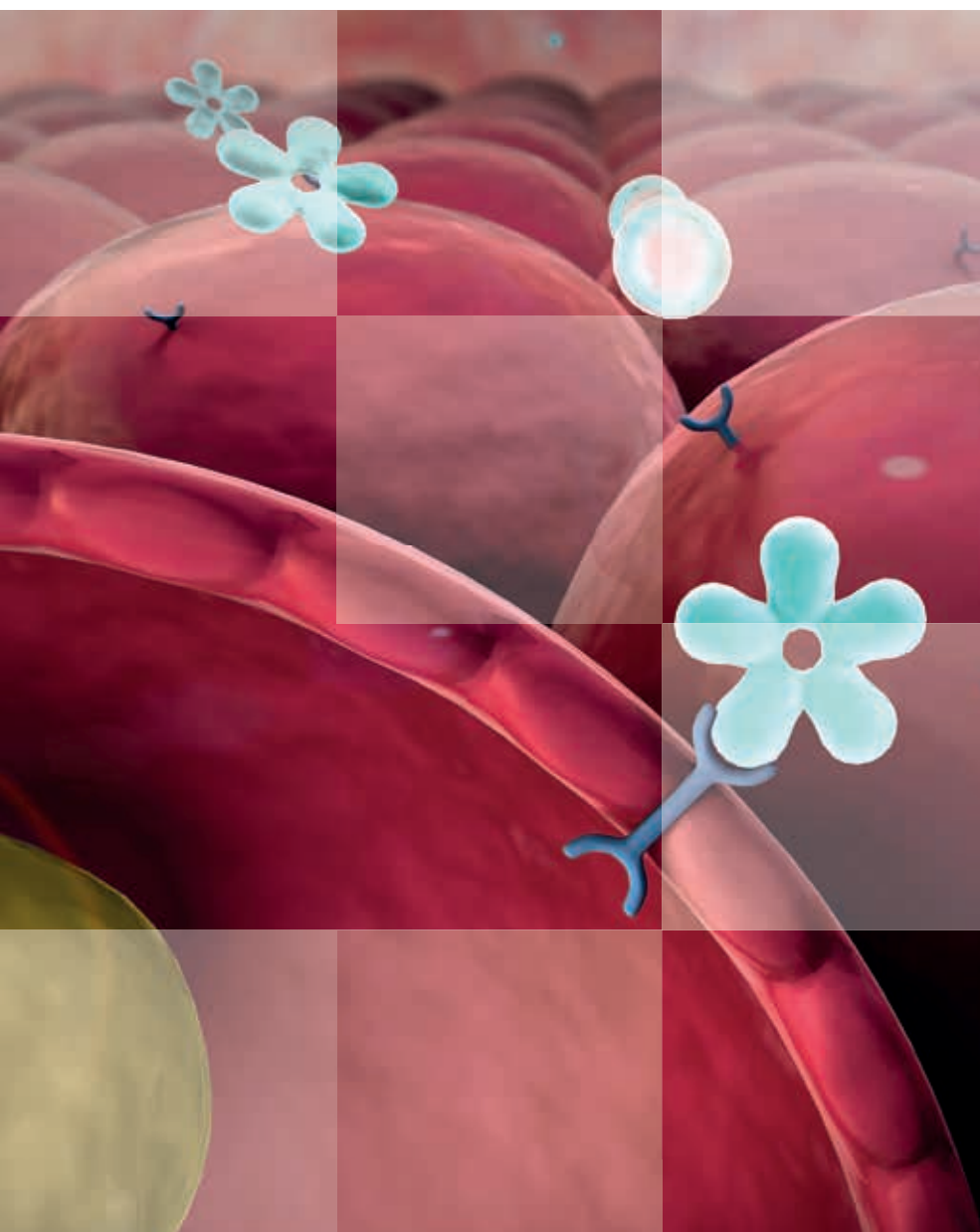


S U P L E M E N T O E X T R A O R D I N A R I O

Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria



Jornadas de actualización terapéutica. Diabetes tipo 2 Madrid

21 y 22 de octubre de 2016

Coordinador:

