

Diabetes mellitus y deterioro neurocognitivo: aspectos clínicos y epidemiológicos

Diabetes mellitus and neurocognitive decline: Clinical and epidemiological aspects

Cristóbal Ignacio Espinoza Díaz, MD^{1,2*} <https://orcid.org/0000-0001-8608-8338>, Lizeth Carolina Albuja Díaz, MD³ <https://orcid.org/0000-0001-7516-9669>, Sandra Elizabeth Hidalgo Iza, MD⁴ <https://orcid.org/0000-0002-3167-0029>, Elizabeth Angélica Quingaluisa Saéz, MD⁵ <https://orcid.org/0000-0002-2251-3603>, Laura Piedad Velastegui Casco, MD⁵ <https://orcid.org/0000-0002-7289-5857>, Karla Johanna Padilla Fiallos, MD⁵ <https://orcid.org/0000-0003-2606-6377>

¹Médico General. Universidad Católica de Cuenca. Provincia de Azuay. República del Ecuador.

²Maestrante en epidemiología. Universidad de Cuenca. República del Ecuador.

³Médico General. Universidad Regional Autónoma de Los Andes. Provincia de Tungurahua. República del Ecuador.

⁴Médico General. Universidad Técnica de Ambato. Provincia de Tungurahua. República del Ecuador.

⁵Médico General. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Provincia de Chimborazo. República del Ecuador.

*Autor de correspondencia: Cristóbal Ignacio Espinoza Díaz, MD. Universidad Católica de Cuenca. Provincia de Azuay. República del Ecuador. Teléfono: 0987714626 Correo electrónico: cristocristocristobal@hotmail.com

Resumen

En décadas recientes, la población mundial ha experimentado una transformación importante en su composición demográfica, impulsada por el envejecimiento global de la población. Este cambio viene acompañado de una transición en el panorama epidemiológico global, con un repunte desmesurado de las enfermedades crónicas no transmisibles. Entre éstas, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y los trastornos neurocognitivos (TNC) se sitúan entre las primeras posiciones en morbilidad y mortalidad. En efecto, los TNC representan un problema importante para los sistemas de salud pública, al igual que un reto para la práctica clínica del personal médico. En este contexto, la relación entre la DM2, los TNC y el deterioro cognitivo (DC) se hace altamente prominente. Se ha observado que los pacientes con DM2 muestran signos de DC de manera más temprana que el resto de la población, con mayor riesgo de TNC. Por lo tanto, la evaluación de las funciones cognitivas es esencial en los pacientes con DM2, al igual que el abordaje del DC y los TNC. Además, estos problemas dificultan el autocuidado del paciente diabético y la consecución de las metas terapéuticas, y predisponen al desarrollo de complicaciones. Esto demanda el trabajo integrado de un equipo clínico multidisciplinario, al igual que el trabajo en equipo con el grupo familiar y los cuidadores, con el objetivo último de mejorar la calidad de vida de los pacientes, la cual se ve severamente afectada ante la concomitancia de los TNC y la DM2. En esta revisión se discuten aspectos epidemiológicos y clínicos clave para la aproximación clínica al DC y los TNC en el paciente diabético.

Palabras clave: diabetes mellitus, trastornos neurocognitivos, deterioro cognitivo, envejecimiento.

Abstract

In recent decades, the world population has undergone an important transformation regarding its demographic composition driven by the global aging of the population. This change is accompanied by a transition in the global epidemiological panorama, with an unprecedented rise of chronic non-communicable diseases. Among these, type 2 diabetes mellitus (DM2) and neurocognitive disorders (NCD) are both within the largest causes of morbidity and mortality. Indeed, NCD represent an important problem for public health systems, as well as a challenge for daily medical practice. In this context, the relationship among DM2, NCD and cognitive impairment (CI) becomes highly prominent. Patients with DM2 have been observed to show signs of CI earlier than the rest of the population, and increases the risk of NCD. Therefore, evaluation of cognitive function is essential in patients with DM2. In addition, these problems hinder self-care for diabetic patients and the achievement of their therapeutic goals, and predispose them to the development of complications. This demands the integrated work of a multidisciplinary clinical team, as well as joint work with the family and the caregivers, with the ultimate objective of improving the patients' quality of life, which is severely affected when NCD and DM2 co-occur. This review discusses key epidemiological and clinical aspects for the clinical approximation to CI and NCD in diabetic patients.

Palabras clave: diabetes mellitus, neurocognitive disorders, cognitive impairment, aging.

Introducción

En décadas recientes, la población mundial ha experimentado una transformación importante en su composición demográfica, impulsada por el envejecimiento global de la población¹. Actualmente, 11% de la población mundial es mayor de 60 años de edad, y se estima que esta proporción alcance un estimado de 22% para el año 2050². Este cambio viene acompañado de una transición en el panorama epidemiológico global, con un repunte desmesurado de las enfermedades crónicas no transmisibles³. Entre éstas, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se sitúa entre las primeras posiciones en morbilidad y mortalidad⁴. Asimismo, la mortalidad vinculada a los trastornos neurocognitivos (TNC) se ha multiplicado de forma exorbitante en años recientes, aunada a la alta morbilidad y carga económica por gastos directos e indirectos⁵.

En efecto, los TNC representan un problema importante para los sistemas de salud pública, al igual que un reto para la práctica clínica del personal médico. Esto toma mayor relevancia ante el envejecimiento observado en la población, puesto que la presencia de numerosas comorbilidades tiende a ser la norma en el abordaje del paciente de edad avanzada⁶. En este contexto, la relación entre la DM2, los TNC y el deterioro cognitivo (DC) se hace altamente prominente. Se ha observado que los pacientes con DM2 muestran signos de DC de manera más temprana que el resto de la población, con mayor riesgo de TNC⁷.

Por lo tanto, la evaluación de las funciones cognitivas es esencial en los pacientes con DM2, al igual que el abordaje del DC y los TNC. Además, estos problemas dificultan el autocuidado del paciente diabético y la consecución de las metas terapéuticas, y predisponen al desarrollo de complicaciones⁸. Esto demanda el trabajo integrado de un equipo clínico multidisciplinario, al igual que el trabajo en equipo con el grupo familiar y los cuidadores, con el objetivo último de mejorar la calidad de vida de los pacientes, la cual se ve severamente afectada ante la concomitancia de los TNC y la DM2⁹. En esta revisión se discuten aspectos epidemiológicos y clínicos clave para la aproximación clínica al DC y los TNC en el paciente diabético.

Diabetes mellitus y deterioro cognitivo: una visión epidemiológica

En años recientes, se ha publicado abundante evidencia de peso estableciendo el vínculo entre la DM2 y el desarrollo de TNC. En un meta-análisis de 28 estudios prospectivos observacionales, Gudala y cols.¹⁰ encontraron que los pacientes diabéticos mostraron riesgo incrementado en 73% para todos los tipos de TNC, 56% para enfermedad de Alzheimer (EA) y 127% para demencia vascular (DV). De manera similar, en un estudio longitudinal de 10 años de duración ejecutado con 1617 adultos mayores mexicanos, los pacientes con DM2 tratada o no tratada mostraron un riesgo incrementado para TNC y DC, con razones de riesgo

de 1,41 y 1,55, respectivamente. Asimismo, ambos se asociaron con un riesgo 2,48 veces mayor de mortalidad¹¹. En los pacientes con DM2, los picos en la glicemia parecen ser especialmente deletéreos para la función cognitiva¹². Además, se ha determinado que este riesgo incrementado de DC y TNC es independiente de factores como el sexo, los años de educación y la inactividad física, al igual que de comorbilidades como la obesidad, hipertensión arterial, dislipidemia, y depresión¹³. No obstante, aspectos como la duración de la DM2, la obesidad, y la apnea del sueño, sí parecen tener un efecto negativo específico sobre el deterioro de las funciones ejecutivas¹⁴. Otros factores de riesgo para TNC en pacientes con DM2 incluyen la soltería o viudez, el desempleo, la pobreza¹⁵, y los antecedentes de depresión, ansiedad y problemas con el consumo de alcohol¹⁶.

Es importante resaltar que las alteraciones cognitivas podrían estar presentes desde momentos muy tempranos en la evolución de la diabetes. Se han documentado niveles modestos de DC en individuos con diagnóstico reciente de DM2, especialmente en lo concerniente a la velocidad de procesamiento de información, con mayor susceptibilidad en los pacientes con antecedentes de hábito tabáquico y enfermedades macrovasculares¹⁷. Se han identificado otros factores de riesgo para la presencia de DC temprano en los pacientes con diagnóstico reciente de DM2, incluyendo la edad, el sexo femenino y la presencia de artritis reumatoide o asma bronquial¹⁸.

De manera alarmante, el DC podría estar presente en la historia natural de la DM2 incluso antes de que los parámetros glicémicos alcancen el rango diabético. La hiperglicemia se ha asociado con reducción de la densidad de la materia gris incluso en adultos jóvenes, incluyendo atrofia hipocámpal y de la corteza frontal y occipital, que un impacto notorio en la memoria y atención¹⁹. La prediabetes se ha asociado con aceleración del curso del DC, además de menor volumen cerebral total y cantidad de materia blanca²⁰. En relación a las diversas competencias cognitivas, el deterioro en este estadio parece ser especialmente prominente en las áreas de memoria, velocidad perceptual y habilidades verbales²¹.

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) no escapan al impacto cognitivo de la enfermedad. Se ha reportado que los pacientes con DM1 muestran menor velocidad de procesamiento cognitivo y menor flexibilidad mental en comparación con sujetos no diabético²². No obstante, las alteraciones parecen tener mayor magnitud en aquellos con DM2²³, especialmente en áreas como las funciones motoras, el procesamiento cognitivo, la memoria verbal y la memoria visual²⁴. Sin embargo, se ha observado que la exposición repetida a hipoglicemia, hiperglicemia y cetoacidosis diabética en pacientes niños y adolescentes podría predisponer al desarrollo de DC desde edades tempranas²⁵. Por otro lado, los adultos mayores con DM1 podrían ser especialmente propensos a errores clínicamente significativos en sus esquemas terapéuticos²⁶.

Aproximación clínica al deterioro cognitivo en pacientes con diabetes mellitus

Aunque la diabetes puede afectar numerosos dominios de la función cognitiva, estos cambios suelen aparecer de manera subrepticia e insidiosa. Dada la importancia de la intervención temprana en este contexto²⁷, se han remarcado algunos indicios conductuales que podrían sugerir la instalación de DC en los pacientes con DM2. Olvidos frecuentes en relación al monitoreo de la glucosa, toma de la medicación o aplicación de la insulina, horarios de las comidas, o asistencia a las consultas podría sugerir deterioro de la memoria. La incapacidad o errores frecuentes en la administración de medicación o implementación de estrategias conductuales puede ser evidencia de dificultades con la resolución de problemas. Los errores frecuentes tras cambios en el esquema terapéutico y la ansiedad marcada ante el fracaso terapéutico podrían ser indicadores de pérdida de la flexibilidad mental²⁸. Además de servir como indicio diagnóstico, estos incidentes resaltan el impacto deletéreo del DC y los TNC en el autocuidado del paciente diabético. Por lo tanto, el repaso y comprensión de estos aspectos debe tornarse en un punto central en cada consulta en esta población²⁹.

A pesar de la prominencia de estos hallazgos, en la práctica, el DC tiende a ser reconocido cuando su severidad ha alcanzado un nivel moderado-severo, y es típicamente identificado por los propios pacientes, sus familiares, u otros miembros de su grupo de cuidado³⁰. Se ha recomendado el monitoreo anual de la función cognitiva a partir de los 65 años de edad, aunque podría ser necesario desde edades más tempranas en pacientes con factores de riesgo para DC y TNC, como la DM2³⁰. Varias herramientas psicométricas se han recomendado para esta evaluación, incluyendo el mini-examen del estado mental, la evaluación cognitiva de Montreal y el test Mini-Cog. Se recomienda la referencia de especialidades como psiquiatría, neurología o geriatría ante hallazgos significativos en estas pruebas, o cuando es imposible este tipo de evaluación debido a circunstancias logísticas, como tiende a ocurrir en las consultas de atención primaria en salud³¹.

El tratamiento del DC en los pacientes con DM2 es aún controversial. Aunque la evidencia reciente no es concluyente en relación a la magnitud de la mejoría en la función cognitiva en respuesta al tratamiento, actualmente se reconoce el control de los factores de riesgo y comorbilidades como el estándar en este escenario³². En general, se acepta que el objetivo de este tratamiento es desacelerar el progreso del DC, y no revertirlo o detenerlo³³. Por otro lado, se ha propuesto que las metas terapéuticas para el control de la glicemia sea HbA1C <8% en aquellos con DC leve a moderado; y <8,5% en aquellos con DC severo²⁹. Sin embargo, se recomienda no utilizar la HbA1C como único parámetro de control glicémico, puesto que no refleja las amplias fluctuaciones de la glicemia que pueden ocurrir en estos pacientes, y que tienen un impacto notorio en la progresión del DC³⁴.

Al considerar la medicación antidiabética, debe preferirse la prescripción de los agentes con menor riesgo de hipoglucemia, al igual que deben tomarse en cuenta las comorbilidades particulares de cada paciente, especialmente si hay enfermedad renal o hepática³⁵. En este sentido, la insulino-terapia puede ser más segura, y presenta menos contraindicaciones; aunque persiste el riesgo de falla terapéutica, especialmente asociada a errores en el cálculo de la dosis o cumplimiento del esquema terapéutico. La simplificación de los regímenes de insulino-terapia y medicación oral es una opción clave en el abordaje de esta situación³⁶. Algunas estrategias de simplificación incluyen el uso de insulina basal sólo una vez al día para el control de la glicemia en ayuno, reducir el número de inyecciones de insulina por idea, prescribir medicación oral de liberación prolongada, promover la implementación de herramientas de adherencia terapéutica como los dispensadores de píldoras y coordinar el horario de la administración de la medicación con la presencia de los cuidadores en la rutina diaria³⁷. Es importante ajustar las expectativas de pacientes, cuidadores y médicos al utilizar estas estrategias de simplificación, puesto que es improbable que resulten en un control metabólico óptimo. Por el contrario, el objetivo principal de su implementación es reducir el estrés diario en los pacientes y cuidadores, y mejorar su calidad de vida³⁸.

Finalmente, el tratamiento con fármacos antidemenciales clásicos también es controversial en el contexto de la DM2. El uso de inhibidores de la acetilcolinesterasa y memantina está formalmente recomendado en el tratamiento de los TNC, especialmente la EA y DV³⁹. No obstante, podrían tener menor utilidad en los pacientes con DM2⁴⁰, y los inhibidores de la acetilcolinesterasa en particular podrían empeorar la resistencia a la insulina clásica de esta enfermedad⁴¹. Los inhibidores DPP-IV podrían ser una alternativa innovadora para los pacientes con DM2 y TNC, en tanto parecen interferir con numerosos fenómenos fisiopatológicos esenciales en este proceso, suprimiendo la acumulación de proteína amiloide β , disminuyendo la hiperfosforilación de proteína tau, reduciendo la producción de especies reactivas de oxígeno, atenuando la disfunción mitocondrial y reduciendo la neuroinflamación⁴².

Conclusiones

La DM2 guarda un vínculo estrecho no sólo con el DC y los TNC, sino también muchas otras enfermedades crónicas no transmisibles. Por lo tanto, la DM2 representa un objeto importante de intervención terapéutica, en tanto su control devendría en la prevención y mejora de los otros trastornos relacionados metabólicos y vasculares. Esto toma especial importancia ante el envejecimiento de la población⁴³. En este sentido, no debe soslayarse la importancia de la promoción de la actividad física y nutrición sana como herramientas de prevención primaria contra las enfermedades cardiometabólicas, incluyendo la DM2.

Por otro lado, en el abordaje en prevención secundaria es esencial el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno de la DM2, el DC y otras comorbilidades y factores de riesgo. Este enfoque debe focalizarse en algunos grupos especialmente susceptibles para DC y TNC, como aquellos con antecedentes familiares de EA, numerosos factores de riesgo cardiovasculares, sujetos de edad avanzada y aquellos que refieren preocupación personal o de los familiares y cuidadores en relación a la función cognitiva. Asimismo, es importante priorizar la calidad de vida de los pacientes de los cuidadores, en conocimiento de que el abordaje del paciente con TNC es a menudo una experiencia altamente estresante.

Referencias

1. Van Bokkelen G, Morsy M, Kobayashi T. Demographic Transition, Health Care Challenges, and the Impact of Emerging International Regulatory Trends With Relevance to Regenerative Medicine. *Curr Stem Cell Rep.* 1 de junio de 2015;1(2):102-9.
2. Kanasi E, Ayilavarapu S, Jones J. The aging population: demographics and the biology of aging. *Periodontol 2000.* Octubre de 2016;72(1):13-8.
3. Gong JB, Yu XW, Yi XR, Wang CH, Tuo XP. Epidemiology of chronic noncommunicable diseases and evaluation of life quality in elderly. *AGING Med.* 2018;1(1):64-6.
4. Martín-Timón I. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: Have all risk factors the same strength? *World J Diabetes.* 2014;5(4):444.
5. Nichols E, Szoeki CEI, Vollset SE, Abbasi N, Abd-Allah F, Abdela J, et al. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* Enero de 2019;18(1):88-106.
6. Divo MJ, Martinez CH, Mannino DM. Ageing and the epidemiology of multimorbidity. *Eur Respir J.* octubre de 2014;44(4):1055-68.
7. Zilliox LA, Chadrasekaran K, Kwan JY, Russell JW. Diabetes and Cognitive Impairment. *Curr Diab Rep.* septiembre de 2016;16(9):87.
8. Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol.* octubre de 2018;14(10):591-604.
9. Pan C-W, Wang X, Ma Q, Sun H-P, Xu Y, Wang P. Cognitive dysfunction and health-related quality of life among older Chinese. *Sci Rep.* 25 de noviembre de 2015;5:17301.
10. Gudala K, Bansal D, Schifano F, Bhansali A. Diabetes mellitus and risk of dementia: A meta-analysis of prospective observational studies. *J Diabetes Investig.* Noviembre de 2013;4(6):640-50.
11. Mayeda ER, Haan MN, Kanaya AM, Yaffe K, Neuhaus J. Type 2 Diabetes and 10-Year Risk of Dementia and Cognitive Impairment Among Older Mexican Americans. *Diabetes Care.* Septiembre de 2013;36(9):2600-6.
12. Rawlings AM, Sharrett AR, Mosley TH, Ballew SH, Deal JA, Selvin E. Glucose Peaks and the Risk of Dementia and 20-Year Cognitive Decline. *Diabetes Care.* 1 de julio de 2017;40(7):879-86.
13. Rodríguez-Sánchez E, Mora-Simón S, Patino-Alonso MC, Pérez-Archaederra D, Recio-Rodríguez JJ, Gómez-Marcos MA, et al. Cognitive impairment and dependence of patients with diabetes older than 65 years old in an urban area (DERIVA study). *BMC Geriatr.* 1 de febrero de 2016;16(1):33.
14. Mallorquí-Bagué N, Lozano-Madrid M, Toledo E, Corella D, Salas-Salvadó J, Cuenca-Royo A, et al. Type 2 diabetes and cognitive impairment in an older population with overweight or obesity and metabolic syndrome: baseline cross-sectional analysis of the PRE-DIMED-plus study. *Sci Rep.* 31 de octubre de 2018;8(1):16128.
15. Sengupta P, Benjamin AI, Singh Y, Grover A. Prevalence and correlates of cognitive impairment in a north Indian elderly population. *WHO South-East Asia J Public Health.* 4 de enero de 2014;3(2):135.
16. Mohan D, Iype T, Varghese S, Usha A, Mohan M. A cross-sectional study to assess prevalence and factors associated with mild cognitive impairment among older adults in an urban area of Kerala, South India. *BMJ Open.* 1 de marzo de 2019;9(3):e025473.
17. Ruis C, Biessels GJ, Gorter KJ, Donk M van den, Kappelle LJ, Rutten GEHM. Cognition in the Early Stage of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 1 de julio de 2009;32(7):1261-5.
18. Lavielle P, Talavera JO, Reynoso N, González M, Gómez-Díaz RA, Cruz M, et al. Prevalence of Cognitive Impairment in Recently Diagnosed Type 2 Diabetes Patients: Are Chronic Inflammatory Diseases Responsible for Cognitive Decline? *PLOS ONE.* 30 de octubre de 2015;10(10):e0141325.
19. Weinstein G, Maillard P, Himali JJ, Beiser AS, Au R, Wolf PA, et al. Glucose indices are associated with cognitive and structural brain measures in young adults. *Neurology.* 9 de junio de 2015;84(23):2329-37.
20. Marseglia A, Fratiglioni L, Kalpouzos G, Wang R, Bäckman L, Xu W. Prediabetes and diabetes accelerate cognitive decline and predict microvascular lesions: A population-based cohort study. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* 1 de enero de 2019;15(1):25-33.
21. Marseglia A, Dahl Aslan AK, Fratiglioni L, Santoni G, Pedersen NL, Xu W. Cognitive Trajectories of Older Adults With Prediabetes and Diabetes: A Population-Based Cohort Study. *J Gerontol Ser A.* 2 de marzo de 2018;73(3):400-6.
22. Brands AMA, Biessels GJ, de Haan EHF, Kappelle LJ, Kessels RPC. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: a meta-analysis. *Diabetes Care.* Marzo de 2005;28(3):726-35.
23. Moheet A, Mangia S, Seaquist ER. Impact of diabetes on cognitive function and brain structure. *Ann N Y Acad Sci.* septiembre de 2015;1353:60-71.
24. Palta P, Schneider ALC, Biessels GJ, Touradji P, Hill-Briggs F. Magnitude of cognitive dysfunction in adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of six cognitive domains and the most frequently reported neuropsychological tests within domains. *J Int Neuropsychol Soc JINS.* Marzo de 2014;20(3):278-91.
25. Cato A, Hershey T. Cognition and Type 1 Diabetes in Children and Adolescents. *Diabetes Spectr.* Noviembre de 2016;29(4):197-202.
26. Chaytor NS. Cognition in Adults and Older Adults With Type 1 Diabetes: Chicken or Egg? *Diabetes Spectr.* Noviembre de 2016;29(4):219-24.
27. Sinclair AJ, Vellas B. Diabetes Mellitus and Cognitive Decline – Prevention Should Not Be Delayed! *J Prev Alzheimers Dis.* 1 de abril de 2018;5(2):95-7.

28. Munshi MN. Cognitive Dysfunction in Older Adults With Diabetes: What a Clinician Needs to Know. *Diabetes Care*. 1 de abril de 2017;40(4):461-7.
29. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, Florez H, Haas LB, Halter JB, et al. Diabetes in Older Adults. *Diabetes Care*. 1 de diciembre de 2012;35(12):2650-64.
30. Montgomery W, Goren A, Kahle-Wroblewski K, Nakamura T, Ueda K. Detection, diagnosis, and treatment of Alzheimer's disease dementia stratified by severity as reported by caregivers in Japan. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 16 de julio de 2018;14:1843-54.
31. Sinclair AJ, Gadsby R, Hillson R, Forbes A, Bayer AJ. Brief report: Use of the Mini-Cog as a screening tool for cognitive impairment in diabetes in primary care. *Diabetes Res Clin Pract*. Abril de 2013;100(1):e23-25.
32. Grover S. Metabolic-cognitive syndrome: Is this understanding useful? *J Geriatr Ment Health*. 2018;5(1):1.
33. Williamson JD, Launer LJ, Bryan RN, Coker LH, Lazar RM, Gerstein HC, et al. Cognitive Function and Brain Structure in Persons With Type 2 Diabetes Mellitus After Intensive Lowering of Blood Pressure and Lipid Levels: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 1 de marzo de 2014;174(3):324.
34. Munshi MN, Segal AR, Suhl E, Staum E, Desrochers L, Sternthal A, et al. Frequent hypoglycemia among elderly patients with poor glycemic control. *Arch Intern Med*. 28 de febrero de 2011;171(4):362-4.
35. Munshi MN, Florez H, Huang ES, Kalyani RR, Mupanomunda M, Pandya N, et al. Management of Diabetes in Long-term Care and Skilled Nursing Facilities: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 1 de febrero de 2016;39(2):308-18.
36. Thorpe CT, Gellad WF, Good CB, Zhang S, Zhao X, Mor M, et al. Tight glycemic control and use of hypoglycemic medications in older veterans with type 2 diabetes and comorbid dementia. *Diabetes Care*. Abril de 2015;38(4):588-95.
37. Munshi M, Slyne C, Segal AR, Saul N, Lyons C, Weinger K. Simplification of insulin regimen in older adults and risk of hypoglycemia. *JAMA Intern Med* 2016;176:1023-1025.
38. Lipska KJ, Ross JS, Miao Y, Shah ND, Lee SJ, Steinman MA. Potential overtreatment of diabetes mellitus in older adults with tight glycemic control. *JAMA Intern Med*. marzo de 2015;175(3):356-62.
39. Knight R, Khondoker M, Magill N, Stewart R, Landau S. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effectiveness of Acetylcholinesterase Inhibitors and Memantine in Treating the Cognitive Symptoms of Dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2018;45(3-4):131-51.
40. Secnik J, Cermakova P, Fereshtehnejad S-M, Dannberg P, Johnell K, Fastbom J, et al. Diabetes in a Large Dementia Cohort: Clinical Characteristics and Treatment From the Swedish Dementia Registry. *Diabetes Care*. 1 de septiembre de 2017;40(9):1159-66.
41. Sridhar G, Thota H, Allam AR, Suresh Babu C, Siva Prasad A, Divakar C. Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus: the cholinesterase connection?. *Lipids Health Dis*. 2006;5(1):28.
42. Angelopoulou E, Piperi C. DPP-4 inhibitors: a promising therapeutic approach against Alzheimer's disease. *Ann Transl Med*. junio de 2018;6(12):255-255.
43. Cholerton B, Baker LD, Montine TJ, Craft S. Type 2 Diabetes, Cognition, and Dementia in Older Adults: Toward a Precision Health Approach. *Diabetes Spectr*. Noviembre de 2016;29(4):210-9.

Manuel Velasco (Venezuela) **Editor en Jefe** - Felipe Alberto Espino Comercialización y Producción
Reg Registrada en los siguientes índices y bases de datos:

WEB OF SCIENCE (WOS)

SCOPUS, EMBASE, Compendex, GEOBASE, EMBiology, Elsevier BIOBASE, FLUIDEX, World Textiles,

OPEN JOURNAL SYSTEMS (OJS)

REDALYC (Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal),

Google Scholar

LATINDEX (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

LIVECS (Literatura Venezolana para la Ciencias de la Salud), LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud)

PERIÓDICA (Índices de Revistas Latinoamericanas en Ciencias), REVENCYT (Índice y Biblioteca Electrónica de Revistas Venezolanas de Ciencias y Tecnología)

SABER UCV, DRJI (Directory of Research Journal Indexing)

CLaLIA (Conocimiento Latinoamericano y Caribeño de Libre Acceso), EBSCO Publishing, PROQUEST



Esta Revista se publica bajo el auspicio del
Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico
Universidad Central de Venezuela.



cdch-ucv.net

publicaciones@cdch-ucv.net

WWW.REVHIPERTENSION.COM

WWW.REVDIABETES.COM

WWW.REVSINDROME.COM

WWW.REVISTAAVFT.COM

Explorando el vínculo clínico-epidemiológico entre el cáncer y la diabetes mellitus tipo 2

Exploring the clinical-epidemiological link between cancer and type 2 diabetes mellitus

Cristóbal Ignacio Espinoza Diaz, MD^{1,2*} <https://orcid.org/0000-0001-8608-8338>, Alex Patricio Morales Carrasco, MD^{3,4} <https://orcid.org/0000-0002-7991-0685>, Christian Andrés Valle Proaño, MD⁵ <https://orcid.org/0000-0002-4852-1302>, David Alejandro Silva Jara, MD⁶ <https://orcid.org/0000-0001-5860-3865>, David Josué Saavedra Verduga, MD⁶ <https://orcid.org/0000-0002-1274-3835>, Rafael Antonio Rodríguez Aveiga, MD⁶ <https://orcid.org/0000-0003-0626-4798>

¹Médico General. Universidad Católica de Cuenca. Provincia de Azuay. República del Ecuador.

²Maestrante en epidemiología. Universidad de Cuenca. República del Ecuador.

³Médico General. Universidad Técnica de Ambato. Provincia de Tungurahua. República del Ecuador.

⁴Maestrante en dirección y gestión sanitaria. Universidad internacional de la Rioja.

⁵Médico General, Hospital General Provincial Latacunga. Ministerio de Salud Pública. Provincia de Cotopaxi. República del Ecuador.

⁶Médico General Universidad Central del Ecuador. República del Ecuador.

*Autor de correspondencia: Cristóbal Ignacio Espinoza Diaz, MD. Universidad Católica de Cuenca. Provincia de Azuay. República del Ecuador. Teléfono: 0987714626 Correo electrónico: crisocristocristobal@hotmail.com

Resumen

Tanto la diabetes mellitus (DM) como el cáncer son enfermedades altamente prevalentes, cuya prominencia se encuentra en ascenso a nivel mundial. En la actualidad, se estima que más de 500 millones de personas tienen DM globalmente, con una prevalencia aproximada de 8,5% en la población adulta. Por otro lado, la incidencia del cáncer se ha elevado considerablemente en años recientes, actualmente estimada en 18,1 millones de casos nuevos anualmente. En la actualidad, se sabe que estas patologías co-ocurren con mayor frecuencia que la que podría esperar por azar, incluso tras ajustar las poblaciones en relación a la edad; donde aproximadamente 8-18% de los pacientes con cáncer tienen un diagnóstico adicional de DM. Más allá de esto, numerosos estudios han descrito correlaciones lineales entre la glicemia en ayuno y el riesgo de cáncer, incluso independientemente del diagnóstico de DM. Por otro lado, la DM guarda una relación particular con cada tipo específico de cáncer; y parece ser especialmente estrecha para el cáncer de colon y recto, hígado, páncreas y endometrio. Los distintos tipos de DM también parecen mostrar patrones epidemiológicos variantes para los tipos específicos de cáncer. Se han propuesto varios mecanismos fisiopatológicos subyacentes al vínculo entre el cáncer y la DM, entre los cuales destacan fundamentalmente la hiperglicemia, la hiperinsulinemia y la inflamación crónica. Cada uno de estos parece poder promover distintos procesos patológicos carcinogénicos de manera independiente. En esta revisión se discuten los conocimientos actuales sobre el vínculo entre la DM y el cáncer, tanto en el campo epidemiológico como fisiopatológico.

Abstract

Both diabetes mellitus (DM) and cancer are highly prevalent diseases whose prominence is on the rise worldwide. At present day, over 500 million patients have been estimated to have DM globally, with an approximate prevalence of 8.5% in the adult population. On the other hand, the incidence of cancer has increased considerably in recent years, with an estimate of 18.1 million new cases diagnosed each year. Currently, these diseases are known to co-occur with greater frequency than would be expected by chance, even after adjusting for age; where approximately 8-18% of all patients with cancer also have DM. Furthermore, numerous studies have described linear correlations between fasting blood glucose and cancer risk, even independently of the presence of DM. On the other hand, DM has displayed a particular relationship with each specific type of cancer; being more closely linked to cancer of the colon and rectum, liver, pancreas, and endometrium. The different types of DM also show distinct epidemiological behaviors. Various pathophysiological mechanisms have been proposed to underlie the link between cancer and DM, among which the most notable are hyperglycemia, hyperinsulinemia, and chronic inflammation. Each one of these appears to be able to independently promote various pathological carcinogenic cellular processes. This review discusses current knowledge on the relationship between DM and cancer, regarding both epidemiology and pathophysiology.

Keywords: diabetes mellitus, cancer, hyperglycemia, hyperinsulinemia.

