2005[37] indican la necesidad de investigar si estas diferencias son debidas a una diferente exposición al riesgo de desarrollar la enfermedad o a una mayor posibilidad de diagnóstico en los hombres en la etapa productiva en los servicios preventivos de las empresas, pues el diagnóstico precoz[35] supone un beneficio en este tipo de patología.

Algunos estudios observan un efecto de interacción entre género y posición social en relación al riesgo de padecer la enfermedad[7,11]. Así, en la población vasca la prevalencia de DM tipo 2 en mujeres de bajo estatus social es significativamente mayor que en los hombres de igual nivel (6,4% y 5,6% respectivamente), pero inferior en las de alto estatus (3,3% y 2,8% respectivamente). La ENS 2003 refleja, igualmente, el mayor impacto del bajo nivel social en las mujeres respecto a los hombres (Tabla 3.1.). La mayor prevalencia de factores de riesgo como la obesidad o el sedentarismo entre las mujeres de baja posición socioeconómica explicaría, en parte, estas desigualdades.

En el estudio de Bayo y col, realizado en Lejona (Vizcaya)[38], la razón de número de casos conocidos de diabetes mellitus entre mujeres y hombre fue de 16/8, mientras que el porcentaje de diabetes mellitus no conocida fue similar en ambos sexos. Los casos de tolerancia alterada a la glucosa (TAG) fueron significativamente más frecuentes en mujeres que en hombres (59/31, $p<0,01$). La incidencia anual de TAG ajustada por edad, estimada tras el seguimiento de 10 años de la cohorte de sujetos con tolerancia normal a la glucosa al inicio del estudio, fue del 2%, siendo esta incidencia superior en hombres que en mujeresM.

La diabetes gestacional se desarrolla en un 6 a 8% de los embarazos y algunos estudios describen que las mujeres que han tenido diabetes durante el embarazo tienen un mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 en edades posteriores[40]. Este riesgo adicional en las mujeres podría explicar la mayor prevalencia de enfermedad en este colectivo.

3.3. Desigualdades de género en el control y complicaciones de la DM tipo 2

En relación al control metabólico de los parámetros clínicos relacionados con la diabetes, los estudios muestran resultados discordantes en lo que a diferencias entre hombres y mujeres se refiere. El estudio de Díaz Grávalos[41] no encuentra diferencias por sexo en los valores de glucemia, ni HbA_{1C}. Tampoco el estudio de Bonet y col.[42] describe diferencias en el riesgo cardiovascular global, ni el estudio realizado por Spann, siguiendo modelos multinivel[43] encuentra diferencias significativas en las variables predictivas de control de

cap 3-8 monog.:cap3 -8 monog 8/5/09 10:44 Página 70

HbA_{1c} según sexo. Sin embargo, otros autores encuentran diferencias en algunos parámetros de control de la enfermedad. El estudio de Mata y col[35], refiere mayor prevalencia de obesidad en mujeres (44,8 en hombres frente a 71,5 en mujeres), así como de hipertensión arterial (61,5 % frente a 74,5%) y mayor presencia de hábito tabáquico en hombres (73,5% en hombres frente a 11.1% en mujeres). Resultados similares describe Martínez-Núñez[44], añadiendo los factores de sedentarismo (43,6% en hombres y 56,5% en mujeres), hipercolesterolemia (46% en hombres y 56,6% en mujeres) y consumo de alcohol (10,6% y 0,7% respectivamente). También Duggirala[45] describe peor control de la tensión arterial en las mujeres, con una tensión arterial sistólica media más elevada que en los hombres. La prevalencia de riesgo cardiovascular en diabéticos/as tipo 2 en la población española es alta[46], y el riesgo de desarrollar un infarto agudo de miocardio (IAM), es mayor en las mujeres diabéticas respecto a los hombres diabéticos, y su pronóstico peor[47,48].

Es conocido que la DM tipo 2 se relaciona con una peor percepción de la *Calidad de Vida Relacionada con la Salud* (CVRS)[27], siendo la calidad percibida por las mujeres peor que la de los hombres[49]. Los estudios en población española confirman resultados similares[50], explicados, en parte, por la mayor prevalencia de comorbilidad y discapacidad en las mujeres respecto a los hombres diabéticos.

3.4. Desigualdades de género en la mortalidad de pacientes diabéticos

La DM tipo 2 es una enfermedad que provoca un elevado impacto sociosanitario, debido a las complicaciones crónicas y la mortalidad, que en España es más elevada en mujeres que en hombres[51]. Según los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) para el años 2005, la tasa de mortalidad por diabetes en mujeres fue 28,3 por 100.000 y de 19,2 por 100.000 en hombres, y de las 10.339 defunciones por diabetes, 4.105 fueron en varones, y 6.234 en mujeres, contribuyendo a estas diferencias el mayor envejecimiento de las mujeres diabéticas (Tabla 3.4.). Pero tal como se ha señalado anteriormente, la mortalidad subestima la magnitud de esta enfermedad crónica, ya que la muerte en los/as diabéticos/as ocurre por causas distintas a las de la propia diabetes y, con frecuencia, por sus complicaciones.

A pesar de que la enfermedad coronaria es menos frecuente en mujeres que en hombres (RR= 0,6; IC 95%= 0,4-0,9), la probabilidad de padecer un infarto de miocardio recurrente es más del doble en las mujeres diabéticas[52]. Algunos autores describen un aumento importante de la mortalidad en las mujeres con diabetes, tanto por todas las causas como por patología cardiovascular[53]. El estudio sobre mortalidad tras IAM de Simon[54], evidencia diferencias de género en el manejo del IAM que explicaría las diferencias en mortalidad.

cap 3-8 monog.:cap3 -8 monog 8/5/09 10:44 Página 71

Así, las mujeres presentan menor terapia de reperfusión, menor tratamiento con antiagregantes plaquetarios, Beta-bloqueantes y estatinas en comparación con los hombres. La demora en recibir tratamiento es un indicador clave en el IAM que se asocia con la mortalidad por diabetes. Estudios realizados en Asturias[55] y en el País Vasco[56] han puesto de manifiesto que las mujeres que padecen un infarto llegan más tarde a los servicios sanitarios, incrementando su riesgo vital. Según el *Informe Salud y Género* 2005[37], el distinto patrón de presentación del IAM en hombres y mujeres podría explicarse, en parte, por la diferente distribución de los principales factores de riesgo cardiovascular descritos en mujeres (hipertensión, dislipemias, diabetes, y el uso terapéutico de compuestos hormonales) y en hombres (tabaquismo, hipertensión y diabetes), y la diferente edad de comienzo de la exposición a ellos. Pero a estos factores de riesgo hay que añadir los psicosociales y las condiciones de vida (construcción subjetiva de la enfermedad, inserción laboral, estrés o manejo de los vínculos, entre otros), que han sido escasamente estudiados, especialmente desde un enfoque de género.

Tabla 3.4.— *Defunciones, tasa bruta de mortalidad y de ingresos hospitalarios por diabetes mellitus. España 2005 (tasas por 100.000 hab.)*

	MUJERES	HOMBRES	DIFERENCIA
Defunciones por Diabetes Mellitus	6.234	4.105	2.129
Tasa Bruta de Mortalidad	28,5	19,4	9,1
Tasa de Ingresos Hospitalarios	71	85	-14
Estancia Media Hospitalaria (días)	9	10	-1

Fuente: INE. Encuesta de Morbilidad Hospitalaria 2005. INE. Defunciones según la Causa de Muerte 2005

4. Desigualdades étnicas y diabetes mellitus tipo 2

4.1. Definición de etnia

La literatura epidemiológica relacionada con el estudio de la DM tipo 2 aplica el apelativo de étnico a grupos de población definidos por criterios raciales o por sus orígenes geográficos[57]. El debate sobre los factores desencadenantes de las desigualdades étnicas en patologías como la DM tipo 2 permanece abierto, enfrentando en ocasiones posiciones contrapuestas. Algunos autores rechazan la argumentación de las diferencias de tipo genético como origen de las desigualdades étnicas en salud, y consideran que son, sobre todo, consecuencia de determinantes sociales, asociados con una peor posición

cap 3-8 monog.:cap3 -8 monog 8/5/09 10:44 Página 72

socioeconómica respecto al resto de la población[58]. Para otros prima la interacción de factores ambientales con una determinada base genética la cual predispondría, en mayor o menor medida, a las minorías étnicas al desarrollo de DM tipo 2[57,59].

Los rápidos cambios socioculturales -emigración hacia grandes ciudades, transición alimentaria y falta de ejercicio físico- experimentados por muchos grupos étnicos en las últimas décadas refuerzan la importancia de los factores ambientales y sociales.

4.2. Desigualdades étnicas en la prevalencia de DM tipo 2

Los indios Pima en Arizona (EEUU) han sido unos de los grupos más estudiados, por presentar las prevalencias de DM tipo 2 más altas del mundo (40-50% en población mayor de 35 años)[59]. Los habitantes de las Islas Nauru, en la Micronesia, con cifras entre un 35-40% ocupan la segunda posición mundial, seguidos por los aborígenes australianos, con prevalencias en torno 20-25% entre los adultos asentados en áreas urbanas e integrados en la cultura occidental, mientras que para la población australiana caucásica las prevalencias se sitúan entre 5-6%[60].

Tanto en EEUU como en Canadá los grupos pertenecientes a minorías étnicas o raciales (negros, hispanos e indios nativos fundamentalmente), presentan mayores prevalencias de DM tipo 2 que las personas de raza blanca[57]. Mientras en la población blanca, en el periodo 1990-96, la prevalencia ajustada por edad aumentó un 14%, entre indígenas de Alaska el incremento fue del 75%, y entre un 16-37% en indígenas de otros territorios de EEUU[61]. Estimaciones recientes de la prevalencia en población afroamericanas cifran en 2,8 millones el número de afectados por DM tipo 2 en los EEUU, lo que equivale a una tasa del 13%, siendo más frecuente entre las mujeres y mayores de 65 años. La tendencia al incremento de la prevalencia en este grupo es notoria, pasando de un 8,9% en 1980 a un 18,2% en 1994[62]. En Canadá la prevalencia entre las denominadas "*First Nations*" (indios aborígenes) es de hasta 3,6 y 5,3 veces más alta, en hombres y mujeres respectivamente, que en el resto de la población, con prevalencias que alcanzan en los Oji-Cree el 25% en adultos y un 80% en mujeres de 50-64 años[63].

4.3. Factores asociados a las desigualdades étnicas en la DM tipo 2.

La entrada creciente de inmigrantes en países de Europa y América del Norte, procedentes del Caribe, Sur de Asia y África del Oeste con alto riesgo de desarrollar DM tipo 2 ha aumentado el interés epidemiológico en el estudio de estos grupos de población[64]. La población inmigrante en el Reino Unido u otros países occidentales procedentes de India, Singapur o las islas Fuji,

cap 3-8 monog.:cap3 -8 monog 8/5/09 10:44 Página 73

presenta cifras de prevalencia hasta 8 veces más elevadas que las correspondientes a la de sus países de origen[65]. Pero el aumento de la prevalencia de DM tipo 2 no es un fenómeno ligado únicamente a los movimientos migratorios entre países industrializados y no industrializados, sino que también acompaña a los procesos migratorios rural-urbanos producidos dentro de los propios países en vías de desarrollo. En India, la prevalencia de DM tipo 2 en el medio rural es aproximadamente del 2%, aumentando hasta el 8% en el medio urbano. En Corea del Sur, la prevalencia en el medio rural y en pequeños municipios está entre 2-4% según el grupo de edad, mientras en Seúl fluctúa entre 13-15%. En Filipinas la prevalencia entre los 20-65 años varía entre el 2,5% y el 8,4% respectivamente, llegando en filipinos/as residentes en EEUU hasta un 16,2%[65].

Además de los fenómenos migratorios, se han desarrollado otras líneas argumentales que han tratado de explicar las desigualdades en la salud de los distintos colectivos étnicos. Algunos autores destacan la mediación de factores ambientales y genéticos. Así, hay estudios que encuentran una mayor resistencia insulínica en población afroamericana e hispana que en blanca de EEUU[66] y en emigrantes procedentes de India[65], sugiriendo una disfunción de base genética en la funcionalidad de las células beta pancreáticas. Se ha citado abundantemente la hipótesis del genotipo ahorrador como otra posible causa de la mayor frecuencia de la DM tipo 2 en los grupos étnicos[57,59], aunque se han publicado estudios críticos en contra de esta hipótesis[58,67]. Frente al papel relevante de los factores genéticos, algunos estudios señalan que el nivel económico puede explicar la mayor parte del exceso de prevalencia de DM tipo 2 entre mujeres afroamericanas en los EEUU, aunque no en los hombres[68]. También al comparar la prevalencia de DM tipo 2 en los indios Pima de Arizona con la de sus ancestros asentados en el noroeste de Méjico, se observa que las cifras de prevalencia en estos últimos son sensiblemente más bajas a pesar de ser poblaciones genéticamente muy similares. Los cambios en las condiciones socioeconómicas (alimentación, trabajo, relaciones sociales, etc.) derivadas de la colonización del oeste norte-americano serían probablemente los responsables de la peor situación del colectivo Pima de Arizona[69].

Por otra parte, no todos los grupos étnicos presentan cifras elevadas de DM tipo 2, así ocurre por ejemplo con algunos grupos en México como los Otomies, que con una dieta habitual abundante en hidratos de carbono complejos y fibra dietética, y baja en proteínas de origen animal y grasas saturadas, presentan prevalencias de un 1,1% en mujeres y 3,3% en hombres, mucho más bajas que las de la población indígena americana o las de la poblaciones urbanas mestizas mexicanas[70].

El proceso de globalización y los intensos movimientos migratorios de las últimas décadas refuerzan la importancia de los factores sociales y ambienta-

cap 3-8 monog.:cap3 -8 monog 8/5/09 10:44 Página 74

les. Los cambios culturales y sociales en muchos grupos étnicos, han modificado sus hábitos alimenticios, incrementado el sedentarismo y cambiado los modelos de relación social, elevando su vulnerabilidad ante determinadas enfermedades. Así, la población aborigen de Papua-Nueva Guinea y de Australia ha pasado sólo en una o dos generaciones de estilos de vida propios de cazadores-pescadores-recolectores a los de las sociedades industriales desarrolladas[60], siendo la DM tipo 2 una enfermedad prácticamente desconocida entre los nativos de las Islas Nauru antes de la II Guerra Mundial[71]. Incluso dentro de algunas Islas del Pacífico, como Samoa Occidental y Papua-Nueva Guinea, se observan marcados contrastes dentro de una misma etnia según se hayan mantenido en el medio rural o se hayan trasladado a medios urbanos, aumentando la frecuencia de DM tipo 2 entre estos últimos[60].

4.4. Control de la enfermedad y complicaciones de la DM tipo 2

La revisión de la literatura permite concluir que las personas diabéticas pertenecientes a minorías étnicas tienen además un mayor riesgo de las complicaciones que se asocian con esta enfermedad[72]. Aunque el ajuste por factores como el tabaquismo, la posición social, los ingresos, el nivel educativo y el Índice de Masa Corporal eliminan en la mayoría de los estudios las desigualdades étnicas en la mortalidad y en las complicaciones, en la población negra e hispana de los EEUU y en la asiática del Reino Unido se sigue observando un mayor riesgo de enfermedad renal terminal y de retinopatía entre los primeros, a la vez que el proceso de atención a la diabetes es peor en la población negra de EEUU[72]. Las minorías étnicas que son diabéticas en EEUU tienen una menor cobertura sanitaria y mayores dificultades de acceso a los servicios, debido a los costes económicos, en comparación con las personas blancas no hispánicas[73]. Igualmente, en el Reino Unido la calidad de la atención a pacientes diabéticos/as es más deficiente en los consultorios que cubren áreas de alta privación y etnicidad[74].

La DM tipo 2 puede ser considerada como una enfermedad indicadora de los rápidos cambios socioeconómicos y culturales que han afectado la manera de relacionarnos con el entorno social y físico, las formas de alimentarnos, y de realizar ejercicio físico. Algunas poblaciones aborígenes experimentaron estos cambios de forma muy rápida e intensa en períodos anteriores a su actual globalización. En su caso, la DM tipo 2 podría ser considerada como una imposición de los procesos colonizadores que acabaron con sus tradicionales modos de vida, más que el precio a pagar por entrar en la civilización occidental[75]. La continua búsqueda de predisposiciones de base genética como elemento explicativo principal han ocultado o diluido la enorme transformación en las condiciones de vida que, entre otros grupos, las minorías étnicas

cap 3-8 monog.:cap3 -8 monog 8/5/09 10:44 Página 75

se vieron y ven obligadas a aceptar, situando de forma sesgada el centro del problema en la biología específica de las poblaciones aborígenes, en lugar de en su biografía e historia, contribuyendo entre otros efectos indeseables a revitalizar recomendaciones de tipo eugenésico[67]. La prevención de la DM tipo 2 no requiere únicamente de los abordajes médicos habituales, sino mejorar la posición social, económica y cultural de las minorías étnicas, tanto se encuentren éstas residiendo en sus países de origen o como emigrantes en los desarrollados[76].

A pesar de que todavía existen pocos trabajos publicados en España sobre etnia y DM tipo 2[77], la inclusión en este capítulo de esta temática se justifica, en parte, por la creciente importancia de la población inmigrante, la cual se encuentra en general viviendo en condiciones económicas, sociales y ambientales de mayor privación, favorecedoras del desarrollo de DM tipo 2.

5. Desigualdades en el acceso y uso de los servicios sanitarios en personas diabéticas

Los servicios sanitarios tienen la capacidad de aliviar el sufrimiento y facilitar la cura de enfermedades. Es por este motivo que el acceso a unos servicios sanitarios de calidad tiene que ser un derecho de toda la ciudadanía, independientemente de las condiciones sociales. Varios estudios demuestran que la ausencia de cobertura sanitaria se asocia con peores indicadores de salud, y que además una mejora en el acceso a los servicios sanitarios puede reducir la asociación negativa entre la posición socioeconómica y la salud[78-80].

En los países de la *Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico* (OCDE), las personas que tienen un nivel de renta mayor visitan con mayor frecuencia al médico especialista que las de rentas inferiores, mientras que en las visitas a la atención primaria estas diferencias son menores o inexistentes, dependiendo de la oferta de prestaciones o seguros de salud privados de cada país[81]. En España, donde hay un sistema nacional de salud universal, parece que no existen desigualdades en la utilización de servicios sanitarios de atención primaria y acceso al hospital, mientras que sí que existen diferencias en las visitas al especialista[78].

Las desigualdades en salud en los/as pacientes con diabetes debidas a la posición socioeconómica, al género o a diferencias étnicas, se pueden moderar, garantizando el acceso a los servicios sanitarios y proporcionando cuidados adecuados a la enfermedad. Aunque se sabe poco sobre las diferencias en el acceso y la utilización de los servicios sanitarios en pacientes con diabetes, hay un especial interés en ello, ya que el acceso y la utilización de los servicios son determinantes principales de la calidad de los cuidados y de la evo-

cap 3-8 monog.:cap3 -8 monog 8/5/09 10:44 Página 76

lución de la diabetes. El progreso de la DM tipo 2 se puede prevenir mediante educación sanitaria y programas preventivos de autocontrol, auto-cuidado, dieta y actividad física. Las personas con diabetes que reciben cuidados de un grupo multidisciplinar (profesionales médicos y de enfermería, entre otros) tienen un mayor bienestar, más auto-cuidado y mayor control de la enfermedad[82].

Aunque disponemos de terapias efectivas para controlar la diabetes y prevenir o tratar sus complicaciones, estas terapias pueden estar infrautilizadas, sobre todo entre los sectores con más privación socioeconómica, entre otros motivos porque la educación sanitaria y los programas preventivos tienen mayor penetración en las clases privilegiadas que en las clases desfavorecidas. A continuación vamos a examinar las desigualdades en pacientes con diabetes en términos de acceso y utilización de los servicios sanitarios según género, posición socioeconómica y etnia.

5.1. Posición socioeconómica y acceso a los servicios sanitarios

La posición socioeconómica de una persona con diabetes puede influir en el acceso y calidad de los servicios sanitarios, aunque también en el apoyo social, en el mejor conocimiento de la enfermedad, en la capacidad de comunicarse con los servicios, en la adherencia al tratamiento, y en realizar ejercicio físico o dieta. La persistencia de desigualdades en la salud de la población diabética en países que han logrado el acceso universal a los servicios sanitarios hace pensar que los procesos de cuidado, o los estilos de vida y auto-cuidado son importantes mecanismos de producción de desigualdades sociales en salud. La revisión de Brown y col.[6] concluye que las personas de posición socioeconómica desfavorecida realizan menos actividades de autocuidado y utilizan menos eficientemente los recursos en el proceso de cuidado.

En España son muy pocos los estudios que han investigado acerca de la relación entre posición social y desigualdades en el acceso y uso de los servicios sanitarios en pacientes diabéticos. Larrañaga y cols[11] describen en el País Vasco una mayor frecuencia de visitas al médico de Atención Primaria por pacientes de nivel socioeconómico más bajo, aunque con peor control de HbA_{1c}, a pesar del mayor uso de estos servicios, lo que pone de manifiesto la diferente naturaleza de la frecuentación de servicios y el control de la enfermedad. Estos resultados son congruentes con los extraídos de la *Encuesta Nacional de Salud* 2003 de España (Tabla 3.5.), que muestra la probabilidad ajustada por edad (OR) de visitar al médico general [a]/especialista[b] en las últimas dos semanas según clase social en hombres y en mujeres mayores de 16 años con diabetes. Los resultados indican que las personas de clase social más desfavorecida visitan más al médico general OR=0,57 (IC95% 0,50-0,69), mien-

cap 3-8 monog.:cap3 -8 monog 8/5/09 10:44 Página 77

tras que son las que menos visitan al especialista OR=1,30 (IC95%: 1,13-1,49), en consonancia con los hallazgos de otros estudios realizados en España sobre desigualdades sociales y acceso a los servicios sanitarios en población general[78].

Tabla 3.5.— *Asociación entre visitas al médico y clase social[1] en población diabética. Modelos ajustados por edad. Hombres y Mujeres. ENS 2003*

	Hombres		Mujeres		Total	
	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%
Ir al médico general en las últimas 2 semanas						
CS III	0,73	(0,61 - 0,88)	0,75	(0,64 - 0,89)	0,73	(0,65 - 0,83)
CS IV+V	0,59	(0,50 - 0,69)	0,58	(0,50 - 0,67)	0,57	(0,52 - 0,64)
Ir al médico especialista en las últimas 2 semanas						
CS III	1,30	(1,01 - 1,68)	1,14	(0,92 - 1,41)	1,18	(1,01 - 1,39)
CS IV+V	1,26	(1,01 - 1,56)	1,34	(1,12 - 1,63)	1,30	(1,13 - 1,49)

[1]Clase social (CS) propuesta por la Sociedad Española de Epidemiología. Categoría de referencia CS I+II (clase más alta).

5.2. Desigualdades de género en el acceso a los servicios sanitarios

Existen estudios que encuentran que las mujeres con diabetes presentan una tasa de mortalidad superior a la de los hombres[51]. Las principales complicaciones de las personas que padecen diabetes son las enfermedades cardiovasculares[25], que son mucho más prevalentes en hombres que en mujeres, por esta razón es difícil entender por qué las mujeres tienen más probabilidades de morir que los hombres, e induce a pensar que esto podría reflejar distintos patrones de acceso o utilización de los servicios sanitarios.

Aunque algunos autores[11,83] indican que las mujeres diabéticas acuden con mayor frecuencia a las consultas de Atención Primaria, otros concluyen que éstas tienen más dificultades de acceso a los servicios de diabetes que los hombres, y hablan con su médico menos sobre su enfermedad que los hombres[84]. Como causas de dicha dificultad se identifican los problemas de las mujeres para concretar una visita, encontrar el momento adecuado para ir, o dificultades para llegar a la consulta. Además, las mujeres tienen más barreras para la realización de actividad física y más problemas de alimentación que los hombres. Otros estudios realizados en el Reino Unido concluyen, además, que en las mujeres con diabetes se recogen menos datos sobre parámetros cla-

cap 3-8 monog.:cap3 -8 monog 8/5/09 10:44 Página 78

ves para el seguimiento y control de la diabetes como son: el índice de masa corporal, el pulso, la presión arterial, la concentración de colesterol en suero, etc.[74].

En relación a la utilización de los servicios hospitalarios, según los datos de la *Encuesta de Morbilidad Hospitalaria* de 2005, las tasas de ingreso por diabetes en España son superiores en los hombres que en las mujeres (85 y 71 ingresos por 100.000 respectivamente), y también la estancia media (10 y 9 días respectivamente) (Tabla 3.4.). Sin embargo, según el perfil de los/as pacientes diabéticos/as descrito por Benito y col[85], la diabetes conocida con una evolución promedio de 6,7 años, es más frecuente en mujeres que en hombres, mientras que los diagnósticos recientes, de menos de un año, son más frecuentes en hombres. Estos resultados, difícilmente justificarían la mayor frecuentación hospitalaria de los hombres diabéticos.

5.3. Desigualdades étnicas y acceso a los servicios sanitarios

En los EEUU, donde más se ha investigado las desigualdades étnicas en la utilización de servicios sanitarios, se describen menores coberturas y mayores dificultades de acceso a los servicios entre minorías etnicas[73]. Estudios desarrollados en Missouri encuentran un importante infracontrol de la hemoglobina glicosilada en la población negra no hispana, aunque no observan diferencias en otras pruebas, también importantes para el control de la diabetes[86]. Tal como ha señalado Harris[87], de estos resultados se desprende la hipótesis de que las diferencias en el control de hemoglobina podrían no explicarse únicamente por el acceso a los servicios sanitarios. El estudio de Hippisley-Cox y col[74] analiza para el Reino Unido la calidad de la atención a pacientes diabéticos a través de un conjunto de indicadores, utilizados en el nuevo modelo de contratación de servicios en medicina general, y observa un control más deficiente de la enfermedad en los consultorios que cubren áreas de alta privación y etnicidad. El Sistema Nacional de Salud del Reino Unido, a fin de mejorar la calidad asistencial, particularmente de los grupos sociales más desfavorecidos, ha introducido incentivos en la gestión de la Atención Primaria, consistente en el pago a los/as profesionales médicos según el cumplimiento de los objetivos pactados (*pay-for-performance)*. Los estudios que han evaluado los cambios en las desigualdades étnicas en los cuidados a la diabetes, antes y después de la introducción de dichos incentivos, muestran que aunque aumenta la proporción de personas con más cuidados, este incremento porcentual es similar en todas las etnias[88]. Es decir, que se mejora en los cuidados de las personas con diabetes en general, pero permanecen invariables las desigualdades. Los resultados sugieren que las desigualdades en la salud debidas a diferencias étnicas son el resultado de constructos sociales complejos, en cuya modifica-

cap 3-8 monog.:cap3 -8 monog 8/5/09 10:44 Página 79

ción no sólo interviene la derivación al especialista o el buen control médico, sino también un conjunto de factores de orden cultural, ambiental y económico. Dicha hipótesis parece coherente con los estudios que observan una asociación inversa entre los parámetros de control de la diabetes y el nivel de deprivación y etnicidad[74].

6. Conclusiones

Los estudios publicados y los datos disponibles demuestran que la DM tipo 2 no es una enfermedad que se distribuya de forma aleatoria en todos los grupos de población. Las personas y colectivos que viven en condiciones de privación social y material están expuestos a mayores riesgos de padecer la enfermedad, a tener más complicaciones y mayor mortalidad asociada a diabetes. En consecuencia, muchas de las desigualdades descritas se traducen en inequidades en la salud de las personas con diabetes.

Las mujeres y los inmigrantes son, con frecuencia, los sectores sociales más expuestos a la pobreza y a la privación, y factores como la posición social, el género y la condición de inmigrante interactúan entre sí en la generación de desigualdades en la salud, produciendo un efecto aditivo en el riesgo de enfermar. La recogida de información sensible a las desigualdades en salud puede permitir incorporar estas tres perspectivas de análisis en los estudios, y conocer mejor sus causas e intervenir sobre ellas, dado que uno de los fines de la epidemiología es identificar los determinantes de salud-enfermedad, y aplicar esos hallazgos en forma de medidas correctoras de Salud Pública.

El acceso y utilización de los servicios sanitarios, como todo el proceso de control y autocuidado de la enfermedad, son condicionantes del progreso de la diabetes y están, también, asociados al género, a la posición socioeconómica y a la etnia. Sin embargo, la accesibilidad a los servicios sanitarios *per se* no valora la equidad en salud. Los datos expuestos reflejan que, aún cuando las tasas de frecuentación a las consultas de AP son similares, se observan desigualdades en el control de la enfermedad, reflejo de una desigual eficiencia en la utilización de los recursos asistenciales y de autocuidado.

Combatir la inequidad en la salud de las personas diabéticas exige la actuación desde distintos sectores, además del sanitario, mejorando el entorno y las condiciones de vida, promocionando la salud y previniendo la enfermedad y sus complicaciones.

cap 3-8 monog.:cap3 -8 monog 8/5/09 10:44 Página 80

7. Bibliografía

1. Starfield B. Pathways of influence on equity in health. Soc Sci Med. 2007; 64(7):1355-62.
2. Whitehead M. The concepts and principles of equity and health. Int J Health Serv. 1992;22:429-45.
3. Mackenbach JP, Bakker MJ, European Network on Interventions and Policies to reduce inequalities in Health. Tackling socioeconomic inequalities in health: analysis of European experiences. Lancet. 2003; 362: 1409-14.
4. Borrell C, Peiró R, Ramón N, Pasarín I, Colomer C, Zafra E, et al. Desigualdades socioeconómicas y planes de salud en las comunidades autónomas del Estado español. Gac Sanit. 2005;19(4):277-86.
5. Bacigalupe A, Martín U. Desigualdades sociales en la salud de la población de la Comunidad Autónoma del País Vasco. La clase social y el género como determinantes de la salud. Vitoria-Gasteiz: Colección Derechos Humanos "Juan San Martín".Ararteko; 2007
6. Brown AF, Ettner SL, Piette J, Weinberger M, Gregg E, Shapiro MF, et al. Socioeconomic Position and Health among Persons with Diabetes Mellitus: a Conceptual Framework and Review of the Literature. Epidemiol Rev. 2004; 26: 63-77.
7. Robbins JM, Vaccarino V, Zhang H, Kasl SV. Socioeconomic status and type 2 diabetes in African American and non-Hispanic white women and men: evidence from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Public Health. 2001;91(1):76-83.
8. Espelt A, Borrell C, Roskam AJ, Rodríguez-Sanz M, Stirbu I, Dalmau-Bueno A, Regidor E, Bopp M, Martikainen P, Leinsalu M, Artnik B, Rychtarikova J, Kalediene R, Dzurova D, Mackenbach J, Kunst AE. Socioeconomic inequalities in diabetes mellitus across Europe at the beginning of the 21st century. Diabetologia. 2008; 51(11):1971-9.
9. Dalstra JA, Kunst AE, Borrell C, Breeze E, Cambois E, Costa G, Geurts JJ, et al. Socioeconomic differences in the prevalence of common chronic diseases: an overview of eight European countries. Int J Epidemiol. 2005; 34(2):316-26.
10. Basterra-Gortari J, Bes-Rastrollo M, Seguí-Gómez M, Forga L, Martínez JA, Martínez-González MÁ, Tendencias de la obesidad, diabetes mellitus, hipertensión e hipercolesterolemia en España, 1997-2003. Med Clin. (Barc). 2007; 129(11):405-8.
11. Larrañaga I, Arteagoitia JM, Rodriguez JL, Gonzalez F, Esnaola S, Piniés JA, et al. Socio-economic inequalities in the prevalence of Type 2 diabetes, cardiovascular risk factors and chronic diabetic complications in the Basque Country, Spain. Diabet Med. 2005; 22:1047-53.

cap 3-8 monog.:cap3 -8 monog 8/5/09 10:44 Página 81

12. Barker DJP, Gardner MJ, Power C. Incidence of diabetes amongst people aged 18-50 years in nice British towns: a collaborative study. Diabetologia. 1982; 22:421-5
13. Evans JMM, Newton EW, Ruta DA, MacDonald TM, Morris AD. Socio-economic status, obesity and prevalence of type 1 and type 2 diabetes mellitus. Diabet Med. 2000; 14:478-480
14. Cubbin C, Sundquist K, Ahlén H, Johansson SE, Winkleby MA, Sundquist J. Neighborhood deprivation and cardiovascular disease risk factors: protective and harmful effects. Scand J Public Health Suppl. 2006;34:228-37.
15. Connolly VM, Kesson CM. Socioeconomic status and clustering of cardiovascular disease risk factors in diabetic patients. Diabetes Care. 1996; 19(5):419-22.
16. Pickett KE, Pearl M. Multilevel analyses of neighbourhood socioeconomic context and health outcomes: a critical review. J Epidemiol Community Health. 2001; 55:111–22.
17. Weng C, Coppini DV, Sönksen PH. Geographic and social factors are related to increased morbidity and mortality rates in diabetic patients. Diabet Med. 2000; 17(8):612-7.
18. Jotkowitz AB, Rabinowitz G, Raskin Segal A, Weitzman R, Epstein L, Porath A. Do patients with diabetes and low socioeconomic status receive less care and have worse outcomes? A national study. Am J Med. 2006;119(8):665-9.
19. Reisig V, Reitmeir P, Döring A, Rathmann W, Mielck A, KORA Study Group. Social inequalities and outcomes in type 2 diabetes in the German region of Ausburg. A cross-sectional survey. Int J Public Health. 2007; 52:258-165.
20. Unwin N, Binns D, Elliott K, Kelly WF. The relationships between cardiovascular risk factors and socio-economic status in people with diabetes. Diabet Med. 1996;13(1):72-9.
21. Wang CY, Fenske MM. Self-care of adults with non-insulin dependent diabetes mellitus: influence of family and friends. Diabetes Educ. 1996;22: 465–70.
22. de Groot M, Anderson R, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. Psychosom Med. 2001;63(4):619-30.
23. Golin C, DiMatteo MR, Duan N, Leake B, Gelberg L. Impoverished diabetic patients whose doctors facilitate their participation in medical decision-making are more satisfied with their care. J Gen Intern Med. 2002;17:857–66.
24. Schillinger D, Grumbach K, Piette J, Wang F, Osmond D, Daher C, et al. Association of health literacy with diabetes outcomes. JAMA. 2002; 288:475-82.

cap 3-8 monog.:cap3 -8 monog 8/5/09 10:44 Página 82

25. Roper NA, Bilous RW, Kelly WF, Unwin NC, Connolly VM. Excess mortality in a population with diabetes and the impact of material deprivation: longitudinal, population based study. BMJ. 2001; 322:1389-93.
26. Chaturvedi N, Jarrett J, Shipley MJ, Fuller JH. Socioeconomic gradient in morbidity and mortality in people with diabetes: cohort study findings from the Whitehall Study and the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. BMJ. 1998; 10;316(7125):100-5.
27. Wubben DP, Porterfield D. Health-related quality of life among North Carolina adults with diabetes mellitus. N C Med J. 2005; 66(3):179-85.
28. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Mortality in adults with and without diabetes in national cohort of the U.S. population, 1971-1993. Diabetes Care. 1998;21:1138-45.
29. Esnaola S, Aldasoro E, Ruiz R, Audicana C, Perez Y, Calvo M. Desigualdades socioeconómicas en la mortalidad en la Comunidad Autónoma del País Vasco. Gac Sanit. 2006;20(1):16-24.
30. Rohlfs I. Borrell C. Fonseca MC. Género, desigualdades y salud pública: conocimientos y desconocimientos. Gac Sanit. 2000; 14 Supl 3: 60-71.
31. Krieger, N. A Glossary for Social Epidemiology. Epidemiol Bull. 2002; 23(1):7-11.
32. Ruiz Cantero M.T. Indicadores para medir los determinantes de las desigualdades en salud desde la perspectiva del análisis de género. NIPO:207-05-057-1. Editado por el Instituto de la Mujer. http://www.mtas.es //mujer/mujeres/estud_inves/index.htm
33. Tang M, Chen Y, Krewski D. Gender-related differences in the association between socioeconomic status and self-reported diabetes. Int J Epidemiol. 2003;32: 381–5.
34. Thefeld W. Prevalence of diabetes mellitus in the adult German population. Gesundheitswesen 1999; 61:S85-9.
35. Mata-Cases M, Fernández-Bertolín E, Cos-Claramunt X, García-Durán M, Mateu-Gelabert T, Pareja-Rossell C, et al. Incidencia de diabetes tipo 2 y análisis del proceso diagnóstico en un centro de atención primaria durante la década de los noventa. Gac Sanit. 2006; 20:124-31
36. Arteagoitia JM, Larrañaga MI, Rodriguez JL, Fernandez I, Piniés JA. Incidence, prevalence and coronary heart disease risk level in known Type II diabetes: a sentinel practice network study in the Basque Country, Spain. Diabetología. 2003;46: 899–909.
37. Bolaños EM, Colomer C, Espiga I, García C, López R, Mosquera C. Informe Salud y Género. Observatorio de la Salud de la Mujer. Agencia de Calidad. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005. Disponible en: http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/equidad/InfomeSaludyGenero2005.pdf

cap 3-8 monog.:cap3 -8 monog 8/5/09 10:44 Página 83

38. Bayo J, Sola C, García F, Latorre PM, Vázquez JA. Prevalencia de la diabetes mellitus no dependiente de la insulina en Lejona (Vizcaya). Med Clin (Barc). 1993; 101: 609-12.
39. Vázquez JA, Gaztambide S, Soto-Pedre E. Estudio prospectivo a 10 años sobre la incidencia y factores de riesgo de diabetes mellitus tipo 2. Med Clin (Barc) 2000;115:534-9.
40. Fernández I, Pascual de la Pisa B. Valor predictivo del síndrome metabólico en la gestación para el desarrollo de diabetes mellitus. Aten Prim. 2006; 37: 517-21.
41. Diaz G, Palmeiro G, Casado I, Arandia M, Portuburu M, Vazquez LA. Cumplimiento de los objetivos de control metabólico en diabetes mellitus en el medio rural de Ourense. Rev Esp Salud Publica. 2006;80:67-75.
42. Bonet A, Navarro J, Puertas A, Valdivieso MC, Tórtola D, Collado A, et al. Control de factores de riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos atendidos en dos equipos de Atención Primaria y costes directos asociados. Parte I: Valoración del riesgo cardiovascular. Medifam. 2002; 12(8): 41-8.
43. Spann SJ, Nutting PA, Galliher JM, Peterson KA, Pavlik VN, Dickinson LM, et al. Management of type 2 diabetes in the primary care setting: a practice-based research network study. Ann Fam Med. 2006; 4:23-31.
44. Martínez Nuñez V, Gomis R, Parra P, Garijo Y, Barragán Pérez A, Cánovas A. Evaluación del perfil del paciente diabético en Atención Primaria de Salud de la Región de Murcia. Anales de Cirugía Cardíaca y Vascular. 2002; 8(4):210-5.
45. Duggirala MK, Cuddihy RM, Nyman M, Naessens JM, Pankratz VS. Women with diabetes have poorer control of blood pressure than men. Journal of Women's Health (Larchmt) 2005; 14(5): 418– 23.
46. Orozco-Beltrán D, Gil-Guillen VF, Quirce F, Navarro-Perez J, Pineda M, Gomez-de-la-Cámara A, et al. Collaborative Diabetes Study Investigators. Control of diabetes and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care. The gap between guidelines and reality in Spain. Int J Clin Pract. 2007; 61(6): 909–15.
47. Rohlfs, I, García MM, Gavalda L, Medrano MJ, Juvinyà D, Baltasar A, et al. Género y cardiopatía isquémica. Gac Sanit. 2004; 18:55-64.
48. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. BMJ. 2006; 332: 73-8.
49. Glasgow RE, Ruggiero L, Eakin EG, Dryfoos J, Chobanian L. Quality of life and associated characteristics in a large national sample of adults with diabetes. Diabetes Care. 1997;20 (4):562-7.
50. Mata CM, Roset GM, Badia L, X, Antoñanzas VF, Ragel AJ. Impacto de la diabetes tipo 2 en la calidad de vida de los pacientes tratados en las consultas de atención primaria en España. Aten Primaria. 2003; 31:493-9.