José Manuel Millaruelo Trillo

Autores:

María Ángeles Caldeiro Ventura
Pedro Conthe Gutiérrez
José Manuel Fernández Real
Mercedes Galindo Rubio
Emilio Ortega Martínez de Victoria
Andreu Nubiola Calonge
Enrique Regidor
Llorenç Caballería Rovira
Marcelina Párrizas
José Antonio García Donaire



SUPLEMENTO EXTRAORDINARIO Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria



Director:
José Manuel Millaruelo Trillo

Secretario de redacción:
Josep Franch Nadal

Comité editorial:
Sara Artola Menéndez
Javier Díez Espino
Francisco Javier García Soidán

Asesores:
Patxi Ezcurra Loiola
José Luis Martín Manzano
Manel Mata Cases
Javier Mediavilla Bravo
Jorge Navarro Pérez
Mateu Seguí Díaz
Rosario Serrano Martín

Web redGDPS:
www.redgdps.org



Avda. dels Vents, 9-13, esc. B, 2.º 1.ª
08917 Badalona
www.euromedice.net

Depósito legal: B-21312-2012
ISSN: 2013-9071

© Copyright 2016: De los autores.

© Copyright de la edición 2016: EUROMEDICE, Ediciones Médicas, S.L.
Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa del propietario del copyright.

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

Como imagen general de la temática tratada en esta publicación, la ilustración de la portada muestra el mecanismo de acción de la insulina con relación al metabolismo de la glucosa.

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

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

SUMARIO:

ACTUALIZACIONES

Cómo ayudar a mejorar un manuscrito científico 2
María Ángeles Caldeiro Ventura

Insuficiencia cardíaca y diabetes mellitus 4
Pedro Conthe Gutiérrez

Diabetes e inflamación 6
José Manuel Fernández Real

MESA REDONDA. LA DIETA EN LA PERSONA CON DIABETES

Aprendiendo a contar por raciones 8
Mercedes Galindo Rubio

La dieta mediterránea en la persona con diabetes 10
Emilio Ortega Martínez de Victoria

Dieta baja en hidratos de carbono o hipoglucídica 11
Andreu Nubiola Calonge

INVESTIGACIÓN DE LA REDGDPS

Seguimiento de las cohortes del estudio PREDAPS 13
Enrique Regidor

Hígado graso no alcohólico y diabetes 16
Llorenç Caballería Rovira

Nuevos biomarcadores epigenéticos para la diabetes: microácidos ribonucleicos circulantes en el estudio PREDAPS 19
Marcelina Párrizas

CONFERENCIA DE CLAUSURA

Enfermedad renal diabética 22
José Antonio García Donaire

BIBLIOGRAFÍA 24

Cómo ayudar a mejorar un manuscrito científico

María Ángeles Caldeiro Ventura

Editorial Manager Barcelona. Springer Healthcare, a Springer Nature Business

Cualquier autor es consciente de que escribir un artículo científico no es nada fácil, pero dar con las claves para que se acepte en una revista con factor de impacto tampoco lo es.

El principal motivo de un autor para querer publicar es avanzar profesionalmente y obtener financiación para su investigación. Precisamente, esto es lo que hace más difícil la tarea, dado que se encuentra con innumerables «barreras»: horas de trabajo que consume, poco tiempo para ello frente al que implica su carga asistencial, la soledad y las mínimas ayudas cuando se enfrenta al papel en blanco, etc.

Ante esta situación y con el ferviente deseo de querer comunicar y compartir con el resto de la comunidad científica sus hallazgos, debe siempre preguntarse por su mensaje y sus implicaciones. Tan importante es qué hay que decir como la forma en que se dice y dónde se dice. Al hilo de ello, el autor debe no engañarse y preguntarse a sí mismo si tiene un mensaje que comunicar y si, en contraste con lo ya publicado, su trabajo es novedoso y ofrece una nueva perspectiva. No debe nunca construir un artículo con observaciones ya publicadas, pero que ahora se presentan juntas, y debe sustentar siempre todas las afirmaciones en hechos: nunca llegar a conclusiones que no se justifiquen mediante los datos presentados.