Introducción

Tanto la diabetes mellitus (DM) como el cáncer son enfermedades altamente prevalentes, cuya prominencia se encuentra en ascenso a nivel mundial^{1,2}. En la actualidad, se estima que más de 500 millones de personas tienen DM globalmente, con una prevalencia aproximada de 8,5% en la población adulta³. Por otro lado, la incidencia del cáncer se ha elevado considerablemente en años recientes, actualmente estimada en 18,1 millones de casos nuevos anualmente⁴. Además, la DM y el cáncer se encuentran entre las diez primeras causas de mortalidad a nivel mundial, correspondiendo a decenas de millones de muertes cada año⁵. Este panorama refleja el impacto del fenómeno global de transición epidemiológica, donde con el envejecimiento de la población, la prevalencia de DM y cáncer es de 26,9% y 60% en los individuos mayores de 65 años de edad, respectivamente⁶.

El vínculo entre la DM y el cáncer ha sido objeto de intenso interés científico por más de 80 años; no obstante, esta asociación fue identificada por primera vez en estudios poblacionales en la década de los 1960s⁷. En la actualidad, se sabe que estas patologías co-ocurren con mayor frecuencia que la que podría esperar por azar, incluso tras ajustar las poblaciones en relación a la edad; donde aproximadamente 8-18% de los pacientes con cáncer tienen un diagnóstico adicional de DM⁶. La relación parece ser especialmente estrecha para algunos tipos específicos de cáncer: El riesgo relativo parece ser doble o superior para las neoplasias malignas de hígado, páncreas y endometrio, y de 1,2-1,5 para el cáncer colorrectal y mama⁸. No obstante, numerosos aspectos epidemiológicos aún no han sido esclarecidos en torno a este vínculo, incluyendo el impacto de factores concomitantes como la obesidad, y el curso y tratamiento de la DM y otras comorbilidades.

Asimismo, se han propuestos múltiples mecanismos fisiopatológicos subyaciendo la relación DM-cáncer, incluyendo la actividad proliferativa de la insulina y el eje IGF, al igual que la influencia de la inflamación crónica⁹. Sin embargo, también en este ámbito son abundantes aún las incógnitas por abordar. En esta revisión se discuten los conocimientos actuales sobre el vínculo entre la DM y el cáncer, tanto en el campo epidemiológico como fisiopatológico.

Riesgo de cáncer en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: panorama epidemiológico

En décadas recientes, numerosos estudios poblacionales robustos han identificado de manera consistente mayor riesgo de desarrollar cáncer en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). En el estudio DECODE, un trabajo multicéntrico que agrupó los datos de 44.655 pacientes de 17 cohortes europeas, se consiguió un riesgo ascendente de cáncer en relación con el desarrollo de la enfermedad, con un riesgo de 1,12 para los sujetos con prediabetes, 1,28 para aquellos con diagnóstico reciente de DM y 1,57

para aquellos con diagnóstico de larga data de esta enfermedad¹⁰. Jee y cols.¹¹ consiguieron resultados similares en 1.298.385 coreanos, demostrando una correlación lineal entre los niveles de glicemia en ayuno y la mortalidad total por cáncer, iniciando desde el rango prediabético de glicemia. Asimismo, en un estudio longitudinal de 10 años ejecutado en 7148 pacientes italianos con DM2, se consiguió un incremento de 16% en la mortalidad por cáncer en mujeres¹². En este sentido, aunque existen diferencias leves entre distintas poblaciones, en general, el mayor riesgo de cáncer atribuido a la DM2 parece ser independiente del sexo, el índice de masa corporal (IMC), los niveles séricos de ácido úrico y la presencia de hipertensión arterial¹³.

Los hallazgos de correlaciones lineales entre la glicemia en ayuno y el riesgo de cáncer, incluso independientemente del diagnóstico de DM, han llamado especial atención al diagnóstico y abordaje temprano de los trastornos del metabolismo glucídico. En el estudio Me-Can llevado a cabo en cohortes de Noruega, Austria y Suecia, cada incremento de 1 mmol/L en los niveles de glicemia de ayuno se asoció con una razón de riesgo de 1,05 y 1,11 para incidencia total de cáncer en hombres y mujeres, respectivamente¹⁴. Más allá de esto, se ha propuesto que este impacto esté infravalorado, como resultado de variaciones intraindividuales aleatorias en los niveles de glicemia en ayuno. Se ha reportado que las cifras estimadas de riesgo de cáncer en DM podrían ser hasta cuatro veces más elevadas al ajustar para estas variaciones¹⁵. De manera similar, los niveles de HbA1C elevados, tanto en el rango prediabético como en los pacientes con DM, se han vinculado con mayor riesgo de cáncer¹⁶.

El vínculo entre la DM y el cáncer muestra rasgos característicos para cada tipo específico de cáncer. La DM parece ser un factor de riesgo independiente para el carcinoma hepatocelular, incluso tras ajustar para el consumo de alcohol, las infecciones por hepatitis B y C, y hemocromatosis, como encontrado en los estudios poblacionales amplios de Dávila y cols.¹⁷ y Lagiou y cols.¹⁸. Adicionalmente, en una revisión sistemática que incluyó 18 estudios de cohorte, los individuos con DM mostraron un incremento del 101% en el riesgo de cáncer y de 56% en la mortalidad por cáncer, en relación con aquellos sin DM¹⁹. De manera similar, en un meta-análisis que incluyó 8 estudios caso-control y 13 estudios de cohorte, la DM se asoció con una razón de riesgo de 1,43 para cáncer del tracto biliar²⁰. Adicionalmente, la DM también podría promover el desarrollo de litiasis biliar, la cual es un factor de riesgo conocido para el cáncer del tracto biliar²¹. La evidencia concerniente al cáncer de páncreas es comparativamente preliminar debido a la mayor heterogeneidad metodológica existente en los reportes actualmente disponibles. No obstante, en un meta-análisis reciente que incluyó 35 estudios de cohorte, se consiguió un riesgo mayor para cáncer de páncreas en los sujetos con DM que en aquellos sin este diagnóstico, independientemente de la localidad, sexo, consumo de alcohol, IMC y antecedentes tabáquicos²².

El estudio del vínculo epidemiológico entre la DM y el cáncer gástrico se enfrenta a obstáculos similares, con gran disparidad en la metodología de las investigaciones disponibles. En un estudio prospectivo de 11 años de duración en 97.711 individuos japoneses, se consiguió una incidencia significativamente mayor de cáncer gástrico en las mujeres con DM, sin relación alguna en la población masculina²³. Estos hallazgos han sido confirmados en un meta-análisis que incluyó 4 estudios caso-control y 17 estudios de cohorte, y determinó una razón de riesgo de 1,18 para el cáncer gástrico sólo en las mujeres con DM, tras ajustar para los antecedentes tabáquicos, IMC, actividad física y factores dietarios²⁴. Notoriamente, se ha observado que el impacto de la DM en el desarrollo del cáncer gástrico parece ser mayor en los sujetos con infección por *H. pylori* y la hiperglicemia podría amplificar la influencia de este factor de riesgo²⁵. En contraste, la DM muestra evidencia robusta para su asociación con el cáncer colorrectal, en conjunto con la inactividad física y la obesidad²⁶. En varios meta-análisis, la DM se ha asociado con mayor incidencia de cáncer colorrectal y con mayor mortalidad debido al mismo, independientemente del sexo, antecedentes familiares de cáncer colorrectal, antecedentes tabáquicos, nivel de actividad física e IMC^{27,28}.

La evidencia actualmente disponible relativa a los distintos tipos de cáncer en las vías urinarias es menos contundente. En un meta-análisis llevado a cabo por Larsson y cols.²⁹ que incluyó 9 estudios de cohorte, se encontró una asociación significativa, si bien débil, entre la DM y el cáncer renal. Notablemente, esta asociación perdió significancia al ajustar por IMC y la presencia de obesidad; sugiriendo que estos factores tienen un impacto confusor importante en este contexto. De manera similar, los hallazgos describiendo una asociación entre la DM y el cáncer de vejiga son relativamente inconsistentes, sugiriendo un efecto importante para factores confusores³⁰.

Por el contrario, la relación entre la DM y el cáncer de mama es mucho más clara. En un meta-análisis con 5 estudios caso-control y 15 estudios de cohorte, la DM se asoció con un riesgo 20% mayor de cáncer de mama³¹. Esta relación parece ser independiente del IMC. No obstante, el rol de la menopausia como moduladora del vínculo entre la DM y el cáncer de mama aún no ha sido esclarecido³². La DM y el cáncer endometrial parecen compartir un vínculo similar; fundamentalmente modulado por el impacto global de la hiperinsulinemia en el sistema endocrino de la mujer³³. Finalmente, la DM muestra un perfil radicalmente diferente en relación al cáncer de próstata, donde los individuos con DM muestran un riesgo significativamente menor de desarrollar esta malignidad³⁴. Esto se ha atribuido a numerosos factores posibles, como niveles disminuidos de testosterona, globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG) y el efecto de variantes del gen HNF1B, que predispone al desarrollo de DM y se ha asociado a menor riesgo de cáncer de próstata³⁵.

La mayoría de los estudios evaluando la asociación entre la DM y el cáncer se enfocan en la DM2 debido a su prevalencia mucho más elevada en la población general. No obstante, la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) muestra un patrón epidemiológico particular y distinto, que podría reflejar las diferencias endocrino-metabólicas en la fisiopatología de estas enfermedades³⁶. En un estudio multicéntrico con 9.149 sujetos de 5 países, se consiguió mayor riesgo de cáncer en general para los pacientes con DM1 de ambos sexos, y específicamente para el cáncer gástrico, hepático, pancreático, endometrial y renal. En contraste, el riesgo fue significativamente menor para el cáncer de próstata y mama en los pacientes con DM1³⁷. Asimismo, en un meta-análisis de Sona y cols.³⁸ que incluyó 15 estudios observacionales y 13 estudios de cohorte, se consiguió una razón de riesgo de 1,29 para el desarrollo de cáncer en pacientes con DM1. En particular, el riesgo fue significativamente mayor para el cáncer gástrico, broncopulmonar, pancreático, hepático, ovárico y renal; mientras que el riesgo de cáncer de mama fue significativamente menor en estos pacientes.

Vínculos fisiopatológicos entre la diabetes mellitus y el cáncer

Se han identificado tres componentes fisiopatológicos principales que promueven de manera independiente el desarrollo de cáncer en el contexto de la DM: la hiperglicemia, la hiperinsulinemia y la inflamación crónica⁷. Adicionalmente, la obesidad puede potenciar la influencia de cada uno de estos factores, además actuando como perpetuador de las alteraciones inmunológicas y metabólicas presentes³⁹. En modelos de carcinogénesis en ratones, la hiperglicemia causada por déficit de insulina se ha asociado a mayor desarrollo tumoral⁴⁰. La hiperglicemia parece potenciar directamente procesos como la proliferación, invasión y migración celular, al igual que la mutagénesis. Se ha propuesto que esto ocurra como resultado de la activación de la vía de señalización de Wnt/ β -catenina⁴¹. La hiperglicemia además perpetúa la presencia de la hiperinsulinemia y la inflamación crónica; las cuales a la vez promueven el mantenimiento de hiperglicemia, efectivamente construyendo un circuito patológico de retroalimentación positiva⁴².

Por otro lado, la hiperinsulinemia es un elemento típico conseguido como resultado de la resistencia a la insulina, el fenómeno fisiopatológico esencial de la DM2⁴³. El involucramiento de la señalización insulínica en la progresión del cáncer es bien conocido, desde los hallazgos de sobreexpresión de receptores de insulina e IGF-1 en células cancerosas⁴⁴. Este efecto parece ser mediado por la isoforma A del receptor de insulina, que puede unirse tanto a insulina como a IGF, e inducir la transducción de señales mitogénicas⁴⁵. Además, la hiperinsulinemia puede potenciar la expresión de IGF1 y su receptor a nivel de los hepatocitos, favoreciendo aún más el crecimiento celular⁴⁶. Asimismo, la hiperinsulinemia reduce los niveles circulantes de la proteína de unión a IGF, lo cual incrementa la fracción bioactiva disponible de IGF-1⁴⁷. La activación de los receptores

de insulina e IGF resulta en la activación de varias cascadas intracelulares mitogénicas y carcinogénicas, incluyendo las vías PI3K/PKB/mTOR, PI3K/PKB/forkhead box O, y Ras/MAPK/ERK⁴⁸. También se inactiva la GSK-3 β , lo cual resulta en la desinhibición de la vía de la β -catenina, también vinculada con carcinogénesis y resistencia a la quimioterapia⁴⁹.

Finalmente, la inflamación crónica de bajo grado es un elemento bien conocido de la DM, manifestado a través de niveles incrementados de TNF, IL-6 y proteína C-reactiva⁵⁰. Se ha observado que la inflamación persistente favorece la inestabilidad genética y se asocia con riesgo de cáncer⁵¹; y a la inversa, el tratamiento con agentes anti-inflamatorios parece poder reducir el riesgo de algunos tipos de cáncer⁵². El impacto de la inflamación en la carcinogénesis parece estar mediado principalmente a través del estrés oxidativo crónico. Las moléculas oxidantes no sólo promueven la liberación de citoquinas proinflamatorias, sino también la activación de receptores de la inmunidad innata, especialmente los receptores Toll-like⁵³. Además, las especies reactivas de oxígeno pueden dañar directamente moléculas lipídicas, proteicas y de ADN, favoreciendo la carcinogénesis⁵⁴. Las diversas señales pro-inflamatorias también finalizan en la activación del NF- κ B, el cual participa en la proliferación y supervivencia de las células malignas, promueve la angiogénesis y metástasis, atenúa la actividad de los sistemas de inmunidad adaptativa y modula la respuesta a agentes hormonales y quimioterapéuticos⁵⁵.

Conclusiones

Los hallazgos actuales en relación al vínculo entre la DM y el cáncer demandan atención en la práctica clínica. En efecto, el crecimiento desmedido en el comportamiento epidemiológico de ambas entidades se traducirá en una carga severa para los sistemas de salud pública, al igual que un impacto importante en la calidad de vida de los pacientes. En este sentido, el enfoque preventivo para la atención en salud toma especial relevancia. En particular, el cribado de cáncer en pacientes con DM podría ser especialmente beneficioso³⁶. Este proceso debe ser guiado por la caracterización epidemiológica de los grupos de riesgo descritos para DM y cáncer. Asimismo, la promoción de estilos de vida saludables sería la primera línea de abordaje preventivo, tanto en el ámbito nutricional como respecto a la actividad física, con énfasis en el control del peso corporal⁸. Por último, existe aún mucho campo por explorar en la comprensión de la etiopatogenia del cáncer en el contexto de la DM. En el futuro, el mayor conocimiento de estos aspectos podría guiar el diseño y aplicación de estrategias terapéuticas noveles.

Referencias

1. Contreras F, Barreto N, Jiménez S, Terán L, Castillo A, García M, et al. Complicaciones Macrovasculares en Diabetes Tipo 2 Asociación con Factores de Riesgo. AVFT – Arch Venez Farmacol Ter. 2000;19(2):112-6.
2. Ramírez D, González R, Gutiérrez K, Cedeño A, Angulo M, Moliné J, et al. Prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 y prediabetes en pacientes adultos que asisten al servicio de nutrición integral de una franquicia de servicios de salud en la ciudad de Maracay, Venezuela. *Latinoam Hipertens*. 2014;9(4):1-8.
3. Kaiser AB, Zhang N, Pluijm WVD. Global Prevalence of Type 2 Diabetes over the Next Ten Years (2018-2028). *Diabetes*. 1 de julio de 2018;67(Supplement 1):202-LB.
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
5. World Health Organization. The top 10 causes of death [Internet]. [citado 25 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
6. Habib SL, Rojna M. Diabetes and Risk of Cancer. *ISRN Oncol*. 2013;2013:1-16.
7. Gallagher EJ, LeRoith D. Obesity and Diabetes: The Increased Risk of Cancer and Cancer-Related Mortality. *Physiol Rev*. julio de 2015;95(3):727-48.
8. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and Cancer: A consensus report. *Diabetes Care*. 1 de julio de 2010;33(7):1674-85.
9. Xu C-X. Diabetes and cancer: Associations, mechanisms, and implications for medical practice. *World J Diabetes*. 2014;5(3):372.
10. Zhou, XH, Qiao, Q, Zethelius, B et al. Diabetes, prediabetes and cancer mortality. *Diabetologia* 2010; 53: 1867– 76.
11. Jee, SH, Ohrr, H, Sull, JW, Yun, JE, Ji, M, Samet, JM. Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. *JAMA* 2005;293: 194– 202.
12. Verlato, G, Zoppini, G, Bonora, E, Muggeo, M. Mortality from site-specific malignancies in type 2 diabetic patients from Verona. *Diabetes Care* 2003; 26: 1047– 51.
13. The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes Mellitus, Fasting Glucose, and Risk of Cause-Specific Death. *N Engl J Med*. 3 de marzo de 2011;364(9):829-41.
14. Stocks T, Rapp K, Bjørge T, Manjer J, Ulmer H, Selmer R, et al. Blood Glucose and Risk of Incident and Fatal Cancer in the Metabolic Syndrome and Cancer Project (Me-Can): Analysis of Six Prospective Cohorts. *PLoS Med*. 22 de diciembre de 2009;6(12):e1000201.
15. Bragg F, Li L, Bennett D, Guo Y, Lewington S, Bian Z, et al. Association of Random Plasma Glucose Levels With the Risk for Cardiovascular Disease Among Chinese Adults Without Known Diabetes. *JAMA Cardiol*. 1 de octubre de 2016;1(7):813-23.
16. Yang X, Ko GTC, So WY, Ma RCW, Yu LWL, Kong APS, et al. Associations of hyperglycemia and insulin usage with the risk of cancer in type 2 diabetes: the Hong Kong diabetes registry. *Diabetes*.

mayo de 2010;59(5):1254-60.

17. Davila, JA, Morgan, RO, Shaib, Y, McGlynn, KA, El-Serag, HB. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study. *Gut* 2005; 54:533–9.
18. Lagiou, P, Kuper, H, Stuver, SO, Tzonou, A, Trichopoulos, D, Adami, HO. Role of diabetes mellitus in the etiology of hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1096–9.
19. Wang, C, Wang, X, Gong, G et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Cancer* 2012; 130: 1639–48.
20. Ren, HB, Yu, T, Liu, C, Li, YQ. Diabetes mellitus and increased risk of biliary tract cancer: systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2011; 22: 837–47.
21. Shebl, FM, Andreotti, G, Rashid, A et al. Diabetes in relation to biliary tract cancer and stones: a population-based study in Shanghai, China. *Br J Cancer* 2010; 103: 115–9.
22. Ben, Q, Xu, M, Ning, X, Wang, Y, Li, Y. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer* 2011; 47: 1928–37.
23. Inoue, M, Iwasaki, M, Otani, T, Sasazuki, S, Noda, M, Tsugane, S. Diabetes mellitus and the risk of cancer: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Arch Intern Med* 2006; 166:1871–7.
24. Ge Z, Ben Q, Qian J, Wang Y, Li Y. Diabetes mellitus and risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. Noviembre de 2011;23(12):1127-35.
25. Ikeda, F, Doi, Y, Yonemoto, K et al. Hyperglycemia increases risk of gastric cancer posed by *Helicobacter pylori* infection: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2009; 136: 1234–41.
26. American Institute for Cancer Research. World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research: Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective 2007. Washington DC: American Institute for Cancer Research, 2007.
27. Jiang, Y, Ben, Q, Shen, H, Lu, W, Zhang, Y, Zhu, J. Diabetes mellitus and incidence and mortality of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Epidemiol* 2011; 26: 863–76.
28. Will, JC, Galuska, DA, Vinicor, F, Calle, EE. Colorectal cancer: another complication of diabetes mellitus? *Am J Epidemiol* 1998; 147:816–25.
29. Larsson, SC, Wolk, A. Diabetes mellitus and incidence of kidney cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Diabetologia* 2011; 54:1013–8.
30. Larsson, SC, Orsini, N, Brisman, K, Wolk, A. Diabetes mellitus and risk of bladder cancer: a meta-analysis. *Diabetologia* 2006; 49:2819–23.
31. Larsson, SC, Mantzoros, CS, Wolk, A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2007; 121: 856–62.
32. Kaaks, R, Rinaldi, S, Key, TJ et al. Postmenopausal serum androgens, oestrogens and breast cancer risk: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12: 1071–82.
33. Friberg, E, Orsini, N, Mantzoros, CS, Wolk, A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Diabetologia* 2007;50: 1365–74.
34. Kasper, JS, Giovannucci, E. A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 2056–62.
35. Sun, J, Zheng, SL, Wiklund, F et al. Evidence for two independent prostate cancer risk-associated loci in the HNF1B gene at 17q12. *Nat Genet* 2008; 40: 1153–5.
36. Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Osame K, Noda M. Latest insights into the risk of cancer in diabetes. *J Diabetes Investig*. 6 de mayo de 2013;4(3):225-32.
37. Carstensen B, Read SH, Friis S, Sund R, Keskimäki I, Svensson A-M, et al. Cancer incidence in persons with type 1 diabetes: a five-country study of 9,000 cancers in type 1 diabetic individuals. *Diabetologia*. 2016;59:980-8.
38. Sona MF, Myung S-K, Park K, Jargalsaikhan G. Type 1 diabetes mellitus and risk of cancer: a meta-analysis of observational studies. *Jpn J Clin Oncol*. 1 de mayo de 2018;48(5):426-33.
39. Ohashi K, Shibata R, Murohara T, Ouchi N. Role of anti-inflammatory adipokines in obesity-related diseases. *Trends Endocrinol Metab* 2014; 25: 348–355.
40. Yamasaki K, Hayashi Y, Okamoto S, Osanai M, Lee GH. Insulin-independent promotion of chemically induced hepatocellular tumor development in genetically diabetic mice. *Cancer Sci*. 2010;101:65–72.
41. Chocarro-Calvo A, García-Martínez JM, Ardila-González S, De la Vieja A, García-Jiménez C. Glucose-induced β -catenin acetylation enhances Wnt signaling in cancer. *Mol Cell*. 2013;49:474–486.
42. Ward PS, Thompson CB. Metabolic reprogramming: a cancer hallmark even warburg did not anticipate. *Cancer Cell*. 2012;21:297–308.
43. Reaven GM. Relationships among insulin resistance, type 2 diabetes, essential hypertension, and cardiovascular disease: similarities and differences. *J Clin Hypertens* 2011; 13: 238–243.
44. Onitilo AA, Engel JM, Glurich I, Stankowski RV, Williams GM, Doi SA. Diabetes and cancer I: Risk, survival, and implications for screening. *Cancer Causes Control*. 2012;23:967–981.
45. Chettouh H, Fartoux L, Aoudjehane L, Wendum D, Clapéron A, Chrétien Y, Rey C, Scatton O, Soubrane O, Conti F, et al. Mitogenic insulin receptor-A is overexpressed in human hepatocellular carcinoma due to EGFR-mediated dysregulation of RNA splicing factors. *Cancer Res*. 2013;73:3974–3986.
46. Djiogue S, Nwabo Kamdje AH, Vecchio L, Kipanyula MJ, Farahna M, Aldebasi Y, Seke Etet PF. Insulin resistance and cancer: the role of insulin and IGFs. *Endocr Relat Cancer*. 2013;20:R1–R17.
47. Qin L, Wang Y, Tao L, Wang Z. AKT down-regulates insulin-like growth factor-1 receptor as a negative feedback. *J Biochem*. 2011;150:151–156.
48. Alvino CL, Ong SC, McNeil KA, Delaine C, Booker GW, Wallace JC, Forbes BE. Understanding the mechanism of insulin and insulin-like growth factor (IGF) receptor activation by IGF-II. *PLoS*

- One. 2011;6:e27488.
49. Fleming HE, Janzen V, Lo Celso C, Guo J, Leahy KM, Kronenberg HM, Scadden DT. Wnt signaling in the niche enforces hematopoietic stem cell quiescence and is necessary to preserve self-renewal in vivo. *Cell Stem Cell*. 2008;2:274–283.
 50. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature Rev Immunol* 2011; 11: 85–97.
 51. Del Prete A, Allavena P, Santoro G, Fumarulo R, Corsi MM, Mantovani A. Molecular pathways in cancer-related inflammation. *Biochem Med (Zagreb)* 2011;21:264–275.
 52. Brasky TM, Potter JD, Kristal AR, Patterson RE, Peters U, Asgari MM, Thornquist MD, White E. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cancer incidence by sex in the VITamins And Lifestyle (VITAL) cohort. *Cancer Causes Control*. 2012;23:431–444.
 53. Xu C-X, Zhu H-H, Zhu Y-M. Diabetes and cancer: Associations, mechanisms, and implications for medical practice. *World J Diabetes*. 15 de junio de 2014;5(3):372-80.
 54. Matsuda M, Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity: implications for metabolic syndrome, diabetes, hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, and cancer. *Obes Res Clin Pract*. 2013;7:e330–e341.
 55. Hoesel B, Schmid JA. The complexity of NF-κB signaling in inflammation and cancer. *Mol Cancer*. 2013;12:86.

Manuel Velasco (Venezuela) **Editor en Jefe** - Felipe Alberto Espino Comercialización y Producción
Reg Registrada en los siguientes índices y bases de datos:

WEB OF SCIENCE (WOS)

SCOPUS, EMBASE, Compendex, GEOBASE, EMBiology, Elsevier BIOBASE, FLUIDEX, World Textiles,

OPEN JOURNAL SYSTEMS (OJS)

REDALYC (Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal),

Google Scholar

LATINDEX (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

LIVECS (Literatura Venezolana para la Ciencias de la Salud), LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud)

PERIÓDICA (Índices de Revistas Latinoamericanas en Ciencias), REVENCYT (Índice y Biblioteca Electrónica de Revistas Venezolanas de Ciencias y Tecnología)

SABER UCV, DRJI (Directory of Research Journal Indexing)

CLaCALIA (Conocimiento Latinoamericano y Caribeño de Libre Acceso), EBSCO Publishing, PROQUEST



Esta Revista se publica bajo el auspicio del
Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico
Universidad Central de Venezuela.



cdch-ucv.net

publicaciones@cdch-ucv.net

WWW.REVHIPERTENSION.COM

WWW.REVDIABETES.COM

WWW.REVSINDROME.COM

WWW.REVISTAAVFT.COM

Explorando la asociación entre la resistencia a la insulina, el síndrome de ovarios poliquísticos y la diabetes mellitus

Exploring the association among insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and diabetes mellitus

Cristóbal Ignacio Espinoza Diaz, MD^{1,2*} <https://orcid.org/0000-0001-8608-8338>, Pedro Enrique Reyes Herrera, MD^{3,4} <https://orcid.org/0000-0002-1645-1223>, Christian Andrés Valle Proaño, MD⁵ <https://orcid.org/0000-0002-4852-1302>, Marco Antonio Aguirre García, MD³ <https://orcid.org/0000-0002-7313-1146>, Santiago Alexis Vallejo Andino, MD⁶ <https://orcid.org/0000-0001-6722-1594>, Lenin Eduardo Granda Álvarez, MD³ <https://orcid.org/0000-0002-9905-0088>, Francisco Alejandro Domínguez Espín, MD^{6,7} <https://orcid.org/0000-0002-8801-7151>

¹Médico General. Universidad Católica de Cuenca. Provincia de Azuay. República del Ecuador.

²Maestrante en epidemiología. Universidad de Cuenca. República del Ecuador.

³Médico General. Universidad de Guayaquil. República del Ecuador.

⁴Posgradista de Cirugía General. Universidad Espíritu Santo. República del Ecuador.

⁵Médico General. Hospital General Provincial Latacunga. Ministerio de Salud Pública. Provincia de Cotopaxi. República del Ecuador.

⁶Médico General. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Provincia de Chimborazo. República del Ecuador.

⁷Posgradista Ginecología y Obstetricia. Pontificia Universidad Católica del Ecuador. República del Ecuador.

*Autor de correspondencia: Cristóbal Ignacio Espinoza Diaz, MD. Universidad Católica de Cuenca. Provincia de Azuay. República del Ecuador. Teléfono: 0987714626 Correo electrónico: cristocristocristobal@hotmail.com

Resumen

El síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) es una compleja entidad clínica que involucra múltiples alteraciones endocrino-metabólicas, dominado por la hiperandrogenemia (HA), la oligoanovulación y el hallazgo ultrasonográfico de ovarios poliquísticos. Este síndrome guarda una relación especial con la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la diabetes mellitus gestacional (DMG), en tanto comparten la resistencia a la insulina (RI) como fenómeno fisiopatológico fundamental. El SOP se ha propuesto como factor de riesgo para de DM2 y dislipidemia; al igual que para el desarrollo de DMG y sus complicaciones relacionadas. En efecto, las mujeres con SOP frecuentemente muestran comorbilidades como dislipidemias, disglucemia, obesidad e hipertensión arterial. Además, es importante destacar que el SOP afecta a la población femenina en edad fértil. Como consecuencia, pone en riesgo la salud metabólica de un grupo relativamente joven de mujeres, comprometiendo el pronóstico para su salud integral a largo plazo. En el contexto del SOP, aparece hiperinsulinemia (HI) como consecuencia de la respuesta celular disminuida a la señalización insulínica

en los tejidos periféricos como un esfuerzo compensatorio que persigue preservar la funcionalidad del metabolismo de carbohidratos y lípidos, y prevenir la hiperglicemia. La progresión y empeoramiento de esta dinámica corresponde a la evolución de la RI hacia el establecimiento de la DM2; o de DMG si ocurre por encima de lo considerado fisiológico durante el embarazo. El SOP engloba complejos circuitos de retroalimentación positiva entre distintos ejes endocrinos, de manera que la HA y la RI-HI se estimulan de forma recíproca. Se ha propuesto que estas alteraciones provengan de la falta de selección de un folículo dominante durante el ciclo ovárico, lo cual conlleva a hiperplasia tecal y perpetúa los trastornos hormonales presentes. Esta revisión discute los aspectos etiopatogénicos y epidemiológicos fundamentales de la relación entre la RI, el SOP y la diabetes mellitus.

Palabras clave: síndrome de ovarios poliquísticos, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, diabetes mellitus, hiperandrogenemia.

Abstract

The polycystic ovary syndrome (PCOS) is a complex clinical entity which encompasses multiple endocrine-metabolic disturbances dominated by hyperandrogenemia (HA), oligoanovulation, and the ultrasonographic finding of polycystic ovaries. This syndrome displays a special link with type 2 diabetes mellitus (DM2) and gestational diabetes mellitus (GDM), as they share insulin resistance (IR) as their fundamental pathophysiological phenomenon. PCOS has been proposed as a risk factor for DM2 and dyslipidemia; as well as for GDM and its complications. Indeed, women with PCOS frequently exhibit comorbidities such as dyslipidemias, dysglycemia, obesity, and hypertension. Moreover, it is important to highlight that PCOS affects the female population of reproductive age. As a consequence, it endangers the metabolic health of a relatively young group of women, compromising their overall health in the long term. In the context of PCOS, hyperinsulinemia (HI) develops due to the diminished cellular response to insulin signaling in peripheral tissues, as a compensatory effort to preserve the functionality of carbohydrate and lipid metabolism, and prevent hyperglycemia. The progression and worsening of these dynamics correspond to the evolution of IR towards the onset of DM2; as well as GDM if it surpasses the physiological level during pregnancy. PCOS involves complex positive feedback circuits among several endocrines axes, leading to a reciprocal stimulation between HA and RI-HI. These alterations have been proposed to originate from the lack of selection of a dominant follicle within the ovarian cycle, which leads to thecal hyperplasia and perpetuates the established hormonal disorders. This review discusses the fundamental etiopathogenic and epidemiological aspects of the relationship among RI, PCOS, and diabetes mellitus.

Keywords: polycystic ovary syndrome, insulin resistance, hyperinsulinemia, diabetes mellitus, hyperandrogenemia.