cap 3-8 monog.:cap3 -8 monog 8/5/09 10:44 Página 84

51. Ruiz-Ramos M, Escolar-Pujolar A, Mayoral-Sanchez E, Corral-San Laureano F, Fernandez-Fernandezc I. La diabetes mellitus en España: tasas de mortalidad, prevalencia, impacto, costes económicos y desigualdades. Gac Sanit. 2006; 20 Supl 1:15-24.
52. Abbott RD, R. P. Donahue, W. B. Kannel and P. W. Wilson. The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women. The Framingham Study. JAMA. 1988; 23: 3456-60.
53. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, Liu S, Willett WC, Speizer FE, Nathan DM, Manson JE. The Impact of Diabetes Mellitus on Mortality From All Causes and Coronary Heart Disease in Women: 20 Years of Follow-up. Arch Intern Med. 2001; 161: 1717-23.
54. Simon T, Mary-Krause M, Cambou JP, Hanania G, Guéret P, Lablanche JM, et al. Impact of age and gender on in-hospital and late mortality after acute myocardial infarction: increased early risk in younger women. Results from the French nation-wide USIC registries. Eur Heart J. 2006; 27: 1282–8.
55. Mosquera C. La enfermedad coronaria. En: La Salud de las mujeres en Asturias. Oviedo: Consejería de Salud y Servicios Sanitarios; 2002.
56. Aldasoro E, Calvo M, Esnaola S, Hurtado de Caracho I, Alonso E, Audicana C, et al. Diferencias de género en el tratamiento de revascularización precoz del infarto agudo de miocardio. Med Clin (Barc). 2007;128(3):81-5.
57. Egede LE, Dagogo-Jack S. Epidemiology of Type 2 Diabetes: Focus on Ethnic Minorities. Med Clin North Am. 2005; 89 (5):949–75.
58. Cruickshank JK, Mbanya JC, Wilks R, Balkau B, McFarlane-Anderson N, Forrester T. Sick genes, sick individuals or sick populations with chronic disease? An international example from emergence of diabetes and high blood pressure in African-origin populations. Int J Epidemiol. 2001; 30: 111-7.
59. Abate N, Chandalia M. The impact of ethnicity on type 2 diabetes. J Diabetes Complications. 2003; 17:39–58.
60. Cockram CS. The epidemiology of diabetes mellitus in the Asia-Pacific region. HKMJ. 2000; 6:43-52.
61. Burrows NR, Geiss LS, Engelgau MM, Acton KJ. Prevalence of diabetes among Native Americans and Alaska Natives, 1990-1997: an increasing burden. Diabetes Care. 2000; 23:1786-90
62. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Diabetes in African Americans. NIH Publication No. 02–3266. Bethesda (MD): US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health; 2002.
63. Young TK, Reading J, Elias B, O'Neil JD. Type 2 diabetes mellitus in Canada's First Nations: status of an epidemic in progress. CMAJ. 2000; 163:561-6.

cap 3-8 monog.:cap3 -8 monog 8/5/09 10:44 Página 85

64. Riste L, Khan F, Cruickshank K. High Prevalence of Type 2 Diabetes in All Ethnic Groups, Including Europeans, in a British Inner City. Relative poverty, history, inactivity, or 21st century Europe? Diabetes Care. 2001; 24:1377–83.
65. Abate N, Chandalia M. Ethnicity, type 2 diabetes and migrant Asian Indians. Indian J Med Res. 2007; 125:251-8.
66. Haffner SM, D'Agostino R, Saad MF, et al. Increased insulin resistance and insulin secretion in nondiabetic African-Americans and Hispanics compared with non-Hispanic whites. Diabetes. 1996; 45:742–8.
67. Fee M. Racializing narratives: Obesity, diabetes and the "Aboriginal" thrifty genotype. Soc Sci Med. 2006; 62: 2988–97.
68. Robbins JM, Vaccarino V, Zhang H, Kasl SV. Excess type 2 diabetes in African-American women and men aged 40-74 and socioeconomic status: evidence from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. J Epidemiol Community Health. 2000;54:839-45
69. Schulz LO, Bennett PH, Ravussin E, Kidd JR, Kidd KK, Esparza J, et al. Effects of Traditional and Western Environments on Prevalence of Type 2 Diabetes in Pima Indians in Mexico and the U.S. Diabetes Care. 2006: 29:1866–71.
70. Alvarado-Osuna C, Milian-Suazo F, Valles-Sánchez V. Prevalencia de diabetes mellitus e hiperlipidemias en indígenas otomíes. Salud Pública Mex. 2001; 43:459-63.
71. Taylor R, Thoma K. Mortality patterns in the modernized Pacific Island nation of Nauru. Am J Public Health. 1985; 75(2): 149–55.
72. Lanting LC, Joung I, Mackenbach JP, Lamberts S, Bootsma A. Ethnic Differences in Mortality, End-Stage Complications, and Quality of Care Among Diabetic Patients. A review. Diabetes Care. 2005; 28:2280-8.
73. Gary TL, Venkat KM, Gregg EW, Beckles GL, Saaddine JB. Racial/ethnic differences in the healthcare experience (coverage, utilization, and satisfaction) of US adults with diabetes. Ethn Dis. 2003;13:47-54.
74. Hippisley-Cox J, O'Hanlon S, Coupland C. Association of deprivation, ethnicity, and sex with quality indicators for diabetes: population based survey of 53,000 patients in primary care. BMJ. 2004 Nov 27;329(7477): 1267-9.
75. Gracey M. Historical, cultural, political, and social influences on dietary patterns and nutrition in Australian Aboriginal children. Am J Clin Nutr.
76. Zimmet P. Globalization, coca-colonization and the chronic disease epidemic: can the Doomsday scenario be averted? J Intern Med. 2000; 247: 301–10.
77. Valerio Ll, Milozzi J, Figueredo A, Reina MD, Martínez-Cuevas O, Pérez-Quilez O. Prevalencia de diabetes mellitus en inmigrantes indostánicos jó-

cap 3-8 monog.:cap3 -8 monog 8/5/09 10:44 Página 86

venes en Santa Coloma de Gramenet, España. Med Clin (Barc). 2006;126(2):53-6
78. Borrell C, Fernandez E, Schiaffino A, Benach J, Rajmil L, Villalbi JR, et al. Social class inequalities in the use of and access to health services in Catalonia, Spain: what is the influence of supplemental private health insurance? Int J Qual Health Care. 2001;13(2):117-25.
79. Borrell C, Benach J. Evolution of health inequalities in Catalonia Spain. Gac Sanit. 2006;20(5):396-406.
80. Shi L, Starfield B, Politzer R, Regan J. Primary care, self-rated health, and reductions in social disparities in health. Health Serv Res. 2002;37(3):529-50.
81. van Doorslaer E, Masseria C, Koolman X. Inequalities in access to medical care by income in developed countries. CMAJ. 2006;174(2):177-83.
82. Wagner EH, Grothaus LC, Sandhu N, Galvin MS, McGregor M, Artz K, et al. Chronic care clinics for diabetes in primary care: a system-wide randomized trial. Diabetes Care. 2001; 24(4):695-700.
83. Shalev V, Chodick G, Heymann AD, Kokia E. Gender differences in healthcare utilization and medical indicators among patients with diabetes. Public Health. 2005;119(1):45-9
84. Hippisley-Cox J, Yates J, Pringle M, Coupland C, Hammersley V. Sex inequalities in access to care for patients with diabetes in primary care: questionnaire survey. Br J Gen Pract. 2006;56(526):342-8.
85. Benito P, García R, Puig M, Mesa J, Pallardo LF, Faure E, et al. Perfil de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en Atención Primaria española. Rev Clin Esp. 2004; 204:18-24.
86. LeMaster JW, Chanetsa F, Kapp JM, Waterman BM. Racial disparities in diabetes-related preventive care: results from the Missouri Behavioral Risk Factor Surveillance System. Prev Chronic Dis. 2006;3(3):A86
87. Harris MI. Racial and ethnic differences in health care access and health outcomes for adults with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2001;24(3):454-9.
88. Millett C, Gray J, Saxena S, Netuveli G, Khunti K, Majeed A. Ethnic disparities in diabetes management and pay-for-performance in the UK: the Wandsworth Prospective Diabetes Study. PLoS Med. 2007;4(6):e191.

cap 4-8 monog.:cap 4-8 monog 8/5/09 13:00 Página 87

CAPÍTULO 4
Información, vigilancia e investigación epidemiológica de la diabetes mellitus tipo 2

A. Tomás Vega Alonso. *Observatorio de Salud Pública. Dirección General de Salud Pública, Investigación, Desarrollo e Innovación. Consejería de Sanidad. Junta de Castilla y León.*

Oscar Zurriaga Llorens. *Servicio de Estudios Epidemiológicos y Estadísticas Sanitarias. Área de Epidemiología. Conselleria de Sanitat. Valencia.*

Julián-Mauro Ramos Aceitero. *Servicio de Estadística y Análisis Sanitario. Dirección General de Gestión del Conocimiento y Calidad Sanitaria. Consejería de Sanidad y Dependencia. Junta de Extremadura.*

Milagros Perucha González. *Servicio de Epidemiología y Prevención Sanitaria. Consejería de Salud. La Rioja.*

1. Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM tipo 2) es el paradigma de las enfermedades crónicas desde el punto de vista epidemiológico. La historia natural de esta enfermedad comienza con una predisposición genética, una variable exposición a factores de riesgo relacionados con los estilos de vida, un largo proceso de desarrollo presintomático y una fase clínica de larga duración que en la mayoría de los pacientes aboca a graves complicaciones multiorgánicas y en última instancia a la muerte.

La DM tipo 2 es una enfermedad muy frecuente. La OMS calcula que hay más de 180 millones de personas afectadas en todo el mundo con tasas de prevalencia que varían según la población de referencia, la edad, el sexo, y que en los países desarrollados se estima entre el 5 y el 10% de la población. Por otra parte, el abandono de los estilos de vida saludables y de las dietas tradicionales está incrementando la incidencia, y ya se habla de una verdadera epidemia de diabetes a nivel global que podría duplicar los fallecimientos por esta enfermedad y sobrepasar los 350 millones de diabéticos en el mundo en los próximos 20 años[1]. Además, la DM tipo 2 se asocia frecuentemente a otros trastornos metabólicos y sistémicos como las hiperlipemias, la obesidad y la hipertensión arterial, multiplicando el riesgo de enfermedad y muerte que cada uno de ellos presenta aisladamente, principalmente a causa de eventos cardiovasculares.

Todas estas características hacen de la DM tipo 2 una enfermedad que necesita una aproximación multidisciplinar desde diferentes ópticas para un

cap 4-8 monog.:cap 4-8 monog 8/5/09 13:00 Página 88

completo y preciso conocimiento. Desde esta perspectiva, cabe preguntarse por las fuentes de información más adecuadas para abordar el estudio de los pacientes y la enfermedad, pero también por las investigaciones de ámbito poblacional para descubrir las personas de riesgo y monitorizar las fases subclínicas. Complementariamente, dada la complejidad del tratamiento y control metabólico de la glucemia y la necesaria supervisión de las complicaciones que presentan estos pacientes, se debe promover la evaluación de la efectividad de los protocolos de tratamiento y del control y autocuidados de los afectados.

El "*European Diabetes Indicator Project*" (EUDIP)[2] concluyó, en 2002 con una lista de indicadores de monitorización de la diabetes que se consideraron relevantes, válidos, comparables entre países de la UE, que se pudieran reproducir en el tiempo, sensibles a los cambios, y con posibilidad de ser elaborados en la mayoría de los países. Estos indicadores tienen una definición clara y delimitaciones precisas, como rangos de edad y población de referencia, y se refieren a la morbilidad y mortalidad, parámetros antropométricos, bioquímicos y complicaciones de la enfermedad. Una selección de estos indicadores se han incluido en el proyecto "*European Core Indicators in Diabetes*" (EUCID)[3], con el que la UE pretende medir la calidad de la atención a la diabetes en todos los países miembros, a través de la información suministrada por los países participantes, y realizar el primer mapa de la enfermedad a nivel europeo.

Como en cualquier aproximación a las fuentes de datos de muchas enfermedades crónicas, se pueden identificar tres grandes grupos: las *poblacionales*, en las que se encuentran personas en riesgo o en estado prediabético, las *fuentes clínicas*, donde se encuentran los datos de los pacientes diagnosticados y de la enfermedad, y el *registro de mortalidad*, en el que además de la diabetes como causa de defunción aparecen otras causas estrechamente relacionadas con ella, principalmente las cardiovasculares y la enfermedad renal crónica.

Básicamente, a partir de ese tipo de fuentes de información o de recogida de datos *ad hoc*, la investigación epidemiológica sobre la DM tipo 2 ha tenido tres objetivos fundamentales: descubrir el origen y los factores de riesgo de la enfermedad, desarrollar ensayos clínicos de nuevas terapias o protocolos de control glucémico y evaluar la magnitud y tendencia de la enfermedad y sus consecuencias. Para ello, se han utilizado todos los diseños de estudios epidemiológicos posibles, desde el simple estudio transversal de prevalencia hasta ensayos clínicos controlados, pasando por complejos diseños de estudios observacionales de casos y controles o cohortes de pacientes. Recientemente se ha puesto énfasis en la combinación de datos de diferentes fuentes (*record linkage*)[4] para articular análisis epidemiológicos más complejos y globales. Los

cap 4-8 monog.:cap 4-8 monog 8/5/09 13:01 Página 89

recursos existentes son aprovechados con la tecnología actual y la facilidad de la comunicación para un mayor rendimiento informativo, que no está exento de limitaciones y dificultades.

El capítulo que dedicamos a la información y vigilancia e investigación epidemiológica de la DM tipo 2 pretende orientar a las administraciones públicas, agencias de investigación y desarrollo y a los profesionales clínicos o del ámbito de la vigilancia, en su afán por conocer mejor esta enfermedad, los enfermos y las evidencias en términos de calidad y resultados de las intervenciones.

2. Los conceptos de información, vigilancia e investigación epidemiológica en la DM tipo 2

Si es difícil para la mayoría de las enfermedades crónicas establecer líneas divisorias entre lo que se considera sistema de información, vigilancia e investigación, en la DM tipo 2 esta distinción se antoja una tarea imposible. No es posible realizar investigación epidemiológica sin un buen sistema de información que la soporte, y la vigilancia de esta enfermedad, sus factores de riesgo y sus consecuencias en salud no son más que la búsqueda de respuestas a preguntas de investigación o hipótesis científicas.

Un sistema de información en DM tipo 2 es el conjunto de personas, datos y actividades para generar información a través del procesado y análisis de los datos. El sistema de información en la DM tipo 2 puede estar basado en la tecnología informática y de la comunicación, tener un proceso manual, o ser una combinación de ambos, que es la situación más generalizada.

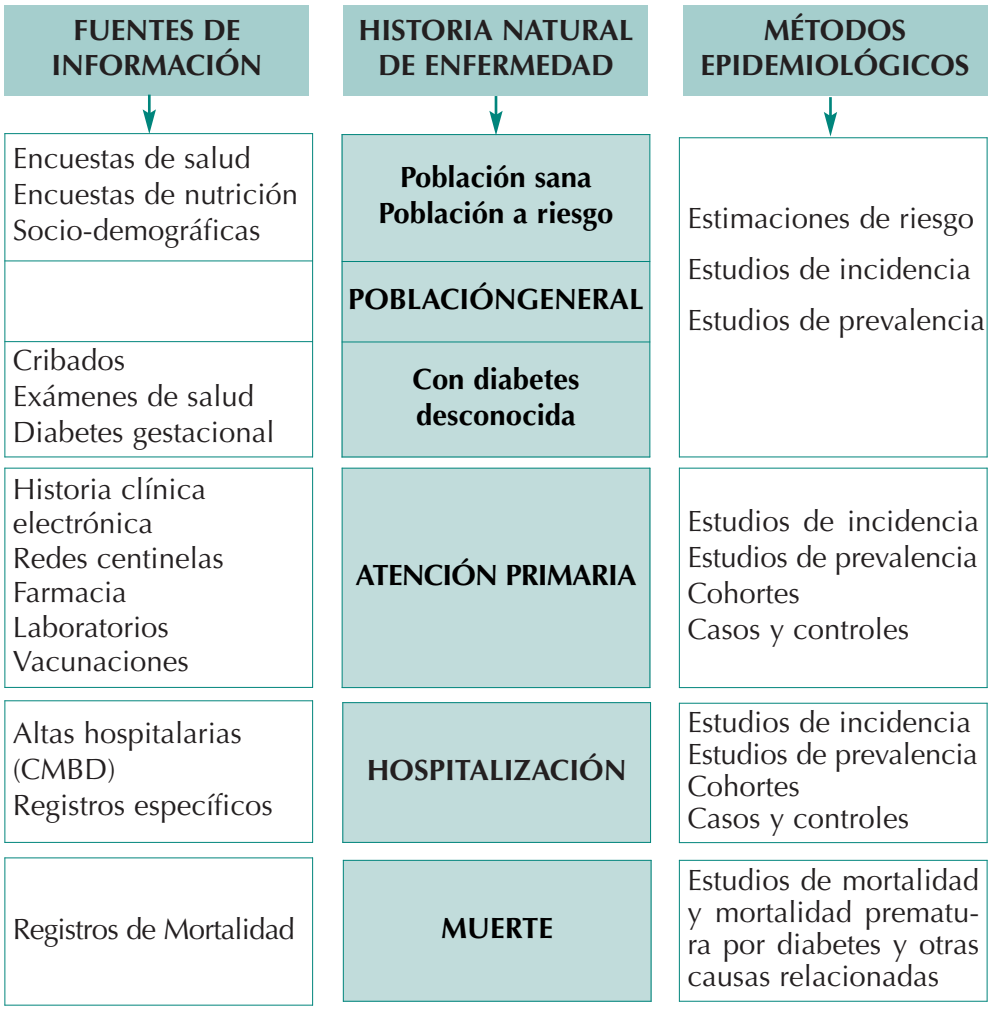
La vigilancia de la DM tipo 2 puede entenderse como la recogida sistemática y continua de datos relacionados con la DM tipo 2, el análisis, la interpretación y la diseminación destinada a acciones de salud pública que reduzcan la morbilidad, la mortalidad y mejoren el estado de salud de la población. La vigilancia de la DM tipo 2 sirve pues para la acción inmediata, la planificación, la evaluación y la formulación de hipótesis de investigación[5].

Las técnicas de investigación en DM tipo 2 no difieren básicamente de las empleadas en la investigación de otras enfermedades crónicas, salvo por las particulares características de la historia natural de esta enfermedad, que la hace especialmente compleja en el estudio de la multicausalidad y la correlación con otras enfermedades crónicas metabólicas y sistémicas. En la investigación epidemiológica se debe ser muy escrupuloso en la aplicación del método científico fundamentando en los principios del razonamiento, formulando hipótesis que serán verificadas por observación y experimentación hasta encontrar la mejor evidencia disponible.

cap 4-8 monog.:cap 4-8 monog 12/5/09 09:55 Página 90

Los datos sobre DM tipo 2 son accesibles a través de varias fuentes de información, cada una con características propias, ventajas e inconvenientes, pero complementarias y todas ellas necesarias para una buena comprensión de la enfermedad y de los pacientes. En este capítulo se repasan los estudios e investigaciones más importantes, los logros, los avances y las limitaciones de las diferentes aproximaciones para concluir con unas recomendaciones y propuestas de futuro adaptadas a la realidad española. En la figura 4.1. se esquematizan las diferentes fuentes de datos y tipos de estudios relacionados con la DM tipo 2.

Figura 4.1.— ***Fuentes de información y aproximaciones metodológicas para el estudio y evaluación de la DM tipo 2***



cap 4-8 monog.:cap 4-8 monog 8/5/09 13:01 Página 91

3. Fuentes de datos y diseños epidemiológicos para el estudio de la DM tipo 2

3.1. La DM tipo 2 en los registros de mortalidad

Los registros de mortalidad son las fuentes de datos de más larga tradición en Salud Pública[6]. Las primeras *Tablas de Mortalidad* comenzaron a publicarse hacia 1592, con el recuento de los muertos que hubo en Londres a causa de la peste. Sin embargo, fue John Graunt quien sentó las bases de la estadística científica, realizando un trabajo a partir de las *Tablas de Mortalidad* de la ciudad de Londres. En el siglo XIX, William Farr identificó la relación existente entre el bienestar económico y la longevidad en varones utilizando los datos provenientes del registro de mortalidad.

La exhaustividad de la información que proporcionan los registros de mortalidad junto con la objetividad del hecho que recogen, la cobertura y la representatividad en todos los ámbitos geográficos, convierten a los indicadores de mortalidad en un instrumento adecuado para monitorizar los problemas de salud, establecer prioridades sanitarias, y comparar el nivel de salud entre los diferentes países.

En nuestro país las estadísticas de mortalidad forman parte de la estadística del *Movimiento Natural de la Población,* y se obtienen a partir de la información contenida en los *Boletines Estadísticos de Defunción* (BED). Esta estadística se realiza siguiendo los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud. En la *Clasificación Internacional de Enfermedades* (CIE) se recomienda que la causa de muerte que debe investigarse y tabularse sea la causa básica de la defunción. Ésta se define como la enfermedad o lesión que inició la cadena de acontecimientos patológicos que condujeron directamente a la muerte. Para la codificación de la causa básica de defunción se emplea la CIE10[7]. Los códigos E10-E14 de la CIE10 corresponden a la DM. El código E11 corresponde a la DM tipo 2. En la codificación, el cuarto dígito de la diabetes se asigna cuando en el BED figuran "*enfermedades acompañantes de la diabetes*". Por ejemplo si en el BED aparece como causa fundamental la diabetes acompañada de artrosis, le corresponde el código E14.6.

Sin embargo las estadísticas de mortalidad tienen limitaciones cuando se refieren a procesos patológicos crónicos de lenta evolución. La mortalidad en los diabéticos ocurre principalmente por causas distintas que la propia diabetes. Numerosos estudios han concluido que en las estadísticas de mortalidad, la diabetes está claramente subestimada, siendo registrada como causa de muerte en un pequeño número de fallecimientos de pacientes con diabetes[8,9,10], ya que la mayoría de personas con diabetes fallecen por enfermedades cardiovasculares o renales[11,12], especialmente las personas de edad en las que confluyen múltiples patologías[13]. El hecho de que la diabetes se mencione en

cap 4-8 monog.:cap 4-8 monog 8/5/09 13:01 Página 92

menor medida en los certificados de defunción, hace que se subestime el impacto real que tiene la mortalidad relacionada con la diabetes[14].

Para poder estimar el número de fallecimientos atribuidos a la diabetes, se han desarrollado modelos matemáticos que han permitido diseñar un software específico desarrollado por *Global Burden of Disease Study* y que es utilizado de forma habitual por la OMS[15]. Para la obtención de la mortalidad atribuible a la diabetes según este modelo, se utilizan los datos sobre prevalencia de diabetes por edad y sexo, riesgo de muerte en población diabética, tasas de mortalidad específicas por todas las causas, y estructura de población. Este modelo permite estimar un exceso de mortalidad atribuible a la diabetes, tres veces más elevado que el obtenido a partir de la información de los certificados de defunción. Ello supone que la diabetes pase a ocupar el quinto lugar en lugar del octavo en el ranking de las causas de fallecimiento a nivel mundial[12]. El estudio *EuroDiab* ha puesto de manifiesto que si se consideran todos los certificados de defunción en los que se menciona la Diabetes, aunque no figure como causa básica de defunción, las tasas de mortalidad deben multiplicarse por un factor de corrección que oscila desde 1,5 en Bélgica a 14 en Irlanda[16].

Los estudios de mortalidad por causas múltiples evitan los posibles errores de intrepretación que pueden producir las reglas de selección de una sola causa, aportan información acerca de la contribución a la muerte de una enfermedad que no es mortal, y también permiten observar el impacto de intervenciones o la tendencia natural de ciertos procesos. En el caso de la diabetes es especialmente útil como ha demostrado el estudio en el que se analizan 1.853 certificados de defunción correspondientes a población general[17]. En este estudio la diabetes fue la cuarta enfermedad más frecuente consignada como causa básica, condicionante, intermedia, contribuyente o asociada. La diabetes fue codificada como causa básica en el 37,1% de todos los certificados en los que aparecía. Entre las causas intervinientes, el grupo de nefritis, nefrosis y síndrome nefrótico estaba presente en el 18% de los fallecidos por diabetes y la enfermedad cerebrovascular estaba presente en el 14,6% de los fallecidos por diabetes. Además, la diabetes figuraba como causa contribuyente en el 7,4% del total de fallecidos, jugando un importante papel en la enfermedad isquémica del corazón. Un estudio llevado a cabo por Laurenti en Sao Paulo mostró que cuando la enfermedad hipertensiva era mencionada en algún apartado del certificado de defunción, había asociación con la diabetes en el 13,1%[18].

El análisis de la mortalidad por causas múltiples se realiza de manera rutinaria en algunos países. En España, en la Comunidad Valenciana y en la Comunidad de Madrid se han llevado a cabo diversos estudios sobre codificación de causas múltiples que están aportando información muy útil sobre el impacto de la DM tipo 2 en la mortalidad[19].

cap 4-8 monog.:cap 4-8 monog 8/5/09 13:01 Página 93

3.2. La DM tipo 2 en el Conjunto Mínimo de Datos (CMBD)

La DM es una de las enfermedades que más recursos consume. En Europa el estudio CODE 2 (*Cost of Diabetes in Europe*) que analizó los costes de la DM tipo 2, concluyó que anualmente el coste de la enfermedad asciende a 29.000 millones de euros de los que el 32% corresponde a hospitalización[20]. Por ello, disponer de información objetiva sobre la carga asistencial de la enfermedad se ha convertido en una prioridad de los sistemas sanitarios, siendo los ingresos hospitalarios una de las fuentes de información clave en los sistemas de salud.

En Estados Unidos existe desde el año 1974 un "*Conjunto Uniforme de Datos al Alta Hospitalaria*", que consiste en un registro de 14 datos que se extraen de cada alta hospitalaria. En Europa el *Comité de Información y Documentación en Ciencia y Tecnología* de las Comunidades Europeas reconoció en el año 1975 la necesidad de desarrollar un *Conjunto Mínimo Básico de Datos Europeos* (CMBD-E) que algunos años más tarde fue incluido por el Consejo de Europa como parte integrante del sistema de información hospitalaria. En España, en 1987, el *Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud* aprobó el *Conjunto Mínimo de Datos al alta hospitalaria* identificándose como CMBD (tabla 4.1.). Desde 1992 es obligatorio en todo el Sistema Nacional de Salud. Cada Comunidad Autónoma ha ido desarrollando progresivamente el CMBD como sistema de información, con las correspondientes disposiciones normativas para su implantación, e incorporando datos complementarios para su explotación y análisis.

Tabla 4.1.— *Estructura del Conjunto Mínimo Básico de Datos hospitalarios*

Identificación del hospital
Identificación del paciente (nº de historia clínica)
Fecha de nacimiento
Sexo
Residencia
Régimen de financiación
Fecha de ingreso
Circunstancia del ingreso
Diagnósticos. El motivo del ingreso o principal y los secundarios o de comorbilidad
Procedimientos quirúrgicos u obstétricos
Otros procedimientos
Fecha de alta
Circunstancias del alta
Identificación del médico responsable del alta

cap 4-8 monog.:cap 4-8 monog 8/5/09 13:01 Página 94

El CMBD es un registro de cada uno de los pacientes ingresados en una cama de hospitalización y que pasa al menos una noche en el hospital[21]. El CMBD de un hospital en un periodo de tiempo definido es el conjunto de registros de los pacientes de hospitalización dados de alta por ese hospital durante ese periodo. Cada registro se refiere a un episodio de ingreso, y recoge la información desde el día del ingreso en una cama de hospitalización hasta la fecha del alta hospitalaria.

El diagnóstico principal se define como el proceso patológico que tras el estudio pertinente se considera el responsable del ingreso del paciente en el hospital. Los diagnósticos secundarios son aquellos procesos patológicos que coexisten con el principal en el momento del ingreso o se desarrollan durante la estancia hospitalaria e influyen en la asistencia. Para la codificación de los datos sobre diagnósticos, procedimientos quirúrgicos u obstétricos y otros procedimientos se utiliza la *Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª revisión, Modificación clínica* (CIE-9-MC). La CIE-9-MC sigue una estructura de tipo jerárquico en la clasificación de las enfermedades. En primer lugar se encuentra el capítulo, a continuación la sección, la categoría, la subcategoría y la subclasificación. La DM (código 250) pertenece al capítulo de "*Enfermedades endocrinas, de la nutrición y metabólicas y trastornos de la inmunidad*" (códigos 240-279). El cuarto y el quinto dígitos sirven para etiquetar el control de la diabetes y el tipo.

El análisis del CMBD mediante una correcta codificación, permite identificar si la DM corresponde al diagnóstico principal que ha motivado el ingreso, o bien figura como diagnóstico secundario. La mayoría de estudios publicados apuntan a una mayor representación de las complicaciones de la enfermedad en el apartado de diagnóstico principal que la que supone la DM. Además, es previsible que en el análisis del CMBD figuren en otros procedimientos, aquellos relacionados con cirugía de las complicaciones propias de la enfermedad.

En un estudio llevado a cabo en el Complejo Hospitalario San Millán-San Pedro de La Rioja en el periodo 1992-2006, se observó que la DM tipo 2 aparecía como diagnóstico principal en el 0,58% del total de altas hospitalarias y como diagnóstico secundario en el 7,19%. En el informe publicado por el Ministerio de Sanidad y Consumo que recoge las altas atendidas en los hospitales generales del Sistema Nacional de Salud en el año 2005[22], la DM no figura entre los 25 procesos más frecuentes ni entre las diez primeras causas de hospitalización. Sin embargo la Diabetes mellitus sin mención de complicación (código 250.0) aparece entre los diez primeros diagnósticos secundarios más frecuentes, en torno al 3%. Este patrón de codificación de la DM tipo 2, se reproduce de forma similar en otros estudios llevados a cabo en diferentes hospitales de nuestro país, siendo prácticamente insignificante su presencia como diagnóstico principal[23,24].

cap 4-8 monog.:cap 4-8 monog 8/5/09 13:01 Página 95

A pesar de las limitaciones que pueda tener el CMBD en el análisis de la DM tipo 2, hay que tener en cuenta que es, en la actualidad, la mejor y más extendida base de datos en los hospitales españoles[25], y su disponibilidad la ha convertido en un excelente instrumento para la gestión hospitalaria, la elaboración de indicadores de rendimiento y utilización, el control de la calidad asistencial, y la investigación clínica y epidemiológica. El desarrollo de la historia clínica electrónica permitirá en un futuro profundizar en la precisión diagnóstica y limitar los errores de codificación, aportando validez a los indicadores que proporciona.

3.3. Encuestas y exámenes de salud

Los estudios o encuestas transversales se basan en la definición precisa de una población a estudio, o la obtención de una muestra representativa de ella, en la que se determina la frecuencia de individuos que presentan la característica o enfermedad a estudio. Su principal objetivo es conocer la prevalencia del fenómeno estudiado en esa población.

En el caso de la DM tipo 2 las encuestas suelen estar basadas en los casos conocidos, en los que el encuestado ha sido diagnosticado en algún momento de su vida, recogiéndose en muchas ocasiones la información directamente de los datos autodeclarados por los participantes. En la *Encuesta Nacional de Salud de España* del año 2003 se preguntaba al encuestado si su médico le había dicho en alguna ocasión que padecía de alguna de las enfermedades crónicas o problemas de salud, de una lista en la que figuraba específicamente la diabetes (azúcar elevado). En otras ocasiones, la información se recoge de las consultas médicas donde estos enfermos han sido diagnosticados. En ambos casos se produce una subestimación de la situación en la población, ya que no se incluyen los casos ignorados no diagnosticados, cuya prevalencia en España es considerable, estimándose que la proporción de DM conocida frente a la ignorada oscila entre 1:3 y 2:3 del total[26]. Cuando la declaración la efectúan los profesionales sanitarios sí que existe la posibilidad de incluir los casos controlados. En las últimas *Encuestas Nacionales de Salud*[27] la prevalencia en la población española de diabetes ajustada por edad se situó en torno al 5%, observándose un incremento temporal significativo tras ajustar por edad, sexo y nivel de estudios. Se ha determinado[28], en base a los datos de las *Encuestas Nacionales de Salud* de los años 2001 y 2003 que la comunidad autónoma con prevalencia ajustada (por edad, sexo y nivel de estudios) más elevada es Canarias, seguida de Andalucía y Baleares.

Los exámenes de salud, más precisos que las encuestas, incluyen determinaciones analíticas de la glucemia en ayunas, o la realización de pruebas de sobrecarga oral de glucosa (SOG) a los sujetos estudiados, pudiendo aportar

cap 4-8 monog.:cap 4-8 monog 8/5/09 13:01 Página 96

datos sobre la prevalencia de diabetes total (conocida e ignorada) y, si se ha realizado SOG, la prevalencia de tolerancia alterada a la glucosa (TAG) y de glucemia basal alterada. Los exámenes de salud son por tanto uno de los métodos más adecuados para estimar la prevalencia real de la DM tipo 2 y las personas con riesgo de padecerla en el futuro.

La prevalencia de diabetes y su agrupación en las diferentes categorías en cuanto a glucemia se verá muy influenciada por el criterio que se utilice (OMS 1985, OMS 1998; ADA 1997). Los estudios de prevalencia de DM tipo 2 realizados en España en los últimos años[29], aunque no abarcan la totalidad del país sí que se presentan para un variado número de ciudades, provincias o incluso la totalidad de una comunidad autónoma. Las revisiones de estos estudios estiman la prevalencia de DM tipo 2 entre un 4,8-18,7%[30], e indican un importante aumento temporal de la misma. En algunos casos, los estudios de prevalencia de DM tipo 2 se enmarcan en exámenes de salud relacionados con el riesgo cardiovascular y sus determinantes, los cuales utilizan muestras poblacionales, y estiman con precisión y validez la prevalencia de múltiples factores de riesgo[31,32]. La variabilidad entre las estimaciones y el incremento en el tiempo pueden deberse a varios factores, como la diversa metodología utilizada, las características de las poblaciones analizadas, principalmente la edad, el cambio de los criterios diagnósticos de DM y el diferente uso de los mismos, el proceso de envejecimiento de la población, una menor mortalidad de los diabéticos, o un verdadero aumento de la incidencia.

La prevalencia de la DM también presenta amplia variabilidad en el mundo[33], arguyéndose entre las razones que explican esta variabilidad el envejecimiento, la historia familiar, raza, urbanización, migración, obesidad, dieta, la actividad física y la nutrición fetal/neonatal.

3.4. Estudios de cohorte

Los estudios de cohorte implican la selección de un grupo de personas expuestas al factor de estudio y la selección de otro grupo similar sin esa exposición. Ambos grupos son seguidos durante un período de tiempo, registrando el evento de interés para comparar la magnitud y frecuencia con que ocurre el efecto en los dos grupos. La DM tipo 2, de origen multicausal y un largo periodo de latencia y evolución, no es la enfermedad ideal para ser estudiada con este diseño, por lo que son escasos los trabajos que utilizan cohortes y casi siempre en grupos muy particulares de personas en los que la incidencia de la enfermedad es elevada. No obstante se han creado cohortes exclusivas de pacientes diabéticos para el estudio de los factores que inciden en la aparición de complicaciones, o para evaluar diferentes métodos y protocolos de control glucémico. En algunos casos estos estudios son amplios y con gran resonancia.

cap 4-8 monog.:cap 4-8 monog 8/5/09 13:01 Página 97

Uno de ellos es el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), que durante 20 años, desde 1977, reclutó a 5.102 pacientes con DM tipo 2 en 23 centros clínicos en Inglaterra, Irlanda del Norte y Escocia que fueron asignados a tres grupos. Uno de los grupos recibía exclusivamente tratamiento convencional frente a la diabetes y la hipertensión arterial, mientras que los otros dos se dirigían a un mejor control de la glucemia y de la presión arterial. Los resultados mostraron que con la glucemia controlada se reducen significativamente las complicaciones microvasculares renales y oculares. Cuando además se mantiene la presión arterial en la normalidad, se observa una reducción de la mortalidad ocasionada por las complicaciones de la diabetes, y una reducción de mÁs de un tercio de los accidentes cerebrovasculares y de las lesiones oculares severas.

Otra iniciativa que conjuga resultados de varios estudios prospectivos en Europa es el estudio *Diabetes Epidemiology: Collaborative Análisis of Diagnostic Criteria in Europe* (DECODE) que comenzó en 1997 y cuyos primeros resultados fueron publicados en 1998. En él se ponen en común y se analizan conjuntamente los datos de más de una decena de estudios poblacionales u ocupacionales realizados en diversos países europeos. En este estudio[34], en el que se incluyen diversos proyectos españoles, se ha determinado que la prevalencia de diabetes y TAG en Europa es moderada o baja en comparación con la de otros informes, y que la prevalencia de hiperglucemia tras sobrecarga aislada se incrementa con la edad, pero no lo hace la prevalencia de hiperglucemia basal aislada. Otro importante resultado es que la diabetes y la TAG estarían subestimadas en Europa, particularmente en mujeres y en hombres ancianos, si el diagnóstico de diabetes se basa sólo en determinaciones de glucemia basal.