En cuanto a la forma de comunicar el mensaje, el autor debe atender unas reglas básicas: ser claro en el estilo; ser conciso, empleando mejor frases cortas que largas; ser preciso, usando los términos adecuados y citando correctamente la literatura publicada; y ser organizado, estructurando los contenidos por secciones de acuerdo con un criterio lógico.

Por último, escoger a la audiencia y, por ende, la revista en la que se pretende publicar es uno de los factores que más pueden influir en el rechazo o aprobación de un artículo para su publicación. Saber a qué lectores se quiere dirigir el mensaje dará la clave para una correcta selección de la revista: qué tipo de audiencia (nacional o internacional), de qué especialidad suelen ser sus lectores, etc.

Conocer la revista es imprescindible; para ello debe analizarse su contenido con precisión y objetividad: comprobar sus objetivos (*aims and scope*), averiguar en qué área se centra, revisar qué tipo de artículos publica y repasar las instrucciones para los autores.

El proceso editorial es un proceso largo en el que están implicadas varias figuras con una misión y un objetivo muy claros. Por un lado, los editores de la revista, que velan por la calidad de esta y deciden qué se publica, y por otro, los revisores, que prestan su experiencia y conocimientos a los editores para ayudarles en sus decisiones. En el proceso editorial y en revistas de alto factor de impacto, el 75-80 % de los artículos que se reciben se rechazan en una primera fase de discusión entre los editores. Solo el 20-25 % pasa a la fase de *peer-review*, y la mitad de ellos se rechaza en la última fase de decisión del editor o editores, con tasas finales de aceptación del 5-10 %.

De ahí la importancia de observar y analizar el manuscrito con cierta perspectiva intentado contestar a algunas de las preguntas que pueda hacerse el editor: desde las relacionadas con el propio artículo en sí y su contenido hasta aquellas más acordes con la revista y sus objetivos de publicación: ¿se trata de un artículo original?, ¿proporciona conocimientos nuevos sobre un avance reciente?, ¿qué implicaciones puede tener en la práctica clínica?, ¿es el diseño de los experimentos el adecuado?, ¿son los datos sólidos y convincentes para apoyar las conclusiones?, ¿se ajusta el artículo a lo requerido por la revista en cuanto a formato?, ¿es de interés para la audiencia?, etc.

Cuando un autor envía su manuscrito, suele cruzar los dedos y esperar la decisión, más o menos rápida según la revista, sobre su manuscrito. La respuesta puede ser una de la siguientes: aceptado para su publicación sin revisiones, aceptado para su publicación con revisiones (mayores o menores), rechazado (pero invitando al autor a volver a enviar el manuscrito con un poco más de trabajo) y, por último, aquello que todos temen más, el rechazo total.

Siempre hay que tener en cuenta que el editor es el que toma la decisión, a veces incluso en contra de alguno de los revisores. Sea cual sea la respuesta, es imperativo ser objetivos y racionales, analizar dónde ha habido errores, corregirlos y tomar las decisiones de los responsables de la revista como una forma de mejorar el manuscrito.

Un manuscrito puede rechazarse por múltiples razones: es de escasa actualidad, los resultados no son novedosos, el tema no es original, la metodología estadística no es la adecuada, el diseño del estudio presenta limitaciones, el número de casos es insuficiente, no se comprueba la hipótesis planteada en los objetivos, las conclusiones no están justificadas, etc. Pero puede haber otras razones; por ejemplo, que el manuscrito no sea de interés para la revista por enfocarse a un público diferente, o que la revista haya publicado ya muchos artículos sobre la misma temática, razones que tienen más que ver con la selección de la revista hecha por el autor. De ahí la importancia de analizar y conocer adecuadamente la revista escogida.

Nunca debe esconderse nada, hay que declarar todos los conflictos de interés, asegurarse de que todos los autores cumplen con los criterios de autoría, jamás enviar un manuscrito simultáneamente a dos revistas y ajustarse siempre a las normas y fechas indicadas por la revista.