Introducción

La diabetes mellitus (DM) se ha convertido en una verdadera epidemia contemporánea globalmente. Se calcula que en la actualidad más de 500 millones de personas a nivel mundial se han diagnosticado con DM¹. Se ha proyectado que esta cifra se multiplique de forma sustancial en las próximas décadas, fundamentalmente a expensas del incremento de la prevalencia de la DM en los países con ingresos económicos bajos y medios². Asimismo, anualmente se registran más de 12 millones de muertes atribuibles a la DM en el mundo, duplicando las cifras de mortalidad reportadas en la década de los 90s³. La DM, además, se asocia con numerosas complicaciones sistémicas, al igual que varias comorbilidades como la hipertensión arterial, dislipidemias, cáncer y el síndrome de ovarios poliquísticos (SOP)⁴.

Este último guarda una relación particular con la DM, especialmente la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la diabetes

mellitus gestacional (DMG), en tanto comparten la resistencia a la insulina (RI) como fenómeno fisiopatológico fundamental⁵. El SOP se ha propuesto como factor de riesgo para de DM2 y dislipidemia; al igual que para el desarrollo de DMG y sus complicaciones relacionadas⁶. Además, es importante destacar que el SOP afecta a la población femenina en edad fértil. Como consecuencia, pone en riesgo la salud metabólica de un grupo relativamente joven de mujeres, comprometiendo el pronóstico para su salud integral a largo plazo. En efecto, las mujeres con SOP tienden a presentar mayor número de comorbilidades que la población de su misma edad sin este diagnóstico⁷.

Por lo tanto, el abordaje temprano y sistemático del SOP podría tener un efecto significativo en el panorama epidemiológico de la DM. Este es un objetivo urgente, puesto que cada año los costos económicos directos e indirectos correspondientes al cuidado de la DM y sus complicaciones excede los \$US 1,31 trillones; representando una carga severa para los sistemas de salud pública⁸. Asimismo, la DM representa un detrimento notorio en la calidad de vida de los pacientes. Este impacto es magnificado al considerar las consecuencias añadidas del SOP, que pueden incluso extenderse a la descendencia de la mujer afectada en el caso de la DMG⁹. Esta revisión discute los aspectos etiopatogénicos y epidemiológicos fundamentales de la relación entre la RI, el SOP y la DM.

Fisiopatología del síndrome de ovarios poliquísticos: la resistencia a la insulina como pieza central

Como entidad clínica, el diagnóstico del SOP se centra en la presencia de tres manifestaciones importantes: hiperandrogenismo, oligoanovulación y el hallazgo ultrasonográfico de múltiples folículos ováricos, en ausencia de tratamiento con anticonceptivos orales¹⁰. A estos criterios diagnósticos se le agregan los trastornos endocrino-metabólicos que suelen ocurrir en conjunto con el síndrome, como la RI, dislipidemias, disglucemia, obesidad, hipertensión arterial, depresión y ansiedad¹¹. Este cuadro clínico puede esquematizarse como el resultado de dos grandes alteraciones endocrinas: la hiperandrogenemia (HA) y la díada de RI-hiperinsulinemia (HI)¹². En este contexto, la HI aparece como consecuencia de la respuesta celular disminuida a la señalización insulínica en los tejidos periféricos como un esfuerzo compensatorio que persigue preservar la funcionalidad del metabolismo de carbohidratos y lípidos, y prevenir la hiperglicemia¹³. La progresión y empeoramiento de esta dinámica corresponde a la evolución de la RI hacia el establecimiento de la DM2; o de DMG si ocurre por encima de lo considerado fisiológico durante el embarazo¹⁴.

El SOP engloba complejos circuitos de retroalimentación positiva entre distintos ejes endocrinos, de manera que la HA y la RI-HI se estimulan de forma recíproca¹⁵. Se ha propuesto que la HA y la RI-HI provengan de la falta de selección de un folículo dominante durante el ciclo ovárico, lo cual conlleva a hiperplasia te cal y perpetúa los trastornos hormonales presentes¹⁶. Varios factores parecen contribuir al fallo primario en el ciclo ovárico, incluyendo cambios

en la frecuencia y amplitud de la secreción pulsátil de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y hormona luteinizante (LH) al igual que defectos en la señalización por factores de crecimiento en el microambiente ovárico¹⁷. Por su parte, tanto la HA como la RI-HI potenciarían y prolongarían cada uno de estos aspectos. En este sentido, se ha observado que la insulina promueve los cambios patológicos en la secreción de GnRH y LH al favorecer su síntesis y liberación directamente en hipotálamo, y además inhibe la síntesis de la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG), facilitando la presencia de mayores niveles circulantes de andrógenos¹⁸. Por otro lado, en las células de la teca ovárica, la insulina promueve la expresión de la proteína reguladora esteroideogénica aguda (StAR) y de varias enzimas participantes en la síntesis de testosterona y progesterona, como enzima clivadora de cadena lateral del colesterol (CYP11A1), la 17 α -hidroxilasa/17,20-liasa (CYP17A1) y la 3 β -hidroxiesteroide-deshidrogenasa (3 β HSD)¹⁹.

Una característica llamativa de la funcionalidad de la insulina en el SOP es que el ovario parece permanecer sensible a la señalización por esta hormona, a pesar de la presencia de RI en numerosos otros tejidos. Esta especie de RI selectiva podría explicar los efectos desmesurados de la insulina en el ovario en las mujeres con SOP. Se han propuesto varias hipótesis que podrían subyacer a este fenómeno, entre los cuales se incluye el papel potenciador de la LH en las células de la teca para las cascadas de señalización de la insulina, la actividad aumentada de enzimas fosforiladoras de residuos de serina con efectos sensibilizadores a la insulina y la señalización por inositolfosfoglicanos en el receptor de la insulina²⁰. Aunque las interacciones moleculares no se han esclarecido en detalle, el resultado neto es un nivel significativamente incrementado de señalización insulínica en las células de la teca ovárica, lo cual promueve la HA y detiene el ciclo ovárico²¹.

En contraparte, la HA favorece el desarrollo de RI-HI mediante diversas vías. La testosterona puede inducir la regulación en alza de las lipasas en el tejido adiposo visceral, lo cual promueve un incremento en los niveles circulantes de ácidos grasos libres. A su vez, éstos disminuyen la sensibilidad hepática a la insulina a través de la inducción de disfunción mitocondrial y la activación de la PKC, con la subsecuente inactivación de IRS-1²². Asimismo, los andrógenos favorecen la proliferación de fibras musculares con mayor actividad glucolítica y menor sensibilidad a la insulina; lo cual resulta en empeoramiento del metabolismo de los carbohidratos y las alteraciones hormonales consecuentes²³.

La obesidad puede intensificar la severidad de los eventos fisiopatológicos previamente descritos. El tejido adiposo expresa la enzima aromatasa, que es necesaria para la síntesis de estrógenos, los cuales a la vez son el sustrato para la síntesis de andrógenos en la teca ovárica. Esto condiciona mayor disponibilidad de estrógenos para la conversión androgénica en las mujeres obesas²⁴. Esta población también tiende a mostrar mayor activación del eje hipotálamo-

pófisis-adrenal, con niveles superiores de cortisol—el cual propulsa la RI-HI a través de mecanismos independientes—y andrógenos adrenales²⁵. Finalmente, la obesidad también se vincula con la aparición de resistencia a la leptina con hiperleptinemia compensatoria, lo cual favorece un incremento en el apetito y sensibiliza el eje hipotálamo-hipófisis-ovario a la señalización de la GnRH y la LH²⁶. La hiperleptinemia además interfiere directamente con la foli-culogénesis y la progresión del ciclo ovárico²⁷.

Sin embargo, una proporción significativa de las mujeres con SOP no presenta obesidad a pesar de exhibir RI e HI. En esta fracción de mujeres parece haber mayor hiperactividad adrenal, y los andrógenos adrenales parecen contribuir de manera más notoria a la HA²⁸. Asimismo, las mujeres normopeso con SOP parecen tener patrones de base de secreción de GnRH y LH con oscilaciones más marcadas en la secreción pulsátil circadiana, al igual que una predisposición intrínseca para la hipersecreción de insulina en las células beta pancreáticas²⁹.

Síndrome de ovarios poliquísticos, resistencia a la insulina y diabetes mellitus: epidemiología actual

Las complejas implicaciones de la RI en la etiopatogenia del SOP se traducen en un patrón característico de hallazgos epidemiológicos consistentes. En general, la RI parece estar presente en 71-77% de las mujeres con SOP, mientras que la glicemia elevada en ayuno (GAA) y la DM2 muestran cifras de prevalencia de 31,1-35% y 6,6-7,5% al momento del diagnóstico de SOP, respectivamente²⁰. Asimismo, en mujeres con SOP, la RI ha mostrado una correlación positiva no sólo con la GAA, sino también con la relación cintura-cadera³⁰. Además, las mujeres obesas con SOP exhiben mayor prevalencia de RI y prediabetes en comparación con sus contrapartes con peso normal³¹. En un meta-análisis por Lim y cols.³² que incluyó 35 estudios y 15.129 mujeres, aquellas con el diagnóstico de SOP mostraron razones de riesgo de 1,95 para sobrepeso, 2,77 para obesidad y 1,73 para obesidad central. Este patrón subraya la importancia de la evaluación y abordaje de este parámetro en las mujeres con SOP.

El vínculo entre el SOP y la DM2 se ha constatado en varias investigaciones longitudinales. En el estudio CARDIA, 4,7% de las mujeres con edades comprendidas entre 20-32 años cumplieron los criterios diagnósticos de SOP. Tras seguimiento durante 18 años, las mujeres con SOP mostraron estimaciones de riesgo duplicadas para SM2 y dislipidemia, con razones de probabilidad de 2,4 y 1,9, respectivamente; independientemente de la obesidad. Adicionalmente, se observó que el riesgo de DM2 incrementó con el tiempo de diagnóstico con SOP³³. De manera similar, en un estudio longitudinal realizado en mujeres con SOP con un promedio de tiempo de seguimiento de 16,9 años publicado por Gambineri y cols.³⁴, se encontró una incidencia de DM2 de 1,05 casos por cada 100 personas-año. Más allá de esto, la prevalencia de DM2 en esta población fue de 39,3% al final del seguimiento, significativamente superior a la pre-

valencia en la población general local. Los investigadores también consiguieron que el riesgo de desarrollar DM2 mostró una correlación positiva con los niveles de glicemia en ayuno y el índice de masa corporal. No obstante, y de manera alarmante, el riesgo cardiovascular podría ser similar para las mujeres sólo con SOP y para aquellas con SOP y prediabetes o DM2³⁵.

La relación entre el SOP y la GDM también ha sido bien reconocida y descrita. En efecto, el SOP se ha propuesto como factor de riesgo independiente para el desarrollo de DMG, la cual ocurre en aproximadamente 50% de las mujeres con SOP³⁶. En un estudio longitudinal reciente de Pan y cols.³⁷ que incluyó 7.629 mujeres con SOP, esta entidad retornó una razón de probabilidad de 2,15 para el desarrollo de DMG. Además, la historia de SOP se asocia con peores resultados fetomaternos durante el embarazo. Éstos incluyen un riesgo doble para parto pretérmino, 3-4 veces mayor para patología hipertensiva inducida por el embarazo³⁸. El rol de la RI es notorio en este escenario, puesto que el uso de metformina en mujeres con SOP se ha asociado con un riesgo 9 veces menor de DMG, además de menor incidencia de complicaciones fetomaternas durante el embarazo³⁹.

Conclusiones

La RI se encuentra profundamente imbricada en la fisiopatología del SOP, lo cual se refleja de forma significativa en el curso clínico de la enfermedad. Esto justifica la priorización del abordaje de la RI como blanco terapéutico en las mujeres con SOP. En este sentido, es clave la promoción de un estilo de vida saludable que involucre mayores niveles de actividad física y patrones dietarios saludables. Esta aproximación al tratamiento de la RI en las mujeres con SOP ha mostrado resultados efectivos⁴⁰.

Por otro lado, la metformina parece ser la mejor opción farmacológica en el abordaje de este problema actualmente disponible, con abundante evidencia de beneficios en el tratamiento del SOP⁴¹; aunque otras alternativas, como las tiazolidinedionas, también podrían ser útiles⁴². En efecto, la evaluación de las distintas herramientas farmacológicas y no farmacológicas para el tratamiento de la RI en el SOP constituye uno de los principales enfoques de la investigación a futuro en este campo.

Referencias

1. Frouhi NG, Wareham NJ. Epidemiology of diabetes. *Medicine* (Baltimore). Diciembre de 2014;42(12):698-702.
2. Kaiser AB, Zhang N, Pluijm WVD. Global Prevalence of Type 2 Diabetes over the Next Ten Years (2018-2028). *Diabetes*. 1 de julio de 2018;67(Supplement 1):202-LB.
3. Bhutani J, Bhutani S. Worldwide burden of diabetes. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014;18(6):868.

4. Pantalone KM, Hobbs TM, Wells BJ, Kong SX, Kattan MW, Bouchard J, et al. Clinical characteristics, complications, comorbidities and treatment patterns among patients with type 2 diabetes mellitus in a large integrated health system. *BMJ Open Diabetes Res Care*. Julio de 2015;3(1):e000093.
5. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome Revisited: An Update on Mechanisms and Implications. *Endocr Rev*. 1 de diciembre de 2012;33(6):981-1030.
6. Ghassibe-Sabbagh M, Mehanna Z, Farraj LA, Salloum AK, Zalloua PA. Gestational diabetes mellitus and macrosomia predispose to diabetes in the Lebanese population. *J Clin Transl Endocrinol*. 1 de junio de 2019;16:100185.
7. Carreau A-M, Baillargeon J-P. PCOS in Adolescence and Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep*. enero de 2015;15(1):564.
8. Bommer C, Heesemann E, Sagalova V, Manne-Goehler J, Atun R, Bärnighausen T, et al. The global economic burden of diabetes in adults aged 20–79 years: a cost-of-illness study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. junio de 2017;5(6):423-30.
9. Behboodi Moghadam Z, Fereidooni B, Saffari M, Montazeri A. Measures of health-related quality of life in PCOS women: a systematic review. *Int J Womens Health*. Agosto de 2018; Volume 10:397-408.
10. Bani Mohammad M, Majdi Seghinsara A. Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), Diagnostic Criteria, and AMH. *Asian Pac J Cancer Prev*. enero de 2017;18(1):17-21.
11. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. Mayo de 2018;14(5):270-84.
12. Moghetti P. Insulin Resistance and Polycystic Ovary Syndrome. *Curr Pharm Des*. 2016;22(36):5526-34.
13. Araújo TG, Oliveira AG, Saad MJA. Insulin-Resistance-Associated Compensatory Mechanisms of Pancreatic Beta Cells: A Current Opinion. *Front Endocrinol*. 2013;4:146.
14. Reaven GM. Relationships Among Insulin Resistance, Type 2 Diabetes, Essential Hypertension, and Cardiovascular Disease: Similarities and Differences. *J Clin Hypertens*. 2011;13(4):238-43.
15. Mukherjee S, Shaikh N, Dadachanji R, Shah N, Patil A. Understanding insulin resistance pathophysiology in PCOS: a genetic approach. *Mol Cytogenet*. 2014;7(Suppl 1):P92.
16. Wu S, Divall S, Nwaopara A, Radovick S, Wondisford F, Ko C, et al. Obesity-Induced Infertility and Hyperandrogenism Are Corrected by Deletion of the Insulin Receptor in the Ovarian Theca Cell. *Diabetes*. 1 de abril de 2014;63(4):1270-82.
17. Rojas J, Chávez-Castillo M, Olivar LC, Calvo M, Mejías J, Rojas M, et al. Physiologic Course of Female Reproductive Function: A Molecular Look into the Prologue of Life. *J Pregnancy*. 2015;2015:1-21.
18. Chaudhari N, Dawalbhakta M, Nampoothiri L. GnRH dysregulation in polycystic ovarian syndrome (PCOS) is a manifestation of an altered neurotransmitter profile. *Reprod Biol Endocrinol*. Diciembre de 2018;16(1):37.
19. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocr Rev*. 1 de octubre de 2016;37(5):467-520.

20. Rojas J, Chávez M, Olivar L, Rojas M, Morillo J, Mejías J, et al. Polycystic Ovary Syndrome, Insulin Resistance, and Obesity: Navigating the Pathophysiologic Labyrinth. *Int J Reprod Med.* 2014;2014:1-17.
21. Zhang Y, Sun X, Sun X, Meng F, Hu M, Li X, et al. Molecular characterization of insulin resistance and glycolytic metabolism in the rat uterus. *Sci Rep.* 27 de julio de 2016;6:30679.
22. O'Reilly M, Tomlinson J, Semple R, Arlt W. The role of androgens in PCOS-related insulin resistance. *Endocr Abstr.* 1 de mayo de 2015;37:S19.2.
23. Navarro G, Allard C, Xu W, Mauvais-Jarvis F. The role of androgens in metabolism, obesity, and diabetes in males and females. *Obesity.* 2015;23(4):713-9.
24. Legro R. Obesity and PCOS: Implications for Diagnosis and Treatment. *Semin Reprod Med.* 16 de octubre de 2012;30(06):496-506.
25. Giviziez CR, Sanchez EGM, Approbato MS, Maia MCS, Fleury EAB, Sasaki RSA. Obesity and anovulatory infertility: A review. *JBRA Assist Reprod.* 2016;20(4):240-5.
26. Gourgari E, Lodish M, Keil M, Sinaii N, Turkbey E, Lyssikatos C, et al. Bilateral Adrenal Hyperplasia as a Possible Mechanism for Hyperandrogenism in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* Septiembre de 2016;101(9):3353-60.
27. Deng Y, Zhang Y, Li S, Zhou W, Ye L, Wang L, et al. Steroid hormone profiling in obese and nonobese women with polycystic ovary syndrome. *Sci Rep.* 26 de octubre de 2017;7(1):14156.
28. Toosy S, Sodi R, Pappachan JM. Lean polycystic ovary syndrome (PCOS): an evidence-based practical approach. *J Diabetes Metab Disord.* Diciembre de 2018;17(2):277.
29. Gupta N, Radhakrishnan G, Madhu S, Radhika A. Comparison of metabolic and endocrinal parameters in obese and nonobese women of polycystic ovarian syndrome with normal controls. *Fertil Sci Res.* 2015;2(1):19.
30. Tabassum R, Imtiaz F, Sharafat S, Shukar-Ud-Din S, Nusrat U. Prevalence and clinical profile of insulin resistance in young women of polycystic ovary syndrome: A study from Pakistan. *Pak J Med Sci.* 2013;29(2):593-596.
31. Reyes-Muñoz E, Ortega-González C, Martínez-Cruz N, Arce-Sánchez L, Estrada-Gutiérrez G, Moran C, et al. Association of obesity and overweight with the prevalence of insulin resistance, pre-diabetes and clinical-biochemical characteristics among infertile Mexican women with polycystic ovary syndrome: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 1 de julio de 2016;6(7):e012107.
32. Lim SS, Davies MJ, Norman RJ, Moran LJ. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 1 de noviembre de 2012;18(6):618-37.
33. Wang ET, Calderon-Margalit R, Cedars MI, Daviglus ML, Merkin SS, Schreiner PJ, et al. Polycystic Ovary Syndrome and Risk for Long-Term Diabetes and Dyslipidemia: *Obstet Gynecol.* enero de 2011;117(1):6-13.
34. Gambineri A, Patton L, Altieri P, Pagotto U, Pizzi C, Manzoli L, et al. Polycystic Ovary Syndrome Is a Risk Factor for Type 2 Diabetes: Results From a Long-Term Prospective Study. *Diabetes.* 1 de septiembre de 2012;61(9):2369-74.
35. Dargham SR, Shewehy AE, Dakrouy Y, Kilpatrick ES, Atkin SL. Prediabetes and diabetes in a cohort of Qatari women screened for polycystic ovary syndrome. *Sci Rep.* 26 de febrero de 2018;8(1):3619.
36. Rojas J, Chávez-Castillo M, Bermúdez V. The Role of Metformin in Metabolic Disturbances during Pregnancy: Polycystic Ovary Syndrome and Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Reprod Med.* 2014;2014:1-14.
37. Pan M-L, Chen L-R, Tsao H-M, Chen K-H. Relationship between Polycystic Ovarian Syndrome and Subsequent Gestational Diabetes Mellitus: A Nationwide Population-Based Study. *PLOS ONE.* 21 de octubre de 2015;10(10):e0140544.
38. Palomba S, de Wilde MA, Falbo A, Koster MPH, La Sala GB, Fauser BCJM. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 1 de septiembre de 2015;21(5):575-92.
39. Kumar P, Khan K. Effects of metformin use in pregnant patients with polycystic ovary syndrome. *J Hum Reprod Sci.* 2012;5(2):166.
40. Moran LJ, Brown WJ, McNaughton SA, Joham AE, Teede HJ. Weight management practices associated with PCOS and their relationships with diet and physical activity. *Hum Reprod.* 8 de enero de 2017;32(3):669-78.
41. Nawrocka-Rutkowska J, Ciećwież S, Marciniak A, Brodowska A, Wiśniewska B, Kotlega D, et al. Insulin resistance assessment in patients with polycystic ovary syndrome using different diagnostic criteria--impact of metformin treatment. *Ann Agric Environ Med AAEM.* 2013;20(3):528-32.
42. Xu Y, Wu Y, Huang Q. Comparison of the effect between pioglitazone and metformin in treating patients with PCOS: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* Octubre de 2017;296(4):661-77.

Impacto de los ritmos circadianos en la fisiopatología y abordaje clínico de la diabetes mellitus tipo 2

Impact of circadian rhythms in the pathophysiology and clinical approach to type 2 diabetes mellitus

Cristóbal Ignacio Espinoza Diaz, MD^{1,2*} <https://orcid.org/0000-0001-8608-8338>, Byron Alejandro Verdezoto Nuñez, MD³ <https://orcid.org/0000-0002-2452-5317>, Julio César Paredes Pintado, MD⁴ <https://orcid.org/0000-0003-0812-5898>, Gabriela del Carmen Lozada Martínez, MD⁴ <https://orcid.org/0000-0002-8881-170X>, Alex Andrés Naranjo Andrade, BQF5,6 <https://orcid.org/0000-0001-9970-1103>, Jessica Alexandra Moyano Rodríguez, MD⁷ <https://orcid.org/0000-0001-5736-5893>

¹Médico General. Universidad Católica de Cuenca. Provincia de Azuay. República del Ecuador.

²Maestrante en epidemiología. Universidad de Cuenca. República del Ecuador.

³Médico General. Universidad Regional Autónoma de Los Andes. Provincia de Tungurahua. República del Ecuador.

⁴Médico General. Universidad Técnica de Ambato. República del Ecuador.

⁵Bioquímico y Farmacéutico. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Provincia de Chimborazo. República del Ecuador.

⁶Master en Farmacia Clínica y Hospitalaria. Universidad Regional Autónoma de Los Andes. Provincia de Tungurahua. República del Ecuador.

⁷Médico General. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Provincia de Chimborazo. República del Ecuador.

*Autor de correspondencia: Cristóbal Ignacio Espinoza Diaz, MD. Universidad Católica de Cuenca. Provincia de Azuay. República del Ecuador. Teléfono: 0987714626 Correo electrónico: cristocristocristobal@hotmail.com

Resumen

La fisiología de todos los organismos vivos está regulada por ciclos de 24 horas de luz y oscuridad producidos por la rotación del planeta, en patrones denominados ciclos circadianos. Estos engloban un amplio espectro de funciones, incluyendo el sueño, el apetito, la actividad psicomotriz, entre otros. Notoriamente, se han identificado “relojes” moleculares en todos los tejidos, modulando su funcionalidad, los cuales se sincronizan con un reloj central en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo; que a su vez se sincronizan con el ciclo natural de 24 horas a través de múltiples estímulos, incluyendo la luz solar—el más importante—y los horarios de descanso y alimentación. Por lo tanto, alteraciones en el funcionamiento de estos relojes podría promover el desarrollo de múltiples trastornos, incluyendo la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). El patrón circadiano de regulación de la glicemia se pierde en los pacientes con DM2 debido a numerosas interrupciones en el funcionamiento de la maquinaria molecular de los relojes presentes en distintos tejidos esenciales para la regulación del metabolismo de los carbohidratos, como las células del islote pancreático, el hepatocito y el adipocito. El conocimiento de estas alteraciones y los mecanismos subyacentes a las mismas permitiría la implementación de intervenciones ambientales, conductuales y biológicas para la prevención y tratamiento de la DM2, desde esta nueva perspectiva vinculada con la cronobiología. Esto es una problemática urgente, al considerar la alarmante morbilidad y mortalidad asociada a la DM2.

Palabras clave: ritmos circadianos, reloj circadiano, cronobiología, diabetes mellitus.

Abstract

The physiology of all living organisms is regulated by 24-hour light/dark cycles produced by the planet's rotation, in patterns termed circadian cycles. These encompass a broad array of functions, including sleep, appetite, and psychomotor activity, among others. Notoriously, molecular “clocks” have been identified in all tissues, modulating their functionality, these are synchronized with a central clock in the suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus; which is entrained with the natural 24-hour cycle through multiple mechanisms such as sunlight—the most important—as well as feeding and resting times. Therefore, disruptions in the functionality of these clocks may promote the development of several disorders, including type 2 diabetes mellitus (DM2). The circadian pattern of glycemic regulation is lost in patients with DM2 due to many disruptions in the molecular machinery of the clocks in various key tissues for carbohydrate metabolism, such as pancreatic islet cells, hepatocytes, and adipocytes. Comprehension of these alterations and their underlying mechanisms would allow the implementation of environmental, behavioral, and biological interventions for the prevention and treatment of DM2 based on this novel chronobiologic perspective. This is particularly urgent when considering the alarming morbidity and mortality associated with DM2.

Keywords: circadian rhythms, circadian clocks, chronobiology, diabetes mellitus.

Introducción

La fisiología de todos los organismos vivos está regulada por ciclos de 24 horas de luz y oscuridad producidos por la rotación del planeta, y son particularmente notorios en los mamíferos. Se ha observado que el principal centro modulador de estos ciclos es el núcleo supraquiasmático (NSQ) en el hipotálamo¹, estos ritmos circadianos engloban un amplio espectro de funciones, incluyendo el sueño, el apetito y la actividad psicomotriz, entre muchos otros aspectos conductuales². Notoriamente, se han identificado centros reguladores o “relojes” moleculares periféricos en todos los tejidos corporales, los cuales parecen ser clave en la modulación del metabolismo³. Por lo tanto, alteraciones en el funcionamiento de estos relojes podría promover el desarrollo de trastornos endocrino-metabólicos, como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2)⁴.

En este sentido, las disrupciones cronobiológicas han sido identificadas como factores relevantes en la fisiopatología de varias enfermedades, incluyendo múltiples trastornos neuropsiquiátricos, enfermedades cardiovasculares y cáncer⁵. La cronobiología y la cronoterapia se han convertido en temas de vanguardia en la investigación biomédica, y permiten vislumbrar el futuro de la práctica clínica⁶. Esta corriente ha tomado un mayor auge, especialmente luego del otorgamiento del premio Nobel a Konopka y Benzer, descubridores de la maquinaria molecular constituyente de los relojes biológicos en *Drosophila*, en el año 2017⁷.

Esta innovación es particularmente importante en relación a la DM2, ya que esta enfermedad constituye en la actualidad una de las primeras causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial⁸. Para el año 2014, la prevalencia global de la diabetes era de 8,5%, correspondiendo a 422 millones de casos, y representando un incremento de más del triple en comparación con tres décadas previas⁹. Además, la carga económica de la diabetes es desmesurada, superando los US\$ 1,31 trillones, lo cual corresponde a 1,8% del producto interno bruto mundial¹⁰. Por lo tanto, el refinamiento del diagnóstico y el desarrollo de alternativas terapéuticas novedosas costo-efectivas para la DM2 son objetivos de investigación esenciales en el panorama médico actual. En este sentido, la cronobiología es un campo prometedor, en esta revisión se presenta una visión actual integrada del impacto fisiológico de los ritmos circadianos en la etiopatogenia de la DM2 y sus correlatos de relevancia clínica.

Mecanismos fisiológicos fundamentales de la regulación circadiana en humanos

La regulación circadiana ocurre como resultado de las interacciones entre dos componentes: un reloj central ubicado en el NSQ y los relojes periféricos presentes en cada tejido. Estos relojes—también denominados osciladores—ciclan de manera estable a lo largo de un día, dictando la ejecución de distintas funciones. El paso de cada ritmo es indicado por los zeitgebers (en alemán, indicador del

tiempo), estímulos externos que sincronizan los ritmos al patrón de 24 horas de la Tierra¹¹. Por otro lado, los osciladores también son susceptibles a la sincronización por otros estímulos internos y externos, lo cual puede conllevar a la adaptación exitosa o patológica a circunstancias ambientales estables o temporales¹². El principal zeitgeber en humanos, al igual que en la mayoría de los mamíferos, es la luz solar. Tras recibir el estímulo luminoso, las células ganglionares de la retina relevan esta información al NSQ a través del nervio óptico¹³, desde el NSQ emergen múltiples vías neurales y humorales que median la modulación de distintas funciones fisiológicas, con eferencias clave hacia el núcleo paraventricular¹⁴.

A nivel molecular, los osciladores están constituidos por un bucle de procesos de transcripción y traducción génica, las proteínas CLOCK y BMAL1 se heterodimerizan e interactúan con elementos de respuesta a secuencias E-box en las regiones promotoras de genes diana, este escenario corresponde a la fase de transcripción positiva del bucle. Entre los genes diana se incluyen los codificadores de las proteínas Period (Per) y Cryptochrome (Cry), las cuales al translocarse al núcleo celular inhiben la actividad de CLOCK y BMAL1, cerrando el bucle con una fase de represión transcripcional^{15,16}. Como agentes activos en la expresión génica, las proteínas circadianas claves de cada fase pueden tanto promover como reprimir la expresión de gran variedad de genes diana en cada oscilador, esto resulta en la regulación circadiana de cada sistema orgánico¹⁷. A su vez, las proteínas circadianas pueden ser moduladas por otras moléculas señalizadoras, como DBP, ROR, y REV-ERB¹⁸. También es importante la modificación enzimática post-transduccional de las proteínas circadianas, especialmente a través del equilibrio entre la protein-fosfatasa 1 (PP1) y la casein-quinasa 1 δ/ϵ (CK1 δ/ϵ)¹⁹.

El rol de los relojes circadianos en el metabolismo se ha estudiado ampliamente, observándose que la ingesta alimentaria puede sincronizar los osciladores en el hígado, páncreas, corazón y riñón, presumiblemente a través de la interacción de CLOCK-BMAL1 con la sirtuina-1, una deacetilasa dependiente de NAD²⁰. Asimismo, las neuronas sensibles a leptina en el núcleo arcuato son particularmente susceptibles a sincronización señalizada por la ingesta alimentaria²¹. Finalmente, aunque los mecanismos reguladores superiores no se han descrito con claridad, la caracterización transcriptómica de múltiples enzimas de paso limitante en distintas vías metabólicas ha revelado prominentes oscilaciones circadianas²².

Regulación metabólica circadiana en la diabetes mellitus tipo 2

El metabolismo de la glucosa exhibe un patrón circadiano bien definido en los humanos, involucrando distintos componentes, como la secreción de insulina inducida por glucosa (SIIG) y la tolerancia a la glucosa. Este patrón se caracteriza por la presencia de mayor elevación de la glucemia en la mañana en comparación con la noche, en res-

puesta a la administración oral o intravenosa de glucosa; reflejando la predominancia natural de la actividad diurna en humanos²³. Esto se ha atribuido a menor sensibilidad a la insulina, menor SIIG y mayor liberación de glucosa hepática durante la noche²⁴. La pérdida de este patrón es una característica clave en la fisiopatología de la DM2. Notoriamente, podría contribuir a la exacerbación del clásico fenómeno de hiperglicemia matutina observado en esta enfermedad al sumarse al efecto de los picos de las hormonas contra-reguladoras propio del amanecer²⁵. Estos cambios podrían deberse a alteraciones tanto de la sensibilidad periférica a la insulina, como a la disminución en la función y cantidad de células beta pancreáticas (CBP)²⁶.