Los estudios de cohortes clásicos permiten además disponer de cifras de incidencia. En general, en estudios realizados en diversas poblaciones en Europa, la incidencia anual de DM tipo 2 se sitúa entre 1,2 y 4,1 casos por 1000 habitantes. Los estudios prospectivos con mayor tiempo de seguimiento muestran, en general, que la incidencia anual en sujetos con TAG varía entre el 2 y el 5%.

En España los datos de incidencia de DM tipo 2 se consideran parciales, ya que son pocos los estudios que han contemplado el seguimiento, y muestran valores superiores a los citados: 8,2 casos por 1000 habitantes (Lejona, País Vasco), o 10,8 por 1000 habitantes/año (Asturias).

Una de las estrategias que permiten el seguimiento prospectivo de una cohorte de pacientes son los registros de diabetes, impulsados muchos de ellos desde la declaración de St. Vincent ("*Diabetes care and research in Europe: the St Vincent Declaration 1989*"). Existen registros nacionales o regionales de diabetes en Estados Unidos, Australia, Nueva Zelanda y en distintos países eu-

cap 4-8 monog.:cap 4-8 monog 8/5/09 13:01 Página 98

ropeos. No existe un modelo único de registro, pero en todos es común el concepto de seguimiento del paciente. Una de las zonas más cubiertas por registros nacionales en Europa es Escandinavia y los países bálticos, siendo uno de los que más referencias bibliográficas presenta el Registro Nacional de Suecia[35], en el que se incluyen datos de los pacientes diabéticos visitados en atención primaria o en las consultas externas hospitalarias, y que ha presentado diferentes estudios de las tendencias observables en las características de los pacientes. Los registros regionales son abundantes en el Reino Unido, Australia y Nueva Zelanda. El Registro Regional del Piamonte (Italia), establecido en 1989, ha evaluado incluso su grado de fiabilidad para propósitos epidemiológicos, y ha mostrado diferencias sociales en la mortalidad en pacientes diabéticos[36]. En nuestro país, merece la pena mencionar las iniciativas de las redes centinelas sanitarias para la creación y el seguimiento de algunas cohortes de pacientes diabéticos en el ámbito de la atención primaria, que serán mencionadas en otro apartado de este capítulo.

También se pueden encontrar estudios de cohorte retrospectivos basados en datos de fuentes administrativas (altas hospitalarias, mortalidad, prescripción de fármacos, subvenciones, etc.). Un ejemplo de ello se ha realizado recientemente en la región italiana del Veneto[37].

3.5. Estudios de casos y controles

Son estudios basados en la selección de participantes según tengan o no la característica de interés en el momento de ser seleccionados para el estudio. Han sido muy utilizados para tratar de determinar la patogénesis de la DM tipo 2, aunque no pueden establecer una relación causal perfecta. Varios estudios de seguimiento han utilizado también este tipo de diseño en algún momento. También hay que reseñar estudios en los que el objetivo eran los factores de riesgo cardiovascular asociados a cardiopatías, como sucede en el estudio INTERHEART, estudio de casos y controles de infarto de miocardio en el que se determinó que la diabetes, junto con otros factores como lípidos anormales, tabaco, hipertensión, obesidad abdominal, factores psicosociales, consumo de frutas, verduras y alcohol, y la actividad física, eran los más importantes a la hora de valorar el riesgo de infarto de miocardio en ambos sexos y en todas las edades con una dimensión global (el estudio se realizó en 52 países).

En general el diseño de estudio de casos y controles está siendo utilizado para tratar de dilucidar aspectos como la relación entre diabetes y otras enfermedades (cáncer de mama, carcinoma hepatocelular, hemorragia subaracnoidea, etc.), o para identificar determinantes de las complicaciones (nefropatía, retinopatía, ulceraciones, etc.). También se han utilizado para describir el im-

cap 4-8 monog.:cap 4-8 monog 8/5/09 13:01 Página 99

pacto clínico a largo plazo de programas de gestión de enfermos en organizaciones sanitarias.

4. La historia clínica electrónica y los registros automatizados en Atención Primaria

Nuestra Legislación define la historia clínica como el conjunto de documentos que contienen los datos, valoraciones e informaciones de cualquier índole sobre la situación y la evolución clínica de un paciente a lo largo del proceso asistencial[38]. La finalidad de la historia clínica es facilitar la asistencia del ciudadano, recogiendo toda la información clínica necesaria para asegurar, bajo un criterio médico, el conocimiento veraz, exacto y actualizado de su estado de salud por los sanitarios que lo atienden.

El tradicional soporte de la historia clínica, habitualmente una carpeta en la que se guardan los documentos en papel, dificulta, cuando no imposibilita, la recuperación de la información y su tratamiento. La aplicación de las nuevas tecnologías de la información y comunicación han hecho posible la historia clínica única por persona, dando lugar al concepto de *Historia de salud electrónica* o *Historia clínica electrónica* (HCE), entendida como el soporte electrónico de la información generada por los distintos procesos de atención sanitaria[39].

La HCE aporta una información más ordenada, legible, inalterable, disponible, y de accesibilidad inmediata. Además, el almacenamiento en soportes electrónicos minimiza el espacio y el personal necesario para su manipulación. Sin embargo, su generalización no está exenta de problemas, entre los que se pueden destacar el rechazo del soporte por parte de los profesionales sanitarios, la inaccesibilidad a la información en circunstancias como las visitas domiciliarias, los controles de seguridad y de acceso a la HCE, el uso de estándares de la información contenida, o la adopción de sistemas de clasificación y codificación.

Los sistemas de clasificación y codificación son un campo amplio, complejo y en permanente evolución. Desde las clasificaciones internacionales de enfermedades y problemas de salud han derivado toda une serie de códigos y nomenclaturas adaptadas a las necesidades de los distintos sistemas de información.

Desde una perspectiva de salud pública, el hecho de disponer de una fuente de información ordenada y accesible con los acontecimientos significativos relativos a la salud de una población, susceptible de ser sometida a estudios y analizada en su conjunto, permite un conocimiento sobre su estado con una inmediatez y relevancia difícil de obtener por otros métodos. De la explota-

cap 4-8 monog.:cap 4-8 monog 8/5/09 13:01 Página 100

ción de la HCE podrán ser obtenidos indicadores de salud utilizados habitualmente, y realizar un diagnóstico de salud prácticamente en "tiempo real".

La implantación de la HCE en los servicios de salud de los diferentes países y, en el caso de España, en las distintas comunidades autónomas, va por diferentes caminos y se encuentra en distintas fases. Se han empleado hasta el momento diferentes codificaciones, y se está trabajando además en mapeos entre ellas, a fin de facilitar la ordenación de los diagnósticos de un paciente cuando éstos proceden de diferentes bases de datos. Así mismo, existen catálogos de prestaciones y de variables biológicas que favorecen la documentación y posterior explotación de los datos de manera estándar. Los diferentes sistemas se están diseñando para la integración de la información. Datos procedentes de analíticas, diagnósticos codificados de altas hospitalarias, diagnósticos de radiología, etc, estarán en la HCE. De forma gráfica, podemos imaginar la HCE como un recipiente de datos, de información y de conocimiento de un paciente, y por tanto se puede hacer la explotación de dichos datos-información-conocimiento.

El proyecto Electronic Health Indicador Data (eHID)[40], financiado por la Comisión Europea en 2004, tenía como objetivo explorar cuatro indicadores derivados de registros electrónicos (la incidencia y la prevalencia de diabetes, la prevalencia de cardiopatía isquémica y los problemas de salud mental), estudiar su recogida sistemática, y difundir la información y el uso de herramientas de este tipo. En este estudio, se consideraba la primera evidencia de un nuevo caso de DM (verdadera incidencia), o varios episodios en un mismo paciente cuando hablamos de una complicación que puede aparecer repetidamente (por ejemplo episodios de ictus en un diabético).

En el caso de la prevalencia de DM tipo 2, se identificaba a los pacientes de los registros electrónicos cuando constaba un diagnóstico, se prescribía un medicamento antidiabético o una exploración relacionada con la diabetes en las consultas de ese año. Los resultados obtenidos en 8 sistemas de diferentes países mostraron una buena concordancia pese a los problemas que todavía quedan por resolver. Entre ellos, los autores destacan que el denominador debe ser estimado en muchos casos en los que no hay lista de pacientes. Además, algunas personas consultan a varios médicos, y los pacientes pediátricos y las pacientes de ginecología presentan especiales dificultades. Por otra parte está la población flotante que pasa temporalmente de un residencia a otra.

También apuntan a la necesidad de una clara definición que no siempre está asegurada con los códigos de la enfermedad y que a veces precisa de información sobre prescripciones, que no siempre está contrastada y validada y que deja fuera a los que no consultan al médico de familia. Se evidenció la necesidad de mejorar la conversión entre los diferentes códigos usados (algunos detallan más que otros). Las diferencias culturales entre países (o regiones)

cap 4-8 monog.:cap 4-8 monog 8/5/09 13:01 Página 101

modifican el uso de códigos y limita así mismo la comparación. Por último, los criterios diagnósticos pueden variar con los protocolos o guías empleados en cada momento en diferentes poblaciones.

Llegar a extraer indicadores de esta manera va a resultar complejo; la normalización de codificaciones, las inversiones en recursos humanos, en sistemas de información y en tecnología, el apoyo institucional (formación y soporte adecuados, impulso a través de contratos programa, etc.), y el indispensable compromiso de los profesionales de atención primaria, son cuestiones básicas para que la HCE se haga realidad.

En conclusión, la extensión de la HCE y el desarrollo de técnicas de explotación de registros automatizados en tiempo real permitirá en un futuro plantear estudios de base poblacional como los que llevan a cabo las Redes Centinelas en las muestras de población vigiladas.

5. Las redes centinelas sanitarias y su aportación al conocimiento de la DM tipo 2

Una red centinela sanitaria es un sistema de información orientado a la vigilancia en salud pública e investigación epidemiológica, basado en la colaboración voluntaria de profesionales sanitarios de atención primaria, para el estudio de la frecuencia de las enfermedades y los determinantes de la salud[41]. En la práctica, una red centinela estudia una muestra de población que se corresponde con la atendida por los profesionales participantes, los cuales se han seleccionado mediante un muestreo aleatorio, de tal manera que la población muestral es la suma de las poblaciones atendidas por cada uno de los profesionales participantes.

Los primeros estudios sobre DM en redes centinelas tuvieron como objetivo conocer la incidencia y prevalencia así como la evolución de esos valores en el tiempo y la variación entre regiones. La *Red de Médicos Centinelas de Castilla y León* estimó en 1992 una prevalencia de diabetes diagnosticada de 1,2%, y una incidencia de nuevos diagnósticos de 1,17 por 1000 (1,14 entre los varones y 1,22 entre las mujeres). En un estudio posterior (años 2000-2001) la incidencia media anual fue estimada en 169 por 100, siendo en estos años superior la incidencia en varones que en mujeres, 17,7 frente a 1,61[42]. Un proyecto de investigación realizado por las redes de Castilla y León, País Vasco y la Comunidad Valenciana, en el contexto de un estudio europeo sobre validez de los diagnósticos en atención primaria, encontró diferencias en cuanto al número de consultas por diabetes entre las tres redes y el origen de éstas, pero los indicadores fueron muy consistentes. La *Red Centinela de Extremadura* estimó a finales de 2004 una prevalencia de DM tipo 2 de 5,2%[43], mayor en

cap 4-8 monog.:cap 4-8 monog 8/5/09 13:01 Página 102

mujeres que en hombres (5,8% y 4,5%, respectivamente), y una incidencia acumulada en 2005 de 386 casos por 100.000.

En los últimos años los estudios sobre diabetes en las redes centinelas se centran en la DM tipo 2 en adultos por razones operativas, al ser ésta la que se diagnostica y se sigue de forma habitual por los profesionales de atención primaria, que son los que constituyen las redes centinelas. Aunque algunas redes registran los nuevos diagnósticos de DM tipo 1, la información que aportan es escasa al ser esta enfermedad fundamentalmente diagnosticada y seguida por especialistas de endocrinología.

Uno de los problemas frecuentes en los sistemas de monitorización de enfermedades son las diferentes definiciones de caso utilizadas, o los cambios de éstas a lo largo del tiempo. Los sistemas centinelas minimizan e incluso eluden este problema al adaptarse a los cambios en la definición de caso con rapidez e incluso reclasificar los registrados con anterioridad. El trabajo realizado en la Comunidad Valenciana, País Vasco y Castilla y León evaluó el impacto de la utilización de los criterios diagnósticos ADA en 1997 y OMS en 1998 en casos ya registrados. La inclusión de pacientes que no se ajustaban a los criterios ADA y OMS se cifró en el 8,2% de los casos considerados como diabéticos por los médicos de atención primaria, lo que significa una mínima sobrestimación de la incidencia, y las diferencias entre redes no pudieron considerarse significativas, concluyéndose que los resultados no se veían afectados por la aplicación de los criterios diagnósticos por parte de los médicos[44].

Pero por sus características, las redes centinelas permiten obtener mucha más información de la referida meramente al número de personas diagnosticadas, permitiendo obtener los datos que son recogidos de forma rutinaria en las historias clínicas de los pacientes, además de otras variables e información útil para la planificación sanitaria y la evaluación de programas, que se incluyen específicamente en los protocolos de estudio. Como ejemplo cabe citar el trabajo realizado por la red centinela de Castilla y León[45] sobre 1.065 casos recogidos a lo largo de 7 años de estudio, donde se encontró que muchos diagnósticos de diabetes mellitus se realizan cuando el paciente consulta por síntomas clásicos (en el 16% de los casos), o incluso complicaciones (3% de hombres y 2% de mujeres), con periodos de evolución largos de hiperglucemias y un estado avanzado de la enfermedad. O el realizado por la red centinela de Extremadura[46] referido a los años 2005 y 2006, donde encuentran datos similares. En este trabajo, el 14% de los casos se diagnostica al consultar por síntomas y casi el 2% al consultar por complicaciones, siendo la complicación más frecuente en el momento del diagnóstico la cardiopatía isquémica, en cerca del 11% de los casos. Sólo el 27,8% de los casos se descubren por programas de cribado.

Con la experiencia, las redes centinelas han ido aumentando sus objetivos

cap 4-8 monog.:cap 4-8 monog 8/5/09 13:01 Página 103

y la duración de sus estudios, pasando a establecerse el seguimiento de los pacientes, constituyendo auténticas cohortes que permiten monitorizar la información de los casos y posibilitan el estudio de factores de riesgo y su evolución. La red centinela del País Vasco estudió en 2.985 pacientes las inequidades socio-económicas en la prevalencia de DM tipo 2, factores cardiovasculares y complicaciones[47], concluyendo que en pacientes con bajo nivel socio-económico la prevalencia de DM tipo 2 es mayor, especialmente en mujeres, en las cuales también son más frecuentes los factores de riesgo y las complicaciones, específicamente la macroangiopatía.

Un claro exponente actual del potencial de las redes centinelas es el estudio de riesgo cardiovascular en diabéticos tipo 2 en Atención Primaria (ESTUDIO CENDICAR), promovido por la red de médicos vigía del País Vasco y en el que participan también las redes de Castilla y León, Extremadura y La Rioja. El objetivo principal es desarrollar un modelo de riesgo cardiovascular en la población de DM tipo 2 de reciente diagnóstico, y elaborar tablas de riesgo adaptadas a nuestra población diabética.

Con todo, la información que sobre la DM tipo 2 se puede obtener a través de las redes centinelas está limitada a la DM conocida y registrada, y los datos se obtienen de manera pasiva tras las consultas periódicas de los pacientes. Por otra parte, la tendencia natural de la atención y el control de pacientes diabéticos en las redes centinelas es en cierto modo modificada en el tiempo, por el mero hecho del seguimiento, lo que implicaría a largo plazo un diferente comportamiento con el resto de la población diabética, aunque estos sesgos son compartidos por todos los estudios de similares características, sea o no con redes centinelas.

Como resumen, podemos concluir que las redes centinelas constituyen una herramienta útil para la investigación aplicada, la planificación sanitaria y la evaluación de políticas de salud siendo, hoy por hoy, probablemente la mejor aproximación metodológica, al reflejar la realidad de la situación de los pacientes atendidos por los profesionales del sistema sanitario público, y de las actitudes de éstos ante la enfermedad, su diagnostico y control, y todo eso con unos recursos disponibles y a un coste aceptable.

6. Propuestas de futuro para el mejor conocimiento de la DM tipo 2

El futuro de la información, vigilancia e investigación en DM tipo 2 en nuestro país pasa necesariamente por un sistema de información moderno y adaptado a las necesidades reales del Sistema Nacional de Salud. La salud pública debe regir los principios y los ejes básicos de este sistema, pero no se pueden olvidar las necesidades de marcada orientación clínica o terapéutica.

cap 4-8 monog.:cap 4-8 monog 8/5/09 13:01 Página 104

Un sistema de información integral de diabetes debería ser capaz de conjugar información procedente de atención primaria, laboratorios, hospitalización, farmacia, mortalidad, encuestas y exámenes de salud poblacionales, y dar soporte a las necesidades de los profesionales implicados en los cuidados y en los pacientes, así como contribuir a la investigación y a la vigilancia epidemiológica. Y todo ello con la mayor sencillez, seguridad y accesibilidad disponible.

Nuestro sistema de salud, articulado con los sistemas de salud autonómicos, obliga a un esfuerzo de coordinación y normalización de la información, no solamente porque las variaciones inter-regionales son manifiestas en esta enfermedad, y hay que tener indicadores de todas y cada una de las comunidades autónomas, sino porque la contribución de España al conjunto de indicadores europeos en DM 2 debe de hacerse con la validez y la precisión óptimas.

Se debe establecer un conjunto mínimo de datos específico para DM tipo 2 (CMDDM 2) para las bases de datos de pacientes diabéticos que permita la suma de información compatible y comparable. Algunas experiencias que se han puesto en marcha en otros países[48] podrían ser de gran utilidad para vencer las dificultades de estas propuestas. Las necesidades de información sobre práctica y calidad de cuidados en diabetes deben elaborarse por los propios profesionales (de atención primaria, de especialidades y de otras disciplinas implicados en los cuidados de pacientes). La integración de los profesionales de enfermería en el sistema de información abriría nuevas áreas de investigación aplicada.

Por otra parte es imprescindible establecer un *feedback* de la información (principalmente a través de internet) con alertas y noticias para los profesionales que los haga partícipes del sistema. Un interesante ejemplo europeo es el *Dialog Shared Care*[49], un sistema multidisciplinar y multisectorial de integración de información (incluida la información al paciente) basado en un sistema vía web con sede en Dinamarca.

Algunos autores sugieren la creación de registros de diabéticos relacionados con otros ya existentes como los de farmacia, CMBD y mortalidad entre otros, lo que daría una visión global del problema en una población real en un mundo real[50]. El estudio escocés *Diabetes Audit and Research in Tayside*[51] estima una sensibilidad de 0,96 y un valor predictivo posistivo de 0,95 en la detección de pacientes diabéticos en el conjunto de varios registros automatizados. Los valores correspondientes del registro a partir de la lista de pacientes de los médicos del estudio fueron del 0,91 y 0,98, lo que da una idea del potencial de cualquiera de las dos aproximaciones.

La información epidemiológica sobre DM tipo 2 no debiera limitarse a estudiar el impacto en la salud y la supervivencia en cohortes específicas. A los

cap 4-8 monog.:cap 4-8 monog 8/5/09 13:01 Página 105

indicadores clásicos de prevalencia, incidencia y mortalidad, se deben sumar los de comorbilidad y complicaciones. También es importante el estudio del impacto de las intervenciones relacionadas con la diabetes y otras enfermedades concomitantes sobre la morbilidad y la discapacidad, más que sobre la mortalidad. Suponemos que los cambios terapéuticos de las dos últimas décadas han tenido una gran influencia en la morbilidad y mortalidad de la DM tipo 2, pero la información de la que disponemos no permite monitorizar esos cambios, describir las mejoras o detectar los fallos.

Los sistemas existentes continuarán desarrollándose al amparo de las nuevas tecnologías, y los sistemas de salud de los países desarrollados encontrarán en ellos el mejor aliado para manejar la epidemia de la DM tipo 2. El desafío está en el consenso de todos los proveedores de información y de cuidados para coordinar la integración y el uso racional y seguro de esta información. La importancia de un único identificador por paciente que permita cruzar múltiples bases de datos es crucial en esta empresa. En nuestro país, al contrario que en otros de nuestro entorno, estamos próximos a este objetivo. El código de identificación personal de nuestras tarjetas sanitarias debería ser el punto de arranque, junto a un CMDDM 2, para el desarrollo de una estrategia de información e investigación epidemiológica que permita medir el impacto de esta enfermedad en España.

Actualmente, tanto los registros de mortalidad como los del CMBD de los hospitales contienen la información mínima imprescindible para el estudio de la DM tipo 2. No obstante es preciso profundizar en el acceso a los datos individualizados del *Registro Nacional de Defunciones*, con sistemas más flexibles y adaptados a las necesidades reales de los investigadores y de las autoridades de Salud Pública. Por otra parte, el CMBD debería alcanzar mayor calidad en la codificación de los diagnósticos de alta, disponer del identificador único de la tarjeta sanitaria que permitiera su cruce con otros registros, y mejorar la accesibilidad de los profesionales a la base de datos nacional.

Por lo que respecta a las fuentes de datos extrahospitalarias de pacientes, sin duda el futuro recae sobre la historia clínica electrónica de atención primaria. Ésta puede ser el centro de datos más relevante sobre la diabetes y los diabéticos. Pero para que esos datos se transformen en información se necesita un proceso de extracción y procesado. Es aquí donde es preciso poner el énfasis en definir las variables y recoger el dato con validez y precisión.

Cualquiera que sea la fuente de información se deben observar unas normas mínimas en la recogida, análisis y presentación de resultados de estudios sobre DM tipo 2. El proyecto EUDIP[2] repasó las fuentes de información (encuestas y exámenes de salud, registros, datos de calidad de cuidados, redes centinelas, CMBD, aseguradoras, farmacia, asociaciones de pacientes, etc.), concluyendo con una propuesta de indicadores sobre factores de riesgo y epi-

cap 4-8 monog.:cap 4-8 monog 8/5/09 13:01 Página 106

demiología de la diabetes, y factores de riesgo y epidemiología de las complicaciones de la diabetes. Estos indicadores se seleccionaron sobre la base de la relevancia, validez, sensibilidad, factibilidad, posibilidad de comparación y de reproducción, y se recogieron en el proyecto EUCID[3]. La tabla 4.2., que recoge los indicadores y los atributos de cada uno de ellos, creemos que puede ser una referencia para cualquier estudio de carácter nacional, regional o local que se proponga en nuestro país.

Como conclusión al capítulo, se evidencia la necesidad de profundizar en la armonización de la información disponible sobre DM tipo 2. Esta armonización pasa por una confluencia de intereses de investigación y de salud pública que permita integrar las bases de datos existentes a través de un identificador común y facilitar el acceso a la información normalizada con carácter nacional. Es preciso así mismo invertir en tecnología de la información, para que la historia clínica electrónica sea una realidad y pueda ser aprovechado todo el potencial que supone. Por último, el investigador debe ser consciente de que la normalización de la información es un principio irrenunciable de cualquier proyecto o protocolo de investigación.

cap 4-8 monog.:cap 4-8 monog 8/5/09 13:01 Página 107

Tabla 4.2.— *Indicadores de vigilancia e información en DM tipo 2*

Prevalencia	Tasa de prevalencia de DM tipo 2 por 1000 habitantes. Diabetes definida con los criterios OMS/ADA
Incidencia	Tasa de incidencia anual de DM tipo 2 por 100.000 habitantes. IMC Prevalencia de IMC≥25 e IMC≥30. por 100 habitantes. IMC definido como peso en Kg. dividido por altura en metros al cuadrado. Glucemia basal alterada (GBA) Tasa de prevalencia de GBA por 1000 habitantes. GBA definida como glucemia basal ≥6,1 mmol/l y <7,0 mmol (≥110 mg./dl. y <126 mg./dl). HbA_{1c} Porcentaje de diabéticos con análisis de HbA1c en 12 meses Porcentaje de diabéticos con HbA_{1c} >7,0, entre los analizados. Lípidos Porcentaje de diabéticos con análisis de colesterol total en 12 meses Porcentaje de diabéticos con colesterol total > 5mmol/l (195 mg/dl aprox.), entre los analizados Porcentaje de diabéticos con análisis de LDLc en 12 meses Porcentaje de diabéticos con LDLc >2,6mmol/l (> 100 mg/dl aprox.), entre los analizados Porcentaje de diabéticos con análisis de HDLc en 12 meses Porcentaje de diabéticos con HDLc <1mmol/l en hombres y <1,25 mmol/l en mujeres (<39 mg/dl y <48 mg/dl aprox.), entre los analizados. Porcentaje de diabéticos con análisis de Triglicéridos en 12 meses. Porcentaje de diabéticos con Triglicéridos > 2,3 mmol/l (>204 mg/dl aprox.), entre los analizados
Microalbuminuria	Porcentaje de diabéticos con un test de miacroalbuminuria/proteinuria en 12 meses Porcentaje de diabéticos con un miacroalbuminuria/proteinuria por encima de los valores considerados normales por el laboratorio local, entre los analizados.
Presión arterial	Porcentaje de diabéticos con una medida de PA en 12 meses Porcentaje de diabéticos con PA >140/90 mmHg., entre las medidas.
IMC en diabéticos	Porcentaje de diabéticos con IMC calculado en 12 meses Porcentaje de diabéticos con IMC >25 y >30, entre los calculados.
Tabaquismo	Porcentaje de fumadores en la población diabética
Retinopatía	Porcentaje de diabéticos con fondo de ojo en 12 meses Porcentaje de diabéticos con retinopatía proliferativa entre los fondos realizados. Porcentaje de diabéticos con tratamiento láser entre los que diagnosticados de retinopatía proliferativa. Porcentaje de ceguera por retinopatía diabética en la incidencia anual de ceguera por todas las causas en los registros legales. Nefropatía Porcentaje de diabéticos con análisis de creatinina en suero en 12 meses Porcentaje de diabéticos con creatinina en suero ≥ 400umol/l (Definición de la OMS para fallo renal en estado terminal) Incidencia anual de diálisis o transplantes renales en la población diabética en un año. Prevalencia de pacientes diabéticos en diálisis o en espera de transplantes renales. Ictus Incidencia anual de ictus entre la población diabética por 100.000
IAM	Incidencia anual de IAM entre la población diabética por 100.000
Amputación	Incidencia anual de amputaciones mayores (por encima del tobillo) entre la población diabética por 100.000
Mortalidad	Tasa de mortalidad anual por diabetes (causa básica o no) por 100.000 habitantes. Tasa de mortalidad anual por diabetes (causa básica o no) por 100.000 habitantes ajustad por la población europea

Todos los indicadores se determinarán para el conjunto de la población de estudio, para hombres y mujeres y por los grupos de edad 0-14, 15-24, 25-34, 35-44, 45-54, 55-64, 65-74, 75-84, 85+.

cap 4-8 monog.:cap 4-8 monog 8/5/09 13:01 Página 108

7. Bibliografía

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H: Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004;27:1047–1053.
2. European indicators in diabetes project. [citado 3 diciembre de 2007]. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/ph_information/implement/wp/morbidity/docs/ev_20060606_co04_en.pdf.
3. European core indicators in diabetes. [citado 3 diciembre de 2007]. Disponible en: http://www.eucid.eu/eucid/binary/retrieveFile?instanceid=9&itemid=182&style=home.
4. Joshy G, Simmons D. Diabetes information systems: a rapidly emerging support for diabetes surveillance and care. Diabetes Technol Ther. 2006;8(5):587-97.
5. Thacker SB. Historical development. In: Teutsch SM, Churchill RE, eds. Principles and practice of public health surveillance, 2nd ed. New York, NY: Oxford University Press; 2000.
6. Domínguez V, Regidor E, de Juanes JR, Calle ME. Sistemas de información sanitaria: registros, encuestas de salud y sistemas de notificación. En: Priedrola Gil. Medicina Preventiva y Salud Pública. 10ª ed. Barcelona: Masson; 2001. p 51-60.
7. Organización Panamericana de la Salud. Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas relacionados con la salud. 10 ed. Washington: Organización Panamericana de la Salud; 1995.
8. Morgan C, Currie C, Peters J. Relationship Between Diabetes and Mortality. Diabetes Care. 2000; 23 (8):1103-7.
9. Mc Ewen L, Kim C, Haan M, Ghosh D, Lantz P, Mangione C, Safford M, Marrero D, Thompson T, Herman W and the TRIAD Study Group. Diabetes Reporting as a Cause of Death. Diabetes Care. 2006;29(2):247-53.
10. Andersen E, Lee J, Pecoraro R, Koepsell T, Hallstrom A, Siscovick D. Underrreporting of Diabetes on Death Certificates, King County, Washington. Am J Public Health. 1993;83(7):1021-4.
11. Roglic G, Unwin N, Bennett P, Mathers C, Tuomilehto J, Nag S, Connolly V, King H. The Burden of Mortality Atributable to Diabetes. Diabetes Care. 2005; 28(9):2130-5.
12. De Marco R, Locatelli F, Zoppini G, Verlato G, Bonora E, Muggeo M. Cause-Specific Mortality in Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 1999;22(5): 756-61.
13. Vauzelle F, Delcourt C, Forhan A, Jougla E, Hatton F, Papaoz L. Analysis of Mortality in French Diabetic Patients from Death Certificates: A Comparative Study. Diabetes Metab. 1999;25:404-11.
14. Chin-Hsiao T. Mortality and Causes of Death in a National Sample of Diabetic Patients in Taiwan. Diabetes Care. 2004;27 (7):1605-9.

cap 4-8 monog.:cap 4-8 monog 8/5/09 13:01 Página 109

15. Progress in the Estimation of Mortality due to Diabetes. Diabetes Care. 2005;28(9):2320-1.
16. Jougla E, Papoz L, Balkau B, Maguin P, Hatton F and The EURODIAB SUBAREA C STUDY GROUP. Death Certificate Coding Practices Related to Diabetes in European Countries—The 'EURODIAB Subarea C' Study. Int J Epidemiol.1992;21:343-51.
17. Machado M, Consuelo A, Tejeiro A. Causas Múltiples de Muerte. Rev Cubana Hig Epidemiol. 1998;36:116-26.
18. Laurenti R, Becker R, Cravo T, Buchalla C, di Nubila E, Silivi J. Mortality Statistics According to Multiple Causes of Death. Geneva: World Health Organization; 2007.
19. Ordobás M, Gandarillas A, Fernandez de la Hoz K, Fernández S. Mortalidad y Tuberculosis: Análisis por causas múltiples en la Comunidad de Madrid. Rev Esp Salud Pública. 2003;77(2):189-200.
20. Mata M, Antoñanzas F, Tafalla M, Sanz P. El coste de la diabetes mellitus tipo 2 en España. Estudio CODE-2. Gac Sanit. 2002;16(6):511-20.
21. Yetano J, Lauradogoitia E. Documentación clínica. Aspectos legales y fuente de información para las bases de datos hospitalarias. Rev Esp Cardiol. 2007; Supl 7: 2C-11C.
22. Altas atendidas en los Hospitales Generales del Sistema Nacional de Salud Año 2005. Madrid: Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud, Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007.
23. Conjunto Mínimo Básico de Datos (C.M.B.D.) Año 2001. Zaragoza: Departamento de Salud, Consumo y Servicios Sociales, Gobierno de Aragón; 2002.
24. Informe del Registro de Altas Hospitalarias 2004 y 2005 del Departamento de Sanidad de la Comunidad Autónoma del País Vasco; 2006.
25. Yetano J, López G, Guajardo J, Barriola MT, García M, Ladrón de Guevara JM. Trescientos indicadores de calidad hospitalarios automáticos a partir del Conjunto Mínimo de Datos Básicos. Rev Calidad Asistencial. 2006;21(4):207-12
26. Goday A. Epidemiología de la diabetes y sus complicaciones no coronarias. Rev Esp Cardiol. 2002;55:657-70.
27. Basterra-Gortari FJ, Bes-Rastrollo M, Seguí-Gómez M, Forga L, Martínez JA, Martínez-González MA. Tendencias de la obesidad, diabetes mellitus, hipertensión e hipercolesterolemia en España (1997-2003). Med Clin (Barc). 2007;129(11):405-8.
28. Basterra-Gortari FJ, Martínez-González MA. Comparación de la prevalencia de diabetes mellitus entre comunidades autónomas. Med Clin (Barc). 2007;129(18):716.
29. Valdés S, Rojo-Martínez G, Soriguer F. Evolución de la prevalencia de la diabetes tipo 2 en población adulta española. Med Clin (Barc). 2007;129(9):352-5.

cap 4-8 monog.:cap 4-8 monog 8/5/09 13:01 Página 110

30. Ruiz-Ramos M, Escolar-Pujolar A, Mayoral-Sánchez E, Corral-San Laureano F, Fernández-Fernández I. La diabetes mellitus en España: mortalidad, prevalencia, incidencia, costes económicos y desigualdades. Gac Sanit. 2006;20 Supl 1:15-24.
31. Consejería de Sanidad; Junta de Castilla y León. Riesgo de enfermedad cardiovascular en Castilla y León: Valladolid: Junta de Castilla y León; 2005.
32. Rigo Carratalá F. Prevalença dels factors de risc cardiovascular a les Illes Balears. Palma de Mayorca: Consellería de Salut i Consum; 2003.
33. Zimmet PZ, McCarty DJ, De Courten MP. The global epidemiology of non-insulin-dependent diabetes mellitus and the metabolic syndrome. J Diabetes Complications. 1997;11:60-8.
34. The DECODE Study Group. Age- an sex-specific prevalences and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. Diabetes Care. 2003; 26(1):61-9.
35. Gudbjörnsdottir S, Cederholm J, Nilsson PM, Eliasson for the Steering Committee of the Swedish National Diabetes Register. The National Diabetes Register in Sweden: an implementation of the St. Vincent Declaration for quality improvement in diabetes care. Diabetes Care. 2003;26(4): 1270-6.
36. Gnavi R, Petrelli A, Demaria M, Spadea T, Carta Q, Costa G. Mortality and educational level among diabetic and non-diabetic population in the Turin Longitudinal Study: a 9 year follow-up. Int J Epidemiol. 2004; 33;864-71.
37. Brocco S, Visentin C, Fedeli U, Schievano E, Avogaro A, Andretta M, Avossa F, Spolaore P. Monitoring the occurrence of diabetes mellitus and its major complications: the combined use of different administrative databases. Cardiovascular Diabetol. 2007; 6:5.
38. Artículo 3 de la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.
39. De la historia clínica a la historia de salud electrónica. Informe SEIS, Sociedad Española de Informática de la Salud, 2002. [citado 3 diciembre de 2007]. Disponible en http://www.conganat.org/seis/informes/index.htm.
40. Electronic Health Indicator Data (eHID) Project. [citado 3 diciembre de 2007]. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/ph_projects/2003/action1/docs/2003_1_19_inter_en.pdf.
41. Vega Alonso AT, Zurriaga Llorens O, Galmés Truyols A, Lozano Alonso JE, Paisán Maestro L, Gil Costa M, Herrero Llorente A, Ramos Aceitero JM; Grupo de investigadores del proyecto RECENT. Guía de principios y métodos de las redes centinelas sanitarias en España. Gac Sanit. 2006;20 Supl 3:52-60.
42. Cambios en la incidencia y prevalencia de diabetes diagnosticada en Castilla y León. Vega Alonso AT, Gil Costa M, Yánez Ortega JL, Mediavilla Bra-

cap 4-8 monog.:cap 4-8 monog 8/5/09 13:01 Página 111

vo JJ. Comunicación presentada a la XX Reunión de la Sociedad Española de Epidemiología. Barcelona, octubre de 2002. [citado 3 diciembre de 2007]. Disponible en: http://www.redescentinelas.com.

43. Estimación incidencia y prevalencia de diabetes tipo 2 en Extremadura a través de un sistema centinela. Vaca Macho MP, Álvarez Díaz MM, Ramos Aceitero JM, Fernández del Valle P, González Lucio JA. en representación del Sistema Centinela de diabetes tipo 2 de Extremadura. Comunicación presentada a la XXIII Reunión de la SEE. Logroño, octubre de 2006. [citado 3 diciembre de 2007]. Disponible en: http://www.redescentinelas.com.
44. Incidencia de diabetes mellitus en atención primaria : influencia de los criterios de diagnóstico. Zurriaga Llorens O, Vega Alonso AT, Larrañaga Padilla M, Peñalver J, Gil Costa M, Rodríguez Murúa JL. Comunicación presentada a la XIX Reunión de la Sociedad Española de Epidemiología. Murcia, octubre de 2001. [citado 3 diciembre de 2007]. Diponible en: http://www.redescentinelas.com.
45. Vega Alonso T, Gil Costa M, Álamo Sanz R, Lozano Alonso JE. Red Centinela Sanitaria de Castilla y León. Tipología del paciente diabético tipo 2 en el momento del diagnóstico. Comunicación oral presentada a la XXIV Reunión de la SEE. Córdoba, octubre de 2007. [citado 3 diciembre de 2007]. Disponible en: http://www.redescentinelas.com.
46. Sistema Centinela de diabetes mellitus tipo 2, año 2006. Boletin Epidemiológico de Extremadura. Consejería de Sanidad y Dependencia. Junta de Extremadura. Vol, IV nº 6. Semanas 21-24. Año 2007. [citado 3 diciembre de 2007]. Disponibles en http://www.sanidaddigital.org/.
47. I. Larrañaga, J. M. Arteagoitia, J. L. Rodriguez, F. Gonzalez, S. Esnaola, J. A. Piniés, the Sentinel Practice Network of the Basque Country. Socio-economic inequalities in the prevalence of Type 2 diabetes, cardiovascular risk factors and chronic diabetic complications in the Basque Country, Spain. Diabet Med. 2005;22(8):1047-53.
48. Simmons D, Coppell K, Drury PL. The development of a national agreed minimum diabetes dataset for New Zealand. J Qual Clin Pract. 2000;20(1):44-50.
49. DiaLog Shared Care - shared electronic record for diabetes treatment. [citado 3 diciembre de 2007]. Disponible en: http://www05.ibm.com/services/dk/gbs/healthcare/eng/pdf/UK_DiaLog.pdf
50. Paterson KR. Diabetes epidemiology: present and future. Diabet Med. 1999;16(6):446-7.
51. Morris AD, Boyle DIR, MacAlpine R, Emslie-Smith A, Jung RT, Newton RW, MacDonald TM. The Diabetes Audit and Research in Tayside, Scotland (DARTS) study: electronic record linkage to create a district diabetes register. BMJ. 1997;315:524–528.

cap 4-8 monog.:cap 4-8 monog 8/5/09 13:01 Página 112

cap 5-8 monog.:cap 5 - 8 monog 8/5/09 13:08 Página 113

CAPÍTULO 5
Estrategias para la prevención de la diabetes mellitus tipo 2. Presente y futuro

Fernando Gómez Peralta. *Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario de Salamanca.*

Felipe Esteban Juanas Fernández. *Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza*

José María Recio Córdova. *Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario de Salamanca.*

1. Introducción

La incidencia de la diabetes mellitus (DM) aumenta de forma extraordinaria. Los datos actuales permiten hacer estimaciones que indican que la población afectada en el mundo en 2025 será de 300 millones de personas[1]. Es especialmente preocupante el aumento de su tipo más frecuente (80-90% del total), la diabetes mellitus tipo 2 (DM tipo 2). En la conciencia social y política se comienza a instalar la necesidad de reducir los ingentes costos (personales y económicos) consumidos por las complicaciones derivadas de DM en todo el mundo. Trabajar activamente en su prevención se ha convertido en un objetivo de salud pública.