Los resultados de estudios experimentales en humanos han subrayado la importancia de factores como la ingesta alimentaria, la duración del ayuno y el nivel de actividad en la regulación circadiana de la glicemia. Por ejemplo, la aplicación de un protocolo de rutina constante, donde los participantes se mantienen bajo iluminación tenue, en una postura semi-reclinada y con comidas isocalóricas distribuidas de manera periódica equitativa, resulta en la inducción de picos glicémicos durante horas nocturnas²⁴. Asimismo, se han obtenido resultados similares con la aplicación de protocolos de desincronización forzada, donde se programan los patrones de ingesta alimentaria, sueño y actividad en función de ciclos distintos al marcado por el NSQ, por ejemplo, con ciclos de 20 o 28 horas²⁷.

El ciclo sueño-vigilia parece influenciar de manera especialmente poderosa la regulación de la glicemia, fundamentalmente a través de los cambios en los patrones de secreción de melatonina²⁸. Los niveles disminuidos de melatonina se han vinculado con mayor riesgo de DM2²⁹, y a la inversa, la hiperglicemia parece alterar la secreción de melatonina y la calidad del sueño³⁰. En modelos murinos se han detectado receptores de melatonina en tejidos clave en la regulación metabólica. En los hepatocitos, la melatonina parece modular la liberación de glucosa, mientras que en los adipocitos regula la captación de glucosa. Asimismo, la melatonina podría inhibir la secreción de insulina en las CBP; al igual que estimula la secreción de glucagón en los islotes pancreáticos, promoviendo la hiperglicemia³¹.

A pesar del evidente impacto de la disrupción de los ciclos circadianos en la modulación del metabolismo de la glucosa, los mecanismos subyacentes a estos efectos no han sido esclarecidos y en gran medida devienen de inferencias a partir de estudios en animales. Notoriamente, se ha reportado que los ratones knockout para CLOCK y BMAL1 desarrollan diabetes con niveles disminuidos de insulina plasmática³²; y la ablación del NSQ resulta en la pérdida de los patrones circadianos naturales de sensibilidad a la insulina, con marcada insulinoresistencia (IR) hepática³³. Asimismo, los ratones knockout para BMAL1 muestran SIIG significativamente disminuida, posiblemente debido a regulación en alza de la proteína desacopladora mitocondrial 2 (mitochondrial uncoupling protein 2; UCP2), en asocia-

ción con mayor estrés oxidativo³⁴. De manera similar, los ratones knockout para REV-ERB muestran menor SIIG, junto con disrupción en la expresión de enzimas involucradas en la adipogénesis³⁵. Por otro lado, los ratones knockout para Cry desarrollan hiperglicemia, mientras que la sobreexpresión de Cry1 en ratones diabéticos se ha asociado a reducción de la glicemia con decremento de la IR³⁶. Más allá de esto, Cry1 y Cry2 parecen potenciar la expresión de enzimas gluconeogénicas a través de cascadas moleculares no relacionadas con el mecanismo clásico dependiente de la secuencia E-box³⁷.

Aunque estos hallazgos son ampliamente ilustrativos, este tipo de estudios moleculares relacionados con los mecanismos subyacentes a la desregulación circadiana de la glicemia en humanos son aún preliminares. Sin embargo, se han identificado polimorfismos de nucleótido único disfuncionales de BMAL1, al igual que regulación a la baja de Per y Cry en pacientes con DM2¹⁹.

De manera práctica se considera que la regulación circadiana de la glucosa está subyugada a la influencia principalmente de dos zeitgebers: la luz solar y el patrón de ingesta alimentaria. La sincronización entre el NSQ y estos estímulos, al igual que la sincronización entre el NSQ y los osciladores periféricos, puede ser alterada por factores orgánicos, como las enfermedades neurodegenerativas, o la adopción de patrones conductuales ajenos al ciclo natural de 24 horas³⁸. Dichas alteraciones serían el reflejo de modificaciones en el funcionamiento de los bucles de transcripción de las proteínas circadianas, que a la vez mediarían los cambios fisiológicos propios de esta disrupción³⁹. Adicionalmente, distintos polimorfismos de los genes codificadores de las proteínas circadianas podrían facilitar o dificultar el desarrollo de estas alteraciones.

Ritmos circadianos y diabetes mellitus tipo 2 en la práctica clínica

La abundancia de evidencia clínica y preclínica de la participación de la desregulación circadiana en la etiopatogenia de la DM2 se torna especialmente alarmante al considerar la amplia adopción de estilos de vida diferentes al ciclo natural de 24 horas en el clima sociocultural actual⁴⁰. No obstante, este panorama también permite elaborar estrategias de intervención preventivas y terapéuticas enfocadas en el cuidado de los ciclos circadianos, que pueden estratificarse en tres niveles: aspectos ambientales, conductuales, y fisiológicos²⁴.

En el nivel ambiental, es esencial incrementar la exposición a luz natural durante el día, al igual que minimizar la exposición a iluminación artificial durante la noche, para prevenir la desregulación circadiana. La luz artificial con rangos de longitud de onda particulares, como la luz azulada, parece tener mayor impacto sobre la desincronización del NSQ⁴¹. Por otro lado, la fototerapia⁴² y el tratamiento con gafas con dispositivos de cancelación de las longitudes de onda deletéreas⁴³ se han utilizado en el tratamiento de

distintos trastornos de los ritmos circadianos; y podrían tener alguna utilidad en el contexto de la DM2.

Las modificaciones conductuales podrían ser especialmente útiles debido a la sencillez de su implementación, aunque la adherencia a las mismas por parte de los pacientes podría ser problemática, como ocurre en la aplicación de cambios conductuales en otras patologías⁴⁴. La promoción de hábitos alimentarios y de sueño saludables debe convertirse en una prioridad para los sistemas de salud pública. Al nivel individual, es competencia del clínico trabajar en conjunto con el paciente para diseñar rutinas diarias acopladas al ritmo circadiano natural. Estas intervenciones deben ser especialmente prominentes en la atención a poblaciones de riesgo como los trabajadores por turno, en las áreas de asistencia médica, seguridad, transporte y otros⁴⁵. En relación a la distribución de las comidas a lo largo del día, parece ser más importante su limitación a las fases de mayor actividad en el ciclo diario, en comparación con la prolongación de los períodos de ayuno⁴⁶. En efecto, en modelos animales este tipo de programación alimentaria se asocia con estabilidad del peso corporal, independientemente de la carga calórica⁴⁷. No obstante, es necesaria una mayor investigación para establecer recomendaciones formales con respecto a este punto.

Finalmente, la modificación de la fisiología circadiana mediante alternativas farmacológicas es aún un tópico controversial. Aunque el tratamiento con melatonina parece ser útil para el mejoramiento de la calidad del sueño en pacientes con insomnio⁴⁸, no existe evidencia suficiente para justificar su uso en sujetos sanos, o para el tratamiento de otras enfermedades⁴⁹. Los descubrimientos recientes de receptores de melatonina en las CBP y otros tejidos clave en la regulación del metabolismo de los carbohidratos han multiplicado el interés científico en el desarrollo de tratamientos farmacológicos para la DM2 fundamentados en los mismos⁵⁰. Este prospecto podría revolucionar la práctica clínica en relación al tratamiento de la DM2, otra posibilidad promisoriosa es la utilización de moléculas moduladoras de las proteínas circadianas, que podrían preservar la sincronización de los osciladores, o limitar el impacto o duración de la desincronización⁵¹.

Conclusiones

El estudio de la cronobiología, cronopatología y cronoterapia es un campo de investigación emergente. A pesar de encontrarse en estadios aún muy tempranos, permite vislumbrar cambios importantes en el abordaje de múltiples problemas de salud, incluyendo la DM2 y otros trastornos crónicos. Para esta meta se requiere aún mayor investigación clínica y experimental en humanos con el fin de caracterizar de manera certera la maquinaria fisiológica circadiana en nuestra especie, en base a los hallazgos en otros organismos. Esto permitiría optimizar el diseño de estrategias de intervención biológicas efectivas.

Asimismo, es importante señalar que el cuidado de los ritmos circadianos no compete sólo al personal de salud. Por el contrario, este problema demanda la participación de órganos legales y de la comunidad general, para el desarrollo y aplicación de políticas de trabajo que faciliten la preservación de los ritmos circadianos naturales. En efecto, la implementación de la cronobiología en la práctica médica exige su contemplación por parte de las autoridades de salud pública.

Referencias

1. Bollinger T, Schibler U. Circadian rhythms – from genes to physiology and disease. *Swiss Med Wkly*. 24 de julio de 2014;144:w13984.
2. Hida A, Kitamura S, Mishima K. Pathophysiology and pathogenesis of circadian rhythm sleep disorders. *J Physiol Anthropol*. Diciembre de 2012;31(1):7.
3. Vinne V van der, Swoap SJ, Vajtay TJ, Weaver DR. Desynchrony between brain and peripheral clocks caused by CK1 δ/ϵ disruption in GABA neurons does not lead to adverse metabolic outcomes. *Proc Natl Acad Sci*. 6 de marzo de 2018;115(10):E2437-46.
4. Kurose T, Yabe D, Inagaki N. Circadian rhythms and diabetes. *J Diabetes Investig*. Junio de 2011;2(3):176-7.
5. Brainard J, Gobel M, Scott B, Koeppen M, Eckle T. Health implications of disrupted circadian rhythms and the potential for daylight as therapy. *Anesthesiology*. 2015;122(5):1170-1175.
6. Selfridge JM, Gotoh T, Schiffhauer S, Liu J, Stauffer PE, Li A, et al. Chronotherapy: Intuitive, Sound, Founded...But Not Broadly Applied. *Drugs*. Octubre de 2016;76(16):1507-21.
7. Konopka RJ, Benzer S. Clock mutants of *Drosophila melanogaster*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1971 Sep; 68(9):2112-6.
8. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 8 de diciembre de 2017;14(2):88-98.
9. Diabetes [Internet]. [citado 15 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
10. Zhang P, Gregg E. Global economic burden of diabetes and its implications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 1 de junio de 2017;5(6):404-5.
11. Kuhlman SJ, Craig LM, Duffy JF. Introduction to Chronobiology. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. septiembre de 2018;10(9):a033613.
12. Liu Z, Chu G. Chronobiology in mammalian health. *Mol Biol Rep*. Marzo de 2013;40(3):2491-501.
13. Münch M, Bromundt V. Light and chronobiology: implications for health and disease. *Dialogues Clin Neurosci*. Diciembre de 2012;14(4):448-53.
14. Santoso P, Nakata M, Ueta Y, Yada T. Suprachiasmatic vasopressin to paraventricular oxytocin neurocircuit in the hypothalamus relays light reception to inhibit feeding behavior. *Am J Physiol-Endocrinol Metab*. Octubre de 2018;315(4):E478-88.
15. Takahashi JS. Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock. *Nat Rev Genet*. Marzo de 2017;18(3):164-79.
16. Buhr ED, Takahashi JS. Molecular components of the mammalian circadian clock. *Handb Exp Pharmacol*. 2013;(217):3-27.
17. Miki T, Zhao Z, Lee CC. Interactive Organization of the Circadian Core Regulators PER2, BMAL1, CLOCK and PML. *Sci Rep*. 7 de julio de 2016;6:29174.

18. Zhang Y, et al. Discrete functions of nuclear receptor Rev-erbalpha couple metabolism to the clock. *Science*. 2015;348:1488–1492.
19. Richards J, Gumz ML. Mechanism of the circadian clock in physiology. *Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol*. 15 de junio de 2013;304(12):R1053-64.
20. Aguilar-Arnal L, Katada S, Orozco-Solis R, Sassone-Corsi P. NAD(+)-SIRT1 control of H3K4 trimethylation through circadian deacetylation of MLL1. *Nat Struct Mol Biol*. 2015.
21. Li AJ, Wiater MF, Oostrom MT, Smith BR, Wang Q, Dinh TT, Roberts BL, Jansen HT, Ritter S. Leptin-sensitive neurons in the arcuate nuclei contribute to endogenous feeding rhythms. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 302: R1313–R1326, 2012.
22. Eckel-Mahan KL, Patel VR, Mohney RP, Vignola KS, Baldi P, Sassone-Corsi P. Coordination of the transcriptome and metabolome by the circadian clock. *Proc Natl Acad Sci USA* 109: 5541–5546, 2012.
23. Morris CJ, Yang JN, Scheer FA. The impact of the circadian timing system on cardiovascular and metabolic function. *Prog Brain Res*. 2012;199:337–58.
24. Qian J, Scheer FAJL. Circadian System and Glucose Metabolism: Implications for Physiology and Disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2016;27(5):282–293.
25. la Fleur SE, Kalsbeek A, Wortel J, Fekkes ML, Buijs RM. A daily rhythm in glucose tolerance: a role for the suprachiasmatic nucleus. *Diabetes*. junio de 2001;50(6):1237-43.
26. Tan E, Scott EM. Circadian rhythms, insulin action, and glucose homeostasis: *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. Julio de 2014;17(4):343-8.
27. Scheer FA, et al. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(11):4453–8.
28. Tsuneki H, Sasaoka T, Sakurai T. Sleep Control, GPCRs, and Glucose Metabolism. *Trends Endocrinol Metab*. 1 de septiembre de 2016;27(9):633-42.
29. McMullan CJ, Schernhammer ES, Rimm EB, Hu FB, Forman JP. Melatonin Secretion and the Incidence of Type 2 Diabetes. *JAMA*. 3 de abril de 2013;309(13):1388-96.
30. Zhu B, Hershberger PE, Kapella MC, Fritschi C. The Relationship Between Sleep Disturbance and Glycemic Control in Adults With Type 2 Diabetes: An Integrative Review. *J Clin Nurs*. Diciembre de 2017;26(23-24):4053-64.
31. Onaolapo AY, Onaolapo OJ. Circadian dysrhythmia-linked diabetes mellitus: Examining melatonin's roles in prophylaxis and management. *World J Diabetes*. 15 de julio de 2018;9(7):99-114.
32. Gale JE, Cox HI, Qian J, Block GD, Colwell CS, Matveyenko AV. Disruption of circadian rhythms accelerates development of diabetes through pancreatic beta-cell loss and dysfunction. *J Biol Rhythms* 26: 423–433, 2011.
33. Coomans CP, van den Berg SA, Lucassen EA, Houben T, Pronk AC, van der Spek RD, Kalsbeek A, Biermasz NR, Willems van Dijk K, Romijn JA, Meijer JH. The suprachiasmatic nucleus controls circadian energy metabolism and hepatic insulin sensitivity. *Diabetes* 62: 1102–1108, 2012.
34. Lee J, Kim MS, Li R, Liu VY, Fu L, Moore DD, Ma K, Yehchoor VK. Loss of Bmal1 leads to uncoupling and impaired glucose-stimulated insulin secretion in beta-cells. *Islets* 3: 381–388, 2011.
35. Vieira E, Marroqui L, Batista TM, Caballero-Garrido E, Carneiro EM, Boschero AC, Nadal A, Quesada I. The clock gene Rev-erbalpha regulates pancreatic beta-cell function: modulation by leptin and high-fat diet. *Endocrinology* 153: 592–601, 2012.
36. Jung-Hynes B, Huang W, Reiter RJ, Ahmad N. Melatonin resynchronizes dysregulated circadian rhythm circuitry in human prostate cancer cells. *J Pineal Res* 49: 60–68, 2010.
37. Hirota T, Lee JW, St John PC, Sawa M, Iwaisako K, Noguchi T, Pongsawakul PY, Sonntag T, Welsh DK, Brenner DA, Doyle FJ, 3rd, Schultz PG, Kay SA. Identification of small molecule activators of cryptochrome. *Science* 337: 1094–1097, 2012.
38. Farhud D, Aryan Z. Circadian Rhythm, Lifestyle and Health: A Narrative Review. *Iran J Public Health*. Agosto de 2018;47(8):1068-76.
39. Relógio A, Westermarck PO, Wallach T, Schellenberg K, Kramer A, Herzog H. Tuning the Mammalian Circadian Clock: Robust Synergy of Two Loops. Jensen LJ, editor. *PLoS Comput Biol*. 15 de diciembre de 2011;7(12):e1002309.
40. Wright KP, Bogan RK, Wyatt JK. Shift work and the assessment and management of shift work disorder (SWD). *Sleep Med Rev* 2013, 17(1):41–54.
41. Tosini G, Ferguson I, Tsubota K. Effects of blue light on the circadian system and eye physiology. *Mol Vis*. 2016;22:61–72. Published 2016 Jan 24.
42. Ablon G. Phototherapy with Light Emitting Diodes: Treating a Broad Range of Medical and Aesthetic Conditions in Dermatology. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2018;11(2):21–27.
43. Zhao ZC, Zhou Y, Tan G, Li J. Research progress about the effect and prevention of blue light on eyes. *Int J Ophthalmol*. 2018;11(12):1999–2003.
44. Leung AWY, Chan RSM, Sea MMM, Woo J. An Overview of Factors Associated with Adherence to Lifestyle Modification Programs for Weight Management in Adults. *Int J Environ Res Public Health*. 16 de agosto de 2017;14(8):922.
45. Logan RW, McClung CA. Rhythms of life: circadian disruption and brain disorders across the lifespan. *Nat Rev Neurosci*. enero de 2019;20(1):49.
46. Longo VD, Panda S. Fasting, Circadian Rhythms, and Time-Restricted Feeding in Healthy Lifespan. *Cell Metab*. Junio de 2016;23(6):1048-59.
47. Gabel K, Hoddy KK, Haggerty N, Song J, Kroeger CM, Trepanowski JF, et al. Effects of 8-hour time restricted feeding on body weight and metabolic disease risk factors in obese adults: A pilot study. *Nutr Healthy Aging*. 15 de junio de 2018;4(4):345-53.
48. Costello RB, Lentino CV, Boyd CC, O'Connell ML, Crawford CC, Sprengel ML, et al. The effectiveness of melatonin for promoting healthy sleep: a rapid evidence assessment of the literature. *Nutr J*. 7 de noviembre de 2014;13:106.
49. Kostoglou-Athanassiou I. Therapeutic applications of melatonin. *Ther Adv Endocrinol Metab*. Febrero de 2013;4(1):13-24.
50. Rivara S, Pala D, Bedini A, et al. Therapeutic uses of melatonin and melatonin derivatives: a patent review (2012–2014). *Expert Opin Ther Pat*. 2015 Apr;25(4):425–441.
51. Chen Z. What's next for chronobiology and drug discovery. *Expert Opin Drug Discov*. 2 de diciembre de 2017;12(12):1181-5.

Importancia del abordaje interdisciplinario en el tratamiento de la diabetes mellitus

Importance of the interdisciplinary approach in the treatment of diabetes mellitus

Cristóbal Ignacio Espinoza Diaz, MD^{1,2} <https://orcid.org/0000-0001-8608-8338>, Gustavo Adolfo Guzmán Polanco, MD^{3,4} <https://orcid.org/0000-0002-4340-6110>, Alejandra Estefanía Pazmiño Calero, MD⁵ <https://orcid.org/0000-0001-7501-6443>, Sergio Geovanny Peñaloza Sánchez, MD¹ <https://orcid.org/0000-0003-0981-3473>, Grace Estefanía Beltrán Guachón, MD⁶ <https://orcid.org/0000-0001-9090-2435>, Marlon Andrés Meza Fonseca, MD⁵ <https://orcid.org/0000-0002-2584-2226>

¹Médico General. Universidad Católica de Cuenca. República del Ecuador.

²Maestrante en epidemiología Universidad de Cuenca. República del Ecuador.

³Médico General Universidad de Guayaquil. República del Ecuador.

⁴Consortio Médico Guzmán. Provincia del Guayas. República del Ecuador.

⁵Médico General Universidad Central del Ecuador. República del Ecuador.

⁶Médico General. Universidad Técnica de Ambato. República del Ecuador.

*Autor de correspondencia: Cristóbal Ignacio Espinoza Diaz, MD. Universidad Católica de Cuenca. Provincia de Azuay. República del Ecuador. Teléfono: 0987714626 Correo electrónico: cristocristocristobal@hotmail.com

Resumen

La diabetes mellitus (DM) representa un problema clínico en la práctica médica cotidiana debido a su frecuencia y severidad, la multiplicidad de manifestaciones y condiciones que puede presentar, y el impacto trascendente que tiene en la calidad y estilo de vida de los pacientes. En efecto, es bien conocido que el paciente con DM precisa atención de numerosos especialistas médicos para su tratamiento integral, siendo un ejemplo ilustrativo de una enfermedad que demanda un tratamiento interdisciplinario (TID). En este sentido, el TID para la DM ha servido como modelo vanguardista para la extrapolación de esta aproximación al tratamiento de otras enfermedades crónicas. El TID se ha asociado con mejores resultados terapéuticos y mejor pronóstico a largo plazo, y ha probado ser una medida costo-efectiva en el tiempo. No obstante, aún en la actualidad se advierten varios obstáculos para la organización y aplicación del TID en el contexto práctico, que exigen atención pronta. La transición del sistema de funcionamiento jerárquico clásico de la medicina a la dinámica igualitaria e interdependiente propia del TID podría representar uno de los principales retos en este sentido, de la mano de las restricciones financieras y de políticas sanitarias que restringen su operación. Como posibles soluciones, las intervenciones educativas y administrativas a larga escala son prioritarias, no sólo para facilitar el conocimiento de la enfermedad y el acceso a los servicios correspondientes por parte de los pacientes, sino también para atraer atención a este y otros temas clave en la administración sanitaria. En esta revisión se comentan las características necesarias para un TID ideal para el paciente con DM, y las barreras percibidas para su realización, desde una perspectiva organizacional y administrativa de salud pública.

Abstract

Diabetes mellitus (DM) represents a clinical problem in the daily medical practice due to its frequency and severity, the multiplicity of manifestations, and conditions it may endorse, plus the transcendental impact it bears on the quality of life and lifestyle of patients. Subjects with DM are well known to need assistance from numerous medical specialists for an integral care, constituting an illustrative example of a disease which demands interdisciplinary treatment (IDT). Indeed, IDT for DM has served as the leading model for the extrapolation of this therapeutic approach to other chronic diseases. IDT has been associated with improved therapeutic outcomes and long-term prognosis; and has been proven to be a cost-effective measure in time. Nevertheless, even at present day, various obstacles remain in the organization and application of IDT in a practical context which demands prompt attention. In this regard, the transition from the classic hierarchical model in medicine to the egalitarian and interdependent dynamics of IDT may represent one the major challenges; along with the restrictions in financing and health policies which restrict their operation. As possible solutions, large-scale educational and administrative interventions are a priority, not only to facilitate knowledge of the disease and patients' access to the corresponding services, but also to attract attention to this and other key topics in health administration. This review comments on the necessary characteristics for an ideal IDT for patients with DM, as well as the perceived barriers for its realization from an organizational and administrative perspective in public health.

Keywords: diabetes mellitus, interdisciplinary treatment, public health, health administration.

Introducción

A nivel mundial, se estima que 422 millones de individuos adultos sufren diabetes mellitus (DM), mostrando un ascenso acelerado en años recientes y con proyecciones de una prevalencia duplicada para el año 2030¹. La Federación Internacional de Diabetes ha calculado una prevalencia global de DM de 8,8%, comprendida en su mayoría por sujetos con edades entre 20 y 79 años, grupo en el cual además ocurren 50% de las muertes asociadas a DM². Cada año, se registran más de 3 millones de muertes vinculadas con la hiperglicemia, la DM y sus complicaciones asociadas, siendo la DM la doceava causa de muerte a nivel mundial. Además, la DM constituye uno de los factores de riesgo más poderosos para el desarrollo de enfermedad cardiovascular, la cual es la primera causa de morbilidad a nivel mundial³.

La DM representa un problema clínico en la práctica médica cotidiana no sólo debido a su frecuencia y severidad, sino también debido a la multiplicidad de formas en las que puede presentarse en tanto es una enfermedad sistémica con afectación multiorgánica, y el impacto trascendente que tiene en la calidad y estilo de vida de los pacientes⁴. En efecto, es bien conocido que el paciente con DM precisa atención de numerosos especialistas médicos para su tratamiento integral desde una perspectiva biomédica—con intervenciones de medicina interna, endocrinología, nefrología, neurología, oftalmología, nutrición y dietética, podiatría y muchas otras—pero además amerita cuidados psicosociales, incluyendo la atención en salud mental, el entrenamiento en el autocuidado y adherencia terapéutica, y el abordaje familiar⁵. Por lo tanto, la DM es un ejemplo ilustrativo de una enfermedad que demanda un tratamiento interdisciplinario (TID) y ha servido como modelo vanguardista para la extrapolación de esta aproximación al tratamiento de otras enfermedades.

La implementación del TID ha sido consagrada por la Asociación Global para el Manejo Efectivo de la Diabetes como uno de los 10 pasos prácticos esenciales para los profesionales de la salud en la prosecución de las metas de control glicémico en esta enfermedad⁶. El TID se ha asociado con mejores resultados terapéuticos y mejor pronóstico a largo plazo⁷ y ha probado ser una medida costo-efectiva en el tiempo⁸. No obstante, aún en la actualidad se advierten varios obstáculos para la organización y aplicación del TID en el contexto práctico que exigen atención pronta. En esta revisión se comentan las características necesarias para un TID ideal para el paciente con DM, y las barreras percibidas para su realización, desde una perspectiva organizacional y administrativa de salud pública.

¿Qué ofrece un tratamiento interdisciplinario efectivo al paciente con diabetes mellitus?

A pesar de la gran aceptación del concepto del TID en relación a la DM y la gran importancia que se le atribuye, en la práctica se observa amplia heterogeneidad en los componentes presentes en distintas iteraciones en diferentes localidades, dictadas por las necesidades particulares de cada demografía y la disponibilidad de recursos⁹. Por ejemplo, en los Estados Unidos han ganado popularidad las intervenciones tipo *boot camp* o campo de entrenamiento, donde durante períodos de tiempo cortos, los participantes reciben atención médica, nutricional y psicológica intensiva, con énfasis en el empoderamiento y la adquisición de capacidades de autocuidado, y con referencia a servicios subespecializados de ser necesario¹⁰. En el Reino Unido se ha instituido un sistema de clasificación jerarquizado, en el cual se prioriza el mantenimiento de los pacientes no complicados en los servicios de atención primaria en salud, en función de nueve principios fundamentales que entre otros aspectos, enfatizan la prevención y la detección temprana, la educación estructurada, el mejoramiento del cuidado de los pies, la comunicación efectiva en el equipo de salud y el aseguramiento del seguimiento continuo¹¹. Por otro lado, en México se halla un modelo altamente pragmático diseñado para funcionar en un contexto de bajos recursos económicos, mediante la institución de las “clínicas del azúcar”. Éstos son centros de atención ambulatoria que por un pago anual único y fijo ofrecen acceso ilimitado a consultas médicas especializadas, exámenes paraclínicos y cuidado de las complicaciones crónicas de la DM⁶.

Se han identificado varios elementos comunes a los modelos exitosos de TID para la DM. Una de estas características es la promoción de la actividad colaborativa por medio de relaciones de apoyo dentro del equipo de trabajo, en un ambiente de igualdad e interdependencia. Esto demanda flexibilidad en la concepción de los roles y responsabilidades de cada miembro del equipo, y el reconocimiento de las contribuciones únicas de cada uno de éstos¹². Esta dinámica grupal es facilitada por la presencia de un liderazgo organizacional firme que apoye y fomente el compromiso con la esencia de la TID. Los líderes de los equipos de trabajo deben ser capaces de administrar las habilidades y talentos de sus miembros respectivos en un clima inclusivo, proveyendo además creatividad y adaptabilidad para la resolución de problemas, a menudo con recursos limitados¹³.

Cada uno de los miembros de los equipos de TID en DM debe poseer una instrucción actualizada sobre la DM y sus tratamientos, y estar preparado para impartir estos conocimientos a distintos tipos de audiencias con necesidades diferentes y en múltiples circunstancias. Además, la educación médica continua es esencial para mantener al equipo al día en relación a los avances en diabetología y otras ramas relacionadas de las ciencias de la salud¹⁴. La diversidad también es clave en la composición de los equipos de TID, procurando la inclusión de profesionales con distintas des-

trezas que se complementen entre sí, las cuales a la vez deben estar dirigidas a cubrir las necesidades de la población concreta a atender con los recursos disponibles. La sinergia en el trabajo de cada uno de los miembros del equipo de TID debe fomentarse a través de la fijación de metas y aproximaciones terapéuticas compartidas que releven un mismo mensaje o filosofía en consonancia¹⁵. Asimismo, este trabajo complementario debe facilitarse mediante el mantenimiento de prácticas de comunicación clara y abierta no sólo con los pacientes, sino entre los integrantes del equipo de TID. En este sentido, son útiles algunas estrategias como los canales de comunicación formalizados, estandarizados y adecuadamente documentados; al igual que juntas frecuentes y regulares para la revisión de los estándares de manejo y el progreso de cada caso individual. Se exhorta la participación de los pacientes en estas actividades y su involucramiento activo en la toma de decisiones clínicas, desde una posición de empoderamiento como líderes de su propio cuidado¹⁶.

El funcionamiento interno de los centros de TID para la DM debe estar regido por un sistema estructurado que permita la canalización rápida, efectiva e intuitiva hacia los servicios que ameriten de forma prioritaria, en el momento y contexto clínico adecuado. Esto no sólo exige un grado importante de planificación institucional anticipada, sino la actuación multifacética del personal de salud como gerentes, administradores y supervisores¹⁷. La protocolización, la delegación de tareas, la provisión de cuidados en respuesta a la estratificación de riesgos y la prevención de complicaciones pueden ser principios de guía especialmente útiles en este contexto¹⁸.

Barreras actuales para la implementación del tratamiento interdisciplinario de la diabetes mellitus

A medida que incrementa la prevalencia de la DM, y por ende, su demanda asistencial, los sistemas de salud pública han evolucionado con el objetivo de cubrir las necesidades. Los centros y equipos de TID para la DM forman parte de esta evolución, y por lo tanto se enfrentan a retos particulares a través del tiempo. En relación a los aspectos organizacionales, por ejemplo, las estructuras jerárquicas tradicionales actualmente vigentes en numerosas instituciones, al igual que la deficiencia de los canales internos y externos de comunicación, tienen una influencia deletérea significativa en la calidad del servicio. Asimismo, la desarmonía entre los horarios de trabajo de los miembros del equipo tienden a obstaculizar la efectividad del TID¹⁹. Otro problema organizacional logístico que es frecuentemente reportado es la restricción del tiempo disponible para las consultas ambulatorias, que se ha instalado de manera secundaria al incremento en la demanda. Este es un problema ubicuo en la práctica médica actual en todo tipo de escenarios, y representa otro punto álgido que amerita pronta intervención²⁰. Algunos factores pueden ser más prominentes en las regiones con ingresos económicos bajos, como la escasez

de recursos físicos e insumos médicos, y la ausencia o dificultad de acceso a algunos servicios especializados clave²¹.

Si bien la ejecución efectiva del TID resulta en una disminución neta en los gastos financieros en salud pública, la adquisición de fondos para su fundación y mantenimiento parece ser un problema recurrente en distintas localidades. Estos problemas exigen una revisión profunda de las políticas de salud con impacto sobre el manejo de los recursos económicos²². Asimismo, los costos asociados a la capacitación de los profesionales incluidos en el TID tienden a ser relativamente altos, lo cual en última instancia reduce la cantidad de profesionales disponibles para este trabajo. La remuneración de los trabajadores en esta área también es percibida como insuficiente con alta frecuencia²³. Además, el costo de la medicación y otros tipos de tratamientos, al igual que la dificultad para el acceso a servicios de seguros médicos, también tienden a dificultar el funcionamiento eficiente de los centros de TID²⁴.

La falta de conocimiento adecuado sobre la DM en la comunidad y el desconocimiento de la existencia de los centros o servicios de TID y sus beneficios se han citado como factores importantes limitantes de su impacto verdadero. El refinamiento y potenciación de los programas de comunicación masiva en salud es esencial en este sentido²⁵. La falta de motivación para la búsqueda de los servicios de salud también confluye en este panorama y empeora la falta de afluencia a estos centros. Por lo tanto, la educación en DM debe ser un objetivo prioritario en salud pública. El involucramiento de los factores motivacionales y afectivos son clave en este sentido para reforzar el impacto de los esfuerzos educativos²⁶.

Conclusiones

La ejecución satisfactoria del TID ofrece beneficios invaluable para los pacientes, fundamentalmente fungiendo como una solución eficaz para el fenómeno de inercia clínica, la eventualidad donde se reconocen problemas clínicos, pero no llevan a cabo acciones efectivas para su tratamiento²⁷. Esto parece ocurrir a menudo en relación a la DM en los modelos tradicionales de atención en salud en todos sus niveles, donde hay una discrepancia notoria y a menudo difícil de negociar entre las necesidades de salud de los pacientes y las necesidades de los sistemas administrativos, conllevando a malos resultados terapéuticos y peor pronóstico. El modelo de TID permite circunnavegar estas fallas fomentando el establecimiento de vínculos terapéuticos de mayor calidad entre el personal de salud y los pacientes.

A pesar de la presencia insoslayable de obstáculos significativos para su instalación, el TID de la DM es un modelo claramente viable que retorna beneficios para los pacientes y mayor satisfacción para el personal de salud²⁸. La transición del sistema de funcionamiento jerárquico clásico de la medicina a la dinámica igualitaria e interdependiente po-

dría representar uno de los principales retos en este sentido; de la mano de las restricciones financieras y de política sanitaria que restringen su operación. En este sentido, las intervenciones educativas y administrativas a larga escala son prioritarias, no sólo para facilitar el conocimiento de la enfermedad y el acceso a los servicios correspondientes por parte de los pacientes, sino también para atraer atención a este y otros temas clave en la administración sanitaria.

Referencias

- World Health Organization. Diabetes [Internet]. 2019 [citado 7 de agosto de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
- European Society of Cardiology. Global statistics on diabetes [Internet]. 2019 [citado 7 de agosto de 2019]. Disponible en: [https://www.escardio.org/Sub-specialty-communities/European-Association-of-Preventive-Cardiology-\(EAPC\)/News/global-statistics-on-diabetes](https://www.escardio.org/Sub-specialty-communities/European-Association-of-Preventive-Cardiology-(EAPC)/News/global-statistics-on-diabetes)
- Forouhi NG, Wareham NJ. Epidemiology of diabetes. *Medicine (Baltimore)*. diciembre de 2014;42(12):698-702.
- Kulzer B, Daenschel W, Daenschel I, Schramm W, Messinger D, Weissmann J, et al. Integrated personalized diabetes management improves glycemic control in patients with insulin-treated type 2 diabetes: Results of the PDM-ProValue study program. *Diabetes Res Clin Pract*. octubre de 2018;144:200-12.
- van Ommen B, Wopereis S, van Empelen P, van Keulen HM, Otten W, Kasteleyn M, et al. From Diabetes Care to Diabetes Cure—The Integration of Systems Biology, eHealth, and Behavioral Change. *Front Endocrinol*. 22 de enero de 2018;8:381.
- McGill M, Blonde L, Chan JCN, Khunti K, Lavalley FJ, Bailey CJ. The interdisciplinary team in type 2 diabetes management: Challenges and best practice solutions from real-world scenarios. *J Clin Transl Endocrinol*. marzo de 2017;7:21-7.
- Jardim TV, Inuzuka S, Galvão L, Negretto LAF, de Oliveira RO, Sá WF, et al. Multidisciplinary treatment of patients with diabetes and hypertension: experience of a Brazilian center. *Diabetol Metab Syndr*. diciembre de 2018;10(1):1-8.
- Jiao FF, Fung CSC, Wan EYF, Chan AKC, McGhee SM, Kwok RLP, et al. Five-Year Cost-effectiveness of the Multidisciplinary Risk Assessment and Management Programme—Diabetes Mellitus (RAMP-DM). *Diabetes Care*. febrero de 2018;41(2):250-7.
- Conca T, Saint-Pierre C, Herskovic V, Sepúlveda M, Capurro D, Prieto F, et al. Multidisciplinary Collaboration in the Treatment of Patients With Type 2 Diabetes in Primary Care: Analysis Using Process Mining. *J Med Internet Res*. 10 de abril de 2018;20(4):e127.
- Deichmann RE, Cazabon P, Asher T, Cripe B, Griffin R, Dornelles A, et al. Long-term effects of a diabetes boot camp on measures of diabetic care. *Ochsner J*. 2015;15(1):13-8.
- Kar P. The 'super six' for the acute trust; all else under primary care? *Pract Diabetes*. septiembre de 2011;28(7):308-9.
- Nancarrow SA. Six principles to enhance health workforce flexibility. *Hum Resour Health*. diciembre de 2015;13(1):9.
- Warrington L, Ayers P, Baldwin AM, Wallace V, Riche KD, Saulters R, et al. Implementation of a pharmacist-led, multidisciplinary diabetes management team. *Am J Health Syst Pharm*. 15 de julio de 2012;69(14):1240-5.
- Lee B, Trence D, Inzucchi S, Lin J, Haimowitz S, Wilkerson E, et al. Improving Type 2 Diabetes Patient Health Outcomes with Individualized Continuing Medical Education for Primary Care. *Diabetes Ther*. septiembre de 2016;7(3):473-81.
- Centers for Disease Control and Prevention. Working together to manage diabetes: a guide for pharmacy, podiatry, optometry, and dentistry [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention; 2014 [citado 7 de agosto de 2019]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/diabetes/ndep/pdfs/ppod-guide-team-care-approach.pdf>
- Ritholz MD, Beverly EA, Abrahamson MJ, Brooks KM, Hultgren BA, Weinger K. Physicians' Perceptions of the Type 2 Diabetes Multi-disciplinary Treatment Team: A Qualitative Study. *Diabetes Educ*. noviembre de 2011;37(6):794-800.
- Raz I, Riddle MC, Rosenstock J, Buse JB, Inzucchi SE, Home PD, et al. Personalized Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: Reflections from a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care*. 1 de junio de 2013;36(6):1779-88.
- Chan JCN, Ozaki R, Luk A, Kong APS, Ma RCW, Chow FCC, et al. Delivery of integrated diabetes care using logistics and information technology – The Joint Asia Diabetes Evaluation (JADE) program. *Diabetes Res Clin Pract*. diciembre de 2014;106:S295-304.
- Tapp H, Phillips SE, Waxman D, Alexander M, Brown R, Hall M. Multidisciplinary Team Approach to Improved Chronic Care Management for Diabetic Patients in an Urban Safety Net Ambulatory Care Clinic. *J Am Board Fam Med*. 1 de marzo de 2012;25(2):245-6.
- Goderis G, Borgermans L, Mathieu C, Van Den Broeke C, Hannes K, Heyrman J, et al. Barriers and facilitators to evidence based care of type 2 diabetes patients: experiences of general practitioners participating to a quality improvement program. *Implement Sci*. diciembre de 2009;4(1):41.
- Riddle MC, Herman WH. The Cost of Diabetes Care—An Elephant in the Room. *Diabetes Care*. mayo de 2018;41(5):929-32.
- Vigersky RA, Fitzner K, Levinson J, for the Diabetes Working Group. Barriers and Potential Solutions to Providing Optimal Guideline-Driven Care to Patients With Diabetes in the U.S. *Diabetes Care*. 1 de noviembre de 2013;36(11):3843-9.
- Mc Hugh S, O'Mullane M, Perry IJ, Bradley C. Barriers to, and facilitators in, introducing integrated diabetes care in Ireland: a qualitative study of views in general practice. *BMJ Open*. agosto de 2013;3(8):e003217.
- McBrien KA, Naugler C, Ivers N, Weaver RG, Campbell D, Desveaux L, et al. Barriers to care in patients with diabetes and poor glycemic control—A cross-sectional survey. Nishimura W, editor. *PLOS ONE*. 1 de mayo de 2017;12(5):e0176135.
- Raaijmakers LG, Hamers FJ, Martens MK, Bagchus C, de Vries NK, Kremers SP. Perceived facilitators and barriers in diabetes care: a qualitative study among health care professionals in the Netherlands. *BMC Fam Pract*. diciembre de 2013;14(1):114.
- Burke S, Sherr D, Lipman R. Partnering with diabetes educators to improve patient outcomes. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther*. febrero de 2014;7:45-53.
- Ross SA. Breaking Down Patient and Physician Barriers to Optimize Glycemic Control in Type 2 Diabetes. *Am J Med*. septiembre de 2013;126(9):S38-48.
- Strategies for Improving Care. *Diabetes Care*. enero de 2016;39(Supplement 1):S6-12.

Panorama clínico de la disfunción sexual en pacientes con diabetes mellitus

Clinical outlook on sexual dysfunction in patients with diabetes mellitus

Alex Patricio Morales Carrasco, MD^{1,2*} <https://orcid.org/0000-0002-7991-0685>, Cristóbal Ignacio Espinoza Diaz, MD³ <https://orcid.org/0000-0001-8608-8338>, Gustavo Adolfo Guzmán Polanco, MD⁴ <https://orcid.org/0000-0002-4340-6110>, Grecia de los Ángeles Fonseca Villacís, MD⁵ <https://orcid.org/0000-0001-6741-5807>, Edison Fabricio Quisintuña Masabanda, MD⁶ <https://orcid.org/0000-0001-7851-0834>, Marcia Elizabeth Yanza Pazmiño, MD⁶ <https://orcid.org/0000-0002-0486-1487>

¹Médico General. Universidad Técnica de Ambato. República del Ecuador.

²Maestrante en dirección y gestión sanitaria. Universidad internacional de la Rioja.

³Médico General. Universidad Católica de Cuenca. o Maestrante en epidemiología Universidad de Cuenca.

⁴Médico General Universidad de Guayaquil. Provincia del Guayas. República del Ecuador.

⁵Médico General. Universidad Regional Autónoma de los Andes. Provincia de Tungurahua. República del Ecuador.

⁶Médico General. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Provincia de Chimborazo. República del Ecuador.

*Autor de correspondencia: Alex Patricio Morales Carrasco, Médico General. Universidad Técnica de Ambato. República del Ecuador. Teléfono: +593 984172302 Correo electrónico: tony2803@hotmail.es

Resumen

Las disfunciones sexuales (DS) engloban un conjunto variado de problemas relacionados con el deseo sexual, la excitación, la consecución del orgasmo o el dolor durante los actos sexuales, que se manifiestan de manera distinta y característica en cada sexo. La diabetes mellitus (DM) ha sido bien reconocida como una causa importante y frecuente de DS, involucrando un extenso espectro de factores neuroendocrinos, vasculares, metabólicos, psicofisiológicos y psicosociales. La insatisfacción sexual es frecuentemente reportada por los pacientes con DM y tiene una influencia negativa severa agregada sobre la calidad de vida de estos pacientes, quienes ya inherentemente se enfrentan a una gran carga de estrés y abundantes retos en su vida cotidiana atribuidos a la enfermedad. La importancia de este problema se ve magnificada al considerar la elevada prevalencia de la DM en la actualidad. Son aún abundantes las incógnitas en el estudio de la DS en pacientes diabéticos y existe un amplio campo de investigación por explorar en este sentido, especialmente en las pacientes femeninas, y en relación al tratamiento farmacológico de estas afecciones. Avances recientes en la comprensión del impacto de la DM en la fisiología vascular, al igual que la neurobiología subyacente a la función sexual en ambos sexos ofrecen una ventana de oportunidades promisorias en este sentido. Por ahora, el abordaje del estilo de vida y de la salud mental permanecen como claves en esta situación clínica. Esto resalta la importancia de la aproximación holística al paciente diabético en la práctica. En esta revisión se discuten los aspectos esenciales del abordaje de la DS en el paciente diabético.

Palabras clave: diabetes mellitus, disfunción sexual, calidad de vida, tratamiento holístico.

Abstract

Sexual dysfunctions (SD) encompass a varied group of problems related to sexual desire, arousal, orgasm, or pain during sexual activities, which manifest in distinct and characteristic manners in each gender. Diabetes mellitus (DM) has been recognized as an important and frequent cause of SD, involving a wide spectrum of neuroendocrine, vascular, metabolic, psychophysiological and psychosocial factors. Lack of sexual satisfaction is frequently reported by patients with DM, bearing an aggregated negative influence on the quality of life of these patients, who already face a great load of stress and challenge in their daily lives due to the disease. The importance of this problem is magnified when considering the elevated prevalence of DM at the present time. Numerous uncertainties remain in the study of SD in diabetic patients, with an ample field for research, especially in women and in regards to its pharmacological management. Recent advances in the comprehension of the impact of DM in vascular physiology, as well as concerning the neurobiology underlying sexual function in both sexes offer a window of promising opportunities. Currently, management of lifestyle changes and mental health care remain key aspects in this clinical setting. This highlights the importance of the holistic approach to the diabetic patient in practice. This review discusses essential areas for the management of SD in patients with DM.

Keywords: diabetes mellitus, sexual dysfunction, quality of life, holistic treatment.

Introducción

Las disfunciones sexuales (DS) engloban un conjunto variado de problemas relacionados con el deseo sexual, la excitación, la consecución del orgasmo o el dolor durante los actos sexuales, que se manifiestan de manera distinta y característica en cada sexo¹. Aunque el estudio epidemiológico de las DS se encuentra aún en estadios muy tempranos, se estima que su prevalencia podría exceder el 40% a nivel global². En las mujeres, son más prominentes los problemas relacionados al deseo y la excitación, y a menudo presentan más de una DS; mientras que en los hombres, son más frecuentes la disfunción eréctil y la eyaculación precoz, con menor tendencia a la co-ocurrencia de distintas DS³. Estas entidades se han convertido en objetos de atención clínica frecuentes, en particular en los grupos de pacientes con comorbilidades médicas y de edad avanzada; aunque los sujetos jóvenes y sin otros diagnósticos médico-quirúrgicos no escapan a su impacto⁴.

En este escenario, la diabetes mellitus (DM) ha sido bien reconocida como una causa importante y frecuente de DS, involucrando un extenso espectro de factores neuroendocrinos, vasculares, metabólicos, psicofisiológicos y psicosociales⁵. En efecto, la DS corresponde a uno de los numerosos aspectos biopsicosociales a abordar en el tratamiento integral del paciente diabético, resaltando el precepto ampliamente aceptado del manejo interdisciplinario de estos pacientes⁶. No obstante, la función sexual a menudo no es explorada en los pacientes con DM o es evaluada de manera insuficiente a expensas de mayor enfoque en otros aspectos, y en detrimento del disfrute de la vida sexual de los pacientes⁷.

La insatisfacción sexual es frecuentemente reportada por los pacientes con DM, al igual que la percepción de que los tratamientos o herramientas disponibles y ofrecidas son insuficientes, inefectivas o inadecuadas⁷. La DS tiene una influencia negativa severa agregada sobre la calidad de vida de los pacientes diabéticos, quienes ya inherentemente se enfrentan a una gran carga de estrés en su vida cotidiana atribuida a la enfermedad y abundantes otros retos cotidianos⁸. La importancia de este problema se ve magnificada al considerar la elevada prevalencia de la DM en la actualidad, que se ha estimado en aproximadamente 8,8% a nivel mundial y correspondiendo a cientos de millones de casos⁹. En esta revisión se discuten los aspectos esenciales del abordaje de la DS en el paciente diabético.

Diabetes mellitus y disfunción sexual masculina: énfasis en la disfunción eréctil

En la población masculina, la principal DS asociada a la DM es la disfunción eréctil (DE). Esta condición se ha definido como la incapacidad de lograr una erección penénea lo suficientemente rígida para lograr el coito de manera exitosa¹⁰. Se estima que para el año 2025 la prevalencia mundial de la DE exceda los 322 millones de casos, aunque su distribución no es homogénea en la población¹¹. Los hombres con DM muestran un riesgo tres veces mayor que sus contrapartes no diabéticas de presentar DE¹². Si bien el principal factor de riesgo para la DE es la edad—con una prevalencia promedio de 40% en la década de los

cuarenta, e incrementando en un 10% en cada década subsecuente¹³— se ha vinculado con numerosos otros factores de riesgo cardiovasculares en adición a la DM, como el hábito tabáquico, la hipertensión arterial, la dislipidemia, el síndrome metabólico y la depresión¹⁴. Notoriamente, la DE ha demostrado ser un indicador significativo de riesgo elevado para enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular y mortalidad por cualquier causa¹⁵. Esta riqueza de asociaciones con enfermedades sistémicas, en particular aquellas con un componente vascular, resalta la importancia de la DM en este contexto y apunta a los aspectos específicos alterados por esta enfermedad para el desarrollo de la DE.

La DE además muestra algunas características epidemiológicas especiales en relación a la DM. Se estima que más de la mitad de los hombres con DM sufren DE, y desarrollan este trastorno 10-15 años antes que la población no diabética. Más allá de esto, la DE tiende a ser más severa en estos sujetos, con menor respuesta al tratamiento oral¹⁶. La DE también exhibe mayor frecuencia en los pacientes con mayor tiempo desde el diagnóstico de DM y en aquellos con sus complicaciones macrovasculares y microvasculares¹⁷. La polifarmacia típicamente encontrada en los pacientes diabéticos también puede añadir a la severidad de la DE, especialmente con agentes como antidepresivos, antipsicóticos, algunos fibratos, y varios antihipertensivos, como los β -bloqueadores, diuréticos tiazídicos y la espirolactona¹⁸.

La etiopatogenia de la DE es eminentemente multifactorial, involucrando factores orgánicos, psicológicos y relacionales, los cuales coexisten e interactúan entre sí. En la DM, los principales componentes fisiopatológicos presentes parecen ser la vasculopatía, neuropatía, adiposidad visceral, la resistencia a la insulina y el hipogonadismo. En relación al primero de estos elementos, la aterosclerosis juega un papel clave, reduciendo el flujo sanguíneo al pene. Además, la aparición de disfunción endotelial actúa de manera sinérgica en este sentido, con disponibilidad reducida de óxido nítrico, un potente vasodilatador, como resultado de su menor producción local en el endotelio¹⁹. Estos trastornos microvasculares resultan en lesiones isquémicas en la microcirculación distal, causando neuropatía autonómica y periférica. Ambos tipos de lesión neural pueden contribuir a la DE: el deterioro en la transmisión de las aferencias sensitivas reduce el relevo de las señales excitatorias desde el pene hacia el centro reflejo para la erección, mientras que la lesión autonómica puede determinar la presencia de actividad parasimpática insuficiente para la relajación del músculo liso en el cuerpo cavernoso²⁰. Por otro lado, la resistencia a la insulina y el incremento en la adiposidad visceral operan como agravantes de los procesos anteriores, promoviendo un ambiente pro-inflamatorio sistémico crónico de bajo grado que acelera la aterosclerosis y potencia la disfunción endotelial²¹. Finalmente, una proporción importante de hombres con DM exhiben niveles anormalmente bajos de hormona luteinizante (LH) y hormona folículo estimulante (FSH), al igual que testosterona²². Estas hormonas participan en la modulación de todos los aspectos del proceso de la erección, con receptores en distintas estructuras, incluyendo los ganglios nerviosos autonómicos pélvicos, el músculo liso y las células endoteliales en el cuerpo cavernoso. En la DM, el ambiente pro-inflamatorio parece inducir un decremento en la secreción de estas hormonas, y la mayor cantidad de tejido adiposo se corresponde con mayor actividad de la enzima aromatasa, cuya función es

catalizar la conversión de los andrógenos en estrógenos y por ende limitando la disponibilidad de la testosterona²³.

El tratamiento de la DE en el paciente diabético demanda una aproximación holística que comprende intervenciones en el estilo de vida y el uso de fármacos. Se ha observado una asociación positiva entre la pérdida de peso, la reducción de la ingesta de grasa, el alto consumo de fibra y la realización de niveles moderados de actividad física con el mejoramiento de la función eréctil²⁴. El control glicémico estricto también parece ser beneficioso en este escenario²⁵. Por otro lado, en lo concerniente a la terapia farmacológica, los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 son considerados la primera línea de tratamiento para la DE. Este grupo de medicamentos incluye varias moléculas como el sildenafil, vardenafil y tadalafil, todos los cuales muestran eficacia, con distintos perfiles de inicio y duración del efecto²⁶. No obstante, estos fármacos parecen mostrar un afecto atenuado en los sujetos diabéticos; y deben considerarse condiciones médicas frecuentemente concurrentes como la angina de pecho inestable, infartos de miocardio recientes, algunas arritmias, hipertensión no controlada y uso concomitante de nitratos antes de iniciar el tratamiento con estos fármacos²⁷. Otras alternativas parecen ser más efectivas en los pacientes diabéticos, como la inyección intracavernosa de papaverina, fentolamina y prostaglandina E1, o la administración vía intrauretral de esta última²⁸. Por último, el tratamiento con testosterona sólo está recomendado en aquellos pacientes con DE que muestran niveles bajos de esta hormona. Esto puede implementarse mediante diversas presentaciones, incluyendo geles, parches, tabletas, implantes e inyecciones; entre estas, la vía transdérmica parece ser especialmente efectiva y segura²⁹.

Diabetes mellitus y disfunción sexual femenina: integrando aspectos orgánicos y psicológicos

En las mujeres, la DS puede manifestarse como alteraciones en cada una de las fases del ciclo sexual femenino, incluyendo trastornos del deseo sexual, la excitación, el orgasmo y dolor durante la penetración, que frecuentemente tienden a solaparse entre sí³⁰. La DS femenina podría ser un problema más prevalente que su contraparte masculina, oscilando entre 40-60% y alcanzando su acmé en las mujeres post-menopáusicas³¹. Varios factores de riesgo se han vinculado con la DS femenina, incluyendo la edad avanzada, la DM, la hipertensión arterial y otras enfermedades cardiovasculares, la presencia de enfermedades genitourinarias concomitantes, cáncer, comorbilidades psiquiátricas y otras enfermedades crónicas³². No obstante, algunos de los predictores más poderosos de DS en mujeres son los problemas psicosociales coexistentes, incluyendo las dificultades financieras, el desempleo, el contacto social limitado, algunas creencias religiosas, el nivel de instrucción y la inactividad física³¹. Las mujeres diabéticas suelen presentar problemas en cada uno de los elementos comprendidos en el espectro de la DS. El riesgo de DS está duplicado en mujeres con cualquier tipo de diabetes mellitus y se manifiesta con mayor severidad en presencia de obesidad y cuando co-ocurre con el diagnóstico del síndrome metabólico³³. Asimismo, la presencia de complicaciones de la diabetes, problemas psicológicos y menopausia, se asocian con mayor frecuencia e intensidad de la DS en esta población³⁴.

La DM puede perturbar el funcionamiento de distintos componentes involucrados en la fisiología de la respuesta sexual femenina, como la innervación sensitiva y autonómica que regula la excitación, el flujo sanguíneo a la vagina y los genitales externos, y la relajación del músculo liso en los órganos eréctiles. Esto requiere no sólo señalización por mediadores como el polipéptido vasoactivo intestinal y el óxido nítrico, sino también de señales de hormonas sexuales³⁵. De manera similar a lo descrito en hombres, la disfunción endotelial y la aterosclerosis pueden reducir de manera significativa el flujo sanguíneo a los órganos diana; mientras que el deterioro en la neurotransmisión impide la transducción adecuada de las señales aferentes estimulatorias y las eferencias correspondientes³⁶. Además, la hiperglicemia disminuye la hidratación de la mucosa vaginal, que propicia la dispareunia y predispone a la aparición de infecciones genitourinarias que pudieran empeorar el cuadro³⁷. El ambiente pro-inflamatorio crónico también contribuye en este sentido, y podría ser especialmente importante en mujeres con trastornos endocrinos concomitantes como el síndrome de ovarios poliquísticos e hipotiroidismo³⁸. Finalmente, la depresión y otros trastornos mentales y problemas psicosociales tienden a aparecer en paralelo, empeorando las alteraciones orgánicas y constituyendo un ciclo vicioso³⁹.

El tratamiento de la DS en las mujeres diabéticas coloca especial importancia en el abordaje de la salud mental y la modificación sistemática del estilo de vida, incluyendo el control de peso corporal, una dieta saludable—típicamente con elementos de la dieta Mediterránea—y mayores niveles de actividad física⁴⁰. Asimismo, se subraya la relevancia de mantener un control metabólico adecuado y se sugieren medidas farmacológicas en algunas situaciones concretas. La terapia de remplazo hormonal ha mostrado contribuir a la mejoría de la DS en las mujeres post-menopáusicas; mientras que en contraste, los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 parecen ser de poca utilidad en este contexto³⁴. Recientemente, la flibanserina, un fármaco con actividad moduladora de la neurotransmisión serotoninérgica, fue aprobada para el tratamiento del trastorno de deseo sexual hipoactivo en mujeres. Aunque este fármaco suele ser bien tolerado, su eficacia parece ser relativamente limitada⁴¹.

Conclusiones

Son aún abundantes las incógnitas en el estudio de la DS en pacientes diabéticos y existe un amplio campo de investigación por explorar en este sentido, especialmente en las pacientes femeninas, y en relación al tratamiento farmacológico de estas afecciones. Avances recientes en la comprensión del impacto de la DM en la fisiología vascular, al igual que la neurobiología subyacente a la función sexual en ambos sexos, ofrecen una ventana de oportunidades promisorias en este sentido. Por ahora, el abordaje del estilo de vida y de la salud mental permanece como claves en esta situación clínica. Esto resalta la importancia de la aproximación holística al paciente diabético en la práctica.

Referencias

- Lewis RW, Fugl-Meyer KS, Corona G, Hayes RD, Laumann EO, Moreira ED, et al. Definitions/Epidemiology/Risk Factors for Sexual Dysfunction. *J Sex Med.* abril de 2010;7(4):1598-607.
- Jaafarpour M, Khani A, Khajavikhan J, Suhrabi Z. Female Sexual Dysfunction: Prevalence and Risk Factors. *J Clin Diagn Res.* 2013;7(12):2877-2880.
- McCabe MP, Sharlip ID, Lewis R, Atalla E, Balon R, Fisher AD, et al. Incidence and Prevalence of Sexual Dysfunction in Women and Men: A Consensus Statement from the Fourth International Consultation on Sexual Medicine 2015. *J Sex Med.* febrero de 2016;13(2):144-52.
- DeRogatis LR, Burnett AL. The Epidemiology of Sexual Dysfunctions. *J Sex Med.* febrero de 2008;5(2):289-300.
- Brock G, Harper W. Erectile Dysfunction. *Can J Diabetes.* abril de 2013;37(1):S150-2.
- Tafazoli M, Parnan A, Azmoude E. Sexual function and quality of life in diabetic women referring to health care centers in Mashhad. *J Educ Health Promot.* 2017;6(1):25.
- Kizilay F, Gali HE, Serefoglu EC. Diabetes and Sexuality. *Sex Med Rev.* enero de 2017;5(1):45-51.
- De Berardis G, Franciosi M, Belgiglio M, Di Nardo B, Greenfield S, Kaplan SH, et al. Erectile Dysfunction and Quality of Life in Type 2 Diabetic Patients: A serious problem too often overlooked. *Diabetes Care.* 1 de febrero de 2002;25(2):284-91.
- European Society of Cardiology. Global statistics on diabetes [Internet]. 2019 [citado 7 de agosto de 2019]. Disponible en: [https://www.escardio.org/Sub-specialty-communities/European-Association-of-Preventive-Cardiology-\(EAPC\)/News/global-statistics-on-diabetes](https://www.escardio.org/Sub-specialty-communities/European-Association-of-Preventive-Cardiology-(EAPC)/News/global-statistics-on-diabetes)
- Yafi FA, Jenkins L, Albersen M, Corona G, Isidori AM, Goldfarb S, et al. Erectile Dysfunction. *Nat Rev Dis Primer.* diciembre de 2016;2(1):16003.
- Bacon CG, Mittleman MA, Kawachi I, Giovannucci E, Glasser DB, Rimm EB. Sexual Function in Men Older Than 50 Years of Age: Results from the Health Professionals Follow-up Study. *Ann Intern Med.* 5 de agosto de 2003;139(3):161-8.
- Giugliano F, Maiorino M, Bellastella G, Gicchino M, Giugliano D, Esposito K. Determinants of erectile dysfunction in type 2 diabetes. *Int J Impot Res.* mayo de 2010;22(3):204-9.
- Ferrini MG, Gonzalez-Cadavid NF, Rajfer J. Aging related erectile dysfunction—potential mechanism to halt or delay its onset. *Transl Androl Urol.* febrero de 2017;6(1):20-7.
- Janjgava S, Doliashvili T. Erectile Dysfunction as a Predictor of Cardiovascular Disease. *Georgian Med News.* diciembre de 2016;(261):36-41.
- Turek SJ, Hastings SM, Sun JK, King GL, Keenan HA. Sexual Dysfunction as a Marker of Cardiovascular Disease in Males With 50 or More Years of Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 1 de octubre de 2013;36(10):3222-6.
- Maiorino M, Bellastella G, Esposito K. Diabetes and sexual dysfunction: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther.* marzo de 2014;7:95-105.
- Gerber RE, Vita JA, Ganz P, Wager CG, Araujo AB, Rosen RC, et al. Association of Peripheral Microvascular Dysfunction and Erectile Dysfunction. *J Urol.* febrero de 2015;193(2):612-7.
- Andersson K-E. Mechanisms of Penile Erection and Basis for Pharmacological Treatment of Erectile Dysfunction. Michel MC, editor. *Pharmacol Rev.* diciembre de 2011;63(4):811-59.
- Mobley DF, Khera M, Baum N. Recent advances in the treatment of erectile dysfunction. *Postgrad Med J.* noviembre de 2017;93(1105):679-85.
- Azmi S, Ferdousi M, Alam U, Petropoulos IN, Ponirakis G, Marshall A, et al. Small-fibre neuropathy in men with type 1 diabetes and erectile dysfunction: a cross-sectional study. *Diabetologia.* junio de 2017;60(6):1094-101.
- Sanchez E, Pastuszak AW, Khera M. Erectile dysfunction, metabolic syndrome, and cardiovascular risks: facts and controversies. *Transl Androl Urol.* febrero de 2017;6(1):28-36.
- Almihy N, Eissa E, Amer E, El-Assal M. Diabetes mellitus link with hypogonadism in male patients with type 2 diabetes mellitus aged 40-50 years. *Benha Med J.* 2015;32(1):29.
- Mammi C, Calanchini M, Antelmi A, Cinti F, Rosano GMC, Lenzi A, et al. Androgens and Adipose Tissue in Males: A Complex and Reciprocal Interplay. *Int J Endocrinol.* 2012;2012:1-8.
- Esposito K, Ciotola M, Giugliano F, Maiorino MI, Autorino R, De Sio M, et al. Effects of Intensive Lifestyle Changes on Erectile Dysfunction in Men. *J Sex Med.* enero de 2009;6(1):243-50.
- Almighal TH. Erectile Dysfunction in Men with Type 2 Diabetes: Is It Associated with Poor Glycemic Control? *J Mens Health.* 4 de febrero de 2019;15(1):e12-22.
- Li X, Zhao Q, Wang J, Wang J, Dai H, Li H, et al. Efficacy and safety of PDE5 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus erectile dysfunction: Protocol for a systematic review. *Medicine (Baltimore).* octubre de 2018;97(40):e12559.
- Nehra A, Jackson G, Miner M, Billups KL, Burnett AL, Buvat J, et al. The Princeton III Consensus Recommendations for the Management of Erectile Dysfunction and Cardiovascular Disease. *Mayo Clin Proc.* agosto de 2012;87(8):766-78.
- Penson DF, Wessells H. Erectile Dysfunction in Diabetic Patients. *Diabetes Spectr.* 1 de octubre de 2004;17(4):225-30.
- Jones TH, Arver S, Behre HM, Buvat J, Meuleman E, Moncada I, et al. Testosterone Replacement in Hypogonadal Men With Type 2 Diabetes and/or Metabolic Syndrome (the TIMES2 Study). *Diabetes Care.* 1 de abril de 2011;34(4):828-37.
- Krakowsky Y, Grober ED. A practical guide to female sexual dysfunction: An evidence-based review for physicians in Canada. *Can Urol Assoc J.* 19 de febrero de 2018;12(6):211-6.
- McCool-Myers M, Theurich M, Zuelke A, Knuettel H, Apfelbacher C. Predictors of female sexual dysfunction: a systematic review and qualitative analysis through gender inequality paradigms. *BMC Womens Health.* diciembre de 2018;18(1):108.
- Pradeep R, Sundarmurthy H, Karan V, Kulkarni P. Prevalence and predictors of female sexual dysfunction in migraine. *Ann Indian Acad Neurol.* 2019;22(3):291-4.
- Pontioli AE, Cortelazzi D, Morabito A. Female Sexual Dysfunction and Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Sex Med.* abril de 2013;10(4):1044-51.