La conveniencia de tomar medidas preventivas de la DM tipo 2 es reconocida desde hace décadas, sin embargo sólo durante las últimas se han producido aportaciones científicas en forma de ensayos clínicos que analizan medidas preventivas tanto de estilo de vida como farmacológicas. El debate en torno a los instrumentos más eficaces y coste-efectivos de prevención protagoniza las reuniones profesionales y ocupa un importante lugar en las publicaciones científicas. Sin embargo, a pesar de que existe la posibilidad de detectar situaciones de *prediabetes* en la población general de forma sencilla y barata y medidas de intervención con eficacia demostrada en el retraso de la progresión de las mismas, la DM tipo 2 no sólo no se previene en España sino que incluso se sigue diagnosticando tarde.

Varios ensayos han demostrado claramente que el riesgo de desarrollar las complicaciones asociadas a la DM tipo 2 se reduce con intervenciones terapéuticas (*United Kingdom Prospective Diabetes Study* –UKPDS-, Kumamoto.).

cap 5-8 monog.:cap 5 - 8 monog 8/5/09 13:08 Página 114

También es bien conocido que las complicaciones se encuentran presentes en un porcentaje muy significativo de pacientes ya al diagnóstico. Entre otras, pueden estar presentes en el momento del diagnóstico: retinopatía en el 21% de los casos, neuropatía en un 12%, disfunción eréctil en el 20%, y arteriopatía periférica en el 13%[2]. Además, las complicaciones de la DM tipo 2 comienzan a producirse con concentraciones de glucosa mantenidas por debajo de los umbrales señalados para el diagnóstico y años antes de que éste se produzca[3]. La relación entre hiperglucemia y las complicaciones más frecuentes y devastadoras (enfermedad cardiovascular) es lineal con un riesgo aumentado ya en niveles de "disglucemia" o pre-diabetes. Por todo ello, es razonable pensar que las intervenciones dirigidas a la prevención o retraso en la progresión hacia la DM tipo 2 deben reducir el número de eventos cardiovasculares (CV) y de complicaciones microangiopáticas.

La discusión generada por los recientes ensayos de prevención de DM tipo 2 incluye con frecuencia la controversia sobre si cualquier reducción de la hiperglucemia es realmente prevención de DM tipo 2 o "enmascaramiento" de la misma. En este sentido, sería relevante diferenciar aquellas medidas que únicamente disminuyen el nivel de la variable utilizada para el diagnóstico (glucosa plasmática), de aquellas que realmente modifican los mecanismos fisiopatológicos implicados en las complicaciones asociadas a la DM tipo 2. Esto parece algo definitivo a la hora de promocionar la aplicación de estas intervenciones en una población diana tan extensa como es la de riesgo para el desarrollo de DM tipo 2. Las intervenciones propuestas que tengan un mecanismo de acción conocido e implicado en la normalización de las alteraciones subyacentes en el desarrollo de DM tipo 2 y sus complicaciones y cuyos efectos adversos sean asumibles, pueden ser consideradas como probablemente útiles. Sin embargo, la prueba definitiva será la comprobación mediante ensayos clínicos aleatorizados prospectivos de que las personas que utilizan estas medidas, farmacológicas o no, retrasan o previenen no sólo el diagnóstico "bioquímico" de DM tipo 2, sino también las complicaciones asociadas a la misma y, especialmente, los eventos CV.

2. *Prediabetes:* definición de una población de alto riesgo

Al igual que para cualquier otra intervención de prevención, es interesante definir una población diana que se beneficie de forma coste-efectiva de la medida propuesta. La elección de este grupo depende de:

- la incidencia de la enfermedad a prevenir.
- su fisiopatología (factores de riesgo conocidos y mecanismo de acción).
- la eficacia, seguridad y coste de las medidas propuestas.

cap 5-8 monog.:cap 5 - 8 monog 8/5/09 13:08 Página 115

En el caso que nos ocupa, la DM tipo 2, su actual prevalencia e incidencia hacen que la población de riesgo sea casi universal, ya que la prevalencia de cada uno de los factores de riesgo conocidos es altísima: obesidad infantil, sedentarismo, hábitos nutricionales inadecuados, dislipemia, hipertensión arterial (HTA), etc. Si quisiéramos definir una población diana más restringida por motivos de coste-eficacia, tendríamos que buscar instrumentos para definir una población de "alto riesgo".

El Síndrome Metabólico (SM) es una combinación de los factores de riesgo cardiovascular mayores (obesidad, hipercolesterolemia, HTA y alteración del metabolismo hidrocarbonado) cuya prevalencia en España supera el 20 % de población adulta[4]. El SM ha demostrado ser un excelente predictor de nueva DM tipo 2 (incluso mejor predictor de DM que de riesgo cardiovascular –RCV-)[5]. Éste es por tanto un buen instrumento para definir una población diana.

Sin embargo, la mayoría de los estudios de intervención que revisaremos posteriormente han seleccionado una población diana por medio de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado que no alcanzan el umbral diagnóstico de DM ("disglucemia"): *glucemia basal alterada* (GBA), es decir un valor de glucosa plasmática basal entre 100 y 126 mg/dl, o *tolerancia alterada a la glucosa* (TAG), glucosa plasmática a las 2 horas tras sobrecarga oral con 75 gramos de glucosa entre 140 y 200 mg/dl. En las guías para el diagnóstico y clasificación de la DM previas a la propuesta y generalizada en 1997 por la *Asociación Americana de Diabetes* (ADA) a estas situaciones (aunque utilizando el punto de corte para GBA de 140 mg/dl en lugar del actual de 126 mg/dl) se las definía como "categorías de riesgo". Actualmente es recomendable utilizar el término *"pre-diabetes"* para clasificar a los pacientes con GBA y/o TAG. Este término incluye de forma sintética el carácter progresivo del riesgo de desarrollo de DM, y es mucho más informativo para profesionales y pacientes. Resulta claramente conveniente sobre todo en nuestra relación personal con los pacientes.

Más del 8% de la población mundial cumple criterios de *prediabetes* (GBA y/O TAG) y, cada año, el 5-10% de ellos desarrollarán DM[6]. La población con *prediabetes* es la más utilizada en los ensayos de intervención preventivos y, por tanto, es la que más probablemente deba ser considerada diana de la mayoría de estrategias de intervención farmacológica y/o con medidas de estilo de vida individualizadas. Medidas seguras y menos costosas, como las informativas de salud, deberían aplicarse a la población general. Otras más costosas y agresivas, como la combinación de fármacos, reeducación nutricional intensiva y cambios de hábitos de vida/conductuales tutelados por profesionales (fisioterapeutas, psicólogos) podrían aplicarse de forma muy individualizada en sujetos de especial alto riesgo que sean capaces de iniciarlas y mantenerlas durante un tiempo prolongado.

cap 5-8 monog.:cap 5 - 8 monog 8/5/09 13:08 Página 116

3. Medidas de estilo de vida (dieta y ejercicio) en la prevención de DM tipo 2

3.1. Revisión de los ensayos

La tabla 5.1. incluye las características principales y resultados de estudios para la prevención de DM tipo 2 mediante medidas de estilo de vida. Entre ellos están los dos ensayos clínicos más citados en prevención de DM tipo 2 que son el *Diabetes Prevention Study* (DPS) y el *Diabetes Prevention Program* (DPP)[10,11]. Ambos incluyeron como intervención cambios higiénico-dietéticos que obtuvieron reducciones de la incidencia de DM tipo 2 de aproximadamente el 60 % en sujetos con *prediabetes*. Este efecto (en mayor o menor medida) se ha reproducido en todos ellos, en poblaciones diferentes, y ha sido superior al conseguido con las distintas intervenciones farmacológicas empleadas. Dos recientes metaanálisis así lo confirman[14,15].

Adicionalmente, los efectos adversos atribuibles a estas medidas higiénico-dietéticas son mínimos e incluso se acompañan de beneficios en otros parámetros de salud, como la percepción subjetiva de salud. Por tanto, con un potente sustento científico proveniente de ensayos clínicos randomizados podemos reconocer qué medidas de estilo de vida pueden prevenir la DM tipo 2.

Tabla 5.1. — ***Ensayos clínicos randomizados controlados para prevención de DM 2 con medidas de estilo de vida***

Estudio (año)(ref)	n	Criterios de inclusión	Seguimiento (media) (años)	Reducción de incidencia de DM2 (%)
Swedish Malmö (1991)[7]	181	TAG	6	50
Da Quing, (1997)[8]	577	TAG	4,5	21
Wein, Australia (1999)[9]	200	DG previa+ TAG(mujeres)	4,25	17
Finnish Diabetes Prevention Study (DPS)(2001)[10]	522	TAG+IMC≥25	3,2	58
U.S. Diabetes Prevention Program(DPP)(2002)[11]	3.234	GBA+TAG+ IMC≥24	2,8	58
Estudio Japón (2005)[12]	458	TAG (varones)	3,64	67
Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP) (2006)[13]	531	TAG	2,5	28,5

DG: DM gestacional; GBA: Glucemia basal alterada; IMC: índice de masa corporal; TAG: Tolerancia alterada a la glucosa

cap 5-8 monog.:cap 5 - 8 monog 8/5/09 13:08 Página 117

3.2. Mantenimiento a largo plazo de los beneficios obtenidos

Algunos de los estudios anteriores han confirmado, mediante estudios de seguimiento tras el fin del ensayo randomizado, el mantenimiento de los beneficios obtenidos durante años. Los participantes en el estudio DPS[10], fueron seguidos durante tres años después del cierre del ensayo. En los sujetos libres de DM al final del ensayo que habían sido incluidos en el grupo de intervención se mantuvo una reducción de riesgo relativo de nueva DM del 43% al final de este periodo extra. Tras el estudio *China Da Qing Diabetes Prevention Study* se ha confirmado una reducción del riesgo relativo del 43% en un periodo de seguimiento de 20 años tras la finalización del mismo, como refleja una reciente publicación[16]. Estos son argumentos adicionales para la recomendación de estas medidas preventivas.

3.3. Comentario

Los argumentos empleados para cuestionar la promoción de medidas de estilo de vida como medida eficaz en la prevención de DM tipo 2 son, sin embargo, interesantes desde el punto de vista práctico. Los medios utilizados en los ensayos mencionados no son en absoluto los habituales en nuestro sistema sanitario. Por ejemplo, en el estudio DPP los objetivos para la intervención con medidas de estilo de vida fueron: obtener y mantener una reducción del 7% del peso corporal (lo que en la población de ese estudio significa una disminución de unos 6.5kg), y practicar ejercicio físico moderado 150 minutos por semana. Para intentar conseguir estos objetivos se utilizó una instrucción individualizada y adaptada culturalmente con un "*programa*" de 16 temas que cubrían dieta, ejercicio y modificación conductual durante 24 semanas tras el reclutamiento. Posteriormente se mantuvieron reuniones de refuerzo individuales (aproximadamente mensuales) y grupales. A pesar de este esfuerzo, sólo el 38 % de los sujetos consiguieron la reducción esperada del 7% de peso, y el 58% cumplían el objetivo de actividad física en el última visita recogida[11].

Las diferencias culturales y sociales de distintas poblaciones podrían influir notablemente en la viabilidad de los programas de modificación dietética y de actividad física empleada en estos ensayos y en la respuesta a los mismos. Por último, la puesta en práctica de estas medidas no está en absoluto libre de coste económico. De hecho, resultó más caro que el tratamiento con metformina. El coste médico directo de cada sujeto (sumando los gastos del ensayo clínico y los gastos médicos directos de su atención fuera del DPP) en el grupo de intervención con medidas de estilo de vida en el DPP fue de 2.700$ el primer año y 2.000$ en los siguientes (2.450 $ y 2.150 $ para el tratamiento con metformina). A pesar de ello, el estudio de coste-efectividad realizado con

cap 5-8 monog.:cap 5 - 8 monog 8/5/09 13:08 Página 118

estos mismos datos confirmó que las medidas de estilo de vida fueron coste-efectivas en todos los grupos de edad estudiados (>25 años)[17].

4. Papel de los fármacos antidiabéticos en la prevención de DM2

4.1. Revisión de los ensayos

Las características principales de ensayos prospectivos randomizados con intervención farmacológica para prevención de DM tipo 2 se resumen en la tabla 5.2. No se han incluido aquellos que utilizaron Troglitazona, ya que este fármaco fue retirado del mercado por problemas de seguridad (hepatotoxicidad).

Metformina fue empleada en el brazo de intervención farmacológica del ya comentado DPP[11] y en su versión india, el *Indian Diabetes Prevention Programme* (IDPP)[13]. El inhibidor de las alfa-glucosidasas intestinales acarbosa fue el empleado en el STOP-NIDDM[18]. Y el más reciente de todos ellos, el *Diabetes Reduction assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication* (DREAM), empleó la Tiazolidindiona Rosiglitazona[20].

Tabla 5.2. — *Ensayos clínicos randomizados controlados para prevención de DM 2 con fármacos antidiabéticos*

Estudio (ref)	n	Criterios de inclusión	Seguimiento (media) (años)	Intervención	Reducción de incidencia de DM2 (%)
U.S. Diabetes Prevention Program(DPP)(2002)[11]	3.234	GBA+TAG+ IMC≥24	2,8	Metformina 1700mg/día	31
STOP-NIDDM (2002)[18]	1.429	TAG+IMC 25-40	3,3	Acarbosa 100 mgx3/día	25
Acarbosa, China(2003)[19]	261	TAG+IMC19-34	3,2	Acarbosa 50 mgx3/día	58 (nse)
Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP)(2006)[13]	531	TAG	2,5	Metformina 1000mg/día	26.4
Diabetes Reduction assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication (DREAM)[15]	2.365	GBA +/- TAG sin ECV	3,0	Rosigliatazona	62

DG: DM gestacional; GBA: Glucemia basal alterada IMC: índice de masa corporal; nse: no alcanzó significación estadística; TAG: Tolerancia alterada a la glucosa.

cap 5-8 monog.:cap 5 - 8 monog 8/5/09 13:08 Página 119

Todos ellos obtuvieron reducciones de riesgo relativo superiores al 25%. Especialmente llamativa fue la conseguida con Rosiglitazona: 62%. Sin embargo, la lista de efectos secundarios también es notable en este último caso, siendo la insuficiencia cardíaca (0.5% vs 0.1% en el grupo control, p= 0,01), el edema periférico (6,8% vs 4,9%, p=0,003) y el aumento de peso (+2,2 kg en el grupo de Rosiglitazona, p<0,001) los más importantes. La interpretación de los resultados del DREAM obliga a cuestionar la idoneidad de un fármaco para prevenir DM que causa aumento de peso, tiene efectos secundarios potencialmente graves, y no ha demostrado reducir eventos cardiovasculares.

Respecto a Acarbosa, el estudio más importante es el STOP-NIDDM. La reducción de riesgo relativo de DM es interesante (25%), y el fármaco tiene un perfil muy seguro ya que no se absorbe y ejerce sus efectos de forma exclusiva disminuyendo la absorción de hidratos de carbono. Sin embargo, la tasa de abandonos (en la gran mayoría de los casos por efectos adversos gastrointestinales) es de un tercio de los casos y los beneficios reales que se desprenden del STOP-NIDDM son muy controvertidos[21].

4.2. Mantenimiento a largo plazo de los beneficios obtenidos

Los estudios de seguimiento tras lavado ("wash-out") realizados con Metformina[11] y Acarbosa[18] muestran que los beneficios obtenidos durante su uso desaparecen en un relativamente corto periodo de tiempo. No disponemos de resultados para rosiglitazona, pero nada hace pensar que los beneficios obtenidos se mantengan tras su discontinuación.

4.3. Comentario

Los resultados mostrados anteriormente muestran como las medidas de estilo de vida pueden prevenir la DM tipo 2. Sin embargo, hubo sujetos con *prediabetes* que desarrollaron DM tipo 2 a pesar de la intervención mediante dieta y ejercicio. Es por tanto evidente que estas medidas no son suficientes para eliminar completamente el riesgo de DM tipo 2. Por otra parte, el tratamiento con medidas de estilo de vida en la forma utilizada en los ensayos no es aplicable a todos los sujetos (dificultades mecánicas, mentales, culturales). Incluso en sujetos capacitados, el porcentaje de adhesión a las mismas es inferior al 50% y se reduce con el transcurso del tiempo. Además, estas intervenciones resultan más costosas económicamente que algunas de las farmacológicas, como la metformina. Por todo ello, el tratamiento farmacológico (al menos con metformina por su bajo precio, perfil de seguridad y beneficios añadidos), deberá ser contemplado como alternativa y/o complemento de las medidas de estilo de vida en sujetos de alto riesgo de desarrollar DM tipo 2, como son aquellos con TAG y/o antecedentes de DG y/o obesidad.

cap 5-8 monog.:cap 5 - 8 monog 8/5/09 13:09 Página 120

5. Combinación de medidas de estilo de vida y fármacos antidiabéticos

Los estudios (como el IDPP) que han incluido la comparación de medidas de estilo de vida junto con fármacos *vs* cada uno de ellos por separado no han confirmado que exista un beneficio adicional en la combinación[13].

6. Papel de Orlistat en la prevención de DM tipo 2

Orlistat es un inhibidor de las lipasas intestinales que reduce la absorción de grasas de la dieta en aproximadamente un 30%. Está indicado para el tratamiento de la obesidad junto con medidas de estilo de vida. La absorción del fármaco es prácticamente nula, por lo que carece de efectos directos en la regulación del metabolismo hidrocarbonado. Sin embargo, diversos estudios indican que los sujetos tratados con Orlistat mejoran la sensibilidad insulínica y el control glucémico en pacientes con DM tipo 2[22].

6.1. Revisión de los ensayos

La tabla 5.3. incluye las características y resultados de los ensayos randomizados con Orlistat que evaluaron la reducción de riesgo de nueva DM tipo 2[23,24].

El estudio *XENical in the prevention of diabetes in obese subjects* (XENDOS), tenía como objetivo evaluar la reducción de riesgo de DM y de peso mediante al administración de Orlistat (120 mg x3/día) *vs* placebo, junto a medidas de estilo de vida en sujetos (3.277) con IMC≥30 kg/m^2 [24]. El 21 % de ellos tenían TAG al inicio. Los pacientes en el grupo de Orlistat redujeron su peso 5,8 kg, y los asignados a placebo 3,0 kg (p<0,001). El tratamiento con Orlistat obtuvo una reducción de riesgo relativo (RR) de DM tipo 2 del 37,3%. En el grupo de TAG este dato fue del 45%. No hubo diferencia estadísticamente significativa en el grupo de tolerancia normal a la glucosa (2,6 *vs* 2,7%).

Tabla 5.3.— *Ensayos clínicos randomizados controlados para prevención de DM 2 con Orlistat*

Estudio (ref)	n	Criterios de inclusión	Seguimiento (media) (años)	Intervención	Reducción de incidencia de DM2 (%)
Heymsfield, USA and Europe (2000)[23]	675	TAG(120)+ IMC 30-43	1,6	Orlistat 120mg x3/día	39,5
XENDOS(2004)[24]	3.277	TAG(694) +IMC ≥30	2,8	Orlistat 120mg x3/día	37,3

TAG: Tolerancia alterada a la glucosa; IMC: índice de masa corporal

cap 5-8 monog.:cap 5 - 8 monog 8/5/09 13:09 Página 121

6.2. Comentario

No existen datos acerca del mantenimiento de los efectos obtenidos tras la suspensión de la intervención. Parece que la reducción de riesgo de DM tipo 2 es atribuible a la pérdida de peso conseguida. Sin embargo este fármaco tiene un porcentaje de éxito reducido (en el propio XENDOS completaron el ensayo el 52% de los sujetos randomizados a Orlistat). Y el efecto podría verse reducido con el paso del tiempo, como indican los resultados de éste y otros ensayos con Orlistat a partir del primer año de tratamiento.

7. Papel de los fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) en la prevención de DM tipo 2

Los inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (IECAs) y los bloqueadores del receptor tipo1 de angiotensina II (ARA2) disminuyen la actividad del sistema renina-angiotensina- aldosterona (SRAA). Son utilizados para reducir la HTA, reducir el riesgo CV y, especialmente en población con DM, ofrecen interesantes efectos renoprotectores y, posiblemente, previenen o enlentecen la progresión de la retinopatía diabética. Varios de los ensayos realizados con estos fármacos y metaanálisis posteriores han apuntado la posibilidad de que reduzcan el riesgo de nueva DM tipo 2 en poblaciones de alto riesgo, como son las afectas por HTA e insuficiencia cardíaca (IC)[25,26].

7.1. Mecanismos implicados en la prevención de la diabetes mediante la inhibición del SRAA

A diferencia de otros fármacos empleados para el tratamiento de la HTA e insuficiencia cardíaca, como diuréticos y beta-bloqueantes, que presentan conocidos efectos deletéreos en el metabolismo hidrocarbonado, los fármacos que inhiben el SRAA han mostrado un efecto neutro o ligeramente positivo al incrementar la sensibilidad insulínica (SI) medida mediante clamp euglucémico hiperinsulinémico y otras técnicas[27]. Los resultados son, sin embargo, muy dispares, probablemente en parte porque la población y metodología empleadas son también muy variadas. Los posibles mecanismos implicados en este efecto insulinosensibilizador no son completamente conocidos, aunque una teoría hemodinámica es la más utilizada. Un aumento en el flujo microvascular en tejidos especialmente insulinosensibles y en agentes principales del consumo de glucosa, como es el músculo esquelético, podría mejorar la eficacia de la insulina segregada. Así mismo, la mejoría en la microcirculación causada por estos fármacos también facilitaría la "percepción" de la hiperglucemia por la célula beta pancreática y su eficacia en la secreción insulínica.

cap 5-8 monog.:cap 5 - 8 monog 8/5/09 13:09 Página 122

La hiperactividad del sistema nervioso simpático (SNS) es uno de los mecanismos reconocidos para el desarrollo de DM tipo 2 y un factor de RCV[28]. Varios de los IECAs/ARA2 han confirmado una reducción de la actividad simpatoadrenal asociada a mejoría de la SI. Por ejemplo, Losartán consiguió un aumento del 30% en SI medida mediante clamp euglucémico hiperinsulinémico, a la vez que reducía un 40% la norepinefrina plasmática[29].

Angiotensina II (ATII) modula negativamente la señal insulínica posiblemente por interactuar con mecanismos de señalización intracelular que implican al insulin-receptor substrate 1 (IRS-1), fosforilación de tirosina y serina y activación de fosfatidilinositol 3 kinasa (PI3K) así como al estrés oxidativo[30].

También la expresión de transportadores de glucosa como GLUT4 en el músculo esquelético podría verse aumentada por IECAs/ARA2[31].

Es interesante comprobar que algunos de los efectos anteriores están mediados por la bradiquinina, que aumenta tras la administración de IECAs, por lo que se explicaría la observación de un mayor efecto insulinosensibilizador de los IECAs que de los ARA2[32].

7.2. Revisión de los ensayos

Análisis *post-hoc* y resultados como objetivo secundario de los ensayos con estos fármacos activaron la hipótesis de que podrían mejorar el metabolismo hidrocarbonado hasta el punto de reducir el riesgo de desarrollar nueva DM. La tabla 5.4. resume las características de los ensayos más importantes en los que el objetivo primario no fue la prevención de DM y, de forma separada, el estudio DREAM, específicamente diseñado para confirmar un efecto preventivo del IECA ramipril[44].

La variabilidad en la selección de pacientes en estos ensayos es muy grande, por ejemplo, en el STOP-HTA la edad media fueron 76 años, lo cual hace esperable el mal resultado en reducción de riesgo de DM (-4%, sin alcanzar significación estadística)[33]. También la metodología de intervención y la forma de diagnóstico han sido diferentes. Varios de los ensayos permitían añadir fármacos de segunda línea en caso de que la HTA no se controlase adecuadamente con el IECA o ARA2 en estudio, lo cual dificulta claramente la adjudicación de su efecto. Además, si los tratamientos con los que se comparaban incluían fármacos con conocidos efectos perjudiciales para el metabolismo hidrocarbonado, como beta-bloqueantes o diuréticos, no es fácil saber si el efecto observado se debía a un beneficio de los inhibidores del SRAA o al perjuicio de los comparadores. Como ejemplo en lo que se refiere a la metodología diagnóstica, en el estudio HOPE, uno de los más importantes en el origen de esta hipótesis, el diagnóstico de DM2 fue evaluado por la declaración de los propios sujetos en las visitas semestrales. A pesar de todo ello, los efectos protec-

cap 5-8 monog.:cap 5 - 8 monog 8/5/09 13:09 Página 123

tores de Ramipril y el resto de fármacos inhibidores del SRAA se repitieron en la mayoría de los ensayos en los que la DM2 no era un objetivo primario, como puede verse en la tabla 5.4.

Tabla 5.4.— *Ensayos clínicos randomizados controlados con IECAs/ARA2*

Estudio (ref)	n	Criterios de inclusión	Seguimiento (media) (años)	Intervención	Reducción de incidencia de DM2 (%)
IECAs					
Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 (**STOP-Hypertension-2**)(1999)[33]	1.969/6.614	76,1	6	Enalapril 10mg/día/ lisinopril 10mg/día	-4 nes
Captopril Prevention Project (**CAPPP**)(1999)[34]	5.184/10.985	52,4	6,1	Captopril 50-200mg/día	**-14**
Heart Outcomes Prevention Evaluation (**HOPE**)[35]	2.837/9.297	66	4,5	Ramipril 10mg/día	**-34**
Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial [**ALLHAT**)(2002)[36]	5.840/33.357	66,9	4,9	Lisinopril 10-40mg/día	**-30**
Studies Of Left Ventricular Dysfunction (**SOLVD**)[37]	153/291	59,1	3,2	Enalapril 5-20mg/día	**-78**
Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition (**PEACE**)(2004)[38]	3.409/8.290	64		Trandolapril 4mg/día	**-27**
ARA2					
Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (**LIFE**)(2002)[39]	4.006/9.193	54	4,8	Losartán 50-100mg/dl	**-25**
Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (**SCOPE**)(2003)[40]	2.160/4.964	76,4	3,7	Candesartán 8 -16mg/día	-25 nes
Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (**ALPINE**)(2003)[41]	196/392	54,5	1	Candesartán 16mg/día	**-75**
Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (**CHARM**)(2003)[42]	2.715/7.599	65,9	3,2	Candesartán 32mg/día	**-36**

cap 5-8 monog.:cap 5 - 8 monog 8/5/09 13:09 Página 124

Tabla 5.4.— *Continuación*

Estudio (ref)	n	Criterios de inclusión	Seguimiento (media) (años)	Intervención	Reducción de incidencia de DM2 (%)
Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (**VALUE**)(2004)[43]	5.267/15.245	67,2	4,2	Valdesartán 80 -160mg/día	**-23**
DREAM (prevención de DM2 con ramipril como objetivo primario)					
Diabetes Reduction assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication (DREAM)[44]	2.623	GBA +/- TAG sin ECV	3	Ramipril 5-15 mg/día	10 nes

ARA2: antagonistas del receptor de angiotensina 2; ECV: enfermedad cardio vascular; GBA: Glucemia basal alterada; IECAs: inhibidores de enzima convertidor de angiotensina; n* número de sujetos sin DM en brazo de intervención con IECAs-ARA2/total; nes: no alcanzó significación estadística; TAG: Tolerancia alterada a la glucosa.

A pesar de los prometedores resultados de estos ensayos y metaanálisis[25,26], de los mismos el único estudio planteado específicamente para comprobar el efecto de estos fármacos en la prevención de DM, el estudio DREAM con Ramipril, no pudo confirmarlo al obtener una reducción relativa de riesgo inferior al 10 % (hazard ratio: 0.91, IC: 0.80-1.03)[44].

7.3. Comentario

Los metaanálisis señalan que el número necesario a tratar con estas intervenciones sería de 45 pacientes durante 4-5 años para evitar un caso de nueva DM tipo 2, y todo ello con las serias dudas de la metodología empleada[25] y la ausencia de confirmación en el único ensayo diseñado con este objetivo[44].

A día de hoy la evidencia científica disponible únicamente avala continuar usando estos fármacos como primera opción, y de forma lo más precoz posible en personas con HTA y/o microalbuminuria en pacientes de alto riesgo para DM tipo 2 (obesos, insulinorresistencia, SM).

8. Presente y futuro: Papel de otros fármacos en la prevención de DM tipo 2

8.1. Incretinas (Inhibidores de DPP-IV/análogos de GLP-1)

Tradicionalmente se describe la fisiopatología de la DM tipo 2 como la conjunción de resistencia a la insulina y alteración de la secreción normal de

cap 5-8 monog.:cap 5 - 8 monog 8/5/09 13:09 Página 125

ésta. La pérdida de una adecuada secreción de insulina es, sin embargo, el evento clave para el comienzo y progresión de la DM tipo 2. Se ha calculado una pérdida del 50% de la secreción de insulina, independiente del grado de insulinorresistencia, al diagnóstico de la DM tipo 2, disminución que comienza 10-12 años antes del diagnóstico[45]. Las hormonas incretinas son sintetizadas y segregadas en el tracto gastrointestinal en respuesta a la ingesta, y entre sus funciones principales están varias relacionadas con la regulación del metabolismo hidrocarbonado. Las más importantes son *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* (GIP) y *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), siendo ésta última la que más interés tiene desde el punto de vista terapéutico. Aumentan la secreción de insulina dependiente de glucosa, reducen la secreción de glucagón, enlentecen el vaciamiento gástrico, e inducen saciedad actuando en el sistema nervioso central. Pero, además, estudios *in vitro* indican que podrían ayudar en el mantenimiento y regeneración de la masa celular beta.

GLP-1 tiene una vida media en plasma de pocos minutos (menos de dos minutos tras su administración exógena) ya que es inactivado por la dipeptidil peptidasa-IV (DPP-IV) lo cual limita su potencial terapéutico. Se han desarrollado fármacos con el objetivo de evitar su procesamiento con dos abordajes diferentes. El primero consiste en la utilización de análogos de GLP-1 resistentes a la acción de DDP-IV, como Exenatide (análogo de GLP-1 de origen animal ya comercializado en Estados Unidos) y Liraglutide (GLP-1 modificado para evitar su degradación por GLP-1). Se administran por vía parenteral. La segunda opción ha sido la generación de inhibidores selectivos de la DPP-IV. Existen muchas moléculas en este segundo grupo, pero los más avanzados en su desarrollo son Sitagliptina, que ha sido recientemente comercializado, y Vildagliptina que se administran por vía oral. Ambos grupos han demostrado reducir hemoglobina glicosilada en sujetos con DM tipo 2 y los primeros reducen además el peso de estos pacientes.

Sitagliptina y Vildagliptina ha mostrado en experimentación animal que pueden incrementar la masa celular β mediante el aumento de células en replicación de los islotes y reducir la apoptosis de las mismas[46]. En un modelo de diabetes murina inducido por estreptozotozina Vildagliptina y Exenatide estimularon la diferenciación hacia células β de células progenitoras pancreáticas y ductales, consiguiendo mejorar el control glucémico de los animales, siendo éste un efecto que se mantuvo incluso tras la discontinuación del tratamiento[47].

GLP-1 y sus miméticos, Exenatide y Liragutide, también han demostrado en experimentación animal que pueden aumentar la masa celular β mediante la inducción de proliferación, regeneración y/o neogénesis y la disminución de la apoptosis[48-50].

Además de sus posibles efectos protectores de la masa celular beta, estos fármacos han demostrado mejorar la eficacia de la secreción de insulina por

cap 5-8 monog.:cap 5 - 8 monog 8/5/09 13:09 Página 126

la célula β tanto *in vitro* como *in vivo*: aumentando la primera fase de secreción de insulina (abolida en la DM tipo 2), mejorando la sensibilidad de la célula beta a cambios de glucosa, y disminuyendo la *ratio* proinsulina/insulina (aumentada en la DM tipo 2 como signo de una alteración en el procesamiento citoplasmático de la insulina)[50,51].

Los GLP1 miméticos consiguen mejorar el control glucémico en sujetos con DM tipo 2 de forma similar a la adición de insulina pero con una simultánea reducción de peso. En un ensayo de Exenatide *vs* Glargina el resultado final en peso fue -2.3 *vs* +1.8 kg . Sin embargo, la incidencia de efectos secundarios con Exenatide fue muy alta (el más frecuente, náuseas, afectó al 57,1% de los pacientes)[52]. Los inhibidores de DPP-IV tienen un efecto neutro en peso.

Como avance de futuro puede reseñarse que están también en desarrollo agonistas no-peptídicos del receptor de GLP1 que han mostrado interesantes y prometedores resultados en investigación preclínica[53].

Por todo lo anterior, esta nueva familia de fármacos puede tener un potencial en la prevención o retraso de la DM tipo 2. No disponemos de datos de ensayos prospectivos para confirmarlo por lo que no pueden ser recomendados en el momento actual. El precio, efectos adversos y el hecho de su administración por vía parenteral no hace tan atractivos con este objetivo a los GLP1 miméticos, pero los inhibidores de DPP-IV son en general bien tolerados y se administran en una o dos dosis diarias.

8.2. Rimonabant

Rimonabant es un antagonista de los receptores *cannabinoid-1* (CB1) del sistema endocanabinoide. La activación del sistema endocanabinoide aumenta el apetito además de inducir relajación, reducción del dolor y otros efectos centrales. Mediante la inhibición del sistema, el antagonista del receptor CB1 Rimonabant es capaz de inducir los efectos contrarios, especialmente saciedad.

Una administración de 20 mg/día de Rimonabant ha demostrado en ensayos prospectivos randomizados controlados reducir el peso en sujetos obesos hasta 7,2 kg (*vs* –2,5 con placebo, $p<0,001$), aumentar el HDL-colesterol 22,6% (*vs* +12,6 con placebo, $p<0,001$), reducir triglicéridos un 12,6 % (*vs* –0,2 con placebo, $p<0,001$), el perímetro de cadera 5,7cm (*vs* –1,8 con placebo, $p<0,001$), todos ellos factores de riesgo asociados con el desarrollo de DM tipo 2. De hecho, como se ha comentado al inicio de este capítulo, la asociación de varios de ellos en lo que se ha denominado *Síndrome Metabólico* (SM) es un claro predictor de DM tipo 2. Rimonabant ha reducido la proporción de pacientes con SM hasta en un 50 % (*vs* -20 con placebo, $p<0,001$)[54]. No tene-

cap 5-8 monog.:cap 5 - 8 monog 8/5/09 13:09 Página 127

mos datos provenientes de ensayos específicamente diseñados para evaluar su eficacia en la prevención de nueva DM tipo 2.

El ensayo RIO-NA evaluó el mantenimiento de los beneficios tras la discontinuación de Rimonabant confirmando que 2 años tras la suspensión los pacientes recuperaban todo el peso perdido, por lo que puede deducirse que la administración de Rimonabant debe continuarse para mantener los efectos deseados[55].

Por otra parte, los pacientes abandonan el tratamiento en alto número (36%-49% en el primer año) y los efectos adversos incluyen manifestaciones psiquiátricas por alteraciones depresivas del humor (*odds ratio* [OR]=2,5; *p*=0,01) o por ansiedad (OR=3,0; *p*=0,03), como se refleja en un reciente metaanálisis[56]. Estos datos han hecho que la *Food and Drug Administration* (FDA) retrase su comercialización en Estados Unidos.

Por todo lo anterior, a pesar de la interesante reducción de peso y otros factores de riesgo CV asociados con el desarrollo de nueva DM tipo 2, no es posible recomendar actualmente este fármaco como estrategia de prevención generalizada, aunque resulta una opción terapéutica útil en casos seleccionados, y sería deseable contar con ensayos prospectivos diseñados con este objetivo.

9. Comentario final: recomendaciones

La alta y creciente incidencia de DM tipo 2 hace que la población general pueda considerarse objetivo de una intervención preventiva. Pero basándonos en los ensayos ya realizados y criterios de coste eficacia, algunas medidas deben reservarse a una población de alto riesgo. Los métodos para detectar *prediabetes* son baratos (glucemia basal es suficiente en muchos casos) y con una alta rentabilidad diagnóstica, por lo que debe facilitarse este diagnóstico a la población y conseguir aumentar la precocidad del mismo.

Campañas informativas dirigidas a la población general, señalando el riesgo real de desarrollo de DM tipo 2 y las medidas de estilo de vida saludable que contribuyen a su prevención, parecen obligadas.

Los datos científicos avalan la eficacia de las medidas de estilo de vida empleadas en la prevención de DM tipo 2 y sus beneficios adicionales. En contraposición, existen razonables dudas sobre las dificultades reales de su puesta en práctica en la población general. Todo ello nos llevaría a considerar que son necesarias políticas socio-sanitarias y educativas muy bien dotadas económicamente para aplicar una intervención intensiva mediante medidas higiénico-dietéticas a una población de riesgo. No podrían, desde luego, desarrollarse de forma efectiva con actuaciones limitadas al médico con los medios convencionales de nuestro sistema sanitario. No obstante, medidas especialmente in-

cap 5-8 monog.:cap 5 - 8 monog 8/5/09 13:09 Página 128

tensivas bajo supervisión médica individualizada deberían aplicarse en sujetos de alto riesgo de desarrollar ECV y de DM tipo 2 tras el diagnóstico.

Recientemente, un documento oficial ("*consensus statement*") de la *Asociación Americana de Diabetes* (ADA), recomienda medidas de estilo de vida para individuos con GBA o TAG e introduce la opción de añadir metformina a estas medidas en aquellos que además tengan otro factor de riesgo para progresión (algo muy frecuente en este grupo de población: IMC mayor de 35 kg/m^2, historia familiar de diabetes en familiares de primer grado, triglicéridos elevados, HDL-colesterol bajo, HTA), especialmente en menores de 60 años[57]. La elección de los puntos de corte de edad e IMC para el uso de metformina se debe a los resultados del DPP, ya que por encima de esa edad y por debajo de ese IMC no se demostró claramente un beneficio del tratamiento con metformina[11]. De entre las medidas farmacológicas, sin duda la metformina tiene hoy el mejor balance beneficio/riesgo y coste/eficacia.

Nuevos ensayos dirigidos a alcanzar este objetivo con medidas de estilo de vida con mejor aplicabilidad práctica y utilizando nuevos fármacos son muy deseables.

10. Bibliografía

1. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. Nature. 2001;414(6865):782–7.
2. UKPDS Group. UK Prospective Diabetes Study 6. Complications in Newly Diagnosis Type 2 Diabetic and their Association with different clinical and Biochemical Risk Factors. Diabetes Res. 1990;13(1):1-11.
3. Polydefkis M, Griffin JW, McArthur J. New insights into diabetic polyneuropathy. JAMA. 2003;290(10):1371-6.
4. Calbo Mayo JM, Terrancle de Juan I, Fernández Jiménez P, Rodríguez Martín MJ, Martínez Díaz V, Santisteban López Y et al. Prevalence of metabolic syndrome in the province of Albacete (Spain). Rev Clin Esp. 2007;207(2): 64-8.
5. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Morris RW. Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. Arch Intern Med. 2005;165(22):2644-50.
6. Secree R, Shaw J, Zimmet P. Diabetes and impaired glucose tolerance: prevalence and projections. En: Allgot B, Gan D, King H, et al, eds. Diabetes atlas, 2nd edn. Brussels: International Diabetes Federation; 2003. p17–71.
7. Eriksson KF, Lindgärde F. Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmö feasibility study. Diabetologia.1991;34(12):891-8.

cap 5-8 monog.:cap 5 - 8 monog 8/5/09 13:09 Página 129

8. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. Diabetes Care. 1997;20(4):537-44.
9. Wein P, Beischer N, Harris C, Permezel M: A trial of simple versus intensified dietary modification for prevention of progression to diabetes mellitus in women with impaired glucose tolerance. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 1999;39:162–166.
10. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med. 2001;344(18):1343-50.
11. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med. 2002;346(6):393-403.
12. Kosaka K, Noda M, Kuzuya T. Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention: a Japanese trial in IGT males. Diabetes Res Clin Pract. 2005;67(2):152-62.
13. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V; Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP). The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). Diabetologia. 2006;49(2):289-97.
14. Yamaoka K, Tango T. Efficacy of lifestyle education to prevent type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Care. 2005;28(11):2780-6.
15. Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, Cooper NJ, Sutton AJ, Hsu RT et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2007;334(7588):299-307.
16. Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, Yang W, Gong Q et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. Lancet. 2008; 371: 1783–89
17. Herman WH, Hoerger TJ, Brandle M, Hicks K, Sorensen S, Zhang P et al. The cost-effectiveness of lifestyle modification or metformin in preventing type 2 diabetes in adults with impaired glucose tolerance. Ann Intern Med. 2005;142(5):323-32.
18. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trail Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial. Lancet. 2002;359:2072-7.

cap 5-8 monog.:cap 5 - 8 monog 8/5/09 13:09 Página 130

19. Pan CY, Gao Y, Chen JW, Luo BY, Fu ZZ, Lu JM et al. Efficacy of acarbose in Chinese subjects with impaired glucose tolerance. Diabetes Res Clin Pract. 2003;61(3):183-90.
20. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. Lancet. 2006;368:1096-105.
21. Kaiser T, Sawicki PT. Acarbose for prevention of diabetes, hypertension and cardiovascular events? A critical analysis of the STOP-NIDDM data. Diabetologia. 2004;47(3):575-80.
22. Keating GMJ, Jarvis B. Orlistat in the prevention and treatment of type 2diabetes mellitus. Drugs. 2001; 61:2107-19.
23. Heymsfield SB, Segal KR, Hauptman J, Lucas CP, Boldrin MN, Rissanen A et al. Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults. Arch Intern Med. 2000;160(9): 1321-6.
24. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. Diabetes Care. 2004;27(1):155-61.
25. Scheen AJ. Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 1.Diabetes Metab. 2004; 30:487-496.
26. Gillespie EL, White CM, Kardas M, Lindberg M, Coleman CI. The impact of ACE inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers on the development of new-onset type 2 diabetes. Diabetes Care. 2005;28(9):2261-6.
27. Gans RO, Bilo HJ, Nauta JJ, Popp-Snijders C, Heine RJ, Donker AJ. The effect of angiotensin-I converting enzyme inhibition on insulin action in healthy volunteers. Eur J Clin Invest. 1991;21(5):527-33
28. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities—The role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. N Engl J Med. 1996; 334:374-81.
29. Moan A, Risanger T, Eide I, Kjeldsen SE. The effect of angiotensin II receptor blockade on insulin sensitivity and sympathetic nervous system activity in primary hypertension. Blood Press. 1994; 3:185-8.
30. Henriksen EJ. Improvement of insulin sensitivity by antagonism of the renin-angiotensin system. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2007; 293(3):R974-80.
31. Henriksen EJ, Jacob S. Modulation of metabolic control by angiotensin converting enzyme (ACE) inhibition. J Cell Physiol. 2003;196:171-9.
32. Scheen AJ. Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 2. Diabetes Metab. 2004;30:498-505

cap 5-8 monog.:cap 5 - 8 monog 8/5/09 13:09 Página 131

33. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. Lancet. 1999;354:1751-6.
34. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. Lancet. 1999;353:611-6.
35. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-convertingenzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Eng J Med. 2000; 342:145-53.
36. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial [ALLHAT). JAMA. 2002;288:2981-97.
37. Vermes E, Ducharme A, Bourassa MG, Lessard M, White M, Tardif J-C. Enalapril reduces the incidence of diabetes in patients with chronic heart failure. Insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). Circulation. 2003;107:1291-6.
38. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, Pfeffer MA et al. Angiotensin converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. N Engl J Med. 2004;351:2058–2068.
39. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet. 2002;359: 995-1003.
40. Lithell H, Hansson L, Skoog I et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. J Hypertens. 2003;21:875-86.
41. Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, Carlberg B, Svensson A, Samuelsson O. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). J Hypertens. 2003;21:1563-74.
42. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. Lancet. 2003;362:759-66.
43. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet. 2004;363(9426):2022-31.

cap 5-8 monog.:cap 5 - 8 monog 8/5/09 13:09 Página 132

44. Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC, Pogue J, Sheridan P, Dagenais G et al. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. N Engl J Med. 2006 Oct 12; 355(15):1551-62.
45. Holman RR. Assessing the potential for α-glucosidase inhibitors in prediabetic states. Diabetes Res Clin Pract. 1998; 40 (Suppl):S21–S25
46. Mu J, Woods J, Zhou YP, Roy RS, Li Z, Zycband E et al. Chronic inhibition of dipeptidyl peptidase-4 with a sitagliptin analog preserves pancreatic beta-cell mass and function in a rodent model of type 2 diabetes. Diabetes. 2006;55(6):1695-704.
47. Duttaroy A, Voelker F, Ren X, Zhang X, Merriam LQ, Chen H et al. Head-to-head comparison of the DPP-4 inhibitor Vildagliptin with exendin-4 in a model of pancreatic β -cell injury. Diabetes. 2005;54(Suppl 1):A66.
48. Sturis J, Gotfredsen CF, Rømer J, Rolin B, Ribel U, Brand CL et al. GLP-1 derivative liraglutide in rats with beta-cell deficiencies: influence of metabolic state on beta-cell mass dynamics.Br J Pharmacol. 2003;140(1):123-32.
49. Bregenholt S, Møldrup A, Blume N, Karlsen AE, Nissen Friedrichsen B et al. The long-acting glucagon-like peptide-1 analogue, liraglutide, inhibits beta-cell apoptosis in vitro. Biochem Biophys Res Commun. 2005;330(2): 577-84.
50. Wajchenberg BL. Beta-cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. Endocr Rev. 2007;28(2):187-218.
51. Drucker DJ. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition and the treatment of type 2 diabetes: preclinical biology and mechanisms of action. Diabetes Care. 2007;30(6):1335-43.
52. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widel MH, Brodows RG. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. Ann Intern Med. 2005;143: 559–569.
53. Murphy KG, Bloom SR. Nonpeptidic glucagon-like peptide 1 receptor agonists: A magic bullet for diabetes? PNAS. 2007;104(3):689–690
54. Kakafika AI, Mikhailidis DP, Karagiannis A, Athyros VG. The role of endocannabinoid system blockade in the treatment of the metabolic syndrome. J Clin Pharmacol. 2007;47(5):642-52.
55. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, et al. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO–North America: a randomized controlled trial. JAMA. 2006;295:761–775.
56. Christensen R, Kristensen PK, Bartels EM, Bliddal H, Astrup A. Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomised trials. Lancet. 2007;370(9600):1706-13.
57. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. Diabetes Care. 2007;30(3):753-9.

cap 6-8 monog.:cap 6-8 monog 8/5/09 11:52 Página 133

CAPÍTULO 6
Relevancia del cribado de la retinopatía diabética en la diabetes mellitus tipo 2

Mª Concepción Hernáez Ortega. *European Innovative Biomedicine Institute (Eibi), Cantabria.*

Enrique Soto Pedre. *European Innovative Biomedicine Institute (Eibi), Cantabria. Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS), Islas Canarias.*

Julio López Bastida. *Servicio de Evaluación y Planificación, Servicio Canario de Salud, Islas Canarias.*

1. Introducción

La Diabetes Mellitus (DM) tipo 2 es una enfermedad crónica prevalente con elevada morbilidad y mortalidad, y los pacientes afectos experimentan algún grado de retinopatía a lo largo de su evolución. A día de hoy, un control adecuado de la diabetes y exámenes oftalmológicos periódicos constituyen los principales pilares para prevenir esta grave complicación ocular. Ya en 1976 el *Diabetic Retinopathy Study Research Group* demostró la eficacia de la fotocoagulación como tratamiento para evitar pérdidas importantes de visión en pacientes diabéticos con retinopatía[1]. Sin embargo, y a pesar de la eficacia probada de su tratamiento, la retinopatía diabética (RD) es actualmente una de las causas más importantes de pérdida de visión en estos pacientes en países desarrollados[2,3].

2. Definición de RD y su clasificación. RD de alto riesgo

La RD es una microangiopatía progresiva que se caracteriza por lesiones que cursan con aumento de la permeabilidad vascular y oclusión de vasos retinianos en personas con DM. Las alteraciones patológicas más tempranas son el engrosamiento de la membrana basal endotelial capilar y la alteración del endotelio retiniano, que a su vez producen filtración de líquidos y lípidos, y posteriormente la oclusión vascular que ocasiona una isquemia retiniana desencadenando aparición de vasos sanguíneos anómalos (neovasos), sangrado intraocular e incluso desprendimiento traccional de la retina. Por tanto, la RD

cap 6-8 monog.:cap 6-8 monog 8/5/09 11:52 Página 134

progresa desde una alteración no proliferante a una alteración proliferante. Además estos cambios pueden acompañarse o no de edema macular (EM), caracterizado por el engrosamiento de la mácula producto de la fuga de líquidos desde los vasos sanguíneos. Ciertos factores considerados de riesgo (mal control metabólico de la diabetes, tiempo de evolución de la diabetes, hipertensión arterial, cirugía de la catarata, embarazo, etc.) pueden modificar la progresión de estas alteraciones en estos pacientes.

La RD se clasifica en base a los hallazgos observados en el examen de fondo de ojo. Los criterios para valorar los diversos grados de severidad fueron establecidos por el *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)*, y aunque su sistema de clasificación es utilizado por los principales estudios de investigación, resulta de escasa utilidad en la clínica debido a su complejidad. Basándose en los estudios *ETDRS* y *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR)*, la *American Academy of Ophthalmology* puso en marcha un proyecto para consensuar un esquema de clasificación. Un grupo de trabajo formado por 16 países alcanzó un acuerdo y se simplificó la clasificación en cinco niveles de RD con o sin EM (tabla 6.1.) que pasó a denominarse *Clasificación Internacional de Retinopatía Diabética y Edema Macular*[4]. Es importante detectar la presencia de EM (o EM clínicamente significativo, definido por la proximidad de las alteraciones al centro de la fóvea) ya que es la causa más frecuente de pérdida de visión en estos pacientes. Además, se suele definir RD de alto riesgo o derivable al oftalmólogo (*sight-threatening diabetic retinopathy- STDR o visual-threatening diabetic retinopathy- VTR*) a la presencia de RDNP de grado moderado o más severo y/o sospecha de EM, por considerar que la presencia de alguna de estas alteraciones implica un mayor riesgo de pérdida visual.

Además del examen directo del fondo de ojo, hay otras técnicas diagnósticas que suelen ser consideradas complementarias a la hora de establecer el procedimiento terapéutico más adecuado; la Angiografía Fluoresceínica**,** la Ecografía y recientemente la Tomografía Óptica de Coherencia (*Optical Coherente Tomography- OCT*).

3. Epidemiología de RD en la DM tipo 2

Entre un 13% y un 50% de los pacientes tipo 2 presentan algún grado de RD al examen en los primeros cinco años desde el diagnóstico de su diabetes, y tras más de quince años de evolución la prevalencia sobrepasa el 60%[5,6]. En España, la prevalencia global es de aproximadamente un 20% en muestras compuestas mayoritariamente por pacientes tipo 2 que acuden a centros de atención primaria, y superior al 30% en estudios que emplean métodos diag-

cap 6-8 monog.:cap 6-8 monog 8/5/09 11:52 Página 135

Tabla 6.1.— *Escala Internacional de Severidad de Retinopatía Diabética y Edema Macular*[4]

NIVEL SEVERIDAD	HALLAZGOS FUNDUSCÓPICOS
RETINOPATIA DIABETICA	
Sin retinopatía aparente	Sin anormalidades
RDNP leve	Sólo microaneurismas
RDNP moderada	Más que microaneurismas pero menos que RDNP severa
RDNP severa	Sin signos de RDP y con alguno de los siguientes criterios: - Más de 20 hemorragias intraretinianas en cada uno de los 4 cuadrantes. - Rosarios venosos en 2 o más cuadrantes. - Anomalías microvasculares intraretinianas importantes en 1 o más cuadrantes.
RDP	Uno o más de los siguientes criterios: - Neovascularización. - Hemorragia vítrea o preretiniana.
EDEMA MACULAR	
EM aparentemente ausente	Sin engrosamiento retiniano ni exudados duros en polo posterior
EM aparentemente presente: EM leve EM moderado EM severo	Engrosamiento retiniano o exudados duros en polo posterior: Algún grado de engrosamiento o exudados duros en polo posterior pero lejos del centro de la mácula Engrosamiento retiniano o exudados duros cercanos a la mácula pero que no afectan al centro Engrosamiento retiniano o exudados duros que afectan al centro de la mácula

EM = Edema macular, RDNP = Retinopatía Diabética No Proliferante, RDP = Retinopatía Diabética Proliferante.

nósticos con elevada sensibilidad como la angiografía fluoresceínica[7,8]. La prevalencia de RD de alto riesgo es inferior al 3% en pacientes con un tiempo de evolución inferior a 10 años y superior al 15% cuando la evolución es superior a 10 años[6].

La incidencia acumulada en cinco años de cualquier grado de RD y RD de alto riesgo en pacientes diabéticos tipo 2 fue de 31% y 3,9% respectivamente en el *Liverpool Diabetic Retinopathy Study*, que a su vez resultó similar a los resultados aportados por el *Mauritius Diabetes Complications Study*[9,10].

cap 6-8 monog.:cap 6-8 monog 8/5/09 11:52 Página 136

4. Cribado

4.1. Concepto de cribado

El cribado (o despistaje, *screening* en el ámbito anglosajón) de una enfermedad puede definirse como el examen de personas asintomáticas con el fin de clasificarlas como portadoras o no de la enfermedad de interés objeto del cribado[11]. Cuando el cribado se aplica a grandes grupos de población se denomina entonces cribado poblacional (*mass screening*). El objetivo de un programa de cribado es por tanto reducir la morbilidad o mortalidad a consecuencia de la enfermedad entre las personas examinadas. El éxito de un programa de cribado dependerá, en última instancia, de la eficiencia del protocolo de cribado utilizado y de la efectividad de los procedimientos terapéuticos disponibles para tratar la enfermedad de interés.

Para poder optar al control de una enfermedad mediante un programa de cribado, la enfermedad de interés debe pasar necesariamente por una etapa preclínica en el transcurso de la cual sea asintomática pero a la vez detectable, y además su tratamiento en un estadío precoz debe ofrecer alguna ventaja sobre su tratamiento en estadíos más avanzados. Por tanto, no tendría sentido implantar un programa de cribado para una enfermedad que no puede ser detectada antes de que aparezcan sus síntomas y/o signos que provocan ineludiblemente su diagnóstico médico. Tampoco tendría sentido alguno en el supuesto de que fuese detectable pero su tratamiento precoz no fuese especialmente útil. Desde este punto de vista, la retinopatía diabética cumple ambos criterios (progresa inicialmente de manera silente auque es detectable, y cuando se manifiesta se encuentra ya en estadíos de progresión más avanzados que limitan considerablemente el éxito de su tratamiento), lo que la convierte en candidato susceptible de control a través de programas de cribado.

4.2. Protocolos de cribado de RD

La *Declaración de St.Vincent* (Italia, 10-12 Octubre de 1989) estableció por primera vez objetivos concretos para el cuidado del paciente diabético, entre los cuales figuraba la reducción de nuevos casos de ceguera debidos a la diabetes en un tercio o más[12]. A partir de ese momento, y como consecuencia de ello, en algunos de estos países se han elaborado guías de recomendación para el cribado mediante exploraciones de fondo de ojo, así como de seguimiento y derivación de los pacientes diagnosticados (tabla 6.2.). En España, primero en 1992 y posteriormente en 1995, el Ministerio de Sanidad y Consumo recomendaba que todo paciente diabético debiera recibir al menos una exploración oftalmológica anual [13]. Sin embargo, los primeros protocolos de cribado de retinopatía en pacientes diabéticos no aparecen en nuestro

cap 6-8 monog.:cap 6-8 monog 8/5/09 11:52 Página 137

Tabla 6.2.— *Recomendaciones internacionales para cribado de RD. DM tipo 2*

Recomendación de	Examen inicial	Exámenes subsiguientes
Retinopathy Working Party (1991)	- Al diagnóstico de DM	- Al menos cada dos años en ausencia de RD. - Anualmente, o incluso más frecuentemente, si aparecen lesiones.
The Finnish Diabetes Association (1992)	- Al diagnóstico de DM	- Anualmente en ausencia de RD o RD leve sin pérdida de agudeza visual.
The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (1993), *The Swedish National Board of Health and Welfare* (1999)	- Al diagnóstico de DM	- Al menos cada dos años.
The Royal College of Ophthalmologists UK (1997)	- Superada la edad de 12 años o una vez iniciada la pubertad en el paciente.	- Anualmente.
The American Diabetes Association (2004)	- Al diagnóstico de DM	- Anualmente; más frecuentemente si aparecen lesiones, cada 2-3 años en ausencia de lesiones.

país hasta 1998[14]. Recientemente, en la estrategia en diabetes aprobada por el *Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud* (11 de Octubre del 2006) se acordó como objetivo específico la reducción de la incidencia de ceguera en la población diabética, al tiempo que se promovía la implantación de protocolos de actuación específicos y cauces de cooperación clínico-asistencial entre los profesionales implicados para la detección precoz y cribado de posibles complicaciones, y para el tratamiento, seguimiento y control de estos pacientes.

A pesar de la existencia de múltiples guías con recomendaciones sobre la pertinencia de cribar a estos pacientes para un diagnóstico precoz, recientes investigaciones han puesto de manifiesto un déficit en el porcentaje de pacientes con DM tipo 2 alcanzados por programas de cribado de RD (*screening coverage*), y especialmente en el subgrupo con tiempo de evolución de su diabetes inferior a 5 años. Así, aunque más del 40% de estos pacientes habían desarrollado algún grado de RD en los primeros 5 años desde el diagnóstico de su DM, solamente el 26,1% habían recibido una exploración de su fondo de ojo tras el diagnóstico de su diabetes[6].

cap 6-8 monog.:cap 6-8 monog 8/5/09 11:52 Página 138

El nivel absoluto de sensibilidad y el balance entre la sensibilidad y especificidad de un protocolo (test diagnóstico) son los elementos más importantes que definen la efectividad de un protocolo de cribado[11]. A mayor sensibilidad menor número de falsos negativos, y a mayor especificidad menor número de falsos positivos. En el caso que nos ocupa, el nivel finalmente alcanzado dependerá de la interacción entre diversos componentes del protocolo: a) método de examen del fondo de ojo, b) ámbito del estudio (paciente y grado de RD evaluado- presencia de cualquier grado de RD y/o de RD de Alto Riesgo), c) grado de capacitación del profesional evaluador, y d) estándar de referencia con el que se comparan los resultados obtenidos con el protocolo elegido. Es por ello que existe una variación considerable en los niveles de efectividad entre los diversos protocolos de cribado evaluados.

El examen de fondo de ojo puede llevarse a cabo mediante diversos métodos: biomicroscopía con lámpara de hendidura, oftalmoscopía o fotografía (retinografía). La retinografía, a diferencia de las restantes, es una técnica más reproducible, con capacidad de proporcionar imágenes valorables que suponen un verdadero documento gráfico, y que permite fácilmente su archivo para su posterior valoración y/o envío a terceros. Aunque la retinografía estereoscópica ofrece claras ventajas sobre la monoscópica para valorar el EM, recientemente un estudio ha aportado evidencias de la validez de la retinografía monoscópica para el diagnóstico de la presencia de EM[15].

El empleo de retinógrafos no midriáticos, caracterizados por emplear la midriasis fisiológica de la pupila en una situación de oscuridad/penumbra para facilitar la obtención de la imagen de fondo de ojo, se produce a partir de 1985 y continúa ganando aceptación en los programas de cribado de RD. Las retinografías pueden ser realizadas mediante cámaras con dispositivo de salida en película de 35 mm, en película instantánea Polaroid® o en formato digital. Desde 1998, los retinógrafos digitales son los más utilizados, pues permiten la obtención y el archivo de un mayor número de imágenes funduscópicas con una resolución cada vez mayor. Según un reciente informe de la *American Academy of Ophtalmology* existe un nivel "I" de evidencia científica que apoya el uso de cámaras no midriáticas para el cribado de RD[16].

Una reciente revisión de los protocolos de cribado de RD con retinógrafos no-midriáticos evaluados analizó los principales componentes que afectan su efectividad[17].

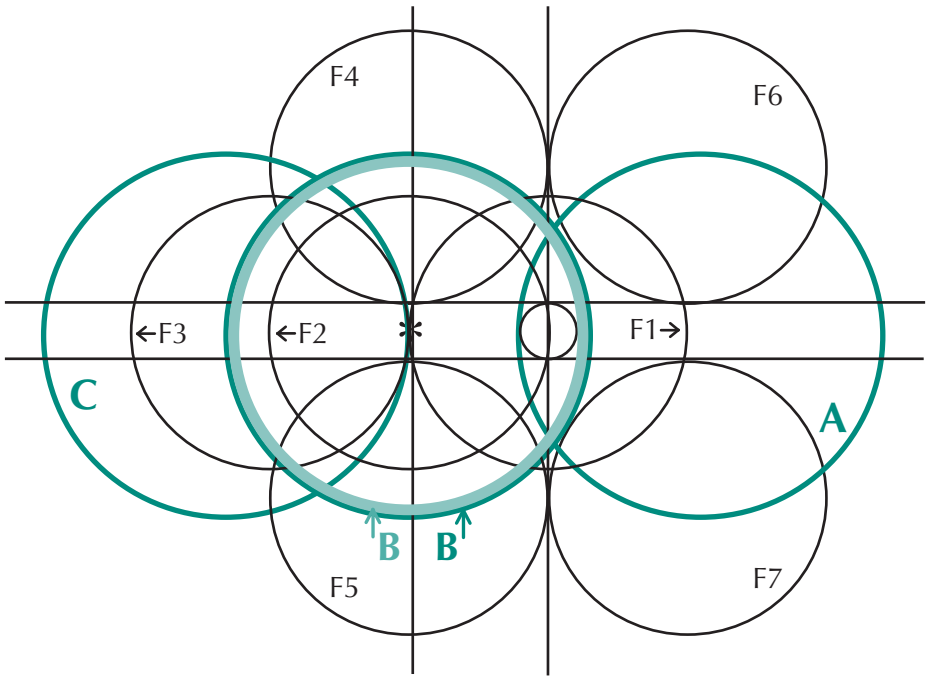
- Algo más de la mitad de los protocolos (57,8%) emplearon midriasis pupilar farmacológica previa a la obtención de la imagen funduscópica. Aunque resulta aparente que el empleo de midriasis farmacológica previa proporciona mejores imágenes, especialmente cierto en pacientes de mayor edad, no está claro que su empleo sistemático compense la incomo-

cap 6-8 monog.:cap 6-8 monog 8/5/09 11:52 Página 139

didad que supone para el paciente y el mayor riesgo de incumplimiento en el cribado periódico por parte de estos pacientes.

- El número de campos funduscópicos fotografiados por ojo también parece influenciar la validez del método de cribado de RD. El número de campos funduscópicos fotografiados con más frecuencia fue menor o igual a 2 (78,1%) y el ángulo de toma de la imagen más frecuentemente utilizado fue el de 45º (80,5%). Aunque las evidencias encontradas indican que a mayor número de campos se observa mayor sensibilidad, también parecen indicar una reducción en la especificidad. La reducción en especificidad observada con mayor número de campos podría indicar una sobrevaloración de la lectura de las imágenes por parte del evaluador. Los principales campos fotografiados se muestran en la figura 6.1. El campo central de 45º es el más frecuentemente fotografiado, engloba disco óptico y mácula (campo B), y puede verse complementado con los campos centrales temporal (campo C) y/o nasal (campo A) según cada protocolo.

Figura 6.1.— *Distribución de los principales campos funduscópicos examinados (ojo derecho).*



Campo F1 (disco óptico), campo F2 (mácula), campo F3 (temporal a la mácula), campo F4 (temporal superior), campo F5 (temporal inferior), campo F6 (nasal superior), campo F7 (nasal inferior).

cap 6-8 monog.:cap 6-8 monog 8/5/09 11:53 Página 140

- Las evidencias disponibles coinciden en destacar una validez diagnóstica superior para el oftalmólogo en relación con otros evaluadores, situando a un nivel similar a médicos generales y endocrinólogos/ diabetólogos, y éstos a su vez en un nivel inferior a ópticos con entrenamiento específico, mientras que el médico general entrenado se sitúa en un nivel similar al del oftalmólogo sin entrenamiento específico. Los protocolos que emplean oftalmólogos especialistas en retina, por lo general fotografían un sólo campo funduscópico sin midriasis pupilar farmacológica previa, que finalmente proporcionan una sensibilidad del 86-98% y especificidad del 87-97% para el diagnóstico de cualquier grado de RD y del 81-100% y 91-100% respectivamente para el diagnóstico de RD de alto riesgo. Las retinografías pueden ser valoradas de forma efectiva por oftalmólogos especialistas en retina sin entrenamiento adicional, seguido por oftalmólogos con algo de entrenamiento, y finalmente por el resto de evaluadores con entrenamiento específico y formación continuada para mantener su grado de capacitación.
- La retinografía estereoscópica de 7 campos de 30º es considerada el estándar de referencia entre los métodos de cribado de RD**,** aunque su excesiva complejidad hace que su utilización se limite al campo de la investigación y que su aplicabilidad en la práctica diaria sea escasa (figura 6.1. campos F1 a F7). Existen evidencias de una buena concordancia (kappa >80%) entre este método y la oftalmoscopía directa con biomicroscopía, por lo que este último sustituye al primero como estándar en un número importante de estudios al resultar más accesible. La angiografía fluoresceínica, aunque se considera también una de las opciones de estándar de referencia, no se aconseja debido a su potencial riesgo de efectos secundarios serios.

Se considera que un protocolo de cribado de RD debe cumplir con unos estándares mínimos de efectividad. La tabla 6.3. muestra algunos de los valores de consenso propuestos por algunas asociaciones y agencias nacionales. Sin olvidar que los estándares propuestos no proceden de un estudio formal al respecto, se observa una disminución general en los mismos pasados más de quince años desde la *Declaración de Saint Vincent*.

La tabla 6.4. sintetiza los diez elementos esenciales que deberían considerarse en un programa de cribado de RD. Destacar la especial importancia de la adecuada organización del centro de contacto con los pacientes (*call-recall center*) para organizar la citación, derivación (para pruebas complementarias y/o tratamiento oftalmológico) y recitado de los pacientes. La determinación *a priori* del protocolo alternativo para reexaminar a los pacientes que resulten con imágenes funduscópicas de escasa calidad o no valorables (fallo técnico) es también importante, especialmente en pacientes de mayor edad.

cap 6-8 monog.:cap 6-8 monog 8/5/09 11:53 Página 141

Tabla 6.3.— *Estándares sugeridos para un protocolo de cribado RD*

Recomendación de	Estándar sugerido
British Diabetic Association (UK, 1991)	Sensibilidad > 80% Especificidad > 95% Fallo técnico < 5%
The National Health & Medical Research Council (Australia, 2007)	Sensibilidad > 60% Especificidad 90- 95 %Fallo técnico 5-10%

Tabla 6.4.— *Diez elementos esenciales de un programa de cribado de RD*

- Límites del programa de cribado. Población a la que será ofrecido.
- Responsable del programa. Personal involucrado (personal sanitario y no sanitario)
- Requerimientos y costes (usuarios, puntos de cribado, infraestructura y mantenimiento)
- Entrenamiento específico del personal involucrado. Formación continuada.
- Central administrativa responsable del listado de pacientes con diabetes mellitus (DM) que acuden al programa. Cribado inicial y subsiguientes (call – recall center).
- Protocolo de cribado (método, número y localización de campos de fondo de ojo, midriasis farmacológica previa, etc.)
- Evaluación. Pacientes con imágenes funduscópicas de escasa calidad (fallo técnico)
- Control de calidad. Estándares de control de calidad.
- Objetivos a conseguir a nivel local (< 5 años).
- Información pública continuada dirigida a pacientes con DM sobre la importancia del cribado.

4.3. Intervalos de cribado de RD en la DM tipo 2

Como se comentó anteriormente, diversas entidades y asociaciones científicas internacionales han elaborado diversas guías recomendando también la periodicidad del examen oftalmológico en pacientes diabéticos (tabla 6.2.). En España, el Ministerio de Sanidad y Consumo recomienda que todo paciente diabético debiera recibir al menos una exploración oftalmológica anual[13]. Sin embargo, estas recomendaciones de periodicidad para el examen oftalmológico del paciente diabético se fundamentan en consensos de paneles de expertos y/o en estudios epidemiológicos que investigan sobre el desarrollo y la

cap 6-8 monog.:cap 6-8 monog 8/5/09 11:53 Página 142

progresión de RD, en vez de en evidencias directas procedentes de estudios realizados a propósito.

Investigadores del *Liverpool Diabetic Eye Study* estimaron a partir de evidencias directas procedentes de un programa de cribado de RD la frecuencia óptima con que pacientes diabéticos tipo 2 debieran ser examinados[9]. Younis y cols. estimaron que, tras el examen inicial, el cribado podría efectuarse cada 5 años en pacientes sin RD, proporcionando una seguridad superior al 95% de permanecer libre de RD de alto riesgo en este tiempo. Sin embargo, los autores consideraron que este intervalo de tiempo era excesivo entre un cribado y el siguiente ya que dificultaría mantener el contacto con el paciente, por lo que finalmente recomendaron un intervalo de cribado de 3 años. Los resultados de este estudio fueron consistentes con los publicados previamente por Vijan y cols. que indicaban que el cribado anual en estos pacientes no era coste-efectivo y que se debería considerar el ampliar el intervalo de cribado[18]. En España, recientemente Soto-Pedre y colaboradores estimaron que un intervalo de 3 años podría ser adoptado con seguridad en pacientes con DM tipo 2 sin RD y de 1 año con RD no proliferante (RDNP) de grado leve[19]. La estimación de un intervalo inferior al obtenido por el grupo de Liverpool podría deberse a un menor tiempo de evolución de la diabetes en la cohorte de pacientes sin RD del estudio británico (3 años vs. 10,1 años en el estudio español).

Diversas evidencias ponen de manifiesto que las recomendaciones de cribado podrían ser susceptibles de modificación en función de la presencia de alguno de los factores de riesgo que contribuyen a la progresión de la RD. Younis y colaboradores demostraron que los pacientes diabéticos tipo 2 con mayor tiempo de evolución de su diabetes tenían un mayor riesgo de progresión a RD de alto riesgo[9]. El estudio realizado en España puso de manifiesto un mayor riesgo en la cohorte de pacientes con RDNP de grado leve y mal control metabólico (hemoglobina glicosilada > 7,5%)[19]. Estos hallazgos resultan consistentes con los publicados previamente por el *UK Prospective Diabetes Study Group*, que mostró que el control metabólico intensivo reducía el riesgo de complicaciones microvasculares en pacientes tipo 2[20].

5. Análisis económico del cribado de RD en la DM tipo 2

La adopción de nuevas tecnologías y su financiación pública por parte de los sistemas sanitarios ha generado la necesidad de contar con herramientas y organismos que sean capaces de manejar la información necesaria para guiar una asignación de recursos más racional, donde se contemple por una parte el coste que genera para el sistema la adopción o no de una tecnología innovadora, pero también el valor o efecto sobre la salud de individuos y pobla-

cap 6-8 monog.:cap 6-8 monog 8/5/09 11:53 Página 143

ciones de dichas innovaciones. La evaluación económica proporciona algunas de las herramientas que nos permiten examinar estas consecuencias. El papel de la evaluación económica de tecnologías sanitarias consiste, de manera muy sintética, en intentar recorrer el camino que lleva de la efectividad a la eficiencia.

5.1. Antecedentes

En un artículo de coste-efectividad realizado por Dasbach y cols. la RD proliferante tratable se utiliza como punto final del cribado sin que haya cambios en el procedimiento para quienes tienen RD no proliferante[21]. El EM clínicamente significativo no se considera en este modelo, y por tanto se subestiman los años de pérdida de visión. Los resultados sugieren que el cribado anual con fotografía de fondo de ojo, utilizando el retinógrafo con midriasis farmacológica previa, es el programa más efectivo de las seis estrategias de cribado; sin embargo, la ganancia incremental en efectividad parece pequeña comparada con la utilización de la fotografía de fondo de ojo utilizando el retinógrafo no midriático ó el cribado anual utilizando un oftalmoscopio. El programa para cribar y tratar la RD de alto riesgo se mostró como una buena inversión desde el punto de vista de la sociedad en este estudio.

Javitt y Aiello estimaron que el coste-efectividad del cribado y tratamiento de la retinopatía proliferante era de 1.757 dólares por persona por año de ceguera evitado[22]. El coste para el cribado y tratamiento de la retinopatía diabética fue de 3.190 dólares por Año de Vida Ajustado por Calidad (AVAC) ganado variando entre 1.966 dólares por AVAC para los pacientes con diabetes insulinodependiente, y 3.530 dólares por AVAC para los diabéticos no insulinodependientes. Los autores opinan que el cribado y tratamiento de la retinopatía diabética están actualmente infrautilizados, y que son más coste-efectivos que muchas intervenciones que se realizan de forma rutinaria.

Vijan y cols.[18], a partir de la ejecución de un modelo económico, argumentaban que aquellos que tenía peores niveles de hemoglobina glicosilada eran quienes podían beneficiarse más de un cribado anual, pero reconocían que a menudo era más difícil conseguir que este grupo participara en los programas de cribado (y en otros aspectos de su cuidado). En conjunto opinaban que el cribado anual para la mayoría de los pacientes con DM tipo 2 producía un beneficio escasamente mayor que el que se obtendría realizando el cribado cada 2 ó 3 años, de acuerdo con su modelo.

En un estudio realizado por López Bastida y cols. se evaluó el coste-efectividad del cribado y tratamiento de la RD en pacientes con DM tipo 2 en un modelo de Markov determinístico[23]. El coste por AVAC ganado para el retinógrafo digital no-midriático fue entre 979 y 1.849 euros según las utilidades es-

cap 6-8 monog.:cap 6-8 monog 8/5/09 11:53 Página 144

tuvieran entre 0,23 y 0,48. La medición de utilidades permite una medida objetiva de la calidad de vida relacionada con un estado de salud bajo la percepción del paciente, y por conveniencia su rango oscila entre 0 (muerte) y 1 (estado perfecto de salud). Hay varios métodos para cálculo de utilidades.

En otro estudio llevado a cabo por López Bastida y cols. se evaluó el coste-efectividad del cribado, tratamiento e intervalo de cribado de la retinopatía diabética en pacientes con DM tipo 1 y 2 en un modelo de Markov probabilistico[24]. La principal conclusión fue que utilizando como umbral de eficiencia la cifra de 25.500 €/AVAC, el análisis probabilístico muestra que en el 95% de las simulaciones el cribado, tratamiento e intervalos de cribado cada 3 años es una práctica eficiente desde el punto de vista de la sociedad. Mientras que utilizando como umbral de eficiencia la cifra de 12.000 €/AVAC, el análisis probabilístico muestra que en el 90% de las simulaciones el cribado, tratamiento e intervalos de cribado cada 3 años son una practica eficiente desde el punto de vista del *Sistema Nacional de Salud* (SNS).

5.2. Evaluación económica del cribado de la RD en la DM tipo 2

5.2.1. Modelo de Markov

El modelo de decisión utilizado en el análisis consiste en dos elementos. El primero es un árbol de decisión, que describe la efectividad a corto plazo de la RD comparando dos pruebas de diagnóstico (imagen con retinógrafo digital no-midriático frente a método tradicional con oftalmoscopía) para pacientes diabéticos tipo 2. El segundo elemento es un modelo de Markov de seis estados, que extrapola los datos del estudio transversal a corto plazo para estimar las implicaciones en el coste y los beneficios del curso de la retinopatía diabética durante un período de diez años.