34. Elyasi F, Kashi Z, Tasfieh B, Bahar A, Khademloo M. Sexual dysfunction in women with type 2 diabetes mellitus. *Iran J Med Sci.* mayo de 2015;40(3):206-13.
35. Wallen K, Lloyd EA. Female sexual arousal: Genital anatomy and orgasm in intercourse. *Horm Behav.* mayo de 2011;59(5):780-92.
36. Levin RJ, Both S, Georgiadis J, Kukkonen T, Park K, Yang CC. The Physiology of Female Sexual Function and the Pathophysiology of Female Sexual Dysfunction (Committee 13A). *J Sex Med.* mayo de 2016;13(5):733-59.
37. Meeking D, Fosbury J, Cummings M. Sexual dysfunction and sexual health concerns in women with diabetes: Review. *Pract Diabetes.* octubre de 2013;30(8):327-331a.
38. Eftekhari T, Sohrabvand F, Zabandan N, Shariat M, Haghollahi F, Ghahghaei-Nezamabadi A. Sexual dysfunction in patients with polycystic ovary syndrome and its affected domains. *Iran J Reprod Med.* agosto de 2014;12(8):539-46.
39. Shahraki Z, Tanha FD, Ghajarzadeh M. Depression, sexual dysfunction and sexual quality of life in women with infertility. *BMC Womens Health.* diciembre de 2018;18(1):92.
40. Finley N. Lifestyle Choices Can Augment Female Sexual Well-Being. *Am J Lifestyle Med.* enero de 2018;12(1):38-41.
41. Shapiro D, Stevens D, Stahl SM. Flibanserin – the female Viagra? *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2 de octubre de 2017;21(4):259-65.

Adherencia terapéutica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: un reto multidisciplinario

Therapeutic adherence in patients with type 2 diabetes mellitus: a multidisciplinary challenge

Cristóbal Ignacio Espinoza Diaz, MD^{1,2} <https://orcid.org/0000-0001-8608-8338>, Luis Alberto Arrobo Huaca, MD³ <https://orcid.org/0000-0002-9858-2226>, Diego Alfredo Burbano Bastidas, MD⁴ <https://orcid.org/0000-0003-1180-5683>, Manuel Antonio Álvarez Pichazaca, MD³ <https://orcid.org/0000-0002-2113-8100>, Marcia Jeannett López Flores, MD³ <https://orcid.org/0000-0002-9815-0159>, Alejandra Estefanía Pazmiño Calero, MD⁴ <https://orcid.org/0000-0001-7501-6443>

¹Médico General. Universidad Católica de Cuenca. República del Ecuador.

²Maestrante en epidemiología Universidad de Cuenca. República del Ecuador.

³Médico General. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Provincia de Chimborazo. República del Ecuador

⁴Médico General. Universidad Central del Ecuador. República del Ecuador

*Autor de correspondencia: Cristóbal Ignacio Espinoza Diaz, MD. Universidad Católica de Cuenca. Provincia de Azuay. República del Ecuador. Teléfono: 0987714626 Correo electrónico: cristocristocristobal@hotmail.com

Resumen

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una entidad altamente demandante para el equipo de atención en salud, dado a que exige el trabajo integrado de una amplia gama de profesionales—involucrando el cuidado médico, nutricional y psicosocial—de la mano del paciente y su núcleo familiar. El paciente juega un rol particularmente activo en el tratamiento de la DM2, ejemplificando la importancia del autocuidado en el manejo de las enfermedades crónicas. A pesar de esta relevancia, con frecuencia la adherencia terapéutica (AT) es deficiente en este escenario, desembocando en la obtención de resultados terapéuticos subóptimos. La falta de AT no sólo empeora el pronóstico de la DM2, sino que además se traduce en mayor detrimento de la calidad de vida de los pacientes, en añadidura al impacto propio de la enfermedad en este sentido; exacerbando la magnitud de su impacto público. Las estrategias para la promoción de la AT son numerosas y heterogéneas y aunque cada tipo de intervención parece ofrecer algún beneficio aislado, ninguna parece asociarse con estos efectos de manera consistente. No obstante, los enfoques que integran varios componentes se asocian con mayor efectividad, especialmente aquellos que abordan aspectos técnicos y actitudinales. Por lo tanto, la homogenización de los métodos de investigación en esta área constituye un aspecto esencial a abordar. Además, este estudio debe focalizarse a grupos de riesgo y localidades específicas. Esto permitiría confeccionar y aplicar nuevos enfoques promotores de la AT dirigidos a los rasgos propios de cada población. En este artículo se discute la situación actual de la AT en la DM2 y las intervenciones en estudio para su fomento en la práctica clínica actual.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2, adherencia terapéutica, salud pública, tratamiento multidisciplinario.

Abstract

Type 2 diabetes mellitus (DM2) is a highly demanding entity for healthcare teams, as it requires the integrated work of a broad array of professionals—involving medical, nutritional, and psychosocial support—in harmony with patients and their families. Patients play a particularly active role in the treatment of DM2, exemplifying the importance of self-care in the management of chronic diseases. Despite this relevance, treatment adherence (TA) is often deficient in this scenario, leading to suboptimal therapeutic results. Lack of TA not only worsens the prognosis of DM2, but it also translates into greater detriment to patients' quality of life, in addition to the impact of the disease itself; thus exacerbating its public impact. Strategies for the promotion of TA are numerous and heterogeneous, and although each type of intervention appears to offer some isolated benefit, none have been associated with these affects consistently. Nonetheless, approaches which integrate several components have been associated with greater effectiveness, especially those addressing technical and attitudinal aspects. Therefore, homogenization of the research methods in this area constitute an essential concern for further work. Moreover, this study should focus in risk groups and specific localities. This would allow the design and application of new tools for the promotion of TA directed to the particular features of each population. This article discusses the current situation of TA in DM2 and interventions in this regard in clinical practice.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, treatment adherence, public health, multidisciplinary treatment.

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es actualmente reconocida como una de las principales causas de morbilidad global, correspondiendo a la gran mayoría de los casos de diabetes. Esta tendencia ha experimentado una intensificación severa en décadas recientes, a expensas de la mayor prominencia de esta patología en los países de ingresos económicos medios y bajos¹. Se estima que la prevalencia global de la diabetes es de aproximadamente 8.5%, lo cual excede un equivalente estimado de 422 millones de casos en el mundo². Asimismo, la diabetes es responsable de exorbitantes costos económicos directos e indirectos atribuibles a enfermedad, excediendo con creces el trillón de dólares estadounidenses anualmente, y sobrecargando de manera considerable los servicios de salud pública³.

En efecto, la DM2 es una entidad altamente demandante para el equipo de atención en salud dado que exige el trabajo integrado de una amplia gama de profesionales—involucrando el cuidado médico, nutricional y psicosocial—de la mano del paciente y su núcleo familiar. El paciente juega un rol particularmente activo en el tratamiento de la DM2, ejemplificando la importancia del autocuidado en el manejo de las enfermedades crónicas⁴. A pesar de esta relevancia, con frecuencia la adherencia terapéutica (AT) es deficiente en este escenario, desembocando en la obtención de resultados terapéuticos subóptimos⁵.

La falta de AT no sólo empeora el pronóstico de la DM2, sino que además se traduce en mayor detrimento de la calidad de vida de los pacientes, en añadidura al impacto propio de la enfermedad en este sentido; exacerbando la magnitud del impacto público de esta enfermedad⁶. Por lo tanto, la promoción de la AT debe constituir un elemento prioritario e indispensable en la consulta cotidiana del paciente con DM2. En este artículo se discute la situación actual de la AT en la DM2 y las intervenciones en estudio para su fomento en la práctica clínica actual.

Panorama actual de la adherencia terapéutica en la diabetes mellitus tipo 2

La AT engloba un concepto amplio que describe el nivel al cual los pacientes cumplen con el tratamiento prescrito por sus médicos. Consta de distintos aspectos encadenados en un verdadero proceso, incluyendo la iniciación y continuación del tratamiento, al igual que la precisión de la implementación. La AT es más que una variable dicotómica, comportándose en cambio como un espectro gradual⁷. La AT puede ser influida por numerosos factores, como la incidencia de efectos adversos inducidos por la medicación, la complejidad de su aplicación práctica y la aceptación de la necesidad de tratamiento. Distintos tratamientos tienden a asociarse con deficiencias en diferentes aspectos⁸. Las fallas en la AT se correlacionan con distintos resultados clínicos, por ejemplo, la falta de iniciación o continuación resultan en un fracaso terapéutico evidente, mientras que

defectos en la implementación, como retrasos, omisiones o modificaciones de las dosis pueden asociarse efectos adversos, mejorías parciales o una aparente refractariedad al tratamiento⁹. La AT puede ser evaluada mediante varios métodos, los cuales ofrecen niveles variables de precisión, costo, accesibilidad e invasividad¹⁰.

En el contexto de la DM2, la AT debe estudiarse en relación a los tres elementos fundamentales del abordaje: el tratamiento con antidiabéticos orales (ADO), la insulino terapia y la modificación del estilo de vida. Asimismo, debe considerarse que la gran heterogeneidad entre los métodos de evaluación de la AT, la extensa variedad de tratamientos para la DM2 y numerosos otros factores circunstanciales y metodológicos han imposibilitado la aproximación a un estimado unificado de la AT a nivel mundial. En cambio, se dispone de abundantes reportes locales. Por ejemplo, en una cohorte en Arabia Saudita, Aloudah y cols.¹¹ encontraron AT elevada para los ADO sólo en 40% de la muestra, evaluada a través del auto-reporte de la implementación de la medicación. La baja AT se asoció significativamente con edades menores y la administración concurrente de insulino terapia.

Por otro lado, mediante la examinación de registros de farmacia, Kirkman y cols.¹² consiguieron una prevalencia de 69% para la AT, siendo más frecuente en los individuos de mayor edad, sexo masculino, mayor nivel educativo, mayor ingreso económico, al igual que en aquellos con menos gastos asociados al tratamiento y mayor tiempo desde el diagnóstico de la DM2. Asimismo, en Kenia, la AT baja parece estar presente en 28,3% de la población con DM2, y se ha asociado con menor apoyo familiar percibido, antecedente de diagnóstico de DM2 de menos de 10 años, antecedentes de hospitalizaciones previas, dificultades en el acceso a la medicación e insatisfacción con los médicos tratantes¹³. En contraste, en una población brasileña, la buena AT auto-reportada para los ADO fue de 93,5%. Se observó mayor AT en los individuos con menor edad, mayor tiempo desde el diagnóstico, menor índice de masa corporal y menores complicaciones macrovasculares¹⁴. En otro estudio en Brasil, se reportó que la AT en la DM2 incrementó gradualmente a medida que aumenta la complejidad de los servicios de salud utilizados, siendo significativamente mayor en las unidades de atención terciaria en salud que en aquellas de atención primaria¹⁵. Finalmente, la AT parece variar notablemente para distintos tipos de ADO. En una revisión sistemática y meta-análisis, McGovern y cols.¹⁶ hallaron mayor AT para los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 en comparación con las sulfonilureas (SU) y las tiazoldinedionas (TZD), al igual que para las TZD por encima de las SU y para las SU por encima de la metformina.

La situación actual de la adherencia a la insulino terapia también es problemática. En un estudio multicéntrico internacional que incluyó 1250 médicos que tratan a pacientes con DM2 y 1530 pacientes con DM2 tratados con insulina, 33,2% de los pacientes admitió no cumplir con su prescripción de insulina durante al menos 1 día en el mes previo durante un promedio de 3,3 días; mientras que 72,5% de

los médicos reportaron faltas en la AT de sus pacientes en promedio de 4,3 días para la insulina basal y 5,7 días para la insulina prandial¹⁷. La adherencia a la insulino terapia parece ser más complicada al inicio del tratamiento, donde hasta 20,3% de los pacientes abandonan el tratamiento en los primeros 6 meses y 20,3% muestran fallas importantes. Los factores más frecuentemente citados como causales para estos incidentes parecen ser las creencias negativas respecto a la insulino terapia y el olvido de las inyecciones; mientras que la menor edad y el corto tiempo desde el diagnóstico se asocian con menor AT¹⁸. No obstante, una revisión sistemática por Davies y cols.¹⁹ determinó que el impacto real de los factores dependientes de los pacientes es reducido en este escenario, mientras que aspectos como la reducción de los costos y el uso de dispositivos tipo pluma parecen ser predictores de mayor AT.

Finalmente, la adherencia a los cambios en el estilo de vida no escapa a estas dificultades. En un estudio en Bangladesh con 374 pacientes con DM2, se observó que un total de 89% de la muestra mostró deficiencias en la AT, más frecuentemente en relación a los cambios en la dieta en comparación con el incremento de la actividad física²⁰. En este sentido, algunos factores asociados con la falta de AT se han identificado, incluyendo la falta de conocimientos sobre la enfermedad, así como sobre las pautas a seguir para modificar la nutrición y los patrones de actividad física, y la percepción intimidante de este tipo de cambios²¹. La aceptación de la enfermedad podría ser un factor interviniente de especial importancia en este sentido²².

Estrategias para la promoción de la adherencia terapéutica en la diabetes mellitus tipo 2

Ante la envergadura de la AT en la DM2 como problema clínico, se ha propuesto un extenso catálogo de intervenciones dirigidas a subsanar esta situación. Éstas involucran varias aproximaciones, como la reducción de la complejidad de los regímenes terapéuticos, la indicación de fármacos con menor incidencia de efectos adversos, iniciativas educativas a gran escala, mejoramiento de la comunicación entre los pacientes y el personal de salud, sistemas de recordatorio para la toma de la medicación y sistemas de soporte social²³. En lo concerniente a la simplificación de las prescripciones, se ha documentado que los pacientes con DM2 tienden a preferir esquemas con menor número de administraciones por día, especialmente en la insulino terapia²⁴. La simplificación del tratamiento ha mostrado asociarse con mayor adherencia²⁵ y menor incidencia de hipoglicemia²⁶ en estudios pequeños; estos efectos deben corroborarse a futuro en muestras de mayor volumen.

Las intervenciones educativas podrían optimizar la AT mediante la promoción del autocuidado efectivo y la continuación de la asistencia a las consultas de control²⁷. Estos programas varían en su organización y metodología, e involucran técnicas como la solicitud a los pacientes de repetir la información aprendida durante la consulta, el uso de material de apoyo visual y las llamadas telefónicas o

recordatorios por mensajería de texto o correo electrónico. A pesar de ofrecer resultados prometedores, la efectividad de estas intervenciones aún no es clara y su extrapolación a gran escala podría ser difícil²⁸. La participación de los farmacéuticos en este proceso de educación y monitoreo de la AT podría ser de especial utilidad para los pacientes con DM2, sirviendo como facilitadores de los aspectos prácticos del uso de la medicación²⁹. De manera similar, la reducción de los costos del tratamiento a través de la institución del pago conjunto se ha asociado con mejoramiento gradual de la AT a medida que disminuyen los costos, con reportes de niveles de AT de 82,6% tras el uso de esta medida en Australia³⁰. El incentivo financiero para el cumplimiento del tratamiento también se ha sugerido en este escenario, aunque podría ser costo-efectivo solo en el manejo de los pacientes de alto riesgo³¹.

Debido al carácter heterogéneo de las distintas intervenciones para la promoción de la AT en la DM2, no se dispone actualmente de estudios que comparen directamente abordajes diferentes. En este sentido, Sapkota y cols.³² observaron que aunque cada tipo de intervención parece ofrecer algún beneficio aislado en estudios independientes, ninguna parece asociarse con estos efectos de manera consistente. En un meta-análisis de redes cualitativas publicado recientemente por Wiecek y cols.³³ se obtuvieron conclusiones similares. Sin embargo, determinaron que los enfoques con abordajes que integran varios componentes se asocian con mayor efectividad, especialmente aquellos que abordan aspectos técnicos y actitudinales.

Conclusiones

El impacto de la AT deficiente en el pronóstico de la DM2 es palpable, asociándose de forma robusta con mayor mortalidad por cualquier causa, al igual que mayor probabilidad de hospitalización por enfermedad cardiovascular³⁴ y mayor frecuencia de complicaciones propias de la diabetes³⁵. Además, a pesar de que el tratamiento de la DM2 es inherentemente costoso, los gastos económicos derivados de la falta de AT parecen ser incluso más elevados³⁶. Más allá de esto, las estimaciones de la calidad de vida son mayores en los individuos que reportan mayor AT³⁷. Estas implicaciones justifican la promoción de la AT en la DM2 como un objetivo insoslayable en salud pública.

No obstante, los datos epidemiológicos actualmente disponibles circundando esta situación son insuficientes, en tanto no ofrecen una visión bien articulada en consideración de las distintas aristas del tratamiento de la DM2, las numerosas formas de evaluar la AT a cada una de ellas y la gran cantidad de factores influyentes. Por lo tanto, la homogenización de los métodos de investigación en esta área constituye un aspecto esencial a abordar. Además, este estudio debe focalizarse a grupos de riesgo y localidades específicas. Esto permitiría confeccionar y aplicar nuevos enfoques promotores de la AT dirigidos a los rasgos propios de cada población.

Referencias

1. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol.* febrero de 2018;14(2):88-98.
2. World Health Organization. Diabetes [Internet]. 2018 [citado 16 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
3. Zhang P, Gregg E. Global economic burden of diabetes and its implications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* junio de 2017;5(6):404-5.
4. Simacek KF, Nelson T, Miller-Baldi M, Bolge SC. Patient engagement in type 2 diabetes mellitus research: what patients want. *Patient Prefer Adherence.* abril de 2018;Volume 12:595-606.
5. Katz LL, Anderson BJ, McKay SV, Izquierdo R, Casey TL, Higgins LA, et al. Correlates of Medication Adherence in the TODAY Cohort of Youth With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* noviembre de 2016;39(11):1956-62.
6. Patel MR, Resnicow K, Lang I, Kraus K, Heisler M. Solutions to Address Diabetes-Related Financial Burden and Cost-Related Non-adherence: Results From a Pilot Study. *Health Educ Behav.* febrero de 2018;45(1):101-11.
7. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppert T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications: New taxonomy for adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol.* mayo de 2012;73(5):691-705.
8. Vrijens B, Antoniou S, Burnier M, de la Sierra A, Volpe M. Current Situation of Medication Adherence in Hypertension. *Front Pharmacol.* 1 de marzo de 2017;8:100.
9. Blaschke TF, Osterberg L, Vrijens B, Urquhart J. Adherence to Medications: Insights Arising from Studies on the Unreliable Link Between Prescribed and Actual Drug Dosing Histories. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 10 de febrero de 2012;52(1):275-301.
10. Anghel LA, Farcas AM, Oprean RN. An overview of the common methods used to measure treatment adherence. *Med Pharm Rep.* 22 de abril de 2019;117-122.
11. Aloudah NM, Scott NW, Aljadhey HS, Araujo-Soares V, Alrubeaan KA, Watson MC. Medication adherence among patients with Type 2 diabetes: A mixed methods study. *Puebla I, editor. PLOS ONE.* 11 de diciembre de 2018;13(12):e0207583.
12. Kirkman MS, Rowan-Martin MT, Levin R, Fonseca VA, Schmittziel JA, Herman WH, et al. Determinants of Adherence to Diabetes Medications: Findings From a Large Pharmacy Claims Database. *Diabetes Care.* 8 de enero de 2015;dc142098.
13. Waari G, Mutai J, Gikunju J. Medication adherence and factors associated with poor adherence among type 2 diabetes mellitus patients on follow-up at Kenyatta National Hospital, Kenya. *Pan Afr Med J.* 2018;29(1):1-15.
14. Marinho FS, Moram CBM, Rodrigues PC, Leite NC, Salles GF, Cardoso CRL. Treatment Adherence and Its Associated Factors in Patients with Type 2 Diabetes: Results from the Rio de Janeiro Type 2 Diabetes Cohort Study. *J Diabetes Res.* 27 de noviembre de 2018;2018:1-8.
15. Souza JD, Baptista MHB, dos Santos Gomides D, Pace AE. Adherence to diabetes mellitus care at three levels of health care. *Esc Anna Nery.* 19 de octubre de 2017;21(4):1-9.
16. McGovern A, Tippu Z, Hinton W, Munro N, Whyte M, de Lusignan S. Comparison of medication adherence and persistence in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* abril de 2018;20(4):1040-3.
17. Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LF, Schumm-Draeger P-M. Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study: Insulin adherence in the GAPP Study. *Diabet Med.* mayo de 2012;29(5):682-9.
18. Yavuz D, Ozcan S, Deyneli O. Adherence to insulin treatment in insulin-naïve type 2 diabetic patients initiated on different insulin regimens. *Patient Prefer Adherence.* agosto de 2015;1225.
19. Davies MJ, Gagliardino JJ, Gray LJ, Khunti K, Mohan V, Hughes R. Real-world factors affecting adherence to insulin therapy in patients with Type 1 or Type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Diabet Med.* mayo de 2013;30(5):512-24.
20. Mumu SJ, Saleh F, Ara F, Ali L. Non-Adherence to Lifestyle Modification and its Determinants among Bangladeshi type 2 Diabetic Patients. *Int J Epidemiol.* octubre de 2015;44(suppl_1):i148-9.
21. Rise MB, Pellerud A, Rygg LØ, Steinsbekk A. Making and Maintaining Lifestyle Changes after Participating in Group Based Type 2 Diabetes Self-Management Educations: A Qualitative Study. *Jenkins N, editor. PLoS ONE.* 9 de mayo de 2013;8(5):e64009.
22. Jaworski M, Pancyk M, Cedro M, Kucharska A. Adherence to dietary recommendations in diabetes mellitus: disease acceptance as a potential mediator. *Patient Prefer Adherence.* enero de 2018;Volume 12:163-74.
23. García-Pérez L-E, Álvarez M, Dilla T, Gil-Guillén V, Orozco-Beltrán D. Adherence to Therapies in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther.* diciembre de 2013;4(2):175-94.
24. Polonsky WH, Fisher L, Hessler D, Bruhn D, Best JH. Patient perspectives on once-weekly medications for diabetes. *Diabetes Obes Metab.* febrero de 2011;13(2):144-9.
25. Levit S, Toledano Y, Wainstein J. Improved glycaemic control with reduced hypoglycaemic episodes and without weight gain using long-term modern premixed insulins in type 2 diabetes: Modern premixed insulin improves T2DM control. *Int J Clin Pract.* febrero de 2011;65(2):165-71.
26. Munshi MN, Slyne C, Segal AR, Saul N, Lyons C, Weinger K. Simplification of Insulin Regimen in Older Adults and Risk of Hypoglycemia. *JAMA Intern Med.* 1 de julio de 2016;176(7):1023.
27. Loke YK, Hinz I, Wang X, Salter C. Systematic Review of Consistency between Adherence to Cardiovascular or Diabetes Medication and Health Literacy in Older Adults. *Ann Pharmacother.* junio de 2012;46(6):863-72.
28. Zullig L, Gellad W, Moaddeb J, Crowley M, Shrank W, Trygstad T, et al. Improving diabetes medication adherence: successful, scalable interventions. *Patient Prefer Adherence.* enero de 2015;139.
29. Antoine S-L, Pieper D, Mathes T, Eikermann M. Improving the adherence of type 2 diabetes mellitus patients with pharmacy care: a systematic review of randomized controlled trials. *BMC Endocr Disord.* diciembre de 2014;14(1):53.
30. Gibson TB, Song X, Alemayehu B, Wang SS, Waddell JL, Bouchard JR, et al. Cost sharing, adherence, and health outcomes in patients with diabetes. *Am J Manag Care.* agosto de 2010;16(8):589-600.
31. Davidoff A, Lopert R, Stuart B, Shaffer T, Lloyd JT, Shoemaker JS.

- Simulated Value-Based Insurance Design Applied to Statin Use by Medicare Beneficiaries with Diabetes. *Value Health*. mayo de 2012;15(3):404-11.
32. Sapkota S, Brien J, Greenfield J, Aslani P. A Systematic Review of Interventions Addressing Adherence to Anti-Diabetic Medications in Patients with Type 2 Diabetes—Impact on Adherence. Marenconi A, editor. *PLOS ONE*. 24 de febrero de 2015;10(2):e0118296.
 33. Wiecek E, Tonin FS, Torres-Robles A, Benrimoj SI, Fernandez-Llimos F, Garcia-Cardenas V. Temporal effectiveness of interventions to improve medication adherence: A network meta-analysis. Mathes T, editor. *PLOS ONE*. 12 de marzo de 2019;14(3):e0213432.
 34. Kim Y-Y, Lee J-S, Kang H-J, Park SM. Effect of medication adherence on long-term all-cause-mortality and hospitalization for cardiovascular disease in 65,067 newly diagnosed type 2 diabetes patients. *Sci Rep*. diciembre de 2018;8(1):12190-7.
 35. Curtis SE, Boye KS, Lage MJ, Garcia-Perez L-E. Medication adherence and improved outcomes among patients with type 2 diabetes. *Am J Manag Care*. 1 de julio de 2017;23(7):e208-14.
 36. Perez-Nieves M, Boye KS, Kiljanski J, Cao D, Lage MJ. Adherence to Basal Insulin Therapy Among People with Type 2 Diabetes: A Retrospective Cohort Study of Costs and Patient Outcomes. *Diabetes Ther*. junio de 2018;9(3):1099-111.
 37. Alfian SD, Sukandar H, Lestari K, Abdulah R. Medication Adherence Contributes to an Improved Quality of Life in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Cross-Sectional Study. *Diabetes Ther*. diciembre de 2016;7(4):755-64.

Curación de heridas en pacientes con diabetes mellitus: perspectiva clínica y molecular

Wound healing in patients with diabetes mellitus: Clinical and molecular perspective

Cristóbal Ignacio Espinoza Diaz, MD^{1,2*} <https://orcid.org/0000-0001-8608-8338>, Alex German Blum Salazar, MD³ <https://orcid.org/0000-0002-7108-5860>, Manuel Ignacio Álvarez Torres, MD⁴ <https://orcid.org/0000-0002-5784-7507>, Edwin Leonardo Loor Solórzano, MD⁵ <https://orcid.org/0000-0002-7058-7703>, Henry Arturo Peralta Bravo, MD¹ <https://orcid.org/0000-0003-1765-8012>, Lessette Mirela García Klinger, MD⁶ <https://orcid.org/0000-0002-1086-6305>, Hugo Valentín Saquipay Ortega, MD¹ <https://orcid.org/0000-0001-7987-6213>

¹Médico General. Universidad Católica de Cuenca. Provincia de Azuay. República del Ecuador.

²Maestrante en epidemiología. Universidad de Cuenca. República del Ecuador.

³Médico General. Universidad de Guayaquil. República del Ecuador.

⁴Médico General. Universidad Técnica de Manabí. República del Ecuador.

⁵Médico General. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Provincia de Chimborazo. República del Ecuador.

⁶Médico General. Universidad Laica Eloy Alfaro. Manabí. República del Ecuador

*Autor de correspondencia: Cristóbal Ignacio Espinoza Diaz, MD. Universidad Católica de Cuenca. Provincia de Azuay. República del Ecuador. Teléfono: 0987714626 Correo electrónico: cristocristocristobal@hotmail.com

Resumen

La diabetes mellitus (DM) constituye uno de los principales retos en la práctica clínica contemporánea debido a su elevada prevalencia y el amplio espectro de complicaciones crónicas que representan una proporción importante de la carga de morbilidad asociada a esta enfermedad. Entre éstas, las complicaciones asociadas a las alteraciones en la curación de las heridas son especialmente preocupantes, en particular cuando ocurren en los miembros inferiores, que se vinculan con mayor mortalidad que todas las complicaciones macrovasculares de la DM. Por lo tanto, la atención a estas heridas suele ser una de las prioridades en el seguimiento de los pacientes con DM. Además, en los pacientes con DM, los trastornos de la curación de las heridas se asocian a dolor, discapacidad, pérdida de la movilidad, depresión, estrés, ansiedad, aislamiento social y hospitalizaciones prolongadas; deteriorando de manera severa su calidad de vida. Existen numerosos problemas a abordar en el estudio de la curación de heridas en los pacientes con DM. La escasez marcada de evidencia robusta y los diseños de investigación subóptimos en la literatura disponible en la actualidad constituyen puntos a abordar urgentemente. Esta situación se ha agudizado ante el auge de nuevas alternativas terapéuticas en este escenario. En consideración de estas implicaciones, en esta revisión se discuten aspectos esenciales del abordaje clínico y el sustrato fisiopatológico de la curación de heridas en los pacientes con DM.

Palabras clave: diabetes mellitus, curación de heridas, pie diabético, nuevos tratamientos.

Abstract

Diabetes mellitus (DM) constitutes one of the main challenges in contemporaneous clinical practice due to its high prevalence and the wide spectrum of chronic complications, which represent an important proportion of the morbidity burden of this disease. Among these, complications related to alterations in wound healing are especially worrisome, in particular when they occur in the lower limbs, where they are linked with greater mortality than all macrovascular complications of DM. Therefore, wound care tends to be one of the priorities in the follow-up of diabetic patients. Moreover, in patients with DM, alterations of wound healing are associated with pain, disability, loss of mobility, depression, stress, anxiety, social isolation, and prolonged hospitalizations; severely deteriorating their quality of life. Numerous problems must be approached in the study of wound healing in patients with DM. The marked scarcity of robust evidence and the suboptimal research designs in the available literature are urgent issues. This situation has peaked upon the increasing availability of therapeutic alternatives in this scenario. In consideration of these implications, this review discusses essential aspects in the clinical approach and pathophysiological substrate of wound healing in patients with DM.

Keywords: diabetes mellitus, wound healing, diabetic foot, new treatments.

Introducción

La diabetes mellitus (DM) constituye uno de los principales retos en la práctica clínica contemporánea, con 1 de cada 11 adultos desarrollando esta patología, y representando la novena causa de mortalidad a nivel mundial¹. La prevalencia de la DM se ha cuadruplicado en las últimas 3 décadas, situándose alrededor del 9% globalmente, o más de 400 millones de casos; 90% de los cuales corresponden a diabetes mellitus tipo 2 (DM2)². La DM se asocia con un amplio espectro de complicaciones crónicas que afectan de forma progresiva y severa distintos órganos y sistemas, además representan una proporción importante de la carga de morbilidad asociada a esta enfermedad. Estas complicaciones se vinculan de manera estrecha con la carga económica y asistencial atribuida a la DM³.

Entre éstas, las complicaciones asociadas a las alteraciones en la curación de las heridas son especialmente preocupantes, especialmente cuando asocian en los miembros inferiores, su presentación típica⁴. Las úlceras de pie diabético se asocian con altos niveles de mortalidad, con estimaciones de supervivencia en 1, 2 y 5 años de seguimiento de 81%, 69% y 29%. Esto describe un peor panorama a futuro que varios tipos de cáncer frecuentes, como el cáncer de próstata y el cáncer de mama⁵. En efecto, la mortalidad para estas heridas parece ser superior a la de todas las complicaciones macrovasculares de la DM⁶. Por lo tanto, la atención a estas heridas suele ser una de las prioridades en el seguimiento de los pacientes con DM.