La base del estudio fueron dos modelos de Markov determinísticos que simulan la historia natural de una cohorte de pacientes diabéticos tipo 1 y tipo 2 para el cribado[23,24], tratamiento e intervalos de cribado de la RD comparando dos pruebas de diagnóstico (retinógrafo digital no-midriático frente a método tradicional).

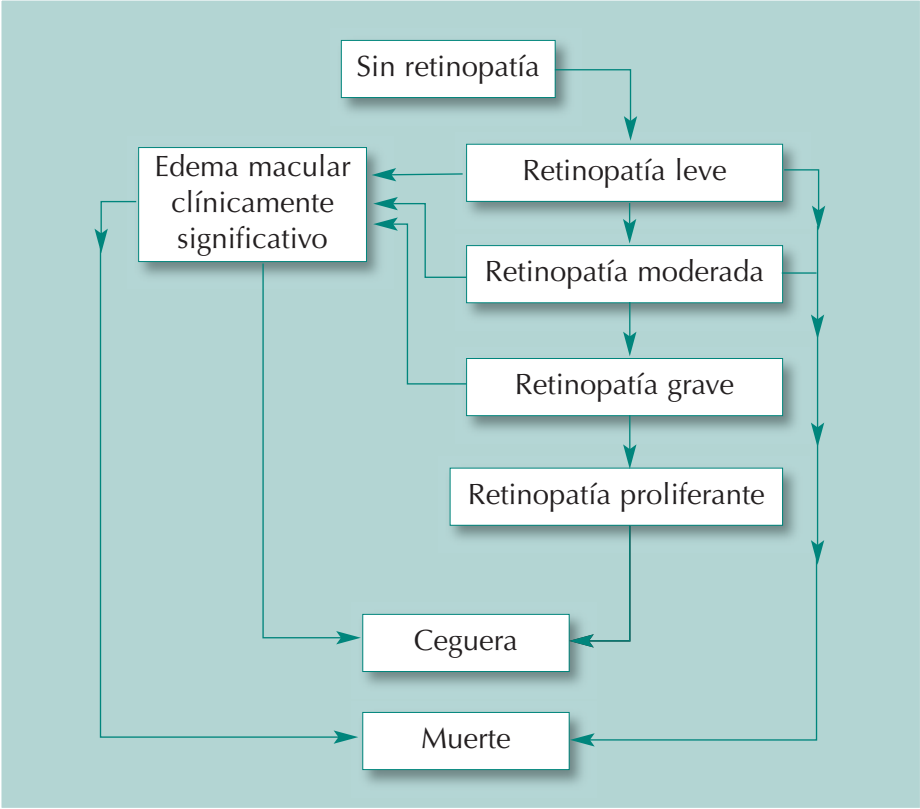
Para ambas estrategias se calcularon el coste y la efectividad incrementales. La duración de los ciclos de Markov fue de un año y la unidad de efectividad empleada fue el AVAC ganado. El horizonte temporal para el análisis fue de 10 años. Los costes y beneficios se descontaron un 3% por año para convertir los valores futuros a su valor actual equivalente[25]. Las probabilidades de transición fueron calculadas asumiendo que la tasa es constante a lo largo de cada año.

El modelo de Markov simula la progresión de la RD, del EM clínica-

cap 6-8 monog.:cap 6-8 monog 8/5/09 11:53 Página 145

mente significante y de la RD proliferante. Los pacientes simulados se clasificaron en cinco niveles dependiendo de que no tuvieran RD, presentaran RD no proliferante (leve, moderada y grave), RD proliferante, EM clínicamente significativo o ceguera. La estructura del modelo con los 6 estados de salud se esquematiza en la figura 6.2. A continuación se evalúa el resultado del tratamiento en aquellas personas a las que en el cribado se les detecte una RD proliferante o un EM clínicamente significativo. Se determina el tratamiento, se tabulan los costes netos y los beneficios durante el ciclo, y éste se repite a intervalos de un año durante 10 años. Además se evalúan los intervalos de cribado durante 1, 2 y 3 años, para ver cuál es la opción más coste-efectiva. La simulación se utiliza para determinar el resultado de todos los eventos de cada ciclo, incluyendo la progresión y la detección de la enfermedad, el efecto del tratamiento y la mortalidad.

Figura 6.2.— ***Modelo esquemático de progresión de la retinopatía diabética, edema macular clínicamente significativo y retinopatía diabética proliferante***



cap 6-8 monog.:cap 6-8 monog 8/5/09 11:53 Página 146

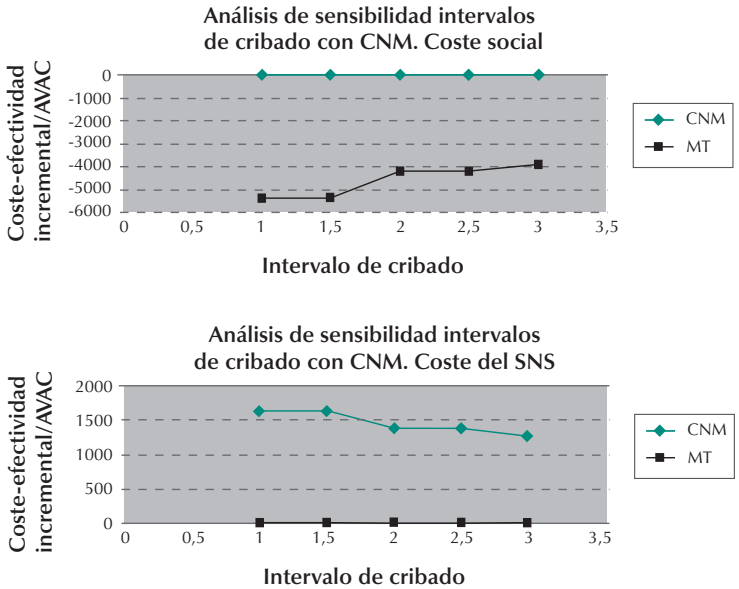
5.2.2. Análisis coste-utilidad

Aunque se calcularon por separado los costes y resultados de las dos pruebas, los resultados del estudio se presentan de forma incremental, es decir, como el coste adicional de la prueba de la imagen digital con retinógrafo no-midriático frente al método tradicional por AVAC.

El análisis coste-utilidad se realizó para el reclutamiento, la prueba y el tratamiento, comparándose las dos pruebas durante 11 ciclos en el modelo. El análisis se presenta desde una perspectiva social y del SNS e incluye todos los costes. Tanto a los costes como a las utilidades se les aplica una tasa de descuento del 3% para convertir los valores futuros a su valor actual equivalente[25].

El coste incremental por AVAC ganado para la imagen digital con retinógrafo no-midriático fue de ahorro cuando se incluyen todos los costes (costes directos para los servicios sanitarios, costes directos para el paciente y pérdida de productividad), considerando una tasa anual de descuento del 3% para los costes y las utilidades y de 1.628 euros (1.628, 1.373 y 1.266 euros por AVAC para los intervalos de cribado de 1, 2 y 3 años respectivamente) cuando se incluyeron sólo los costes de los servicios sanitarios para los pacientes diabéticos tipo 2 en un periodo de 10 años (figura 6.3.).

Figura 6.3.— ***Coste-utilidad de la imagen con cámara digital no midriática frente a método tradicional con el coste social y del SNS. DM tipo 2***



AVAC= Año de vida ajustado por calidad, CNM= Cámara no midriática, MT= Método tradicional.

cap 6-8 monog.:cap 6-8 monog 8/5/09 11:53 Página 147

El modelo desarrollado proporcionó el coste incremental por AVAC ganado utilizando datos sobre sensibilidad, especificidad, costes y utilidades, obtenidos de otros estudios realizados en Canarias y de la literatura sobre la epidemiología de la diabetes, progresión de la enfermedad y mortalidad.

En el análisis de sensibilidad el parámetro que produce una mayor incertidumbre en el resultado coste-utilidad es la utilidad de la ceguera. Así pues, el estudio de Lopez Bastida y cols. demuestra que la imagen digital con retinógrafo no-midriático tiene un mayor coste-efectividad frente al método tradicional, utilizando el método ampliamente aplicado de los AVACs. Además, es más coste-efectiva cada 3 años que cada 1 o 2 años para aquellos pacientes que no tengan RD, y que lleven un buen control metabólico de su diabetes.

Hasta la fecha no hay muchos estudios prospectivos que hayan cuantificado directamente los beneficios del cribado de la RD. Los intentos se han llevado a cabo en los Estados Unidos, pero se han concentrado exclusivamente en los casos de diabetes tipo 1 (menos prevalente entre los diabéticos), o han atendido solamente a la detección precoz y al tratamiento de la RD proliferante[21].

A esto hay que añadir que el punto final relevante evaluado en estos estudios ha sido los años de visión preservada ganados, lo cual no facilita la comparación entre programas, en cuyo caso estos estudios son efectivamente análisis del coste-efectividad relativo.

El modelo ofrece resultados de los beneficios para los pacientes diabéticos, que son destinatarios de una ganancia en AVACs, y para la sociedad, que se beneficia de personas más productivas y se reducen los gastos totales sociales. Los índices coste-efectividad en el estudio son muy bajos para la imagen digital con retinógrafo no-midriático, y por lo tanto se consideran aceptables. Los índices de hasta 30.000 dólares se han sugerido como coste-efectivos en estudios previos[26].

6. Tratamiento actual de la RD y su implicación con el cribado

La disponibilidad de un programa de cribado de RD permite la detección precoz de las lesiones que requieren tratamiento, así como el inicio precoz de tratamientos destinados a frenar la progresión de la RD y/o EM.

Diversos estudios, como el *Diabetic Retinopathy Study*[1] *y el ETDRS*, han demostrado la efectividad de la fotocoagulación con láser en reducir el riesgo de pérdida de visión en un 50% en estos pacientes. Pero este tratamiento no permite restaurar la agudeza visual una vez que ésta se ha perdido, por lo que el momento óptimo para su aplicación es antes de que la visión se deteriore.

cap 6-8 monog.:cap 6-8 monog 8/5/09 11:53 Página 148

El *Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study (DRVS)* estableció las actuales indicaciones del tratamiento con vitrectomía posterior por pars (VPP) plana en estos pacientes. La VPP resultó efectiva para el tratamiento de hemorragias vítreas secundarias a RD, aunque menor en el caso de hemorragia severas en pacientes con diabetes tipo 2. También demostró cierta efectividad en el tratamiento del EM difuso. La VPP no está exenta de posibles complicaciones, entre las que se incluyen hemorragias vítreas recurrentes, desprendimientos de retina y endoftalmitis.

Actualmente se dispone de nuevos tratamientos farmacológicos para frenar la progresión de la RD y/o el EM.

- A partir de ensayos clínicos dirigidos a evaluar el efecto de la reducción de la presión arterial en pacientes diabéticos, se puso de manifiesto la importancia de la hipertensión como factor de riesgo modificable de la progresión de RD. Así, algunos estudios recomiendan incluso la utilización de fármacos antihipertensivos por vía general en pacientes diabéticos normotensos para evitar ciertas complicaciones oculares[27].
- La proteinquinasa C juega un papel importante en la diabetes mellitus y en la RD. El tratamiento por vía general con ruboxistaurina, un inhibidor de la proteinquinasa C que ha sido objeto de tres ensayos clínicos, mostró un efecto beneficioso en la reducción del riesgo de pérdida visual en dos de ellos, pero no se observó un efecto beneficioso en la reducción de la progresión de RD y/o EM. El tercer estudio falló en demostrar su efecto en la reducción de la necesidad de tratamientos con láser en estos pacientes. Actualmente continúan las investigaciones.
- Se ha asociado la presencia de niveles de hormona del crecimiento (GH) con la progresión de la RD. El tratamiento por vía general con un inhibidor de la GH (octreotide, un análogo de la somatostatina) mostró un efecto en la reducción de la necesidad de tratamientos con láser en estos pacientes. Pequeñas series de casos también demuestran el efecto beneficioso de un tratamiento por vía general en el EM diabético[28,29].
- La inyección intravítrea de acetónido de triamcinolona resulta efectiva en el tratamiento del EM diabético, observándose una reducción del engrosamiento macular y una mejoría en la agudeza visual de estos pacientes. Aunque habitualmente se requieren inyecciones repetidas, puede ser utilizada en combinación con otros tratamientos (fotocoagulación con láser y/o VPP). Todavía existe controversia en relación a su dosis más adecuada y a la periodicidad con que debiera administrarse. El empleo de la formulación comercial actualmente disponible no está exenta de riesgos, por lo que se han propuesto procedimientos sencillos que reducen dicho riesgos considerablemente[30].

cap 6-8 monog.:cap 6-8 monog 8/5/09 11:53 Página 149

- La inyección intravítrea de fármacos anti-VEGF (*anti-vascular endothelial growth factor*; inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial- pegaptanib, ranibizumab y bevacizumab) ofrece buenas perspectivas. También se requieren inyecciones repetidas, y aunque estos tratamientos parecen acompañarse de un bajo riesgo de complicaciones oculares, todavía se desconoce el alcance de las posibles complicaciones a nivel general. Actualmente hay en marcha estudios para valorar su eficacia en relación al EM, la regresión de neovasos que acompañan a la RD proliferante y el glaucoma neovascular, así como para determinar la dosis terapéutica más adecuada con el fin de evitar las posibles complicaciones generales conocidas.

7. Conclusiones y perspectivas futuras

- La aparición de nuevos tratamientos farmacológicos, susceptibles de modificar la progresión de la RD y/o EM en sus etapas iniciales, refuerza la importancia del cribado de RD para el diagnóstico precoz de las complicaciones oculares en la DM tipo 2.
- En Europa se promueve el uso de retinógrafos no-midriáticos que no requieren necesariamente el empleo de midriasis farmacológica pupilar.
  - ❍ La mayoría de protocolos que emplean retinógrafos no-midriáticos digitales constituyen métodos válidos, y cumplen los estándares mínimos sugeridos por diversas asociaciones y entidades científicas.
  - ❍ No está claro que el beneficio del empleo sistemático de midriasis farmacológica previa compense la incomodidad que supone para el paciente y su mayor riesgo de incumplimiento.
  - ❍ La imagen digital con retinógrafo no-midriático tiene un mayor coste-efectividad frente al método tradicional, utilizando el método ampliamente aplicado de los AVACs. El coste incremental por AVAC ganado para la imagen digital con retinógrafo no-midriático es de ahorro cuando se incluyen todos los costes (costes directos para los servicios sanitarios, costes directos para el paciente y pérdida de productividad).
  - ❍ El formato digital con imagen de un sólo campo por ojo puede ser válido si los evaluadores tienen suficientes conocimientos y experiencia.
  - ❍ Los procedimientos digitales automáticos (esto es, mediante el uso de *software* analizador) evaluados como método de cribado de cualquier grado de RD presentan todavía una especificidad inferior al 80%, por lo que el riesgo de falso positivo es todavía muy elevado.

cap 6-8 monog.:cap 6-8 monog 8/5/09 11:53 Página 150

- La frecuencia óptima de cribado de RD en la DM tipo 2 sigue siendo controvertida.
  - ❍ Tradicionalmente se considera que ampliar el intervalo anual de cribado en estos pacientes podría resultar contraproducente, ya que dificultaría el contacto con el paciente y reduciría su asistencia a los controles periódicos.
  - ❍ Las últimas investigaciones disponibles parecen coincidir en la conveniencia de un examen inicial al diagnóstico de la DM. Posteriormente, el examen cada 3 años en ausencia de lesiones, y anualmente (e incluso más frecuentemente) si aparecen lesiones, parece proporcionar una seguridad superior al 95% de permanecer libre de RD de alto riesgo en ese tiempo.
  - ❍ El cribado de RD con retinógrafo no-midriático digital es más coste-efectivo cada 3 años en la DM tipo 2 para aquellos pacientes que no tengan RD.
  - ❍ Diversas evidencias ponen de manifiesto que las recomendaciones generales de intervalos de cribado de RD podrían ser susceptibles de modificación en función de la presencia de alguno de los factores de riesgo que contribuyen a la progresión de la RD (presión arterial, control metabólico, duración de la diabetes, etc.). En un futuro la recomendación podría ser individual según el perfil de riesgo del paciente.
- El porcentaje de pacientes con DM tipo 2 alcanzados por programas de cribado de RD (*screening coverage*) es todavía insuficiente, y especialmente deficitario en el subgrupo con tiempo de evolución de su diabetes inferior a 5 años.
  - ❍ La *Declaración de Liverpool* (Liverpool, 17-18 Noviembre del 2005), elaborada tras reunir a delegados procedentes de 29 países europeos para valorar el progreso en la prevención del deterioro visual debido a RD transcurridos quince años después de la primera *Declaración de St. Vincent*, propone que "los países europeos deberían reducir el riesgo de pérdida visual debido a RD para el año 2010 mediante: a) programas de cribado que alcancen como mínimo al 80% de la población con DM, b) profesionales y personal específicamente entrenado en todo el programa, y c) acceso universal al tratamiento de fotocoagulación con láser"[31].
  - ❍ El empleo en nuestro medio de programas de cribado de RD en la DM tipo 2 permitiría la periodicidad necesaria de exámenes funduscópicos a estos pacientes de un modo eficiente para garantizar un diagnóstico precoz de su retinopatía.

cap 6-8 monog.:cap 6-8 monog 8/5/09 11:53 Página 151

8. Bibliografía

1. Diabetic Retinopathy Study Research Group. Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. Am J Ophthalmol 1976; 81: 383- 96.
2. Buch H, Vinding T, La Cour M, Appleyard M, Jensen GB, Nielsen NV. Prevalence and causes of visual impairment and blindness among 9980 Sandinavian adults. The Copenhagen City Eye Study. Ophthalmology 2004; 111: 53-61.
3. Jeppesen P, Bek T. The occurrence and causes of registered blindness in diabetes patients in Arhus County, Denmark. Acta Ophthalmol Scand 2004; 82: 526-30.
4. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. Ophthalmology 2003; 110: 1677-82.
5. UK Prospective Diabetes Study Group. Diabetic retinopathy at diagnosis of non-insulin dependent diabetes mellitus and associated risk factors (UKPDS 30). Arch Ophthalmol 1998; 116: 297-303.
6. Soto-Pedre E, Hernaez-Ortega MC, Piniés JA. Duration of diabetes and screening coverage for retinopathy among patients with type 2 diabetes. Ophthalmic Epidemiol 2007; 14(2): 76-9.
7. López MI, Díez A, Velilla S, Rueda A, Alvarez A, Pastor JC. Prevalence of diabetic retinopathy and eye care in a rural area of Spain. Ophthalmic Epidemiol 2002; 9: 205-14.
8. Arteagoitia JM, Larrañaga MI, Rodríguez JL, Fernández I, Piniés JA. Incidence, prevalence and coronary heart disease risk level in known type 2 diabetes: a sentinel practice network study in the Basque Country, Spain. Diabetologia 2003; 46(7): 899-909.
9. Younis N, Broadbent DM, Vora JP, Harding SP. Incidence of sight-threatening retinopathy in patients with type 2 diabetes in the Liverpool Diabetic Eye Study: a cohort study. Lancet 2003; 361: 195-200.
10. Tapp RJ, Zimmet PZ, Harper CA, McCarty DJ, Chitson P, Tonkin AM et al. Six year incidence and progression of diabetic retinopathy: results from the Mauritius Diabetes Complications Study. Diabetes Res Clin Pract 2006; 73: 298-303.
11. Morrison AS. Screening. En: Rothman KJ, Greenland S, editores. Modern Epidemiology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1998. p. 499-518.
12. International Diabetes Federation (IDF). Diabetes care and research in Europe: the Saint Vincent's Declaration. Diabet Med 1990; 7: 360.
13. Ministerio de Sanidad y Consumo. Consenso para la atención a las personas con diabetes en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1995.

cap 6-8 monog.:cap 6-8 monog 8/5/09 11:53 Página 152

14. Hernáez-Ortega MC, Soto-Pedre E, Vázquez JA, Gutiérrez MA, Asua J. Estudio de la eficiencia de una cámara de retina no-midriática en el diagnóstico de retinopatía diabética. Rev Clin Esp 1998; 198: 194-9.
15. Welty CJ, Agarwal A, Merin LM, Chomsky A. Monoscopic versus stereoscopic photography in screening for clinically significant macular edema. Ophthalmic Surg Lasers Imaging 2006; 37: 524-6.
16. Williams GA, Scott IU, Haller JA, Maguire AM, Marcus D, McDonald HR. Single-field fundus photography for diabetic retinopathy screening: a report by the American Academy of Ophthalmology. Ophthalmology 2004; 111 (5): 1055-62.
17. López Bastida J, Soto-Pedre E, Cabrera López FA. Revisión sistemática y análisis coste-efectividad del cribado de retinopatía diabética con retinógrafo no midriático de 45º mediante imágenes interpretadas por oftalmólogos frente a médicos de familia. Santa Cruz de Tenerife: Servicio Canario de Salud, Servicio de Evaluación y Planificación (SESCS); 2007. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N.º: 2006/11.
18. Vijan S, Hofer TP, Hauward RA. Cost-utility of screening intervals for diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. JAMA 2000; 283: 889-96.
19. Vázquez JA, Hernaez-Ortega MC, Miguel N, Soto-Pedre E. Incidencia de retinopatía diabética a partir de un programa de despistaje con cámara no midriática empleado en pacientes diabéticos de la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV). Victoria-Gasteiz: Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco; 2006.
20. UK prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 354: 837-53.
21. Dasbach EJ, Friback DG, Newcomb PA, Klein R, Klein BE. Cost-effectiveness of strategies for detecting diabetic retinopathy. Med Care 1991; 29: 20-39.
22. Javitt JC, Aiello LP. Cost-effectiveness of detecting and treating diabetic retinopathy. Ann Intern Med 1996; 124: 164-9.
23. López Bastida J., Cabrera López FA, Abreu P, Sassi F. Análisis coste-efectividad de diferentes estrategias para el cribado y tratamiento de la retinopatía diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, Instituto de Salud Carlos III; 2000. Informe técnico N.º: PI00/10116.
24. López Bastida J, Cabrera López FA, Gutiérrez Moreno S, Martín Olivera R. Revisión sistemática y análisis coste-efectividad de diferentes estrategias para el cribado y tratamiento de la retinopatía diabética en pacientes con

cap 6-8 monog.:cap 6-8 monog 8/5/09 11:53 Página 153

diabetes mellitus. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, Instituto de Salud Carlos III; 2004. Informe técnico N.º: PI04/90142.
25. Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC. Cost-effectiveness in Health and Medicine. New York: Oxford University Press; 1996.
26. Ramsberg J, Sjoberg A. The cost-effectiveness of life saving intervention in Sweden. Risk Anal 1997; 17: 467-78.
27. Soto-Pedre E, Hernaez-Ortega MC, Vazquez JA. Risk factors for postoperative hemorrhage after vitrectomy for diabetic retinopathy. Ophthalmic Epidemiol 2005; 12: 335-41.
28. Hernaez-Ortega MC, Soto-Pedre E, Martin JJ. Sandostatin LAR for cystoid diabetic macular edema: a 1-year experience. Diabetes Res Clin Pract 2004; 64 (1): 71-2.
29. Hernaez-Ortega MC, Soto-Pedre E, Piniés JA. Lanreotide Autogel for persistent diabetic macular edema. Diabetes Res Clin Pract 2008; 80 (3): e8-10.
30. Hernaez-Ortega MC, Soto-Pedre E. Removal of benzyl alcohol from a commercially available triamcinolone acetonide suspensión for intravitreal use. Ophthalmic Surg Lasers Imaging 2006; 37 (2): 162-4.
31. Screening for diabetic retinopathy in Europe 15 years after the St. Vincent Declaration. Report of Conference: The Liverpool Declaration 2005.Version 2 [actualizado 22 Mayo 2006]. Disponible en http://www. drscreening2005.org.uk.

cap 6-8 monog.:cap 6-8 monog 8/5/09 11:53 Página 154

cap 7-8 monog.:cap 7-8ª monog 8/5/09 12:07 Página 155

CAPÍTULO 7
Riesgo y prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en la diabetes mellitus tipo 2

José Antonio Piniés Raposo. *Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de Cruces. Osakidetza. Barakaldo. Bizkaia.*

José Mª Arteagoitia Axpe. *Dirección de Salud Pública. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco. Vitoria-Gasteiz.*

1. Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM tipo 2) es una enfermedad crónica que condiciona una elevada morbimortalidad por las complicaciones microvasculares, macrovasculares y neuropáticas que se desarrollan durante su evolución. Así como la enfermedad microvascular (retinopatía y nefropatía) es relativamente específica de la diabetes, la enfermedad macrovascular se manifiesta como la aceleración del proceso que ocurre en personas sin diabetes, magnificando el riesgo de morbimortalidad cardiovascular en los pacientes diabéticos[1].

Las enfermedades cardiovasculares (ECV), enfermedad coronaria (EC), enfermedad cerebrovascular (ACV) y enfermedad arterial periférica (EAP) son más frecuentes en los pacientes con diabetes y constituyen la primera causa de mortalidad (75-80%) especialmente en los pacientes con DM tipo 2[2,3].

En el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), tras 9 años de seguimiento de pacientes con DM tipo 2 recién diagnosticada, la mortalidad por eventos cardiovasculares fue 70 veces más frecuente que la presentada por complicaciones microvasculares[4].

En un estudio de adultos de Estados Unidos en el que se comparaban las tendencias en el tiempo en cuanto a mortalidad entre los periodos 1971-1975 y 1982-1984, los hombres diabéticos tuvieron un descenso del 13% en la mortalidad por EC en comparación con el 36% de reducción en los hombres no diabéticos, mientras que las mujeres diabéticas tuvieron un incremento del 23% frente a un descenso de la mortalidad por EC del 27% en las no diabéticas[5]. Sin embargo, en el estudio Framingham el riesgo relativo de ECV asocia-

cap 7-8 monog.:cap 7-8ª monog 8/5/09 12:07 Página 156

do a la diabetes ha permanecido relativamente constante en los últimos 50 años[6].

En pacientes con DM tipo 2 las tasas absolutas de ECV se incrementan con la edad y son mayores en el hombre que en la mujer. Sin embargo, comparado con individuos no diabéticos, el riesgo relativo es mayor en las mujeres que en los hombres[7-10]. El riesgo de IAM se eleva entre 1,5-4,5 veces en mujeres y 1,5-2 en hombres y el de ACV entre 2-6,5 veces en mujeres y 1,5-2 veces en hombres con DM tipo 2 con respecto individuos no diabéticos de edad, sexo y raza similar. En ambos, hombres y mujeres con DM tipo 2, el riesgo de mortalidad se multiplica por 2[11] y el riesgo relativo de EC mortal asociado a la diabetes es 3,5 veces mayor en mujeres y 2 hombres[12].

Cuanto antes comience la diabetes, antes comenzarán las complicaciones cardiovasculares. En jóvenes con DM tipo 2 aparecen patrones patológicos de resistencia a la insulina, dislipemia y tensión arterial elevada. Estos patrones sugieren que las ECV tendrán un comienzo temprano en muchas personas con diabetes[13].

Entre el 36-50% de los pacientes con DM tipo 2 tienen ya al diagnóstico alguna complicación crónica, siendo las más frecuentes las enfermedades cardiovasculares[14,15]. Éste es probablemente el resultado de un largo periodo de latencia con alteración del metabolismo hidrocarbonado y un diagnóstico retrasado, durante el cual individuos libres de síntomas pueden estar expuestos a los efectos aterogénicos de los múltiples factores de riesgo asociados.

Las ECV son las complicaciones de la diabetes más frecuentes que afectan en nuestro medio al 33% de los pacientes con diabetes ya conocida, y al 22% de los recién diagnosticados de DM tipo 2[14].

2. Riesgo de enfermedad cardiovascular en la diabetes mellitus tipo 2

2.1. Enfermedad coronaria

La EC es la causa mas común de mortalidad (50%) en los pacientes con DM tipo 2. El riesgo de padecerla es entre 2 y 3 veces mayor que en la población sin diabetes[16]. En un reciente estudio finlandés de 51.735 hombres y mujeres entre 25-75 años con un seguimiento de 17 años, fallecieron 9.201 personas. Entre los hombres sólo con diabetes, sólo con infarto agudo de miocardio (IAM), o con ambas enfermedades, el riesgo relativo de mortalidad coronaria con respecto a los que no padecían estas enfermedades, ajustado para otros factores de RCV, fue de 2,1, 4,0 y 6,4 respectivamente en hombres, y 4,9, 2,5 y 9,4 en mujeres. Los riesgos relativos para la mortalidad total fueron 1,8, 2,3 y 3,7 en hombres, y 3,2, 1,7 y 4,4 en mujeres respectivamente. Los hombres y mujeres con diabetes tuvieron tasas de mortalidad comparables, mientras

cap 7-8 monog.:cap 7-8ª monog 8/5/09 12:07 Página 157

que la mortalidad coronaria fue mayor en los hombres que en las mujeres con diabetes[17].

La tasa de mortalidad anual es del 5,4% en los pacientes diabéticos, el doble que en las personas no diabéticas, y su esperanza de vida está reducida en 5-10 años[18]. Con respecto a los eventos fatales y no fatales de EC, la prevalencia en adultos con DM tipo 2 es del 4% entre 18-44 años, y del 20% en mayores de 65 años[18]. Estas prevalencias son 2-20 veces mayores que las de adultos no diabéticos de la misma edad, siendo más altas en los adultos jóvenes. Estudios internacionales de la OMS también muestran prevalencias de EC en diabetes entre el 26 y el 35%[19]. Los pacientes con DM tipo 2 desarrollan EC a una edad más temprana, tienen una mayor alteración difusa de varias arterias, con peor reserva vasodilatadora coronaria, y más probabilidades de padecer una insuficiencia cardiaca congestiva (ICC). La evolución tras el primer infarto es peor, con tasas más altas de ICC y muerte en el periodo postinfarto[20,21]. La tasa de mortalidad a los 5 años de IAM es del 50%, más del doble que en pacientes no diabéticos[22].

En el estudio del País Vasco[14], el 12,4% de los pacientes con DM tipo 2 tenían EC. Estos porcentajes varían según poblaciones y en Finlandia, que tiene una prevalencia elevada de EC en la población general, el 18% de los pacientes con DM tipo 2 recién diagnosticados de ambos sexos tenían IAM[23]. Esto sugiere que el riego de EC puede ser modificado, y que los factores ambientales probablemente juegan un papel importante. En China y Japón (dieta rica en hidratos de carbono y pescado, y pobre en grasas), donde existe un baja prevalencia de factores de RCV mayores, las tasas de ECV son menores del 20% en pacientes con DM tipo 2[24] comparado con el 33% en nuestro medio[14].

2.2. Enfermedad cerebrovascular

El riesgo de ACV está incrementado entre 2 y 3 veces en pacientes con DM tipo 2[25]. La diabetes fue el factor de riesgo más importante para ACV (riesgo relativo de 3,4 en hombres y 4,9 en mujeres) en un estudio prospectivo de 15 años realizado en Finlandia. La DM tipo 2 es un factor de riesgo prominente para el ACV isquémico, pero los datos son más controvertidos para el ACV hemorrágico, aunque los resultados de un reciente informe del estudio Framingham lo sugieren. La diabetes puede también causar microateromas en los pequeños vasos dando lugar a los infartos lacunares, uno de los ACV isquémicos más comunes. La prevalencia de infartos cerebrales, especialmente lacunares, está incrementada, pero la de hemorragia subaracnoidea, los infartos silentes y el ACV transitorio no, a pesar de ser tan frecuente la HTA en los pacientes con DM tipo 2. En el estudio de Framingham la prevalencia de ACV en pacientes con diabetes fue 4 veces superior en hombres en la 5ª y 6ª década

cap 7-8 monog.:cap 7-8ª monog 8/5/09 12:07 Página 158

de la vida, mientras que el exceso en las mujeres diabéticas fue una década después. En el *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT)[26] de 347.978 hombres, los sujetos que tomaban medicación para la diabetes triplicaron la probabilidad de desarrollar un ACV. La diabetes aumenta el riesgo de ACV particularmente en los más jóvenes, multiplicándose por más de 10 veces en los pacientes diabéticos menores de 55 años. La prevalencia de ACV en DM tipo 2 en nuestro medio[14] es del 10%, estando presente en el 4% al diagnóstico de la diabetes. El riesgo de ACV es elevado incluso al comienzo de la enfermedad, en los 5 primeros años de tratamiento de la DM tipo 2, doblando el riesgo de la población general[27]. Este hecho indica la necesidad de tratar tempranamente y de forma agresiva los factores de RCV en la DM tipo 2.

La DM tipo 2 está asociada con mayor mortalidad, peor evolución, incapacidad más severa tras el ACV y una mayor frecuencia de recaídas.

La diabetes incrementa además el riesgo de demencia y la evolución neurológica relacionada con ACV, dobla el riego de recurrencia e incrementa la mortalidad relacionada con el ACV.

2.3. Enfermedad arterial periférica

La prevalencia de la EAP está aumentada en la diabetes. Los pacientes con DM tipo 2 la padecen entre 2-4 veces más, tienen más a menudo soplo femoral y ausencia de pulsos pedios, y alteración del índice tobillo-brazo entre el 12-16%. La duración y severidad de la diabetes se correlaciona con la incidencia y el grado de EAP. La diabetes cambia la naturaleza de la EAP. Los pacientes diabéticos tienen más frecuentemente enfermedad arterial oclusiva y calcificación vascular infrapoplítea que los no diabéticos. La frecuencia de EAP se incrementa a lo largo del rango del metabolismo hidrocarbonado, desde pacientes con tolerancia anormal a la glucosa (7% de índice tobillo-muñeca alterado) a pacientes con DM tipo 2 en tratamiento con múltiples antidiabéticos orales (21%). Los pacientes con diabetes desarrollan más frecuentemente las manifestaciones sintomáticas de la EAP, claudicación intermitente y amputación. En el estudio de Framingham la presencia de diabetes incrementó el riesgo de claudicación intermitente por 3,5 en hombres y 8,6 en mujeres. La diabetes es la causa de la mayoría de las amputaciones no traumáticas de extremidades inferiores, siendo el riesgo relativo de amputación en los diabéticos de 12,7 comparado con los no diabéticos, y de 23,5 para personas diabéticas entre 65-74 años. En nuestro medio[14] el 14% de los pacientes con DM tipo 2 tienen signos de EAP, presentando claudicación intermitente el 8,4% y amputaciones el 1,4%. En este estudio, la enfermedad de los grandes vasos (EC, ACV, EAP), fue más frecuente en hombres que en mujeres con DM tipo 2 (OR=1,7, IC 95%1,5-2,1).

cap 7-8 monog.:cap 7-8ª monog 8/5/09 12:07 Página 159

En un estudio multicéntrico en nuestro país, la utilización del índice tobillo/muñeca en pacientes con DM tipo 2 que acudían a centros terciarios, detectó un 15% de pacientes con EAP que no estaban diagnosticados. Comparados con pacientes previamente diagnosticados de enfermedad coronaria y/o enfermedad cerebrovascular, los pacientes con EAP no diagnosticados tenían cifras de LDL colesterol y tensión arterial sistólica más elevadas y estaban tratados con menos estatinas, anti-hipertensivos y antiagregantes, y fumaban más[28]. Esto pone de relieve la importancia de diagnosticar correctamente la EAP, ya que constituye un grupo importante de pacientes con un elevado RCV, infratratados y potencialmente susceptibles de un tratamiento multifactorial intensivo.

3. Factores de riesgo cardiovascular en la diabetes mellitus tipo 2

3.1. Hiperglucemia

En la década de los 80, tres estudios de cohortes, el estudio Whitehall, el estudio prospectivo de París, y el estudio de los policías de Helsinki, analizaron la relación entre la glucemia posprandial a las dos horas después de la ingesta (2-hPG) y el riesgo de EC en hombres europeos. Excluyendo a los pacientes con diabetes, la mortalidad cardiovascular en individuos con una elevada 2-hPG fue del doble que la de sujetos con glucosa normal.

La información de la glucemia posprandial o tras sobrecarga oral de glucosa da una mejor información sobre el riesgo futuro de en ECV que la glucemia en ayunas, y una glucosa posprandial elevada también predice el riesgo cardiovascular en sujetos con niveles normales de glucosa en ayunas. El estudio *Diabetes Epidemiology Collaborative Análisis of Diagnostic Criteria in Europe* (DECODE) analiza datos de 13 estudios Europeos de cohorte prospectivos incluyendo a más de 22.000 sujetos. Las tasas de mortalidad total, mortalidad cardiovascular y EC fueron mayores en sujetos diabéticos diagnosticados por 2-hPG que en aquellos que no cumplieron este criterio. La mortalidad total también estuvo elevada en sujetos con tolerancia anormal a la glucosa (glucosa entre 140 y 200 mg/dl a las 2 horas de una sobrecarga oral de glucosa con 75 gr. de glucosa). Los análisis multivariante muestran que una 2-hPG predice la mortalidad total, la mortalidad cardiovascular y la EC, tras ajuste para otros factores de RCV mayores, pero no la glucemia elevada en ayunas (glucosa 110-125 mg/dl).

La información de la glucosa posprandial o tras sobrecarga de glucosa, ofrece mejor información sobre el riesgo futuro de ECV que la glucosa en ayunas, prediciendo incluso el riesgo de ECV en sujetos con niveles basales de glucosa normales.

cap 7-8 monog.:cap 7-8ª monog 8/5/09 12:07 Página 160

La diabetes es un factor de RCV independiente de otros factores como la edad, sexo, dislipemia e hipertensión[26]. Exceptuando el tabaco, la diabetes es el factor de riesgo más importante para mortalidad total y cardiovascular en pacientes con enfermedad coronaria.

La existencia o no de un umbral en los niveles de glucosa como factor de riesgo de ECV en pacientes con diabetes ha sido un tópico controvertido hasta hace bien poco tiempo. En la última década, varios estudios epidemiológicos han demostrado claramente que el nivel plasmático de glucosa o la hemoglobina glicosilada A_{1C} (HbA_{1C}) son factores de riesgo continuos, progresivos tanto en la diabetes tipo 1 como en la tipo 2. En la diabetes tipo 2 esta observación ha sido claramente refutada en el UKPDS. Este estudio mostró claramente que después de ajustarse para otros factores de riesgo, la elevación de 1% de la HbA_{1C} estaba asociada con un incremento del 21% en el riesgo para cualquier complicación de la diabetes (IC 95%: 17-24, p<0,0001), del 37% de complicaciones microvasculares (IC 95%: 33-41, p<0,0001), del 14% de IAM (IC 95%: 8-21, p<0,0001) y del 21% de muerte relacionada con la diabetes (IC 95% 15-27, p<0,0001)[29].