Además, en los pacientes con DM los trastornos de la curación de las heridas se asocian a dolor, discapacidad, pérdida de la movilidad, depresión, estrés, ansiedad, aislamiento social y hospitalizaciones prolongadas; deteriorando de manera severa su calidad de vida⁷. Este impacto además se acompaña de gastos financieros pronunciados para los pacientes y los sistemas de salud pública, estimados en \$US 25 billones anualmente sólo en los Estados Unidos; y una carga financiera incalculable en el resto del mundo⁸. En consideración de estas implicaciones, en esta revisión se discuten aspectos esenciales del abordaje clínico y el sustento fisiopatológico de la curación de heridas en los pacientes con DM.

Aproximación clínica a la curación de heridas en los pacientes con diabetes mellitus

El primer aspecto primordial en el manejo clínico de las heridas en la DM es su prevención y detección temprana. Estos procesos deben estar particularmente focalizados en poblaciones con factores de riesgo como enfermedades neuropáticas e isquémicas o deformidades musculoesqueléticas, y pacientes inmovilizados o con diagnósticos de DM de larga data⁹. Se ha propuesto la protocolización del cribado de estas heridas a través de la implementación de herramientas de uso rápido, como la formulada y validada por Woodbury y cols.¹⁰. Asimismo, la termometría infrarro-

ja ofrece una alternativa rápida y sencilla para la detección de infecciones en heridas en pacientes diabéticos¹¹. El cese del hábito tabáquico también se ha asociado con mejor pronóstico en estos pacientes¹². El control eficaz del metabolismo glucídico y lipídico y de la presión arterial es un componente clave de los cuidados preventivos; junto con el uso de calzado y vestimentas de texturas seguras y con redistribución de las cargas mecánicas¹³.

Una vez desarrolladas las lesiones, es primordial el uso de las medidas terapéuticas actualmente disponibles, entre las cuales la cura periódica con apósitos posee un papel central. La evidencia actual respecto a la efectividad de distintos tipos de apósitos no es suficiente para indicar una superioridad marcada para ningún tipo específico, por lo cual se recomienda ponderar aspectos como la accesibilidad a tipos particulares de apósitos, su costo y las preferencias de los pacientes¹⁴. El tratamiento con antibióticos también está ampliamente aceptado en este contexto, si bien la evidencia justificando el uso de agentes específicos también es escasa¹⁵. Se han investigado numerosas otras alternativas novedales, como el debridamiento con larvas o hidroterapia, preparación con antisépticos, oxígeno y otros gases, terapia por compresión, la terapia con presión negativa (TPN), aplicación de plaquetas y células madre, injertos de piel y otros productos de bioingeniería y estimulación eléctrica, electromagnética, con láser y ultrasonido, entre otras en un extenso catálogo. Aunque promisorios, los resultados son aún preliminares para estas opciones¹⁶. La amputación es típicamente la última opción en la escala de tratamiento y si bien por lo general se persigue evitarla, a menudo prueba ser una medida necesaria salvadora de vidas¹⁷.

Posterior a la curación de las heridas, se recomienda considerar que el problema se encuentra en remisión y no en un estado de resolución absoluta, a la luz de la alta frecuencia de recurrencia de estas lesiones y el empeoramiento del pronóstico que se vincula con esta circunstancia¹⁸. En este escenario, es esencial el reforzamiento de las medidas de prevención primaria como el control metabólico y la protección física; pero además es clave potenciar las medidas de promoción de la adherencia terapéutica a las medidas farmacológicas y no farmacológicas, que a menudo es un área problemática en el trabajo clínico¹⁹. Adicionalmente, debe enfatizarse la educación de los pacientes para el autocuidado. El empoderamiento de los pacientes y su involucramiento activo en la prevención de la recurrencia no sólo retorna mejores resultados, sino que también se refleja en una mejoría global de la salud mental de los pacientes²⁰.

Es importante no menospreciar la atención a la salud mental en esta población de pacientes. La depresión se asocia con peor pronóstico para las heridas, fundamentalmente debido a la influencia de los hábitos de autocuidado deficientes²¹. El estrés, la ansiedad y la depresión además empeoran la percepción del dolor asociado a estas lesiones, lo cual a la vez empeora el estado mental, constituyendo un círculo vicioso en detrimento de la calidad de vida de los

pacientes, lo cual puede ser difícil de abordar²². La derivación oportuna a los servicios de salud mental pertinentes es fundamental para estos pacientes, en paralelo a la construcción de redes de apoyo funcionales con los miembros de su familia y círculo social inmediato²³.

Fronteras biomoleculares en el tratamiento de las heridas en los pacientes con diabetes mellitus

Nuevos descubrimientos en la fisiopatología molecular de las alteraciones de la curación de heridas en la DM han conllevado a la aparición de abundantes propuestas innovadoras para el tratamiento. Aunque no existe aún un consenso concluyente sobre su verdadera utilidad clínica, representan nuevas opciones esperanzadoras en el horizonte para estos pacientes. La implementación de estas herramientas podría revolucionar los esquemas terapéuticos actuales, motivo por el cual éstas representan objetos de estudio prioritarios a futuro.

Entre estos nuevos tratamientos, gran parte de los aportes corresponde al enriquecimiento de apósitos locales con distintos elementos coadyuvantes, especialmente preparaciones peptídicas. Estos dispositivos tienden a mejorar la adherencia, migración y supervivencia de los queratinocitos locales, favoreciendo la re-epitelización y la formación del tejido de granulación²⁴. Las formulaciones con ácido glutámico y quitosán parecen ser especialmente promisorias en este panorama²⁵. Por otro lado, la TPN es una de las más firmemente establecidas. Esta modalidad involucra un sistema de aspiración asistida aplicada sobre heridas abiertas, promoviendo mayor producción de tejido de granulación, incremento en la vascularidad, control de la contaminación y crecimiento bacteriano, y reducción del edema²⁶. La TPN se ha combinado con la instilación de soluciones bioactivas. La irrigación con distintos preparados líquidos podría potenciar los efectos de este tratamiento. La instilación con biguanida de polihexametileno, cloruro de polidialildimetilamonio y yodopovidona se han vinculado con mayor actividad antibacteriana contra *Pseudomonas aeruginosa*²⁷.

Asimismo, varios productos basados en células y tejidos han sido desarrollados, pero la evidencia es aún precaria. Éstos incluyen preparaciones dermoconductoras y dermoinductivas con composiciones altamente variables. Sus costos elevados han limitado su aplicación y estudio hasta la fecha²⁸. También se ha instituido la terapia con células madre con el uso de membranas amnióticas humanas derivadas de tejido placentario. Estas membranas son estructuras avasculares con elevada expresión de factores de crecimiento vasculares, plaquetarios, endoteliales, epidermales y neurales²⁹. Su uso se ha asociado con aceleración del cierre de las heridas y de la regeneración dérmica, disminución de la contracción de la herida y promoción de la cicatrización normal³⁰. La terapia hiperbárica con oxígeno podría ofrecer beneficios similares y ha atraído especial atención al extrapolarse sus mecanismos de acción putativos y su eficacia observada en el contexto del tratamiento de la osteomielitis crónica³¹.

En relación a la fototerapia, la irradiación con láser de baja intensidad ha demostrado mejorar la curación de heridas. Este efecto parece estar mediado por un aumento en la migración, viabilidad y supervivencia de células circulantes regeneradoras a los sitios de cicatrización activa y activación de células anti-inflamatorias mediante la estimulación de la producción de ATP en las mitocondrias³². Opciones como la estimulación eléctrica y electromagnética han mostrado estimular la angiogénesis y la síntesis de colágeno y factores de crecimiento a la vez que reducen la inflamación y estrés oxidativo en estudios preclínicos. Sin embargo, los resultados clínicos no parecen revelar ningún beneficio³³.

En contraste, la terapia con estimulación extracorpórea con ondas de choque parece inducir un perfil de efectos similares y se ha asociado con beneficios notorios en varios ensayos clínicos¹⁶. Finalmente, la terapia con larvas parece valerse del efecto mecánico del arrastre de los organismos para la recolección del tejido necrótico local, además de la secreción de sustancias proteolíticas que facilitan este proceso³⁴. Aunque se ha asociado con algunos beneficios, muestra abundantes limitaciones incluyendo su uso en pacientes con coagulopatías o tratamientos anticoagulantes. Además, demanda supervisión cercana para la protección de vasos sanguíneos, órganos expuestos y cavidades; y utilidad circunscrita a lesiones con alta humedad y tejido necrótico en cantidades moderadas³⁵.

Conclusiones

Existen numerosos problemas a abordar en el estudio de la curación de heridas en los pacientes con DM. La escasez marcada de evidencia robusta y los diseños de investigación subóptimos en la literatura disponible en la actualidad constituyen puntos a abordar urgentemente. En efecto, la importancia del abordaje clínico eficaz y certero de estas entidades ha sido tradicionalmente subestimada en la práctica médica y en la investigación clínica terapéutica. No obstante, la formulación de recomendaciones formales basadas en evidencia podría mejorar sustancialmente los resultados terapéuticos en este panorama. Por lo tanto, ésta es un área de investigación clave en el ámbito de la diabetología y sus campos relacionados en la práctica clínica.

Esta situación se ha agudizado ante el auge de nuevas alternativas terapéuticas en este escenario. En el futuro, la profundización de los conocimientos sobre la etiopatogenia de los trastornos de la curación de heridas en la DM y el pie diabético permitirán perfeccionar u optimizar las opciones de tratamiento actualmente disponibles. El estudio de los tratamientos noveles clarificará el correlato clínico real de sus mecanismos de acción propuestos. Se espera que estos avances se reflejen en una mejoría significativa de las condiciones vitales de los pacientes afectados y un alivio notorio de la carga que estos problemas representan para los sistemas de salud pública.

Referencias

- Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol.* febrero de 2018;14(2):88-98.
- World Health Organization. Diabetes [Internet]. 2018 [citado 16 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
- Chawla A, Chawla R, Jaggi S. Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum? *Indian J Endocrinol Metab.* 2016;20(4):546-51.
- Amin N, Doupis J. Diabetic foot disease: From the evaluation of the "foot at risk" to the novel diabetic ulcer treatment modalities. *World J Diabetes.* 2016;7(7):153-64.
- Young MJ, McCardle JE, Randall LE, Barclay JI. Improved Survival of Diabetic Foot Ulcer Patients 1995-2008: Possible impact of aggressive cardiovascular risk management. *Diabetes Care.* 1 de noviembre de 2008;31(11):2143-7.
- Brennan MB, Hess TM, Bartle B, Cooper JM, Kang J, Huang ES, et al. Diabetic foot ulcer severity predicts mortality among veterans with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications.* marzo de 2017;31(3):556-61.
- Järbrink K, Ni G, Sönnergren H, Schmidtchen A, Pang C, Bajpai R, et al. Prevalence and incidence of chronic wounds and related complications: a protocol for a systematic review. *Syst Rev.* diciembre de 2016;5(1):152.
- Sen CK, Gordillo GM, Roy S, Kirsner R, Lambert L, Hunt TK, et al. Human skin wounds: A major and snowballing threat to public health and the economy. *Wound Repair Regen.* noviembre de 2009;17(6):763-71.
- Shahwan S. Management and Prevention of Diabetic Pressure Ulcers with Neuropathy. *Gen Med Open Access.* 2015;03(04):197.
- Woodbury MG, Sibbald RG, Ostrow B, Persaud R, Lowe JM. Tool for Rapid & Easy Identification of High Risk Diabetic Foot: Validation & Clinical Pilot of the Simplified 60 Second Diabetic Foot Screening Tool. Santanelli, di Pompeo d'Ilasi F, editor. *PLOS ONE.* 29 de junio de 2015;10(6):e0125578.
- Sibbald RG, Mufti A, Armstrong DG. Infrared Skin Thermometry: An Underutilized Cost-effective Tool for Routine Wound Care Practice and Patient High-Risk Diabetic Foot Self-monitoring. *Adv Skin Wound Care.* enero de 2015;28(1):37-44.
- Xia N, Morteza A, Yang F, Cao H, Wang A. Review of the role of cigarette smoking in diabetic foot. *J Diabetes Investig.* marzo de 2019;10(2):202-15.
- Sibbald RG, Ayello EA. The Reduction of Diabetic Foot Amputations Starts with Preventing Foot Ulcers: *Adv Skin Wound Care.* septiembre de 2018;31(9):389.
- Wu L, Norman G, Dumville JC, O'Meara S, Bell-Syer SE. Dressings for treating foot ulcers in people with diabetes: an overview of systematic reviews. *Cochrane Wounds Group, editor. Cochrane Database Syst Rev.* 14 de julio de 2015;7(7):CD010471.
- Tchero H, Kangambega P, Noubou L, Becsangele B, Fluieraru S, Teot L. Antibiotic therapy of diabetic foot infections: A systematic review of randomized controlled trials. *Wound Repair Regen.* septiembre de 2018;26(5):381-91.
- Game FL, Apelqvist J, Attinger C, Hartemann A, Hinchliffe RJ, Löndahl M, et al. Effectiveness of interventions to enhance healing of chronic ulcers of the foot in diabetes: a systematic review: Effectiveness of Interventions to Enhance Healing - A Systematic Review. *Diabetes Metab Res Rev.* enero de 2016;32(1):154-68.
- Weledji EP, Fokam P. Treatment of the diabetic foot – to amputate or not? *BMC Surg.* diciembre de 2014;14(1):83.
- Miller JD, Salloum M, Button A, Giovinco NA, Armstrong DG. How Can I Maintain My Patient With Diabetes and History of Foot Ulcer in Remission? *Int J Low Extrem Wounds.* diciembre de 2014;13(4):371-7.
- Polonsky W, Henry R. Poor medication adherence in type 2 diabetes: recognizing the scope of the problem and its key contributors. *Patient Prefer Adherence.* julio de 2016;Volume 10(1):1299-307.
- Sharifirad G, Moazam N, Tol A, Alhani F, Shojaezadeh D. An empowering approach to promote the quality of life and self-management among type 2 diabetic patients. *J Educ Health Promot.* 2015;4(1):13.
- Pereira MG, Pedras S, Ferreira G. Self-reported adherence to foot care in type 2 diabetes patients: do illness representations and distress matter? *Prim Health Care Res Dev.* 2019;20(1):e40.
- Timar B, Mut-Vitcu G, Timar R, Oancea C, Citu IC. Depression influences the quality of diabetes-related self-management activities in elderly patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *Clin Interv Aging.* abril de 2016;11(1):471-9.
- Ahmad A, Abujbara M, Jaddou H, Younes NA, Ajlouni K. Anxiety and Depression Among Adult Patients With Diabetic Foot: Prevalence and Associated Factors. *J Clin Med Res.* 2018;10(5):411-8.
- Xiao Y, Reis LA, Feric N, Knee EJ, Gu J, Cao S, et al. Diabetic wound regeneration using peptide-modified hydrogels to target re-epithelialization. *Proc Natl Acad Sci.* 4 de octubre de 2016;113(40):E5792-801.
- Thangavel P, Ramachandran B, Chakraborty S, Kannan R, Lonchin S, Muthuvijayan V. Accelerated Healing of Diabetic Wounds Treated with L-Glutamic acid Loaded Hydrogels Through Enhanced Collagen Deposition and Angiogenesis: An In Vivo Study. *Sci Rep.* diciembre de 2017;7(1):10701.
- Borys S, Hohendorff J, Frankfurter C, Kiec-Wilk B, Malecki MT. Negative pressure wound therapy use in diabetic foot syndrome—from mechanisms of action to clinical practice. *Eur J Clin Invest.* abril de 2019;49(4):e13067.
- Yang Q, Schultz G. Antimicrobial efficacy of negative pressure wound therapy (NPWT) plus instillation of antimicrobial solutions against mature pseudomonas aeruginosa biofilm. *Wound Repair Regen.* 2011;19(1):A42.
- Garwood CS, Steinberg JS. What's new in wound treatment: a critical appraisal: *New Wound Treatments.* *Diabetes Metab Res Rev.* enero de 2016;32:268-74.
- Zelen CM, Snyder RJ, Serena TE, Li WW. The Use of Human Amnion/Chorion Membrane in the Clinical Setting for Lower Extremity Repair. *Clin Podiatr Med Surg.* enero de 2015;32(1):135-46.
- Burd A, Huang L. An update review of stem cell applications in burns and wound care. *Indian J Plast Surg.* 2012;45(2):229-36.
- Lipsky BA, Berendt AR. Hyperbaric Oxygen Therapy for Diabetic Foot Wounds: Has hope hurdled hype? *Diabetes Care.* 1 de mayo de 2010;33(5):1143-5.
- Hourelid NN. Shedding Light on a New Treatment for Diabetic Wound Healing: A Review on Phototherapy. *Sci World J.* 2014;2014(2):1-13.
- Everett E, Mathioudakis N. Update on management of diabetic foot ulcers: Diabetic foot ulcers. *Ann N Y Acad Sci.* enero de 2018;1411(1):153-65.
- Jordan A, Khiyani N, Bowers S, Lukaszczuk J, Stawicki S. Maggot debridement therapy: A practical review. *Int J Acad Med.* 2018;4(1):21.
- Naik G, Harding K. Maggot debridement therapy: the current perspectives. *Chronic Wound Care Manag Res.* octubre de 2017;Volume 4:121-8.

Depresión en pacientes con diabetes mellitus: un problema infravalorado

Depression in patients with diabetes mellitus: An undervalued problem

Alicia de los Ángeles Morocho Zambrano, MD^{1,2*} <https://orcid.org/0000-0002-7860-8011>, Cristóbal Ignacio Espinoza Diaz, MD^{2,3} <https://orcid.org/0000-0001-8608-8338>, Ana Belén Jiménez Laverde, MD⁴ <https://orcid.org/0000-0003-2085-9624>, Tránsito Maricela Hidalgo Noroña, MD⁴ <https://orcid.org/0000-0002-3135-9687>, Ernesto Fernando Ausay Paguay, MD⁵ <https://orcid.org/0000-0002-2578-2470>, Hugo Valentín Saquipay Ortega, MD³ <https://orcid.org/0000-0001-7987-6213>

¹Médico General. Universidad de Guayaquil. República del Ecuador.

²Maestrante en epidemiología. Universidad de Cuenca. República del Ecuador.

³Médico General. Universidad Católica de Cuenca. República del Ecuador.

⁴Médico General. Universidad Técnica de Ambato. República del Ecuador.

⁵Médico General Universidad Central del Ecuador. República del Ecuador.

*Autor de correspondencia: Alicia de los Ángeles Morocho Zambrano, MD. Médico General. Universidad de Guayaquil. República del Ecuador. Teléfono: 0993431000; Correo electrónico: aly_531@hotmail.com

Resumen

La depresión se ha convertido en una epidemia contemporánea, con cifras de prevalencia alarmantemente elevadas, en ascenso constante y estable en años recientes. Ésta se asocia con menor calidad de vida, mayor morbilidad y mortalidad, y representa una carga pesada para los sistemas de salud pública. Las personas con depresión acuden con mayor frecuencia a distintos servicios médicos, a menudo con presentaciones clínicas más severas o atípicas. En este sentido, la depresión ocurre muy frecuentemente en los pacientes con diabetes mellitus (DM), quienes exhiben una probabilidad de aproximadamente el doble al triple de desarrollar depresión. En efecto, la depresión magnifica de manera marcada el impacto ya grave de la DM, no sólo a nivel de bienestar general, sino en la evolución individual de cada paciente. Esto toma relevancia particular al considerar el peso de la DM como causa global de morbimortalidad a nivel mundial y su impacto deletéreo en la vida de cada paciente. No obstante, la creciente tendencia a la especialización en la práctica médica y el abordaje compartimentalizado de los problemas de salud de los pacientes dificulta la aproximación a la atención conjunta de la DM y los problemas de salud mental, al igual que el cuidado holístico del paciente diabético. El abordaje integrado de la DM y la depresión exige no sólo un cuidado clínico especialmente focalizado en las necesidades individuales de cada paciente, sino también cambios macroestructurales en las políticas públicas en salud. Esta revisión comenta la importancia de la atención integral de la depresión en el contexto de la DM, al igual que las estrategias a implementar para cristalizar este objetivo.

Abstract

Depression has become a contemporary epidemic, with alarmingly elevated prevalence estimates in constant and stable rise in recent years. This disorder is associated with lower quality of life and higher morbidity and mortality, and it represents a heavy burden for public health systems. People with depression attend various medical services more frequently, often with more severe or atypical clinical presentations. Indeed, depression occurs very frequently in patients with diabetes mellitus (DM), who exhibit double to triple probability of developing depression. This disorder markedly magnifies the already grave impact of DM, not only for general wellbeing, but in the specific evolution of each patient. This gains particular relevance when considering DM as a global cause of worldwide morbimortality and its deleterious effect in patients' lives. Nevertheless, the increasing tendency towards specialization in medical practice and the compartmentalized approach to patients' complaints hinder the joint care of DM and mental health issues, as well as the holistic attention of diabetic patients. The integrated approach of DM and depression demands not only especial care to the individual necessities of each patient, but also macrostructural changes in public health policies. This review comments on the importance of the integral attention of depression in the context of DM, as well as the strategies to use for achieving this objective.

Keywords: depression, diabetes mellitus, mental health, public health.

Introducción

La depresión se ha convertido en una epidemia contemporánea. Las estimaciones vigentes de la Organización Mundial de la Salud indican una prevalencia mundial de 4,4% para esta enfermedad, lo cual corresponde a 322 millones de casos globalmente. La prevalencia de la depresión se ha multiplicado de forma especialmente alarmante en la década pasada¹. Más allá de esto, se calcula que alrededor de 20,6% de la población general sufre un episodio depresivo mayor en el transcurso de su vida². La depresión se asocia con menor calidad de vida, mayor morbilidad y mayor mortalidad, y representa una carga pesada para los sistemas de salud pública debido a su carácter recurrente y su frecuente resistencia a los tratamientos disponibles³.

Por ende, las personas con depresión acuden con mayor frecuencia a distintos servicios médicos, a menudo con presentaciones clínicas más severas o atípicas⁴. En este sentido, la depresión ocurre muy frecuentemente en los pacientes con diabetes mellitus (DM), quienes exhiben una probabilidad de aproximadamente el doble al triple de desarrollar depresión en comparación con el resto de la población⁵. Además, las personas con depresión y DM muestran un riesgo de mortalidad 1,5 veces mayor⁶. En efecto, la depresión magnifica de manera marcada el impacto ya grave de la DM, no sólo a nivel general, sino en la evolución individual de cada paciente⁷.

Esto toma relevancia particular al considerar el peso de la DM como causa global de morbimortalidad a nivel mundial y su impacto deletéreo en la calidad de vida de los pacientes y su pronóstico general⁸. No obstante, la creciente tendencia a la especialización en la práctica médica y el abordaje compartimentalizado de los problemas de salud de los pacientes dificulta la aproximación a la atención conjunta de la DM y la depresión, al igual que el cuidado holístico del paciente diabético⁹. Esta revisión comenta la importancia de la atención integral de la depresión en el contexto de la DM, al igual que las estrategias a implementar para cristalizar este objetivo.

Depresión y diabetes mellitus: ¿un origen común?

Una de las principales incógnitas a las cuales se enfrenta el estudio del vínculo entre la depresión y la DM es la dirección entre estos elementos, es decir, si una entidad causa a la otra o si provienen de un origen común. En reportes recientes se ha observado que la depresión y la DM no comparten factores genéticos comunes que correspondan a su ocurrencia concomitante, un hallazgo consistente en diferentes grupos étnicos¹⁰. Esto sugiere que, por el contrario, esta relación surja del impacto de factores epigenéticos que puedan activar el desarrollo de ambas enfermedades de manera paralela¹¹. Algunos de estos factores podrían incluir el estatus socioeconómico bajo, la baja calidad del sueño, la inactividad física y la dieta rica en carbohidratos simples y grasas¹².

Una hipótesis que ha obtenido gran aceptación en años recientes en este escenario es la del estrés crónico como factor subyacente a la DM y la depresión. La activación sostenida del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (EHHA) y el sistema nervioso autónomo simpático (SNAS) se han reconocido como alteraciones bioquímicas notorias en la depresión¹³. Además, estos fenómenos también son promotores importantes de la resistencia a la insulina (RI) y obesidad visceral, dos elementos clave en la fisiopatología de la DM tipo 2 y el síndrome metabólico¹⁴. La activación prolongada del EHHA y el SNAS también causa disfunción del sistema inmunológico con mayor producción de citoquinas pro-inflamatorias, lo cual conlleva a la instalación de un estado de inflamación crónica de bajo grado. Los mediadores pro-inflamatorios pueden intervenir de manera deletérea en la funcionalidad de las hormonas reguladoras y contrarreguladoras de la glicemia, e inducir RI¹⁵. Adicionalmente, la inflamación de bajo grado se ha identificado en la etiopatogenia de numerosos trastornos mentales a nivel celular y molecular, esencialmente a través del fenómeno de neuroinflamación¹⁶. El estrés crónico además favorece el desarrollo de conductas que promueven el sobrepeso y obesidad, como alteraciones en el patrón alimentario y del sueño, junto con desregulación del circuito neural de recompensa, que se ven potenciadas por las alteraciones cognitivas y del estado de ánimo inherentes a la depresión¹⁷.

En la DM tipo 2, el efecto de la RI parece extenderse más allá de los tejidos periféricos; se ha detectado RI en neuronas de distintas regiones cerebrales involucradas en la neurobiología de la depresión, como el hipocampo, la amígdala, el área tegmental ventral y los núcleos del rafe¹⁸. Esto se ha vinculado con conductas ansiosas y depresivas en numerosos modelos murinos¹⁹. Asimismo, la hiperinsulinemia parece poder potenciar la inflamación crónica en estas regiones, además de inducir alteraciones en la plasticidad sináptica. Esto resulta en el empeoramiento y perpetuación de la disfunción en la neurotransmisión que se observa en la depresión²⁰.

En relación a la DM tipo 1 son notorios algunos aspectos distintivos, como su inicio mucho más temprano que suele ser similar al desarrollo de la depresión, la mayor duración de la enfermedad, y la mayor carga que supone que en la rutina cotidiana de los pacientes, con el monitoreo constante de la glicemia, el ajuste de las dosis de insulina y el mantenimiento de los regímenes dietéticos y de actividad física, lo cual supone gran estrés²¹. Por ende, los efectos neuroendocrinos sistémicos del estrés crónico observados en la DM tipo 2 podrían extrapolarse a la DM tipo 1 en relación al vínculo con la depresión²². Sin embargo, para la DM tipo 1 se añaden algunos componentes fisiopatológicos, como el efecto crónico de la hiperglicemia desde edades tempranas en la fisiología neurovascular, el impacto de las hipoglicemias causadas por la dosificación de insulina, las fallas en la neurogénesis y el neurotrofismo originadas por la hipoinsulinemia, y el efecto de la actividad autoinmune en el funcionamiento y estructura neuronal²³.

Manejo conjunto de la diabetes mellitus y la depresión

El primer paso en el abordaje integrado de la DM y la depresión es su detección temprana. Aunque el diagnóstico de la depresión demanda una entrevista clínica detallada que puede ser poco viable en el contexto de la atención primaria en salud, se han diseñado varias herramientas para su cribado rápido, como el Inventario de Depresión de Beck y la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión²⁴. El Cuestionario sobre la Salud del Paciente-9 (PHQ-9) es el más utilizado en los pacientes con DM, ya que muestra gran sensibilidad y especificidad para los síntomas de depresión en esta población cuando se consiguen puntuaciones ≥ 12 , discriminando incluso de sintomatología atribuible a la DM que es similar a la de la depresión, como la falta de energía y dificultad para la concentración²⁵. El proceso de cribado de la depresión debe acompañarse de la adecuada canalización de los pacientes hacia la obtención de los servicios especializados en salud mental, así como otros complementos que puedan requerir, como la atención en trabajo social o rehabilitación²⁶.

Aunque no se dispone de guías específicas para el tratamiento de la DM en pacientes con depresión, se ha constatado que su tratamiento es efectivo y de importancia primordial, en tanto mejora el pronóstico del curso clínico de ambas entidades²⁷. Por otro lado, en el tratamiento psicofarmacológico de la depresión deben considerarse algunos puntos clave. Se recomienda la prescripción de fármacos sin impacto sobre el peso corporal en la medida de lo posible y considerar el cambio de medicación en caso de registrarse incrementos de peso de 5% del valor de base²⁸. Los psicofármacos asociados a aumento de peso han sido identificados claramente e incluyen los antidepresivos tricíclicos y otros como la mirtazapina, al igual que estabilizadores del humor como el ácido valproico y las sales de litio²⁹. No obstante, es importante resaltar que algunos psicofármacos útiles en la depresión como el bupropion y el topiramato se han asociado con disminución de la obesidad, mejoramiento de la RI y modulación del apetito; y su uso en este escenario podría ser particularmente beneficioso³⁰. La metformina, además, toma un rol central no sólo debido a su papel notorio en el manejo de la DM, sino también debido a su aprobación formal para el tratamiento del sobrepeso y obesidad inducidos por psicofármacos³¹.

La farmacoterapia debe ser acompañada siempre de psicoterapia en el manejo paralelo de la DM y la depresión. La terapia cognitivo-conductual es la más estudiada y aceptada para este objetivo aunque otros enfoques también han sido utilizados con éxito, incluyendo la terapia interpersonal, el entrenamiento en resolución de problemas, la entrevista motivacional, la consejería y coaching, y la terapia psicodinámica³². Un aspecto de alta relevancia es que la modalidad de psicoterapia parece ser de importancia secundaria, mientras que el principal determinante de la efectividad de estas intervenciones es la inclusión de componentes educativos sobre la DM como enfermedad, y la instrucción en habilidades para el autocuidado y auto-

mía con énfasis en la adopción de estilos de afrontamiento ante la adversidad³³.

El ofrecimiento de este modelo holístico de cuidado se enfrenta a varios retos. A nivel mundial se ha reportado que los pacientes con trastornos mentales reciben atención deficiente para los problemas de salud física, a pesar de que a menudo la severidad de éstos sobrepasa aquella de la enfermedad, e independientemente de que los pacientes con estos problemas de salud muestran un número de consultas mucho más alto que el promedio³⁴. En el contexto de la DM, esto se traduce en menor frecuencia y calidad de las revisiones para complicaciones oftalmológicas y neuropáticas, monitoreo deficiente de los lípidos séricos y HbA1C, y menor educación sobre la DM³⁵.

En este escenario, el trabajo multidisciplinario emerge como la herramienta más valiosa para la implementación simultánea del tratamiento farmacológico y psicobiológico de la DM y la depresión, en consonancia con las modificaciones del estilo de vida pertinentes³⁶. El uso individualizado de gestores de caso podría ser un puente importante para el engranaje del trabajo de los distintos miembros del personal de salud³⁷. No obstante, actualmente gran parte de los trabajadores de salud siente no disponer de suficientes recursos para cubrir la demanda en salud mental, especialmente en los casos con comorbilidades físicas. Además, existe una tendencia general a nivel mundial en años recientes donde el acceso a servicios de salud mental es cada vez más complicado por factores asociados a su costo y su integración logística en la infraestructura y funcionamiento de los sistemas de salud pública³⁸. En efecto, aunque el tratamiento conjunto de la DM y la depresión ameritan conductas clínicas específicas para cada paciente, también exige acciones a gran escala, con cambios en los sistemas y políticas de dispensación de los servicios de salud.

Conclusiones

La concomitancia de la DM y la depresión es altamente prevalente en la práctica médica cotidiana y tiene implicaciones severas en el curso de ambas enfermedades y los resultados clínicos; además de representar una demanda importante en salud pública en términos de recursos humanos, logísticos y financieros. Asimismo, comporta un alto grado de estrés agregado para los pacientes, con una afectación notoria de la calidad de vida y un impacto importante en la manera de vivir de los pacientes día a día. No obstante, los modelos actuales de atención en salud no han logrado atender de manera efectiva esta problemática. El abordaje integrado de la DM y la depresión exige no sólo un cuidado clínico especialmente focalizado en las necesidades individuales de cada paciente, sino también cambios macroestructurales en las políticas públicas en salud.