Además, datos recientes demuestran que la relación entre glucemia y RCV no se limita únicamente a la diabetes. En un meta-análisis del seguimiento de 1,2 millones de personas año se ha demostrado una relación curvilínea entre la glucemia en ayunas y posprandial y el riesgo de un evento cardiovascular. En este análisis, la glucemia basal por encima del punto de corte de la glucemia alterada en ayunas (110 mg/dl) se asoció con un riesgo relativo de evento cardiovascular de 1,33 (IC 95%: 1,06-1,67), y una glucemia a las 2 horas de 140 (umbral de la tolerancia anormal a la glucosa) estuvo significativamente asociada con un riesgo relativo de evento cardiovascular de 1,58 (IC 95%: 1,19-2,10). Posteriormente, varios estudios han confirmado la relación entre glucemia en ayunas y tras sobrecarga, y eventos cardiovasculares. Un estudio prospectivo en Inglaterra en 4.462 personas en los que se midió la HbA_{1C} basal y el desarrollo de eventos cardiovasculares durante los 2-4 años siguientes, mostró que las elevaciones de la HbA_{1C} >5% estuvieron asociadas con un progresivo aumento de mortalidad por EC, mortalidad por enfermedad cardiovascular y mortalidad total[30]. En este análisis se demostró que la relación entre diabetes y mortalidad cardiovascular fue atribuible a la elevación de la HbA_{1C} y no a la presencia o ausencia de diabetes *per se*. Después de controlar la existencia o ausencia de la misma, la HbA_{1C} todavía predijo significativamente la ocurrencia de eventos CV mientras que la diabetes no lo hizo después de ajustar los datos para la HbA_{1C}.

Por lo tanto, ambas, la glucemia basal y la pos-carga, así como la HbA_{1C} son factores de riesgo de ECV progresivos por encima del umbral diagnóstico de la diabetes.

cap 7-8 monog.:cap 7-8ª monog 8/5/09 12:07 Página 161

3.2. Hipertensión

La HTA exacerba las complicaciones micro y macrovasculares de la diabetes. La hipertensión en pacientes con diabetes tipo 2 puede preceder a la diabetes y es muy frecuente (80%) su presencia en estos pacientes. Es un componente mayor del síndrome metabólico y parece estar asociada a resistencia a la insulina. Los efectos en el sistema cardiovascular son más profundos que un nivel de tensión arterial similar en pacientes no diabéticos.

En pacientes obesos, la presión arterial es sensible a la ingesta de sodio, y esta sensibilidad está relacionada con los niveles basales de insulina. El efecto anti-natriurético de la insulina, junto con su capacidad para activar el sistema nervioso simpático, dando lugar a una función vascular anómala, contribuyen al desarrollo de hipertensión. Además, ambas, hiperglucemia e insulina, activan el eje renina-angiotensina-aldosterona, lo que contribuye a un aumento de la presión arterial en pacientes con resistencia a la acción de la insulina.

3.3. Dislipemia

Estudios epidemiológicos han demostrado la relación continua entre nivel sérico de colesterol y riesgo de enfermedad arterial arteriosclerótica, particularmente enfermedad coronaria (EC) en pacientes con diabetes tipo 2. Esto fue confirmado en el estudio de Framingham y el estudio de intervención de múltiples factores de riesgo (MRFIT)[26] en el que se estudiaron 300.000 hombres entre 35-57 años. La relación entre colesterol y muerte por EC fue independiente del tabaco y de la HTA, y continua a través de los rangos de edad. Hubo además una fuerte correlación entre EC y niveles de colesterol en pacientes con diabetes, siendo para un valor cualquiera de colesterol más elevada la EC en estos que en los no diabéticos. En el estudio prospectivo de la diabetes tipo 2 en el Reino Unido (UKPDS) el LDLc fue el factor de riesgo principal para determinar tanto la mortalidad coronaria como la enfermedad coronaria .

Las anormalidades lipídicas asociadas con la diabetes son tanto cualitativas como cuantitativas. En la diabetes tipo 2 el HDL colesterol está bajo y se asocia con hipertrigliceridemia. El colesterol total y el LDL colesterol suelen ser similares a los niveles de los no diabéticos. Sin embargo, las partículas de LDL colesterol son más pequeñas y densas, convirtiéndose en más aterogénicas. Estos cambios afectan claramente a la historia natural de la enfermedad arteriosclerotica, y hace que el paciente diabético sea más propenso a desarrollar EC, ACV y EAP.

La liberación elevada de ácidos grasos libres (AGL) relacionada con la diabetes, confiere un rol crucial en el perfil lipídico descrito anteriormente. El exceso de AGL proviene de ambas, liberación elevada desde el tejido adiposo y reducción de la captación por el músculo esquelético. El hígado responde al

cap 7-8 monog.:cap 7-8ª monog 8/5/09 12:07 Página 162

esceso de AGL incrementando la producción de lipoproteinas de muy baja densidad (VLDL) y la síntesis de ésteres de colesterol. La acumulación de lipoproteias ricas en triglicéridos depende también de su aclaramiento reducido por la lipoprotein-lipasa, disparándose la hipertrigliceridemia y disminuyendo los niveles de lipoproteínas de elevada densidad trasportadoras de colesterol (HDL), ya que se promocionan los intercambios desde las HDL a las VLDL vía la proteína trasportadora de ésteres de colesterol. El HDL no sólo está reducido en cantidad sino que también tiene alterada su función. Además, la producción elevada de VLDL y la transferencia anormal de colesterol y triglicéridos entre VLDL y las lipoproteínas de baja densidad (LDL), aumentan los niveles plasmáticos de LDL proaterogénicas pequeñas y densas, que son además más susceptibles a la oxidación debido a una alteración de los mecanismos de defensa antioxidantes en el plasma de los pacientes diabéticos.

Los efectos proateroscleroticos de estas partículas en las arterias coronarias, carotideas y arterias periféricas, tiene consecuencias clínicas importantes, convirtiéndose de esta forma en importantes dianas terapéuticas.

3.4. Tabaco

El tabaco es un factor de riesgo independiente para enfermedad macrovascular, tanto en diabéticos como en no diabéticos. El tabaco también ha sido implicado en la progresión de las complicaciones de la diabetes, incluidas la retinopatía, nefropatia y necrobiosis lipoidica. Los análisis del estudio del Ensayo Clínico de Intervención de Multiples Factores de Riesgo ¨*Multiple Risk Factor Intervention Trial*¨ (MRFIT)[26] sugieren que dejar de fumar es una de las intervenciones más efectivas para reducir la mortalidad por enfermedades macrovasculares.

3.5. Resistencia a la acción de la insulina

La base de las anormalidades en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas que se producen en la diabetes está en la acción deficiente de la insulina en los órganos diana. Esta acción deficiente de la insulina resulta de una inadecuada secreción de insulina y/o una disminución de la respuesta de los tejidos a la insulina en uno o más puntos de la compleja ruta de la acción hormonal. Las alteraciones de la secreción de insulina y los defectos de la acción de la insulina frecuentemente coexisten en el mismo paciente, y es a menudo difícil determinar qué anormalidad es la causa primaria de la hiperglucemia. Por lo tanto, ambas, resistencia a la insulina y alteración de la función de la célula beta, están relacionadas con la alteración del metabolismo de la glucosa, aunque parece que la segunda es más importante en determinar el manejo de la glucosa.

cap 7-8 monog.:cap 7-8ª monog 8/5/09 12:07 Página 163

La resistencia a la insulina está implicada como factor causal del síndrome metabólico. En él coexisten una serie de alteraciones además de las del metabolismo hidrocarbonado (prediabetes o diabetes), como la HTA, la dislipemia, la hiperuricemia, la obesidad central, hipercoagulabilidad, estados proinflamatorios y microalbuminuria, todos ellos factores de riesgo cardiovascular.

La resistencia a la insulina *per se* se piensa que juega un papel significativo en la patogénesis del síndrome metabólico, y muchos investigadores defienden que la resistencia a la insulina es el proceso fisiopatológico que se esconde detrás del conglomerado de factores de de riesgo cardiovascular del síndrome metabólico. La resistencia a la insulina predice la aterosclerosis y los eventos cardiovasculares independientemente de otros factores de riesgo, incluida la glucemia en ayunas y los niveles lipídicos.

3.6. Estado proinflamatorio y protrombótico.

La inflamación subclínica crónica es parte del síndrome metabólico. Numerosos estudios experimentales y epidemiológicos prospectivos han mostrado una asociación de niveles elevados de proteínas de fase aguda, que indican inflamación subclínica crónica, con enfermedades cardiovasculares y con el síndrome de resistencia a la insulina. Recientemente se ha demostrado que el nivel de un reactante de fase aguda, la proteína C reactiva (PCR) (>3 mg/L), es un predictor independiente de riesgo cardiovascular (RCV) incluso más potente que los niveles de LDL colesterol, y que ambos se potencian para predecir RCV. Se ha sugerido que la enfermedad cardiovascular arteriosclerótica y la diabetes tipo 2 tienen un origen común, y que la inflamación crónica podría ser un candidato fisiopatológico para ambas enfermedades. No es infrecuente que los más entusiastas de esta teoría no duden en definir la diabetes como una enfermedad cardiovascular. En los últimos años, la inflamación crónica ha emergido como un nuevo factor de riesgo para el desarrollo de la diabetes tipo 2 y se ha consolidado la noción de que la inflamación de bajo grado es importante en la patogénesis de esta enfermedad. Niveles elevados de proteínas de fase aguda, como la PCR, y de marcadores inflamatorios como el inhibidor 1 del activador del plasminógeno (PAI-1), predicen, éste último independientemente de la resistencia a la insulina, la aparición de la DM tipo 2.

Las citoquinas son mediadores centrales de las reacciones inflamatorias que operan como una red para estimular la producción de proteínas de fase aguda, siendo el patrón de varias citoquinas de crucial importancia en la perpetuación de dicha respuesta. Datos recientes sugieren que el patrón de citoquinas inflamatorias es importante en la predicción de la DM tipo 2, y avalan el concepto de que la activación subclínica del sistema inmunitario podría estar implicada en la patogénesis de esta enfermedad.

cap 7-8 monog.:cap 7-8ª monog 8/5/09 12:07 Página 164

El estado protrombótico en los pacientes con síndrome metabólico se caracteriza por elevaciones de fibrinogeno, PAI-1, y posiblemente otros factores de la coagulación que dan lugar a fibrinolisis alterada.

4. Cálculo del riesgo cardiovascular en la diabetes mellitus tipo 2

4.1. Riesgo multifactorial en la DM tipo 2

Entre el 36-50% de los pacientes con DM tipo 2 tienen al diagnóstico alguna complicación crónica, siendo las más frecuentes las enfermedades cardiovasculares. Esto es debido a que se estima que cuando diagnosticamos a un paciente diabético tipo 2, éste lleva años con la enfermedad establecida y previamente con estados de alteración del metabolismo hidrocarbonado como la tolerancia anormal a la glucosa (TAG) o la glucemia basal alterada en ayunas (GBA). Estos últimos pacientes también tienen complicaciones microvasculares y macrovasculares, por lo que es importante detectarlos precozmente e iniciar tratamiento enfocado a cambio de hábitos de vida (dieta y ejercicio).

Por otro lado, la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos (HTA, dislipemia) es muy elevada en la DM tipo 2, incluso al diagnóstico de la enfermedad[14]. Además, alrededor del 45% están obesos y el 20% fuma. Una parte esencial de la atención en la diabetes es la medición anual estructurada de los factores de riesgo CV, de forma que se puedan establecer planes individuales y marcar objetivos para su control.

4.2. ¿Es la DM tipo 2 un equivalente de riesgo coronario?

Existe hoy controversia sobre el riesgo de EC en la diabetes. En base a los resultados de un estudio de seguimiento de siete años, en el que los pacientes diabéticos sin infarto agudo de miocardio (IAM) previo tuvieron una probabilidad de presentar un IAM tan elevada como la que tenían pacientes no diabéticos con un IAM previo[31], se ha considerado a la diabetes un equivalente de riesgo coronario. Sin embargo, en un estudio trasversal y de cohortes posterior, los autores encontraron que los pacientes con DM tipo 2 tenían un riesgo menor de IAM que los pacientes con EC establecida[32].

Recientemente, varios estudios prospectivos a 10-20 años han comparado el riesgo de mortalidad total, mortalidad cardiovascular, y riesgo de presentar un evento cardiovascular entre estas dos poblaciones, pacientes con DM tipo 2 sin EC previa, y pacientes con IAM no diabéticos, con diferentes resultados. En general, los hallazgos indican que el riesgo de mortalidad por cualquier causa es equiparable en los dos grupos, mientras que el de padecer un even-

cap 7-8 monog.:cap 7-8ª monog 8/5/09 12:07 Página 165

to cardiovascular o la mortalidad cardiovascular es mayor en los pacientes no diabéticos que han padecido un IAM previamente, comparado con los pacientes con DM tipo 2 sin EC previa. En este último grupo, la duración de la diabetes, el control glucémico, la asociación de factores de riesgo CV y el sexo son importantes para determinar el riesgo[33-38]. Las diferencias en las poblaciones estudiadas, especialmente en los años de evolución de la diabetes y su tratamiento, podrían justificar las diferencias en la estratificación del riesgo en estos trabajos.

Asumir que existen gradientes de riesgo en la DM tipo 2 tiene una importante implicación desde el punto de vista del manejo clínico, ya que aquellos pacientes con DM tipo 2 con mayor riesgo cardiovascular pueden ser identificados y tratados con cambios de hábitos de vida y tratamiento multifactorial intensivo, con terapias de eficacia probada. Esto es importante ya que la DM tipo 2 está asociada con complicaciones crónicas y factores de riesgo que confieren un elevado RCV potencialmente evitable o reversible.

4.3. Modelización del riesgo. Tablas de riesgo cardiovascular en la DM tipo 2

La estratificación del riesgo es muy útil en la priorización de la atención sanitaria. Asegura que aquellos pacientes con DM tipo 2 con el máximo riesgo, son tratados de forma más intensiva.

Los 3 estudios mayores, el MRFIT[27], UKPDS[39], y el *Word Health Organization Multinational Study of Vascular Diseases in Diabetes* (WHO MSVDD)[19], han demostrado que TA, tabaco y colesterol son predictivos de mortalidad cardiovascular en pacientes con DM tipo 2. Además, estos estudios confirman que la presencia de la combinación de estos factores de RCV aumenta marcadamente la mortalidad cardiovascular en hombres y mujeres con DM tipo 2.

La mayoría de las tablas de predicción de riesgo coronario se basan en el estudio de Framingham que tiene en cuenta edad, sexo, tabaco, diabetes, TAS, y tasa colesterol/HDL colesterol. De esta forma se calcula el riesgo de padecer un evento coronario (fatal o no fatal) durante los próximos 10 años. Esto sólo sirve para la prevención primaria, ya que una persona con enfermedad vascular previa tiene más de un 40% de riesgo a 10 años de desarrollar un evento coronario. La cohorte original del estudio de Framingham contenía un número pequeño de diabéticos, trataba a la diabetes como una variable dicotómica (si o no), sin tener en cuenta el control metabólico (HbA_{1c}) ni la presencia de microalbuminuria, factores de RCV hoy reconocidos en la diabetes. Por esto, las predicciones de riesgo coronario basadas en estas tablas se deben de hacer a nivel individual con cautela, porque el riesgo está infraestimado en la diabetes.

Las tablas de riesgo del Consejo Europeo para la prevención de la EC en la práctica clínica de 1998, enfatizaban la importancia de la medición mutifac-

cap 7-8 monog.:cap 7-8ª monog 8/5/09 12:07 Página 166

torial de riesgo para evaluar el riesgo absoluto de EC a 10 años en pacientes con DM tipo 2 sin enfermedad vascular previa (prevención primaria). Las nuevas *Guías Europeas* de cálculo de riesgo del 2003[40], basadas en estudios prospectivos realizados en Europa, calculan el riesgo de mortalidad cardiovascular a 10 años, en función de los factores de riesgo clásicos entre los que no se incluye la diabetes, ni existen tablas de riesgo específicas para la misma. En estas guías se incluye a la DM tipo 2 y a la DM tipo 1 con microalbuminuria en el grupo (junto con pacientes con ECV establecida) de primera prioridad para la prevención de ECV en la práctica clínica. La diabetes está incluida en la categoría de individuos asintomáticos de alto riesgo (también entrarían aquí personas con múltiples factores con un riesgo a 10 años ≥5% de desarrollar un evento CV fatal, equivalente a riesgo ≥20% de las antiguas guías de prevención de EC). No existe por tanto en estas guías tablas para estratificar el riesgo en la diabetes.

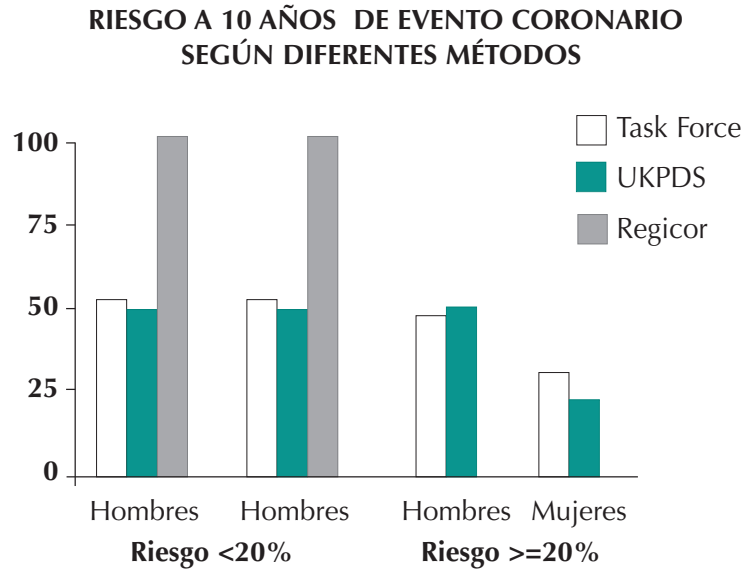
El primer modelo específico para el cálculo de riesgo de IAM y ACV fatal y no fatal en DM tipo 2 se basa en el estudio prospectivo UKPDS que incluye la HbA_{1c} como variable continua, y tiene en cuenta los años de evolución de la diabetes, así como la edad al diagnostico de la misma[41,42,43] (este modelo de calculo *UKPDS risk engine* está disponible para su uso en la red: www.dtu.ox.ac.uk). El segundo modelo de predicción de EC específico en pacientes diabéticos proviene del estudio prospectivo de *Riesgo de Aterosclerosis en Comunidades* (ARIC)[44]. De él se desprende que el conjunto de variables clásicas predice suficientemente el riesgo de EC a 10 años, y que la adicción al modelo de nuevos marcadores mejora discretamente la precisión del cálculo de riesgo. El cálculo de riesgo en el UKPDS está realizado en el contexto de un estudio de intervención en el Reino Unido, que además no es representativo de la población general de pacientes con DM tipo 2. Existe gran variabilidad en la estimación del riesgo cardiovascular en pacientes con DM tipo 2 en función del modelo de predicción utilizado, tal y como se observa en la figura 7.1. a partir de datos de la población vasca. Por lo tanto, es prioritario la realización de estudios prospectivos en nuestro país para desarrollar modelos del riesgo cardiovascular y mortalidad representativos de nuestra población con DM tipo 2.

5. Prevención primaria del riesgo cardiovascular en la DM tipo 2

El incremento en la prevalencia de la diabetes ha aumentado la proporción de ECV atribuible a la diabetes en los 50 últimos años[6]. Este hecho enfatiza la necesidad de aumentar los esfuerzos para prevenir la diabetes, así como para tratar y controlar agresivamente los factores de RCV en los pacientes con DM tipo 2 antes de que estos desarrollen complicaciones. Además, un gran por-

cap 7-8 monog.:cap 7-8ª monog 8/5/09 12:07 Página 167

Figura 7.1.— ***Cálculo de riesgo de enfermedad coronaria a 10 años en 413 pacientes con DM tipo 2 del País Vasco sin ECV previa según diferentes modelos predictores de riesgo***



centaje de pacientes no sobreviven a su primer accidente cardiovascular, y si lo hacen, su tasa de mortalidad durante los meses a años siguientes es generalmente mayor que el de la población general.

5.1. Estilo de vida

El cambio en los hábitos de vida, con aumento de la actividad física y reducción de peso, basados en la regulación de la ingesta calórica y la ingesta de grasa, son las bases tanto para la prevención de la DM tipo 2 como para el tratamiento base de la enfermedad. En el UKPDS, hasta la fecha el estudio prospectivo más grande en DM tipo 2, previamente a la randomización del tratamiento los pacientes siguieron un tratamiento no farmacológico basado en el cambio de hábitos de vida. Con la pérdida de 5 Kg. de peso, la hemoglobina glicosilada (HbA_{1C}), descendió alrededor del 2% hasta un valor absoluto cercano al 7%, descenso similar al que se obtiene con diferentes tratamientos farmacológicos. Además, estas medidas modifican los lípidos y reducen la tensión arterial. Numerosos estudios epidemiológicos sugieren que la nutrición

cap 7-8 monog.:cap 7-8ª monog 8/5/09 12:07 Página 168

y la actividad física son predictores de mortalidad relacionados con la edad, y de tasas de eventos cardiovasculares. Aunque las modificaciones del estilo de vida en la DM tipo 2 se han centrado tradicionalmente casi de forma exclusiva en la pérdida de peso, la mayoría de los expertos creen que las intervenciones deberían dirigirse sobre todo a mejorar el control glucémico y controlar otros factores mayores de RCV. El control del peso sigue siendo un componente importante en el manejo de los hábitos de vida. La reeducación de los pacientes en la selección de alimentos y la importancia de la actividad física regular, combinada con la reevaluación sistemática y las intervenciones sobre el comportamiento para mantener la adherencia al mismo, podrían ser las actuaciones más importantes para mejorar la evolución de la enfermedad. La terapia médica nutricional (TMN), la actividad física y los hábitos de vida saludables han demostrado mejorar el control de los factores de riesgo y marcadores intermedios de RCV.

5.1.1. Peso

La pérdida de peso en personas con obesidad reduce todos los factores de RCV asociados a DM tipo 2. La pérdida moderada de peso (7-10% de peso en un año) es a menudo posible, mientras que esfuerzos para conseguir el peso ideal en periodos cortos de tiempo normalmente fracasan. Si no se consigue pérdida de peso, mantener peso es preferible a ganarlo. Aunque se están realizando, no tenemos todavía resultados de estudios prospectivos grandes de cambio de hábitos de vida adecuadamente diseñados para examinar eventos finales cardiovasculares en pacientes con diabetes. Los programas estructurados con cambios de la ingesta de grasa menor al 30% de la energía diaria, una reducción de las calorías consumidas, aumento de la actividad física, y un control regular, pueden conseguir perdidas de peso a largo plazo del 5-7% con mejoría de la tensión arterial. En los pacientes diabéticos con hipertrigliceridemia y HDL colesterol reducido, la mejoría del control glucémico, la pérdida moderada de peso (5-7%), la restricción de grasas saturadas, el incremento de la actividad física y el modesto remplazamiento de los carbohidratos de la dieta (5-7%) por grasas monoinsaturadas o polinsaturadas puede ser beneficioso.

5.1.2. Terapia médica nutricional

Aunque muchos estudios han intentado identificar la combinación óptima de macronutrientes para prevenir las enfermedades cardiovasculares, es poco probable que exista esa combinación. La combinación más apropiada de carbohidratos, proteínas y grasas parece variar de acuerdo con circunstancias individuales.

cap 7-8 monog.:cap 7-8ª monog 8/5/09 12:07 Página 169

En la población general las dietas para reducir la tensión arterial se han centrado en la pérdida de peso, la restricción de sodio, la reducción de alcohol y el incremento en la ingesta de potasio y calcio.

La restricción de grasas saturadas, colesterol, grasas *trans* insaturadas y la incorporación de fibra, grasas mono-insaturadas y poli-insaturadas, en la dieta son recomendaciones para mejorar los niveles lipídicos. Varias guías, entre ellas las de la *Asociación Americana de la Diabetes*, recogen las recomendaciones sobre la dieta y los hábitos de vida[45].

Algunas recomendaciones para la prevención primaria de ECV son[46]:

Para conseguir reducciones en el LDL colesterol, el porcentaje de grasas saturadas en la dieta debe de ser < 7% de las calorías totales, la ingesta de colesterol < 200 mg/d, y las grasas insaturadas *trans* <1% de las calorías ingeridas.

El ingreso energético total se debe de ajustar para conseguir los objetivos de peso.

La ingesta total de grasa debe de ser moderada (25-35% del total de calorías) y fundamentalmente mono-insaturadas y poli-insaturadas.

La ingesta rica en fibra (≥14 gr./1.000 calorías) puede ser beneficiosa.

La ingesta de alcohol se debe de limitar a una ración al día en la mujer, y a dos en el hombre.

Reducir la ingesta de sodio a 1.200-2.300 mg./día, equivalente a 3.000-6.000 mg/día de cloruro sódico.

5.1.3. Actividad física

Para mejorar el control glucémico y reducir el riesgo de ECV se recomienda ejercicio aeróbico de moderada intensidad durante al menos 150 minutos por semana, o 90 minutos de ejercicio aeróbico vigoroso. Por lo tanto, a los pacientes con diabetes se les debe recomendar realizar 30-60 minutos de ejercicio aeróbico de moderada intensidad, como andar rápido, la mayoría o preferiblemente todos los días de la semana, suplementado por un incremento en las actividades cotidianas. Para mantener a largo plazo una pérdida de peso importante es necesaria una mayor cantidad de ejercicio, un mínimo de 7 h de actividad física aeróbica moderada o vigorosa. Antes de comenzar un programa de ejercicio de este tipo, los pacientes diabéticos deben de ser evaluados para descartar condiciones, como la neuropatía autonómica o polineuritis severas, o la retinopatía diabética proliferativa, que pudieran contraindicar ciertos tipos de ejercicio.

5.2. Control de la hipertensión

Los estudios epidemiológicos muestran que el riesgo de enfermedad y mortalidad cardiovascular en la población general comienza con cifras de tensión

cap 7-8 monog.:cap 7-8ª monog 8/5/09 12:07 Página 170

arterial (TA) >115/75 mmHg y se dobla por cada incremento de 20 mmHg de sistólica (TAS) o 10 mmHg de diastólica (TAD). Sin embargo, no se conoce con precisión, con los datos de los ensayos clínicos actuales, cuÁl debería ser el objetivo de TA sistólica y diastólica.

En un subestudio, en los pacientes con DM tipo 2 en los que se conseguía una TAD ≤80 mmHg, el riesgo de eventos cardiovasculares mayores se redujo a la mitad, comparado con el grupo con TAD ≤90 mmHg[47]. Se acepta en general que en pacientes con diabetes el objetivo de TAD es ≤80 mmHg. No existen estudios como el anterior para la TAS, pero estudios controlados con placebo demuestran que cifras de TAS < 140 mm/Hg se asocian con mejor pronóstico que cifras más elevadas. Aunque no está claro cuánto exactamente se debe reducir la TAS por debajo de 140 mmHg, varios grupos han recomendado objetivos de control <130 mmHg[46,48].

Múltiples estudios usando diuréticos tiazídicos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), bloquentes de los receptores de la angiotensina II (ARA II), beta-bloqueantes y antagonistas de calcio, han demostrado beneficios en la prevención de complicaciones microvasculares y cardiovasculares en la diabetes. La evidencia de los ensayos clínicos avala la hipótesis de que la TA debe de bajarse al nivel mínimo seguro para reducir los eventos cardiovasculares, sin que sea relevante la clase de antihipertensivo que se utilice. Sin embargo, aunque no todos, muchos de los estudios recientes con IECA y ARA II sugieren beneficios en la prevención y retraso de la progresión de la nefropatía diabética, que no pueden ser totalmente atribuidos a la bajada de la TA. Por esta razón, las guías actuales sugieren que estos fármacos son los de elección en el tratamiento inicial de la hipertensión en pacientes con diabetes o enfermedad renal[46,48]. Independientemente de la terapia inicial, la mayoría de pacientes diabéticos van a requerir varios fármacos antihipertensivos para el buen control de la TA.

5.3. Control de la dislipemia

Los pacientes con DM tipo 2 se caracterizan por tener triglicéridos elevados, HDL colesterol bajo, y el LDL colesterol puede estar elevado, en el límite o normal. Las partículas de LDL son pequeñas y densas, transportando menos colesterol por partícula. Estas son mas aterogénicas ya que se oxidan y glicosilan más rápido. Aunque la elevación del LDL colesterol no es la alteración lipídica mayor en los pacientes con DM tipo 2, los ensayos clínicos han demostrado ampliamente que la bajada de LDL colesterol con fármacos reduce el riesgo de eventos coronarios mayores, independientemente del estatus de la diabetes. Por esto, se ha convertido en el objetivo primario de las terapias hipolipemiantes. Ensayos clínicos controlados han demostrado que la dis-

cap 7-8 monog.:cap 7-8ª monog 8/5/09 12:07 Página 171

minución de los niveles de LDL colesterol con estatinas del 33-44% reducen un 31-37% el riesgo de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con diabetes[49,50]. En un reciente metanálisis de 14 estudios randomizados de estatinas sobre la eficacia de la terapia hipolipemiante en 18.686 pacientes con diabetes, se comprobó por cada disminución de 1 mmol/l (39 mg/dl) de LDL colesterol una reducción del 9% de la mortalidad por cualquier causa (RR=0,91;IC 99%: 0,82-1,01, p<0,023) y un 21% de reducción en eventos vasculares mayores (IAM, mortalidad por enfermedad coronaria, revascularización coronaria y ACV) (RR=0,79;IC 99%: 0,72-0,86, p<0,0001). Este beneficio fue independiente de si existía o no enfermedad vascular previa, del perfil lipídico, y de otros factores de riesgo basales incluidos los niveles de LDL colesterol[51].

Las lipoproteínas ricas en triglicéridos, especialmente las VLDL, están a menudo elevadas en los pacientes diabéticos, son aterogénicas y representan un objetivo secundario en el tratamiento hipolipemiante. La ADA reconoce los triglicéridos séricos como equivalente de lipoproteínas ricas en triglicéridos y sugiere un objetivo de <150 mg/dl[45]. Los fármacos hipolipemiantes utilizados para reducir los niveles de trigliceridos o de colesterol no-HDL (referencia empleada cuando los triglicéridos son >200 g/dl) son los fibratos. Aunque los estudios de intervención en diabetes con gemfibrocilo y fenofibrato no han conseguido reducciones significativas de disminución de RCV en los objetivos primarios, han demostrado una reducción del 68% en muerte por enfermedad coronaria e IAM no fatal, y del 20% en eventos cardiovasculares (muerte cardiovascular, IAM no fatal, ACV, y revascularización coronaria y carotídea) respectivamente. Las guías para el control de la dislipemia en la diabetes difieren entre las diferentes sociedades científicas (tabla 7.1.).

5.4. Tabaquismo

Recientemente, un estudio prospectivo randomizado ha demostrado una reducción de la mortalidad con una tendencia hacia la reducción de las muertes por ECV en personas que dejaron de fumar versus fumadoras. No hay datos de este tipo en diabéticos, ni de reducción de eventos cardiovasculares no mortales. A todos los pacientes con diabetes se les debe recomendar no fumar. En aquellos que tengan intención de dejar de fumar, es apropiado remitirles a consultas especializadas con programas formales en los que considerar el uso de fármacos eficaces.

5.5. Antiagregación

El ácido acetil-salicílico es uno de los tratamientos más coste-efectivos que existen para reducir la ECV en población general. En la diabetes se ha demos-

cap 7-8 monog.:cap 7-8ª monog 8/5/09 12:07 Página 172

trado reducción del RCV en prevención secundaria, pero no en prevención primaria. El estudio del tratamiento temprano de la retinopatía diabética (ETDRS) es el único estudio prospectivo con muestra importante realizado en 3.711 pacientes con diabetes con y sin ECV. El riesgo relativo de mortalidad y de IAM mortal y no mortal en los pacientes tratados con ácido acetil-salicílico, fue de 0,91 (IC 99%, 0,70-1,11) y 0,83 (IC 99%, 0,66-1,04) respectivamente.

Dado el riesgo de sangrado digestivo se recomienda limitar las dosis a 75-162 mg al día.

Tabla 7.1.— *Recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y de las Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes/Asociación Europea de Cardiología (EASD/ESC) para el control de la dislipemia en la diabetes*

ADA 2008[45]

- Administrar estatinas independientemente de niveles lipídicos en:
  - ECV.
  - Sin ECV con >40 años y uno o mas FRCV.
- Sin ECV y < 40 años, estatinas : si LDL >100 mg/dl con dieta y ejercicio o varios FRCV.
- En individuos sin ECV el objetivo primario es LDL < 100 mg/dl.
- En individuos con ECV, LDL< 70 mg/dl es una opción.
- Si no se consiguen los objetivos anteriores con dosis máximas toleradas de estatinas, una reducción del 40% del LDL basal es un objetivo terapéutico alternativo.
- TG<150 mg/dl y HDL > de 40 mg/dl en hombres y >50 en mujeres.
- Las combinaciones terapúticas con estatinas y otros agentes hipolipemiantes se pueden considerar para conseguir objetivos aunque no hay datos de estudios de seguimiento en cuanto a RCV ni seguridad.

EASD/ESC 2007[48]

- En pacientes diabéticos con ECV iniciar tratamiento con estatinas independientemente de niveles LDL con objetivo terapeútico de <70-77 mg/dl.
- Considerar estatinas en pacientes adultos con DM tipo 2, sin ECV, si colesterol total> 135 mg/dl con objetivo terapeútico de reducción de LDL del 30-40%.
- Dado el elevado RCV a lo largo de la vida se sugiere que los pacientes con DM tipo 1 > 40 años deberían tomar estatinas. En DM tipo 1 y DM tipo 2 entre 18 y 30 años considerar estatinas cuando existan otros FRCV.
- Si TG>177 mg/dl, con control de LDL con estatinas, aumentar las dosis de estatinas para conseguir el objetivo secundario de colesterol no-HDL. En algunos casos, la combinación con ezetimibe, ac. nicotinico, o fibratos se puede considerar.

ECV: enfermedad cardiovascular, FRCV: factores de riego cardiovascular, LDL: colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad, HDL: colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad, TG: triglicéridos, RCV: riesgo cardiovascular.

cap 7-8 monog.:cap 7-8ª monog 8/5/09 12:07 Página 173

Las recomendaciones de las sociedades de diabetes y cardiología americanas para el uso de antiagregantes son[46]:

- Tratamiento con ácido acetil-salicílico en prevención primaria en pacientes diabéticos con elevado RCV, incluyendo aquellos mayores de 40 años o que tengan factores de riesgo añadidos (historia familiar de ECV, HTA, tabaquismo, dislipemia o albuminuria).
- Los pacientes con alergia al ácido acetil-salicílico, tendencia al sangrado, terapia anticoagulante establecida, sangrado digestivo reciente y enfermedad hepática activa no son candidatos para tratamiento con ácido acetil-salicílico.
- No recomendada a pacientes menores de 21 años por el riego aumentado de síndrome de Reye asociado con el uso de la aspirina.

5.6. Control glucémico

El buen control glucémico reduce claramente las complicaciones microvasculares en los pacientes diabéticos. Sin embargo, una de las preguntas clínicas más en debate es si este mejor control está asociado a una reducción de la ECV, y cuál debería de ser el objetivo de control glucémico en los pacientes con DM tipo 2.

Aunque sugestiva, la relación entre ECV y control glucémico es menos clara en pacientes con diabetes. En el estudio de seguimiento de 11 años del DCCT/EDIC (*Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications*) el control glucémico con HbA_{1c} cercana al 7% durante los primeros 7-10 años en el grupo de tratamiento intensivo *versus* una HbA_{1c} 9% en el grupo control, redujo el riesgo de cualquier evento cardiovascular en un 42% (IC 95%, 9-63%, p=0,02) y el de IAM, ACV o muerte por ECV en un 57% (IC 95%, 12-79%, p=0,02) con respecto al grupo control[52]. Hay que reseñar que la HbA_{1c} se equiparó al año del periodo de seguimiento en ambos grupos de pacientes con DM tipo 1, al pasar los pacientes del grupo control a tratamiento intensivo, presentando ambos HbA1c en torno al 8%. Por cada 1% de reducción de la HbA_{1c}, se reducía un 21% el RCV. En la DM tipo 2, en el UKPDS, la misma reducción fue responsable de una disminución del 14% (IC 95%, 8-21%, p<0,0001) del riesgo de IAM, del 21% (IC 99%, 15-27%, p<0.0001) de la mortalidad relacionada con la diabetes[29]. En el estudio de Kumamoto[53], la disminución de la HbA_{1c} (7 vs. 9%) redujo a la mitad el riesgo de presentar ECV en pacientes con DM tipo 2 durante los 10 años que duró el estudio. Estas diferencias, sin embargo, no fueron significativas por el pequeño número de casos. En un reciente meta-análisis de los trabajos anteriormente mencionados y otros estudios de intervención randomizados, que incluían a 1.800 pacientes con DM tipo 1 y 4.472 con DM tipo 2, se mostró de forma convincente una

cap 7-8 monog.:cap 7-8ª monog 8/5/09 12:07 Página 174

disminución significativa del RCV con una tasa de incidencia combinada para cualquier evento cardiovascular de 0,38 (95% IC 0,26-0,56) en la DM tipo 1, y de 0,81 (95% IC 0,73-0,91) en la DM tipo 2 en los grupos de tratamiento intensivo[54]. Estos resultados sugieren que, a diferencia de la DM tipo 1, en el paciente con DM tipo 2 la mejoría del control glucémico está asociada a una reducción más modesta de las complicaciones macrovasculares. La asociación frecuente de otros factores de RCV en estos pacientes obliga al abordaje multifactorial intensivo, con el control de la tensión arterial, lípidos, actividad plaquetaria, coagulabilidad y tabaco para la prevención de ECV.