Referencias

1. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization; 2017. Licencia: CC BY-NC-SA30.0 IGO. 24 p. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf>
2. Hasin DS, Sarvet AL, Meyers JL, Saha TD, Ruan WJ, Stohl M, et al. Epidemiology of Adult DSM-5 Major Depressive Disorder and Its Specifiers in the United States. *JAMA Psychiatry*. 1 de abril de 2018;75(4):336-46.
3. Culpepper L. Understanding the Burden of Depression. *J Clin Psychiatry*. 15 de junio de 2011;72(06):e19.
4. Wang J, Wu X, Lai W, Long E, Zhang X, Li W, et al. Prevalence of depression and depressive symptoms among outpatients: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. agosto de 2017;7(8):e017173.
5. Holt RIG, de Groot M, Golden SH. Diabetes and Depression. *Curr Diab Rep*. junio de 2014;14(6):491.
6. van Dooren FEP, Nefs G, Schram MT, Verhey FRJ, Denollet J, Pouwer F. Depression and Risk of Mortality in People with Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. Berthold HK, editor. *PLoS ONE*. 5 de marzo de 2013;8(3):e57058.
7. Andreoulakis E, Hyphantis T, Kandylis D, Iacovides A. Depression in diabetes mellitus: a comprehensive review. *Hippokratia*. julio de 2012;16(3):205-14.
8. Kakkar R. Rising burden of Diabetes-Public Health Challenges & way out. *Nepal J Epidemiol*. 30 de junio de 2016;6(2):557-9.
9. Sartorius N. Depression and diabetes. *Dialogues Clin Neurosci*. 2018;20(1):47-52.
10. Samaan Z, Garasia S, Gerstein HC, Engert JC, Mohan V, Diaz R, et al. Lack of association between type 2 diabetes and major depression: epidemiologic and genetic evidence in a multiethnic population. *Transl Psychiatry*. agosto de 2015;5(8):e618-e618.
11. Scherrer JF, Xian H, Lustman PJ, Franz CE, McCaffery J, Lyons MJ, et al. A Test for Common Genetic and Environmental Vulnerability to Depression and Diabetes. *Twin Res Hum Genet*. 1 de abril de 2011;14(2):169-72.
12. Bădescu SV, Tătaru C, Kobylinska L, Georgescu EL, Zahiu DM, Zăgrean AM, et al. The association between Diabetes mellitus and Depression. *J Med Life*. junio de 2016;9(2):120-5.
13. Menke A. Is the HPA Axis as Target for Depression Outdated, or Is There a New Hope? *Front Psychiatry*. 28 de febrero de 2019;10:101.
14. Roberts CK, Hevener AL, Barnard RJ. Metabolic Syndrome and Insulin Resistance: Underlying Causes and Modification by Exercise Training. En: Terjung R, editor. *Comprehensive Physiology* [Internet]. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2013 [citado 2 de agosto de 2019]. p. 1-58. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/cphy.c110062>
15. McArdle MA, Finucane OM, Connaughton RM, McMorrow AM, Roche HM. Mechanisms of Obesity-Induced Inflammation and Insulin Resistance: Insights into the Emerging Role of Nutritional Strategies. *Front Endocrinol*. 2013;4:52.
16. Benatti C, M.C. Blom J, Rigillo G, Alboni S, Zizzi F, Torta R, et al. Disease-Induced Neuroinflammation and Depression. *CNS Neurol Disord - Drug Targets*. 28 de marzo de 2016;15(4):414-33.
17. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol*. enero de 2016;16(1):22-34.
18. Grillo CA, Piroli GG, Kaigler KF, Wilson SP, Wilson MA, Reagan LP. Downregulation of hypothalamic insulin receptor expression elicits depressive-like behaviors in rats. *Behav Brain Res*. septiembre de 2011;222(1):230-5.
19. Kleinridders A, Cai W, Cappellucci L, Ghazarian A, Collins WR, Vienberg SG, et al. Insulin resistance in brain alters dopamine turnover and causes behavioral disorders. *Proc Natl Acad Sci*. 17 de marzo de 2015;112(11):3463-8.
20. Papazoglou IK, Jean A, Gertler A, Taouis M, Vacher C-M. Hippocampal GSK3 β as a Molecular Link Between Obesity and Depression. *Mol Neurobiol*. agosto de 2015;52(1):363-74.
21. Moulton CD, Pickup JC, Ismail K. The link between depression and diabetes: the search for shared mechanisms. *Lancet Diabetes Endocrinol*. junio de 2015;3(6):461-71.
22. Davis SL, Kaulfers A-M, Lochman JE, Morrison SA, Pryor ER, Rice M. Depressive Symptoms, Perceived Stress, and Cortisol in School-Age Children With Type 1 Diabetes: A Pilot Study. *Biol Res Nurs*. marzo de 2019;21(2):166-72.
23. Korczak DJ, Pereira S, Koulajian K, Matejcek A, Giacca A. Type 1 diabetes mellitus and major depressive disorder: evidence for a biological link. *Diabetologia*. octubre de 2011;54(10):2483-93.
24. Lakkis NA, Mahmassani DM. Screening instruments for depression in primary care: a concise review for clinicians. *Postgrad Med*. 2 de enero de 2015;127(1):99-106.
25. van Steenberg-Weijnenburg KM, de Vroeghe L, Ploeger RR, Brals JW, Vloedveld MG, Veneman TF, et al. Validation of the PHQ-9 as a screening instrument for depression in diabetes patients in specialized outpatient clinics. *BMC Health Serv Res*. diciembre de 2010;10(1):235.
26. Pouwer F, Tack C, Geelhoed-Duijvestijn P, Bazelmans E, Beekman A, Heine R. Limited effect of screening for depression with written feedback in outpatients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Diabetologia*. 2011;54:741-8.
27. van der Feltz-Cornelis CM, Nuyen J, Stoop C, Chan J, Jacobson AM, Katon W, et al. Effect of interventions for major depressive disorder and significant depressive symptoms in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry*. julio de 2010;32(4):380-95.
28. Dent R, Gervais A. Weight gain induced by psychotropic agents. *Can Med Assoc J*. 9 de julio de 2013;185(10):898-898.
29. Choong E, Bondolfi G, Etter M, Jermann F, Aubry J-M, Bartolomei J, et al. Psychotropic drug-induced weight gain and other metabolic complications in a Swiss psychiatric population. *J Psychiatr Res*. abril de 2012;46(4):540-8.
30. Shrivastava A, Johnston M. Weight-Gain in Psychiatric Treatment: Risks, Implications, and Strategies for Prevention and Management. *Mens Sana Monogr*. 2010;8(1):53.
31. Luo C, Wang X, Huang H, Mao X, Zhou H, Liu Z. Effect of Metformin on Antipsychotic-Induced Metabolic Dysfunction: The Potential Role of Gut-Brain Axis. *Front Pharmacol*. 9 de abril de 2019;10:371.

32. Popa-Velea O, Bubulac L, Petrescu L, Purcarea R. Psychopathology and psychotherapeutic intervention in diabetes: particularities, challenges, and limits. *J Med Life*. 9(4):328-33.
33. Shayeghian Z, Hassanabadi H, Aguilar-Vafaie ME, Amiri P, Besharat MA. A Randomized Controlled Trial of Acceptance and Commitment Therapy for Type 2 Diabetes Management: The Moderating Role of Coping Styles. Barengo NC, editor. *PLOS ONE*. 1 de diciembre de 2016;11(12):e0166599.
34. Druss BG, Zhao L, Cummings JR, Shim RS, Rust GS, Marcus SC. Mental Comorbidity and Quality of Diabetes Care Under Medicaid: A 50-state Analysis. *Med Care*. mayo de 2012;50(5):428-33.
35. Mitchell AJ, Malone D, Doebbeling CC. Quality of medical care for people with and without comorbid mental illness and substance misuse: systematic review of comparative studies. *Br J Psychiatry*. junio de 2009;194(6):491-9.
36. Powell PW, Corathers SD, Raymond J, Streisand R. New approaches to providing individualized diabetes care in the 21st century. *Curr Diabetes Rev*. 2015;11(4):222-30.
37. Jones SL. Diabetes Case Management in Primary Care: The New Brunswick Experience and Expanding the Practice of the Certified Diabetes Educator Nurse into Primary Care. *Can J Diabetes*. agosto de 2015;39(4):322-4.
38. O'Brien CL, Ski CF, Thompson DR, Moore G, Mancuso S, Jenkins A, et al. The Mental Health in Diabetes Service (MINDS) to enhance psychosocial health: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. diciembre de 2016;17(1):444.

Impacto de la actividad física sobre el control glicémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Impact of physical activity on glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus

Cristóbal Ignacio Espinoza Díaz, MD^{1,2*} <https://orcid.org/0000-0001-8608-8338>, Gustavo Adolfo Guzmán Polanco, MD³ <https://orcid.org/0000-0002-4340-6110>, Duban Hernando Castañeda Morales, MD⁴ <https://orcid.org/0000-0001-8175-8718>, Carmen del Rocio Cali Pereira, MD⁵ <https://orcid.org/0000-0002-2994-4238>, Augusta Nataly Guerra Zambrano, MD⁵ <https://orcid.org/0000-0001-9207-9235>, Carlos Augusto Tinitana Soto, MD¹ <https://orcid.org/0000-0001-7685-1133>

¹Médico General. Universidad Católica de Cuenca. República del Ecuador.

²Maestrante en epidemiología. Universidad de Cuenca. República del Ecuador.

³Médico General. Universidad de Guayaquil. Provincia del Guayas. República del Ecuador.

⁴Médico General. Universidad Técnica de Ambato. Provincia de Tungurahua. República del Ecuador.

⁵Médico General Universidad Nacional de Chimborazo. Provincia de Chimborazo. República del Ecuador.

*Autor de correspondencia: Cristóbal Ignacio Espinoza Díaz, MD. Universidad Católica de Cuenca. Provincia de Azuay. República del Ecuador. Teléfono: 0987714626 Correo electrónico: cristocristocristobal@hotmail.com

Resumen

La actividad física (AF) insuficiente se ha identificado como un factor de riesgo prominente para numerosas enfermedades crónicas no transmisibles, como las enfermedades cardiovasculares, el cáncer y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Se han encontrado asociaciones inversas entre el riesgo de desarrollar DM2 y distintas variables relacionadas con la AF, como la cantidad total de AF, la actividad en tiempo de ocio y los niveles de actividad vigorosa, moderada y leve; al igual que para el incremento de la AF a lo largo del tiempo, el ejercicio de resistencia, la AF ocupacional y el *fitness* cardiorrespiratorio. La AF y el ejercicio tienen efectos notorios en todos los sistemas orgánicos, tanto a corto plazo como a largo plazo, lo cual determina el alcance de su impacto en el funcionamiento cardiometabólico tanto en sujetos sanos como en aquellos con DM2. Estos efectos incluyen modificaciones de la captación periférica de glucosa, la oxidación de carbohidratos y grasas, la presión arterial, el consumo de oxígeno y la función endotelial. Esto a la vez se ha reflejado en numerosos indicadores de control metabólico como los niveles de HbA1C, la glicemia en ayuna y la insulina basal, entre muchos otros marcadores y resultados clínicos. La AF podría ser una herramienta invaluable en la prevención y el manejo de la DM, en virtud de su costo-efectividad, facilidad de accesos y relativa inocuidad en comparación con otras medidas, como el tratamiento farmacológico. Esta revisión explora los conocimientos actuales sobre el impacto de la AF sobre el control glicémico en individuos con DM2.

Palabras clave: diabetes mellitus, actividad física, ejercicio, control glicémico.

Abstract

Lack of physical activity (PA) has been identified as a prominent risk factor for several chronic non-communicable diseases, such as cardiovascular disease, cancer, and type 2 diabetes mellitus (DM2). Various inverse associations have been found between the risk of developing DM2 and several variables related to PA, such as total volume of PA, leisure-time activity, and levels of vigorous, moderate, and low intensity PA; as well as for increased PA over time, resistance exercise, occupational PA, and cardiorespiratory fitness. PA and exercise have notorious effects in all organ systems, both at short and long term, which determines the scope of their impact in cardiometabolic functioning in both, healthy subjects and those with DM2. These effects include modifications in the peripheral uptake of glucose and fatty acids, blood pressure, oxygen consumption, and endothelial function. Also, this has been reflected in numerous reports on indicators of metabolic control, such as HbA1C levels, fasting glucose, and basal insulin, among many other markers and clinical outcomes. PA may be an invaluable tool in the prevention and management of DM due its cost-effectivity, ease of access, and relative safety in comparison with other measures, such as pharmacological treatment. This review explores current knowledge on the impact of PA on glycaemic control in individuals with DM2.

Keywords: diabetes mellitus, physical activity, exercise, glycaemic control.

Introducción

El ritmo de vida actual de la sociedad occidentalizada, centrado en el trabajo estacionario y la vida en ambientes cerrados, ha tenido un impacto insoslayable en la salud humana y las tendencias epidemiológicas vigentes. Según estimaciones globales de la Organización Mundial de la Salud, 1 de cada 4 adultos no lleva a cabo suficiente actividad física (AF), lo cual se ha identificado como un factor de riesgo prominente para numerosas enfermedades crónicas no transmisibles como las enfermedades cardiovasculares, el cáncer y la diabetes mellitus (DM)¹. La AF insuficiente es un problema particularmente notorio en las regiones de América Latina y el Caribe, el sur de Asia y los países occidentales con altos ingresos económicos, que exhiben niveles de prevalencia de 39,1-46,5% para esta condición².

Se han encontrado asociaciones inversas entre el riesgo de desarrollar DM tipo 2 (DM2) y distintas variables relacionadas con la AF, como la cantidad total de AF, la actividad en tiempo de ocio y los niveles de actividad vigorosa, moderada y leve; al igual que para el incremento de la AF a lo largo del tiempo, el ejercicio de resistencia, la AF ocupacional y el *fitness* cardiorrespiratorio³. En contraste, la inactividad física se ha vinculado con mayor riesgo de DM2, especialmente cuando se conjuga con el efecto del sobrepeso y la obesidad⁴. Por otro lado, en los pacientes con DM tipo 1 (DM1), la AF se asocia con la mejoría de varios parámetros, como el índice de masa corporal, los lípidos séricos y la capacidad cardiorrespiratoria máxima⁵.

La AF podría ser una herramienta invaluable en la prevención y el manejo de la DM, en virtud de su costo-efectividad, facilidad de acceso y relativa inocuidad en comparación con otras medidas, como el tratamiento farmacológico⁶. Esto se ha convertido en un punto clave, en tanto en la actualidad se estima que existen 425 millones de casos de DM en adultos en el mundo, la gran mayoría de los cuales corresponden a DM2; con más de 4 millones de muertes asociadas a esta enfermedad cada año y excediendo los 727 billones de dólares en gastos relacionados con la salud⁷. Esta revisión explora los conocimientos actuales sobre el impacto de la AF sobre el control glicémico en individuos con DM2.

Fisiología de la actividad física en los pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2

La AF y el ejercicio tienen efectos notorios en todos los sistemas orgánicos, tanto a corto plazo como a largo plazo, lo cual determina el alcance de su impacto en el funcionamiento cardiometabólico tanto en sujetos sanos como en aquellos con DM2. Los efectos agudos de la AF en la DM2 incluyen modificaciones de la captación periférica de glucosa, la oxidación de carbohidratos y grasas, la presión arterial, el consumo de oxígeno y la función endotelial⁸. Durante el ejercicio ocurre un incremento en la captación y utilización de glucosa, de manera proporcional y depen-

diente del esfuerzo. Este aumento es causado por un incremento en la translocación de GLUT-4 a las membranas celulares; y la captación incrementada ocurre incluso con niveles bajos circulantes de insulina⁹. Estos fenómenos promueven la disminución de la glicemia, lo cual es compensado por las acciones del glucagón y las catecolaminas en el momento inmediato, y luego por la hormona del crecimiento y el glucagón para mantener la euglicemia. Estos efectos pueden prolongarse hasta por 72 horas, según la intensidad del esfuerzo durante la AF¹⁰.

El incremento en la oxidación de la glucosa parece ser mucho más prominente que el de ácidos grasos en los individuos con DM2 en comparación con sujetos euglicémicos, lo cual sugiere predilección por el primer sustrato en este contexto. A pesar de este perfil, tanto la oxidación de glucosa como de ácidos grasos es superior en los sujetos con DM2 luego del ejercicio¹¹. El incremento en el consumo de oxígeno observado luego del ejercicio podría colaborar en el mejoramiento de algunas alteraciones metabólicas observadas en la DM2 a nivel molecular, como la regulación a la baja de la transcripción génica y señalización intracelular necesaria para la actividad efectiva de varias enzimas involucradas en vías oxidativas¹².

Por otro lado, el ejercicio induce varios fenómenos moleculares que pueden mejorar la disfunción endotelial observada en los pacientes con DM2. Una sesión aislada de ejercicio parece poder incrementar significativamente la biodisponibilidad de óxido nítrico, un vasodilatador potente, contribuyendo a la regulación del tono vascular, el mantenimiento del equilibrio entre la lesión y la reparación muscular, e interviniendo como protector ante trastornos como la hipertensión arterial y la aterosclerosis¹³. Notablemente, el ejercicio parece poder mejorar el flujo sanguíneo coronario en sujetos con DM2, a través la relajación del músculo liso vascular, de forma independiente del endotelio, mediante la señalización por adenosina y bradiquinina¹⁴. Asimismo, en los pacientes con DM2 puede haber una reducción en la presión arterial posterior al ejercicio más marcada que en los sujetos sanos, posiblemente mediada por la actividad del sistema de calicreínas y quininas¹⁵.

A largo plazo, el ejercicio y la AF también tienen efectos duraderos sobre la fisiología metabólica. En particular, el ejercicio de resistencia se ha relacionado con un aumento en la concentración y el nivel de actividad de las mitocondrias en el músculo estriado¹⁶. Este incremento en la funcionalidad mitocondrial además se ha correlacionado con una mejoría en el consumo de glucosa dependiente de insulina y la localización ectópica de lípidos¹⁷. Estos cambios también son potenciados por un incremento crónico en la concentración de GLUT-4 en la membrana de los miocitos en el músculo esquelético¹⁸. Por otro lado, el entrenamiento en intervalos de alta intensidad (EIAI) en particular se ha asociado con un incremento en los marcadores de actividad mitocondrial, como la expresión y función de la citrato sintasa y los complejos I, II y III de la cadena respiratoria¹⁹.

Más allá de esto, la AF puede promover cambios en varias cascadas de señalización intracelular involucradas en la captación y utilización de la glucosa. Una molécula especialmente importante en este escenario es la proteína quinasa activada por AMP (AMPK), cuya actividad es incrementada por la AF, posiblemente debido a la promoción de la expresión de su subunidad $\alpha 2$ ²⁰. Sin embargo, otras enzimas también pueden regular estos procesos; como las proteínas dependientes de calcio-calmodulina, que también son reguladas en alza en el tejido muscular estriado por la AF, y pueden modular la captación y oxidación de glucosa de forma independiente a la AMPK²¹. Ambas vías previamente descritas dependen de la expresión de otras proteínas para conseguir la translocación exitosa de GLUT-4 a la membrana, como AS160²² y TBC1D1²³; la expresión de ambas también es promovida por la AF. En efecto, la AF favorece el funcionamiento potenciado de una maquinaria compleja destinada para la utilización eficiente de los sustratos, lo cual deviene en beneficios evidentes para la salud del paciente diabético.

Control glicémico y actividad física en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2: Evidencia Clínica

Existe un amplio historial de investigación evaluando los efectos de las intervenciones de AF sobre el control metabólico en pacientes con DM2. En una revisión sistemática de Umpierre y cols.²⁴ que examinó la asociación entre los regímenes estructurados de ejercicio y cambios en los niveles de HbA1C en pacientes con DM2, se encontró que estos programas se vinculan con un decremento de 0,67% en los niveles de HbA1C. La asociación se presentó tanto para los programas de ejercicio aeróbico, ejercicio de resistencia y combinados, aunque fue mayor para los primeros; mientras que la consejería sobre AF aislada no se relacionó con ningún cambio significativo. Adicionalmente, la frecuencia de las sesiones de ejercicio estructurado, y no la intensidad del esfuerzo en las mismas, parecen mostrar el vínculo más estrecho en los niveles de HbA1C a largo plazo²⁵. Es importante resaltar que estos resultados son óptimos cuando las sesiones de entrenamiento son supervisadas, en caso contrario, la adherencia a los programas y el control metabólico se ve deteriorado²⁶.

El ejercicio también influye de manera positiva en otros parámetros glicémicos. En un estudio que utilizó monitoreo continuo de la glicemia durante 24 horas, el EIAI se asoció con un tiempo significativamente mayor en el rango euglicémico, tanto en reposo como en los períodos postprandiales²⁷. MacLeod y cols.²⁸ reportaron resultados similares, con hallazgos de niveles promedio de glicemia menores y menor tiempo diario en hiperglicemia, sin ningún efecto significativo sobre el tiempo en hipoglicemia, o en los niveles de glicemia en ayuno²⁸. En una revisión sistemática y meta-análisis de redes, tanto el ejercicio aeróbico supervisado como el ejercicio de resistencia supervisado se asociaron con reducciones significativas del HbA1C, especialmente en combinación. Además, el ejercicio aeróbico supervisado se asoció con mejoría de la glicemia

en ayuno y los niveles de colesterol total, LDL-C y triglicéridos; mientras que el ejercicio de resistencia supervisado se asoció con mejoría del colesterol total y la presión arterial sistólica. Todas las formas de ejercicio supervisado se asociaron con mayor reducción de los niveles de HbA1C y mayor pérdida de peso corporal en comparación con las formas no supervisadas²⁹.

Los efectos del ejercicio también se reflejan sobre las medidas de resistencia a la insulina, el mecanismo fisiopatológico fundamental de la DM2. En un grupo de mujeres con DM2 que cumplieron un programa de 12 semanas de entrenamiento con ejercicio aeróbico, de resistencia, o combinado, AminiLari y cols.³⁰ reportaron mejoría de los valores de HOMA-IR en todos los grupos de intervención. Adicionalmente, programas similares a estos también se han vinculado con reducción de la insulina en ayuno, la circunferencia abdominal y varios marcadores de estrés oxidativo³¹. Finalmente, los resultados de Grace y cols.³² subrayan la importancia de la continuación a largo plazo de los programas de entrenamiento para los pacientes con DM2; reportando mejorías incrementales en los niveles HbA1C y otros parámetros del metabolismo glucídico con cada semana de continuación de los programas supervisados.

Conclusiones

Es claro que la AF y el ejercicio tienen abundantes bondades que ofrecer para los pacientes con DM2. Esto se ve cristalizado en las recomendaciones formales de la Asociación Americana de Diabetes, que sugieren la realización de 150 minutos por semana de AF aeróbica de moderada intensidad, lo cual equivale a 50-70% de la frecuencia cardíaca máxima, distribuidos en al menos 3 días por semanas, sin más de 2 días consecutivos sin AF³³. Por lo tanto, es esencial que los trabajadores del área de salud dispongan de conocimientos suficientes para guiar a los pacientes de manera efectiva hacia la consecución satisfactoria de estas metas. Esto contempla el manejo de aspectos como el tipo de ejercicio realizado, su intensidad, frecuencia y duración, la presencia de comorbilidades, y las preferencias de los pacientes. La consideración de cada una de estas aristas conlleva al diseño de planes individualizados para cada paciente, lo cual a la vez deriva en mejores resultados clínicos³⁴.

En este escenario, la aproximación interdisciplinaria al paciente con DM2 se torna especialmente beneficiosa, pues permite abordar de manera focalizada no sólo los aspectos relacionados con la AF y el ejercicio, sino también el control nutricional y el cuidado de la salud mental. Esto es clave, en tanto estos elementos a menudo son barreras para la adherencia a los programas de entrenamiento y para el alcance de las metas metabólicas. De esta manera, siempre debe mantenerse el precepto del tratamiento individualizado centrado en el paciente en el manejo de la DM2.

Referencias

1. World Health Organization. Physical activity [Internet]. 2019 [citado 21 de agosto de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>
2. Guthold R, Stevens GA, Riley LM, Bull FC. Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016: a pooled analysis of 358 population-based surveys with 1.9 million participants. *Lancet Glob Health*. octubre de 2018;6(10):e1077-86.
3. Aune D, Norat T, Leitzmann M, Tonstad S, Vatten LJ. Physical activity and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. julio de 2015;30(7):529-42.
4. Hjerkind KV, Stenehjem JS, Nilsen TIL. Adiposity, physical activity and risk of diabetes mellitus: prospective data from the population-based HUNT study, Norway. *BMJ Open*. enero de 2017;7(1):e013142.
5. Ostman C, Jewiss D, King N, Smart NA. Clinical outcomes to exercise training in type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. mayo de 2018;139:380-91.
6. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, et al. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. noviembre de 2016;39(11):2065-79.
7. International Diabetes Federation. Diabetes Facts & figures [Internet]. 2019 [citado 21 de agosto de 2019]. Disponible en: <https://www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html>
8. Asano RY, Sales MM, Browne RAV, Moraes JFVN, Coelho Júnior HJ, Moraes MR, et al. Acute effects of physical exercise in type 2 diabetes: A review. *World J Diabetes*. 15 de octubre de 2014;5(5):659-65.
9. Richter EA, Hargreaves M. Exercise, GLUT4, and Skeletal Muscle Glucose Uptake. *Physiol Rev*. julio de 2013;93(3):993-1017.
10. Sellami M, Bragazzi NL, Slimani M, Hayes L, Jabbour G, De Giorio A, et al. The Effect of Exercise on Glucoregulatory Hormones: A Countermeasure to Human Aging: Insights from a Comprehensive Review of the Literature. *Int J Environ Res Public Health*. 15 de mayo de 2019;16(10):1709.
11. Mul JD, Stanford KI, Hirshman MF, Goodyear LJ. Exercise and Regulation of Carbohydrate Metabolism. En: *Progress in Molecular Biology and Translational Science* [Internet]. Elsevier; 2015 [citado 22 de agosto de 2019]. p. 17-37. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877117315001520>
12. Rezaei Nasab H, Ranjbar R, Habibi A, Shakerian S. Comparison of Substrate Oxidation and Energy Expenditure During Acute Aerobic Exercise With Moderate and High Intensity in Patients With Type 2 Diabetes. *Jentashapir J Health Res*. 30 de septiembre de 2015;6(5):e24160.
13. Allen JD, Stabler T, Kenjale A, Ham KL, Robbins JL, Duscha BD, et al. Plasma nitrite flux predicts exercise performance in peripheral arterial disease after 3 months of exercise training. *Free Radic Biol Med*. 15 de septiembre de 2010;49(6):1138-44.
14. Long X, Bratz IN, Alloosh M, Edwards JM, Sturek M. Short-term exercise training prevents micro- and macrovascular disease following coronary stenting. *J Appl Physiol*. junio de 2010;108(6):1766-74.
15. Motta DF, Lima LCJ, Arsa G, Russo PS, Sales MM, Moreira SR, et al. Effect of type 2 diabetes on plasma kallikrein activity after physical exercise and its relationship to post-exercise hypotension. *Diabetes Metab*. noviembre de 2010;36(5):363-8.
16. Higashida K, Kim SH, Higuchi M, Holloszy JO, Han D-H. Normal adaptations to exercise despite protection against oxidative stress. *Am J Physiol-Endocrinol Metab*. noviembre de 2011;301(5):E779-84.
17. Meex RCR, Schrauwen-Hinderling VB, Moonen-Kornips E, Schaart G, Mensink M, Phielix E, et al. Restoration of Muscle Mitochondrial Function and Metabolic Flexibility in Type 2 Diabetes by Exercise Training Is Paralleled by Increased Myocellular Fat Storage and Improved Insulin Sensitivity. *Diabetes*. 1 de marzo de 2010;59(3):572-9.
18. Howlett K, Andrikopoulos S, Proietto J, Hargreaves M. Exercise-induced muscle glucose uptake in mice with graded, muscle-specific GLUT4 deletion. *Physiol Rep*. 2013;1:e00065.
19. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, et al. Exercise and Type 2 Diabetes: The American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement executive summary. *Diabetes Care*. 1 de diciembre de 2010;33(12):2692-6.
20. Koh H-J, Toyoda T, Fujii N, Jung MM, Rathod A, Middelbeek RJ-W, et al. Sucrose nonfermenting AMPK-related kinase (SNARK) mediates contraction-stimulated glucose transport in mouse skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci*. 31 de agosto de 2010;107(35):15541-6.
21. Witczak CA, Jessen N, Warro DM, Toyoda T, Fujii N, Anderson ME, et al. CaMKII regulates contraction- but not insulin-induced glucose uptake in mouse skeletal muscle. *Am J Physiol-Endocrinol Metab*. junio de 2010;298(6):E1150-60.
22. Castorena CM, Arias EB, Sharma N, Cartee GD. Postexercise Improvement in Insulin-Stimulated Glucose Uptake Occurs Concomitant With Greater AS160 Phosphorylation in Muscle From Normal and Insulin-Resistant Rats. *Diabetes*. 1 de julio de 2014;63(7):2297-308.
23. Cartee GD. Roles of TBC1D1 and TBC1D4 in insulin- and exercise-stimulated glucose transport of skeletal muscle. *Diabetologia*. enero de 2015;58(1):19-30.
24. Umpierre D. Physical Activity Advice Only or Structured Exercise Training and Association With HbA_{1c} Levels in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 4 de mayo de 2011;305(17):1790-9.
25. Umpierre D, Ribeiro PAB, Schaan BD, Ribeiro JP. Volume of supervised exercise training impacts glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review with meta-regression analysis. *Diabetologia*. febrero de 2013;56(2):242-51.
26. Gordon BA, Benson AC, Bird SR, Fraser SF. Resistance training improves metabolic health in type 2 diabetes: A systematic review. *Diabetes Res Clin Pract*. febrero de 2009;83(2):157-75.
27. Gillen JB, Little JP, Punthakee Z, Tarnopolsky MA, Riddell MC, Gibala MJ. Acute high-intensity interval exercise reduces the postprandial glucose response and prevalence of hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. junio de 2012;14(6):575-7.
28. MacLeod SF, Terada T, Chahal BS, Boulé NG. Exercise lowers postprandial glucose but not fasting glucose in type 2 diabetes: a meta-analysis of studies using continuous glucose monitoring:

- Effects of Exercise in Type 2 Diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. noviembre de 2013;29(8):593-603.
29. Pan B, Ge L, Xun Y, Chen Y, Gao C, Han X, et al. Exercise training modalities in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Behav Nutr Phys Act*. diciembre de 2018;15(1):72.
 30. AminiLari Z, Fararouei M, Amanat S, Sinaei E, Dianatinasab S, AminiLari M, et al. The Effect of 12 Weeks Aerobic, Resistance, and Combined Exercises on Omentin-1 Levels and Insulin Resistance among Type 2 Diabetic Middle-Aged Women. *Diabetes Metab J*. 2017;41(3):205-12.
 31. Vinetti G, Mozzini C, Desenzani P, Boni E, Bulla L, Lorenzetti I, et al. Supervised exercise training reduces oxidative stress and cardiometabolic risk in adults with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Sci Rep*. agosto de 2015;5(1):9238.
 32. Grace A, Chan E, Giallauria F, Graham PL, Smart NA. Clinical outcomes and glycaemic responses to different aerobic exercise training intensities in type II diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. diciembre de 2017;16(1):37.
 33. American Diabetes Association. Foundations of Care and Comprehensive Medical Evaluation. *Diabetes Care*. enero de 2016;39(Supplement 1):S23-35.
 34. Thornton JS, Frémont P, Khan K, Poirier P, Fowles J, Wells GD, et al. Physical activity prescription: a critical opportunity to address a modifiable risk factor for the prevention and management of chronic disease: a position statement by the Canadian Academy of Sport and Exercise Medicine: Table 1. *Br J Sports Med*. septiembre de 2016;50(18):1109-14.