En el estudio *Steno 2*, con una intervención multifactorial intensiva en pacientes con DM tipo 2 con microalbuminuria, que incluía un objetivo de HbA_{1c} < 6,5 versus <7,5% en el grupo control, con una diferencia al final de los 7,8 años de intervención de 1% en la HbA_{1c} entre los dos grupos (8% vesus 9%), se consiguió una reducción del riesgo significativa del 63% de presentar un evento cardiovascular[55]. Los pacientes fueron a continuación seguidos durante 5,5 años, recibiendo los dos grupos el mismo tratamiento multifactorial intensivo, terminando ambos con HbA_{1c} alrededor de 8%. La evaluación a los 13 años de seguimiento mostró una reducción del riesgo relativo de mortalidad total, cardiovascular y eventos cardiovasculares del 46% (IC 95%, 0,32-0,89, p=0,02), 57% (IC 95%, 0,19-0,44, p=0,04), y 59% (IC 95%, 0,25-0,67, p<0.001) respectivamente en el grupo tratado inicialmente de forma multifactorial intensiva [56].

La reciente interrupción del estudio *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) por el *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHBLI), en Estados Unidos, 18 meses antes de su finalización, ha abierto el debate de hasta dónde tiene que llegar el control glucémico en los pacientes con DM tipo 2 de alto RCV (pacientes con dos o más factores de RCV, o con enfermedad cardiaca previa). En este estudio de 10.251 pacientes con edad media de 62 años, y con una evolución de su diabetes de 10 años, el tratamiento glucémico intensivo con objetivo de control de HbA_{1c} <6 % aumentó el riesgo de muerte comparado con el grupo control con objetivo de HbA_{1c} entre 7%, y 7,9%. Aunque las tasas de mortalidad en ambos grupos fueron menores a las observadas en poblaciones similares en otros estudios (50 muertes/1.000 individuos por año), hubo una diferencia de 3 muertes por 1.000 pacientes/año durante los 4 años del estudio en el grupo de tratamiento glucémico intensivo (14 vs 11 muertes/1.000 individuos por año) (Hazard Ratio HR=1,22; IC 95%, 1,01-1,46, p=0,004)[57]. La mediana de HbA_{1c} fue 6,4% en el grupo intensivo comparado con 7,5% en el grupo convencional. En base a los análisis realizados hasta la fecha, no hay evidencia de que ninguna medicación o combinación terapéutica, ni las hipoglucemias, sean la responsables.

cap 7-8 monog.:cap 7-8ª monog 8/5/09 12:07 Página 175

El estudio *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation* (ADVANCE)[58], es un estudio de similares características realizado en 11.140 pacientes con DM tipo 2 de alto riesgo. En este estudio el control glucémico intensivo (HbA_{1c} 6,5%) redujo la incidencia de una combinación de eventos micro y macrovasculares en un 18,1% vs 20,0% en el grupo control (HbA_{1c} 7,3%) (Hazard Ratio HR=0,9, IC 95%, 0,82-0,98, p=0,001), así como la de eventos microvasculares (9,4% vs 10,9%) (Hazard Ratio HR=0,86; IC 95%, 0,77-0,97, p=0,001)[58], principalmente por la reducción del riesgo de desarrollar nefropatía. Sin embargo, no hubo efecto significativo en la reducción de eventos cardiovasculares, muerte cardiovascular, o muerte por cualquier causa entre los dos grupos.

El estudio *Veteran Administration Diabetes Trial* (VADT) presentado en el congreso de la *American Diabetes Association* del año 2008 en San Francisco (EE.UU.) fue realizado en 1.791 pacientes con DM tipo 2, mayoritariamente varones, de edad media 60 años, con un seguimiento de 6,25 años y con mal control metabólico (HbA_{1c} 9,5%). En el grupo de pacientes con tratamiento intensivo se consiguió una HbA_{1c} de 6,9% frente a 8,4% en el grupo control. En este estudio tampoco se pudo demostrar disminución del riesgo de presentar ECV entre ambos grupos[59]. Sin embargo, en el estudio de seguimiento de 10 años de de la cohorte que había intervenido en el UKPDS, los pacientes con DM tipo 2 que previamente habían sido asignados al diagnóstico de su diabetes a tratamiento intensivo y que habían conseguido una diferencia en la HbA1c de 0,9%, equipararon el control glucémico con los pacientes con DM tipo 2 que siguieron tratamiento convencional al año del periodo de seguimiento. A pesar de la perdida temprana en las diferencias en los niveles de glucemia entre los dos grupos, se observó una reducción significativa del riesgo de IAM del 15% y de muerte por cualquier causa del 13% durante los 10 años de seguimiento en el grupo de pacientes con DM tipo 2 que había estado previamente en tratamiento intensivo durante el ensayo clínico de intervención[60].

Hasta la fecha, se ha sugerido que los objetivos de control deben ser de HbA_{1c} <7% (*American Diabetes Association*) o de " 6,5% (*International Diabetes Federation-Europe*), en base a un punto de corte relevante para la prevención de complicaciones microvasculares. No existen hasta ahora estudios concluyentes que demuestren que el control glucémico reduce el RCV en la DM tipo 2, ni por lo tanto qué umbral de HbA_{1c} proponer en base a ese posible beneficio. Sin embargo, los datos de los que disponemos apuntan a que el peso específico del control glucémico tendría un gradiente de importancia en la reducción del RCV en función de la edad de los pacientes, los años de evolución de la diabetes, y el RCV del paciente en ese momento. Con el aumento de estas variables el control de la glucemia no sólo es más difícil de

cap 7-8 monog.:cap 7-8ª monog 8/5/09 12:07 Página 176

conseguir, sino que probablemente pierda peso específico en la reducción del RCV, en la medida en que este protagonismo lo adquieren el control de los demás factores de riesgo cardiovascular, y de las complicaciones micro y macrovasculares acompañantes de la diabetes.

6. Conclusiones

Las complicaciones cardiovasculares suponen una gran amenaza para la expectativa y calidad de vida de los pacientes con DM tipo 2. Los cambios en los hábitos de vida, dieta y ejercicio, así como el control multifactorial intensivo de la glucemia, HTA, dislipemia y el cese del hábito de fumar lo antes posible en la historia natural de la enfermedad van a reducir de forma notable el elevado riesgo cardiovascular de estos pacientes.

7. Bibliografía

1. Resnick HE, Shorr RI, Kuller L, Franse L, Harris TB. Prevalence and clinical implications of American Diabetes Association-defined diabetes and other categories of glucose dysregulation in older adults. J Clin Epidemiol. 2001;54:869-76.
2. Geiss LS, Herman WH, Smith PJ. Mortality in non-insulin-dependent diabetes. In: Harris M, ed. Diabetes in America, 2nd ed. Bethesda: National Institutes of Health; 1995. p. 233-55.
3. Donohue RP, Orchard TJ. Diabetes Mellitus and macrovascular complications. Diabetes Care. 1992;15:1141-52.
4. Turner R, Cull C, Holman R. United Kingdom Prospective Diabetes Study 17: a 9-year updated of a randomized, controlled trial on the effect of improved metabolic control on complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Ann Intern Med. 1996; 124:136-45.
5. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. JAMA. 1999;281:1291-7.
6. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, D´Agostino RB, Pencina MJ, Vasan RS et al. Increasing cardiovascular disease burden due to diabetes mellitus. Circulation. 2007;115:1544-50.
7. Barret-Connor E, Winguard DL. Sex differential in ischemic heart disease mortality in diabetes: a prospective population-based study. Am J Epidemiol. 1983;118:489-96.
8. Kannel WB, Mc Gree DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham Study. Diabetes Care. 1979;2: 120-6.

cap 7-8 monog.:cap 7-8ª monog 8/5/09 12:07 Página 179

34. Howard BV, Best LG, Galloway JM, Jones K, Lee ET, Ratner RE, Resnick HE, Devereux RB. Coronary Herat disease risk equivalent in diabetes depends on concomitant risk factors. Diabetes Care. 2006;29:391-7.
35. Vaccaro O, Eberly LE, Neaton JD, Yang L, Riccardi G, Stamler J, for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Arch Intern Med. 2004; 164:1438-43.
36. Lee CD, Folson AR, Pankow JS, Brancati FL, Cardiovascular Events in diabetic and nondiabetic adults with or without history of myocardial infarction. Circulation. 2004;109:8555-60.
37. Schramm TK, Gislason GH, Kober L, Rasmussen S, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, Hansen ML, Folke F, Bush P, Madsen M, Vaag M, Torp-Pedersen C. Diabetes patients requiring glucose-lowering therapy and nondiabetics with a prior myocardial infarction carry the same cardiovascular risk: a population study with 3,3 million people. Circulation. 2008;117:1945-54.
38. Gonzalez-Clemente JM, Palma S, Arroyo J, Vilardell C, Caixás A, Gimenez-Palop O el al. Is diabetes mellitus a coronary heart disease equivalent? Results of a meta-analysis of prospective studies. Rev Esp Cardiol. 2007;60: 1167-76.
39. Turner RC, Millns H, Neil HAW, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, Holman RR. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus (UKPDS 23). BMJ. 1998; 316:823-8.
40. Backer G, Ambrosini E, Borch-Johsen K, Brotons B, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2003;24:1601-10.
41. Stevens R J, Kothari V, Adler AI, Stratton IM, Holman RR. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in type II diabetes (UKPDS 56). Clin Sci. 2001;101:471-9.
42. Kotthari VK, Stevens RJ, Adler AI, Stratton IM, Manley SE, Neil HA, et al. Risk of stroke in type 2 diabetes estimated by the UK prospective diabetes study risk engine (UKPDS 60). Stroke. 2002; 1776-81.
43. Stevens RJ, Coleman RL, Adler AI, Stratton IM, Matthews DR, Holman RR. Risk factors for myocardial infarction case fatality and stroke case fatality in type 2 diabetes. UKPDS 66. Diabetes Care. 2004;27:201-7.
44. Folson AR, Chambless LE, Duncan BB, Gilbert AC, Pankow JS, and the Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigation. Prediction of coronary heart disease in middle-aged adults with diabetes. Diabetes Care. 2003;26:2777-84.
45. American Diabetes Association. Standars of medical care in diabetes 2008. Diabetes Care 2008; 31(Suppl. 1):S12-S54.
46. A scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus. Diabetes Care. 2007; 30:162-72.

cap 7-8 monog.:cap 7-8ª monog 8/5/09 12:07 Página 180

47. Hanson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Daholf B, Elmfeldt D, Julius S et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. Lancet. 1998; 351:1755-62.
48. The Task Force on diabetes and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases. Eur Heart J. 2007; 28:88-136.
49. Collins R, Armitage J, Parish S,Sleigh P, Peto R, Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial. Lancet. 2003;361:2005-16.
50. Colboun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingston
51. SJ et al. CARDS investigators: primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. Lancet. 2004;364:685-96.
52. Cholesterol Treatment Trialist (CTT) collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. Lancet. 2008;371:117-25.
53. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Trial (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med. 2005; 353:2643-53.
54. Ohkubo Y, Kishikaawa H, ArakiE, Miyata T, Isami S, Motoyosi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. Dibetes Res Clin Pr. 1995; 28:103-17.
55. Stettler C, Alleman S, Juni P, Cull CA, Holman RR, Egger M, et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. Am Heart J. 2006; 152:27-38.
56. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving H-H, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2003; 348:383-93.
57. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving H-H, Pedersen O. Effect of multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008; 358:580-91.
58. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Eng J Med. 2008;358: 2545-59.

cap 7-8 monog.:cap 7-8ª monog 8/5/09 12:07 Página 181

59. The advance collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Eng J Med. 2008; 358: 2560-72.
60. Duckworth W, Abraira C, Moritz MS, Reda D, Emanuele N, Reaven PS, Zieve FJ et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med. www.nejm.org December 17, 2008 (10.1056/ NEJM oa 0808431).
61. Holman RR, Paul SK, Bethel A, Mattews DR, Neil AW. 10-year follow-up of the intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008; 359:1577-89.

cap 7-8 monog.:cap 7-8ª monog 8/5/09 12:07 Página 182

cap 8-8 monog.:cap 8-8ª monog 8/5/09 12:14 Página 183

CAPÍTULO 8
Perspectivas futuras en la diabetes mellitus tipo 2

Ramón Gomis. *Consultor Señor. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínic, Barcelona.*

1. Introducción

Hablar de futuro, en cualquier rama de la ciencia, incluida la biomedicina, conlleva sus riesgos. Las hemerotecas están llenas de textos sobre futuros que luego no se cumplieron, o bien lo hicieron de manera muy distinta a cómo se había predicho. No obstante, cada día aparecen múltiples documentos, bien razonados, con bases objetivas de pensamiento, que establecen cuáles van a ser los retos futuros y cuál será la mejor estrategia para alcanzarlos. Sin establecer un futuro, nos mantendríamos en la inmovilidad, y como el tiempo fluye, en el retroceso.

Hechas estas reflexiones, vamos a abordar las perspectivas futuras de la diabetes mellitus tipo 2 sobre la base de tres consideraciones:

a) Qué van a suponer los avances en el genoma de la diabetes mellitus tipo 2 en el diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

b) Cómo prevenir la diabetes mellitus tipo 2.

c) Nuevas estrategias terapéuticas en diabetes mellitus tipo 2 y sus complicaciones.

2. El genoma de la diabetes mellitus tipo 2: realidad y mito

La diabetes mellitus tipo 2 se asocia, con frecuencia, a la obesidad, y se acepta como paradigma que un exceso calórico, junto a factores genéticos de predisposición, pueden favorecer la resistencia a la insulina, considerada un determinante mayor en la historia natural de la enfermedad. Sin lugar a dudas,

cap 8-8 monog.:cap 8-8ª monog 8/5/09 12:14 Página 184

la novedad más reciente es considerar a la célula beta como responsable clave en la transición desde la obesidad con resistencia a la insulina a la diabetes mellitus tipo 2, y en este sentido el genoma de la diabetes mellitus tipo 2 reconoce como genes candidatos, en su mayoría, a genes implicados en la plasticidad y la función de la masa beta celular pancreática.

El fracaso parcial de la función de la célula beta pancreática va a provocar, no sólo la hiperglicemia (criterio mayor y único de diagnóstico), sino también otras anormalidades metabólicas considerables, tales como una producción hepática de glucosa incontrolada y alteraciones en la homeostasis de los ácidos grasos, de los triglicéridos y de las lipoproteínas. Estos trastornos van a suponer "*per se*" efectos deletéreos sobre el propio islote pancreático (gluco-lipo toxicidad), y va a acelerar la propia historia natural de la enfermedad.

El genoma de la diabetes mellitus tipo 2 nos permitirá en un futuro hacer un diagnóstico etiopatogénico de la diabetes mellitus, tal como ya lo veníamos haciendo con las diabetes monogénicas (MODY). Secuenciar el genoma de la diabetes mellitus tipo 2 es aún caro y lleva tiempo, pero en pocos años su coste será razonable, y el tiempo de análisis no será mayor que el que conlleva determinar un patrón hormonal en cualquier enfermedad de base endocrinológica.

La ventaja de disponer de un diagnóstico etiopatogénico va a ser doble. Por una parte nos puede permitir diagnosticar a las personas con riesgo de sufrir la enfermedad, y por otra nos puede facilitar el tratamiento más causal.

No hay ninguna duda de que el diagnóstico genómico abre un amplio campo de expectativas. Sólo recordar como los niños afectos de diabetes por mutaciones en el receptor de sulfonilureas, o de los canales de potasio, se benefician enormemente de tratamientos con fármacos que tienen como diana terapéutica estas estructuras. De ahí a la aplicación de la farmacogenómica hay sólo un paso.

¿Para qué nos servirá la farmacogenómica? Por un lado, para conocer qué tipo de enfermos con diabetes tipo 2 pueden responder bien a una intervención terapéutica y cuáles no. Por otro lado, los fármacos con efectos adversos en un porcentaje pequeño de población diabética pueden ser altamente eficaces en otra. Eso nos permitiría el rescate de fármacos que fueron rechazados por estos efectos adversos, en población sin riesgo a padecerlos. Además, el estudio de la diabetes mellitus también nos puede indicar qué población está en riesgo, y, en este sentido, alertarnos para incidir con medidas preventivas protectoras.

3. La prevención de la diabetes mellitus tipo 2

A finales del siglo XX se estableció un amplio debate sobre si éramos o no capaces de prevenir la diabetes mellitus tipo 2. Se desarrollaron distintos en-

cap 8-8 monog.:cap 8-8ª monog 8/5/09 12:14 Página 185

sayos, en los que se utilizaron, tanto estrategias destinadas a modificar el estilo de vida como intervenciones farmacológicas. Todas ellas retrasaron la aparición de diabetes mellitus tipo 2, pero, a excepción de los cambios en el estilo de vida, ninguna de ellas fue capaz de prevenir la enfermedad, es decir, tan pronto se suprimía la intervención el grupo tratado recuperaba la prevalencia de la enfermedad.

La pregunta que debemos hacernos es si en el futuro existirán intervenciones que realmente protejan de la aparición de la enfermedad. Para ello, deberíamos considerar que la historia natural de la diabetes mellitus tipo 2 está condicionada por la pérdida funcional de la plasticidad beta pancreática. Si pensamos en los beneficios de la prevención, en enfermedades crónicas debemos abordar la etiología. Por otra parte, debería tratarse de fármacos capaces de prevenir la enfermedad, a través de una medida puntual. Sólo los cambios ambientales que retardan el deterioro, y los cambios en la expresión génica que los evitan, son abordajes verosímiles para prevenir la enfermedad. El primero de ellos es complejo, ya que incide en cambios en la conducta de las personas que pueden necesitar más de una o dos generaciones para resultar eficaces. Y esto supone una cantidad importante de tiempo y un coste económico elevado. Respecto al segundo, a priori puede parecer más fácil, pero en realidad es un proceso complejo que requiere conocer genes causales, y tratándose de una enfermedad poligénica, la acción sobre genes causales es aún en el futuro inmediato muy especulativa. La posibilidad de que la terapia génica o la programación fetal nos libere de algunas enfermedades no está en la hoja de ruta realista en el enfoque de la prevención de enfermedades prevalentes.

4. Las nuevas estrategias terapéuticas

Las nuevas estrategias terapéuticas son reales a corto plazo, y no hay año que no aparezcan una o más posibilidades de fármacos con efecto antidiabético. Algunos de ellos están orientados a disminuir la resistencia a la insulina, otros a modificar la carga metabólica reduciendo la masa grasa, y un tercer grupo a modificar la función beta pancreática. Vamos a describir algunas familias.

4.1. Análogos de GLP-1 o inhibidores de DPP-IV

El aumento de la secreción de insulina a través de un mecanismo de glucosa-dependiente es un enfoque terapéutico atractivo, ya que simularía la fisiología normal y minimizaría el riesgo de hipoglucemia yatrogénica. Las hormonas polipéptidas gastrointestinales que se segregan en respuesta a la in-

cap 8-8 monog.:cap 8-8ª monog 8/5/09 12:14 Página 186

gesta de alimentos aumentan la secreción de insulina postpandrial. Este hecho se conoce como el efecto de las incretinas y representa aproximadamente el 70% de la secreción de insulina postpandrial. La incretina más famosa es el péptido glucagón 1 (7-36) amida, GLP-1. El GLP-1, además de ser una hormona insulinosecretagoga que restaura las dos fases de secreción de insulina en respuesta a la glucosa, también inhibe la secreción de glucagón, enlentece el vaciamiento gástrico y reduce la ingesta de alimentos. GLP-1 es extremadamente susceptible a la degradación por la enzima dipeptidil dipeptidasa IV (DPP-IV). Se han desarrollado moléculas análogas al GLP-1 que son resistentes a su degradación por el DPP-IV, alargando los efectos biológicos. Entre ellos está la exanetida, péptido sintético homólogo de la exendina-4, péptido derivado de la saliva del lagarto Gila monster, que presenta un 53% de idéntica secuencia de aminoácidos que el GLP-1. Se administra, por vía subcutánea, 2 veces al día, en pacientes con diabetes tipo 2 en combinación con terapia oral (sulfonilureas, metformina). Otro análogo de GLP-1 en investigación es el liraglutide, modificado para unirse de forma no covalente con la albúmina a través de una cadena lipídica incorporada al GLP-1, lo cual disminuye su degradación y permite ser administrada una vez al día. El liraglutide consigue reducir la HbA_{1c} y produce una disminución significativa de peso. Se está investigando con farmacocinética más conveniente para su dosificación.

Los inhibidores de la DPP-IV son la sitagliptina y la vidalgliptina. La administración de gliptinas produce un ligero aumento de los niveles plasmáticos de GLP-1 endógeno, un ligero aumento de los niveles circulantes de insulina, dependiente de la glucemia, y una disminución de los niveles plasmáticos de glucagón. Hasta la fecha, los estudios realizados con estas sustancias muestran que estos fármacos no producen hipoglicemia y tienen un buen perfil de tolerancia. Otros inhibidores de DPP-IV están siendo desarrollados por diversas compañías.

4.2. Pramlintida

La Pramlintida es una forma sintética de la amilina, hormona naturalmente producida en el páncreas humano y que, junto a la insulina, controla la liberación de glucosa en sangre después de los alimentos. La pramlintida reduce la velocidad con que los alimentos pasan a través del estómago. Esto afecta a la rapidez con que entra en la sangre la cantidad de azúcar en la comida. La pramlintida se usa con insulina para ayudar a reducir la cantidad de azúcar en la sangre, especialmente el alto nivel de azúcar en la sangre que ocurre después de las comidas. Su uso se da junto con la insulina en aquellos pacientes que no consiguen los niveles deseados de glucosa en la sangre a pesar de es-

cap 8-8 monog.:cap 8-8ª monog 8/5/09 12:14 Página 187

tar recibiendo las dosis óptimas de insulina. Este medicamento se administra por medio de una inyección inmediatamente antes de cada alimento. Diversos estudios han mostrado que su administración reduce los niveles de la HbA_{1c} entre 0,3% y 0,6%.

4.3. Receptores endocannabinoides

La falta de estrategias efectivas para afrontar la obesidad es una gran deficiencia en la prevención y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

El sistema endocannabinoide desempeña un rol trascendental en la regulación de ingesta alimentaria, actuando tanto a nivel central como periférico, estimulando la ingesta alimentaria y otorgándoles los efectos placenteros asociados a ella como también permitiendo un almacenamiento más eficiente de los nutrientes, favoreciendo la lipogénesis en tejido adiposo e hígado. Además prolonga la retención de nutrientes en el tracto gastrointestinal y reduce el gasto energético, por lo que se puede decir con propiedad que el sistema endocannabinoide tiene una acción netamente anabólica, promoviendo la ganancia de peso corporal. El rimonabant es un antagonista del receptor selectivo canabinnoide 1, y está siendo estudiado en diversos estudios por su eficacia para reducir el peso corporal y los factores de riesgo asociados con las personas obesas. El rimonabant, en comparación con el placebo, produce una reducción en el peso corporal, mejorías en la circunferencia de la cintura, en el colesterol de lipoproteínas de alta densidad, en los niveles de triglicéridos, y en la presión arterial sistólica y diastólica, y un descenso de los valores de HbA_{1c}. Los efectos adversos más frecuentes fueron depresión, ansiedad y náuseas. En vistas a ello, sería muy apropiado el monitorizar convenientemente a los pacientes con desórdenes psiquiátricos. En este sentido, la *Food and Drug Administration* (FDA) no autorizó su uso en Estados Unidos, ya que se atribuía a Rimonabant un aumento de episodios de autolisis.

4.4. Dapagliflozina

Los cotransportadores de glucosa (SGLTs) juegan un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa en el cuerpo humano. Estos cotransportadores se localizan en el intestino (SGLT1) y en el riñón (SGLT1 y SGLT2). El SGLT renal reabsorbe la glucosa desde la filtración renal, y de esta manera previene la pérdida de glucosa en orina. El SGLT2 es responsable del 98% de la reabsorción de la glucosa renal, mientras que el SGLT1 es responsable del 2% restante. El transporte de la glucosa transcelular es facilitado por los transportadores de glucosa GLUT2 y GLUT1. La dapagliflozina es un inhibidor del cotransportador-2 de sodio-glucosa (SGLT2), que bloquea la reabsorción de glucosa de la orina en pacientes con diabetes tipo II.

cap 8-8 monog.:cap 8-8ª monog 8/5/09 12:14 Página 188

Los primeros resultados de los estudios con dapagliflozina se presentaron en el Congreso Anual de la Sociedad Europea de Diabetes (EASD), del 2007. La dapagliflozina fue segura y bien tolerada, y el efecto adverso más común fue la aparición de sarpullidos. La máxima inhibición de la reabsorción renal de glucosa se observó en dosis de 20-100 mg. En este sentido, la dapagliflozina es el compuesto más avanzado en la nueva clase de agentes antidiabéticos orales. Actualmente se encuentra en fase clínica III, para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2. Los resultados obtenidos sobre el control metabólico no parecen ser superiores a otros fármacos, pero tiene un gran interés, ya que proponen un nuevo mecanismo de acción.

5. Bibliografía

1. Uwaifo GI, Ratner RE. Novel pharmacologic agents for type 2 diabetes. Endocrinol Metab Clin North Am. 2005;4:155-97
2. Nourparvar A, Bulotta A, Di Mario U, Perfetti R. Novel strategies for the pharmacological management of type 2 diabetes. Trends Pharmacol Sci. 2004;25:86-91
3. Ahren B. Gut peptides and type 2 diabetes mellitus treatment. Curr Diab Rep. 2003;3:365-72
4. Meier JJ, Nauck MA. Incretins and the development of type 2 diabetes. Curr Diab Rep. 2006;6:194-201
5. Eng J, Kleinman WA, Singh L, Singh G, Raufman JP. Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue, from Heloderma suspectum venom. Futher evidence for an exendin receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas. J Biol Chem. 1992;267:7402-5
6. Feinglos MN, Saad MF, Pi-Sunyer FX, An B, Santiago O. Effectos of liraglutide (NN2211), a long-actuing GLP-1 analogue, on glycaemic control and bodyweight in subjects with type 2 diabetes. Diabet Med. 2005; 22:1016-23.
7. Ahren B, Gomis R, Standl E, Mills D, Schweizer A. Twelve-and 52-week efficacy of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 in metformin-treated patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2004;27:2847-80
8. Fineman M, Weyer C, Maggs DG, Strobel S, Kolterman OG. The human amylin analog, pramlintide, reduces postpandrial hyperglucagonemia in patients with type 2 diabetes mellitus. Horm Metab Res. 2002;34:504-8
9. Chapman I, Parker B, Doran S, Feinle-Bisset C, Wishart J, Strobel S, Wang Y, Burns C, Lush C, Weyer C, Horowitz M. Effect of pramlintide on satiety and food intake in obese subjects and subjects with type 2 diabetes. Diabetologia. 2005;48:838-48

cap 8-8 monog.:cap 8-8ª monog 8/5/09 12:14 Página 189

10. Cota D, Marsicano G, Tschöp M, Grübler Y, Flachskamm C, Schubert M, Auer D, Yassouridis A, Thöne-Reineke C, Ortmann S, Tomassoni F, Cervino C, Nisoli E, Linthorst AC, Pasquali R, Lutz B, Stalla GK, Pagotto U. The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. J Clin Invest. 2003;112:423-31
11. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. Lancet. 2005;365:1389-97
12. Despres JP, Golay A, Sjostrom L. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. N Engl J Med. 2005;353:2121-34
13. Meng W, Ellsworth BA, Nirschl AA, McCann PJ, Patel M, Gitrona RN, et al. Discovery of Dapagiflozin: a potent, selective renal sodium-dependent glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. J Med Chem. 2008;51:1145-49

cap 8-8 monog.:cap 8-8ª monog 8/5/09 12:14 Página 190

d anexos:d anexos 8/5/09 12:16 Página 191

Anexos

Índice de tablas

Tabla 1.1. Criterios diagnósticos de la diabetes y de la homeostasis de la glucosa alterada o pre-diabetes según la OMS y ADA 12

Tabla 1.2. Criterios recomendados por el *3er Workshop-Conference on Gestacional Diabetes Mellitus* 16

Tabla 1.3. Factores de riesgo de la DM tipo 2 18

Tabla 1.4. Prevalencia (%) de Diabetes Mellitus. Resultados de estudios realizados en España desde 1985 20

Tabla 1.5. Incidencia por 1.000 hab. de Diabetes Mellitus. Resultados de estudios realizados en España 25

Tabla 3.1. Prevalencia de diabetes mellitus autodeclarada según clase social del sustentador principal (%.) 64

Tabla 3.2. Correlación entre prevalencia de diabetes mellitus autodeclarada y Producto Interior Bruto (PIB) por Comunidad Autónoma 64

Tabla 3.3. Riesgo de DM tipo 2 según posición socioeconómica y nivel de estudios. (*OR ajustadas por edad y sexo) 65

Tabla 3.4. Defunciones, tasa bruta de mortalidad y de ingresos hospitalarios por diabetes mellitus. España 2005 (tasas por 100.000 hab.) 71

Tabla 3.5. Asociación entre visitas al médico y clase social[1] en población diabética. Modelos ajustados por edad. Hombres y Mujeres. ENS 2003 77

Tabla 4.1. Estructura del Conjunto Mínimo Básico de Datos hospitalarios 93

Tabla 4.2. Indicadores de vigilancia e información en DM tipo 2 107

Tabla 5.1. Ensayos clínicos randomizados controlados para prevención de DM 2 con medidas de estilo de vida 116

Tabla 5.2. Ensayos clínicos randomizados controlados para prevención de DM 2 con fármacos antidiabéticos 118

Tabla 5.3. Ensayos clínicos randomizados controlados para prevención de DM 2 con Orlistat 120

d anexos:d anexos 8/5/09 12:16 Página 192

Tabla 5.4. Ensayos clínicos randomizados controlados con IECAs/ARA2 ... 123

Tabla 6.1. Escala Internacional de Severidad de Retinopatía Diabética y Edema Macular 135

Tabla 6.2. Recomendaciones internacionales para cribado de RD. DM tipo 2..... 137

Tabla 6.3. Estándares sugeridos para un protocolo de cribado RD..... 141

Tabla 6.4. Diez elementos esenciales de un programa de cribado de RD ... 141

Tabla 7.1. Recomendaciones de la *Asociación Americana de Diabetes (ADA)* y de las *Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes/Asociación Europea de Cardiología (EASD/ESC)* para el control de la dislipemia en la diabetes 172

d anexos:d anexos 8/5/09 12:16 Página 193

Índice de figuras

Figura 4.1. Fuentes de información y aproximaciones metodológicas para el estudio de la DM tipo 2 90

Figura 6.1. Distribución de los principales campos funduscópicos examinados (ojo derecho) 139

Figura 6.2. Modelo esquemático de progresión de la retinopatía diabética, edema macular clínicamente significativo y retinopatía diabética proliferante 145

Figura 6.3. Coste-utilidad de la imagen con cámara digital no midriática frente a método tradicional con el coste social y del SNS. DM tipo 2 146

Figura 7.1. Cálculo de riesgo de enfermedad coronaria a 10 años en 413 pacientes con DM tipo 2 del País Vasco sin ECV previa según diferentes modelos predictores de riesgo 167

d anexos:d anexos 8/5/09 12:16 Página 194

Autores

José Mª Arteagoitia Axpe. Dirección de Salud Pública. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco. jm.arteagoitia@ej-gv.es

Larraitz Arriola Larrarte. Subdirección de Salud Pública de Araba. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco l-arriola@ej-gv.es

Conxa Castell Abat. Dirección General de Salud Pública; Departamento de Salud; Generalitat de Catalunya.

M. Martinez Cortés. Dirección General de Atención Primaria. Servicio de Epidemiología. Consejería de Sanidad y Consumo. Comunidad de Madrid.

Antonio Escolar Pujolar. Hospital Universitario "Puerta del Mar" de Cádiz. Servicio Andaluz de Salud antonio.escolar@uca.es

Albert Espelt Hernández. Consorci de Serveis Socials de Barcelona y Agència de Salut Pública de Barcelona aespelt@aspb.es

Fernando Gómez Peralta. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario de Salamanca.

Ramón Gomis. Consultor Señor. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínic, Barcelona.

Fernando González Carril. Subdirección de Salud Pública de Araba. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco. epidvi-san@ej-gv.es

Mª Concepción Hernáez Ortega. European Innovative Biomedicine Institute (Eibi), Cantabria.

Felipe Esteban Juanas Fernández. Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Isabel Larrañaga Padilla. Delegación Territorial de Sanidad de Gipuzkoa. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco ilarranaga@ej-gv.es

Julio López Bastida. Servicio de Evaluación y Planificación, Servicio Canario de Salud, Islas Canarias.

cap 7-8 monog.:cap 7-8ª monog 8/5/09 12:07 Página 177

9. Heyden S, Heiss G, Bartel AG, Hames CG. Sex differences in coronary mortality among diabetics in Evans Country, Georgia. J Chronic Dis. 1980;33:265-73.
10. Pan WH, Cedres LB, Liu K. Relationship of clinical diabetes and asymptomatic hyperglycaemia to risk of coronary heart disease mortality in men and women. Am J Epidemiol. 1986;123:504-16.
11. Almdal T, Scharling H, Jesen JS, Vestergaard H. The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: a population-based study of 13,000 men and women with 20 years of follow-up. Arch Inter Med. 2004;164:1422-6
12. Huxley R, Barzi F, Woodwrd M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. BMJ. 2006 ;332:73-6.
13. Howard BV, Rodriguez BL, Bennet PH, Harris MI, Hamman R, Kuller LH et al. AHA conference Proceedings. Prevention Conference VI. diabetes and cardiovascular disease. Writing Group I: Epidemiology. Circulation. 2002;105:132-7.
14. Arteagoitia JM, Larrañaga MI, Rodriguez JL, Fernadez I, Piniés JA. Incidence, prevalence and coronary heart disease risk level in known type 2 diabetes: a sentinel practice network study in the Basque Country, Spain. Diabetologia. 2003;46:899-909.
15. UKPDS Group. UK prospective diabetes study 6. Complications in newly-diagnosed type 2 diabetic patients and their association with different clinical and biochemical risk factors. Diabetes Research. 1990;13:1-11.
16. Laakso M. Hyperglycaemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. Diabetes. 1999;48:937-42.
17. Hu G, Jousilahti P, Qiao Q, Katoh S, Tuomilehto J. Sex differences in cardiovascular and total mortality among diabetic and non-diabetic individuals with or without history of myocardial infarction. Diabetologia. 2005;48: 856-61.
18. Wingard DL, Barret-Connors E. Heart disease and diabetes. In Harris M, ed. Diabetes in America, 2nd ed. Bethesda: National Institute of Health; 1995.p.429-56.
19. Diabetes drafting Group. Prevalence of small vessel and large vessel disease in diabetic patients from 14 centres. Diabetologia. 1985;28:615-40.
20. Singer DE, Moulton AW, Nathan DM. Diabetic myocardial infarction: interaction with other risk factors. Diabetes. 1989;38:350-7.
21. Donahoe SM, Stewart GC, McCbe GH. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. JAMA. 2007;298:765-75.
22. Herliz J, Karson BW, Lindqvist J, Sjolin M. Rate and mode of death during five years of follow-up among patients with acute chest pain with and without a history of diabetes mellitus. Diabet Med. 1998;15:308-14.

cap 7-8 monog.:cap 7-8ª monog 8/5/09 12:07 Página 178

23. Uusitopa M, Siitonen O, Pyorala K, Aro A, Hersio K, Penttila I et al. The relationship of cardiovascular risk factors for the prevalence of coronary heart disease in newly-diagnosed type II (non-insulin dependent) diabetes. Diabetología. 1985;28:653-9.
24. Chi ZS, Lee ET, Lu M, Keen H, Bennet PH, the WHO Multinational Stydy Group. Vascular disease prevalence in diabetic patients in China: standarized comparison with 14 centres in the WHO multinational study of vascular disease in diabetes. Diabetologia. 2001;44 (Suppl 2):82-6.
25. Wolf PA, D´Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. Stroke. 1991;22:312-8.
26. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. For the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Diabetes, other risk factors and 12 years cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care. 1993; 16:434-44.
27. Jeerakathil T, Johnson JA, Simpson S, Majumdar SR. Short-term risk for stroke is doubled in persons with newly treated type 2 diabetes compares with persons without diabetes. A population-based cohort study. Stroke. 2007;38:1739-43.
28. Gonzalez-Clemente JM, Piniés JA, Calle-Pascual A, Saavedra Á, Sánchez C, Bellido D et al. Cardiovascular risk factor management is poorer in diabetic patients with undiagnosed peripheral arterial disease than in those with known coronary heart disease. Results of a nationwide study in the tertiary diabetes centres. Diabetic Med. 2008;25;435-41
29. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA et al. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications on type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ. 2000;321:405-12.
30. Khaw KT, Wareham N, Luben R, Bingham S, Oakes S, Welch A et al. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition (EPIC-Norfolk). BMJ. 2001;322:15.
31. Hafner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laasko M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction, N Engl J Med. 1998;339: 229-34
32. Evans JMM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. BMJ. 2002;324:939-44.
33. Whitheley L, Padmanabhan S, Hole D, Isles C. Should diabetes be considered a coronary heart disease risk equivalent? Diabetes Care. 2005;28: 1588-93.

d anexos:d anexos 8/5/09 12:16 Página 195

Susana Monereo Megías. Hospital de Getafe, Consejería de Sanidad y Consumo. Comunidad de Madrid.

Milagros Perucha González. Servicio de Epidemiología y Prevención Sanitaria. Consejería de Salud. La Rioja.

José Antonio Piniés Raposo. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de Cruces. Osakidetza. Barakaldo. Bizkaia.

Julián-Mauro Ramos Aceitero. Servicio de Estadística y Análisis Sanitario. Dirección General de Gestión del Conocimiento y Calidad Sanitaria. Consejería de Sanidad y Dependencia. Junta de Extremadura.

José María Recio Córdova. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario de Salamanca.

José Luis Rodríguez Murua. Subdirección de Salud Pública de Bizkaia. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco.

María Sandín Vázquez. Departamento de Salud Pública. Universidad de Alcalá de Henares maria.sandin@uah.es

Enrique Soto Pedre. European Innovative Biomedicine Institute (Eibi), Cantabria../ Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS), Islas Canarias.

A. Tomás Vega Alonso. Observatorios de Salud Pública. Dirección General de Salud Pública, Investigación, Desarrollo e Innovación. Consejería de Sanidad. Junta de Castilla y León.

Belén Zorrilla Torras. Dirección General de Atención Primaria. Servicio de Epidemiología. Consejería de Sanidad y Consumo. Comunidad de Madrid.

Oscar Zurriaga Llorens. Servicio de Estudios Epidemiológicos y Estadísticas Sanitarias. Área de Epidemiología. Conselleria de Sanitat. Valencia

d anexos:d anexos 8/5/09 12:16 Página 196