Es importante no caer en el desánimo. La comunidad científica se merece poder compartir las experiencias y conocimientos de todos los autores: hay que revisar los comentarios de los editores y revisores, y si se quiere intentar con otra revista, se debe evaluar si es necesario hacer los cambios que solicitan (tabla 1).

Como decía al principio del artículo, publicar no es fácil; aprender a ello tampoco, pero, igual que en la práctica clínica, la experiencia y el conocimiento dan muchas pautas sobre cómo actuar. Las mismas herramientas sirven para proceder en las lides de la publicación científica.

PUNTOS CLAVE

- Conocer la revista es imprescindible; para ello debe analizarse su contenido con precisión y objetividad: comprobar sus objetivos (*aims and scope*), averiguar en

Tabla 1. Herramientas que pueden ser útiles en la preparación del manuscrito y su posterior envío a una revista

- **Preparación del artículo:**
 - El *check list*: una forma de anticiparse a los posibles comentarios de los revisores
 - Debe analizarse concienzudamente el objetivo del artículo
 - Hay que ser cuidadoso con el uso de material de otros artículos ya publicados (sobre todo, figuras y tablas): *rightlink* (enlace en las revistas al Copyright Clearance Center)
 - La *cover letter*: la mejor carta de presentación del artículo
- **Elección de la revista:**
 - Audiencia: nacional o internacional, especialidad
 - Qué publica: áreas, tipo de artículos
 - Identificar los *predatory journals*: <http://scholarlyoa.com/publishers>
- **Herramientas y bibliografía útil:**
 - Uso de la posibilidad de transferencia de artículos que proporcionan las editoriales
 - Webs de las revistas e información para autores: <https://www.springer.com/gp/authors-editors/journal-author>
 - Jiménez Villa J, Argimon Pallàs JM, Martín Zurro A, Vilardell Tarrés M. *Publicación científica biomédica. Cómo escribir y publicar un artículo de investigación*. Barcelona: Elsevier; 2015
 - Scott-Conner C. *Medical writing: a brief guide for beginners*. Independent Pub; 2015
 - Taylor RB. *Medical writing: a guide for clinicians, educators, and researchers*. New York: Springer; 2011

qué área se centra, revisar qué tipo de artículos publica y repasar las instrucciones para los autores.

- Los editores de las revistas siempre buscan en un artículo lo que se denomina el *first, best and last*: novedad, calidad y relevancia.
- Si un manuscrito es rechazado, hay que volver a intentarlo: se deben revisar y evaluar los comentarios de los editores y revisores y, en el caso de querer intentarlo con otra revista, valorar si es necesario hacer los cambios que solicitan los revisores.

Insuficiencia cardíaca y diabetes mellitus

Pedro Conthe Gutiérrez

Medicina Interna. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

INTRODUCCIÓN

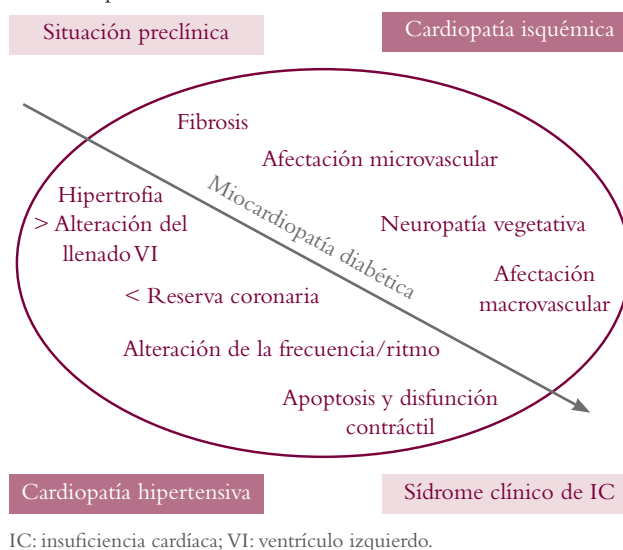
La diabetes mellitus (DM) es una de las enfermedades más comunes en todo el mundo, y su prevalencia crece anualmente en diversas sociedades con distinto grado de desarrollo. Los factores que más han contribuido a este incremento son el envejecimiento poblacional, el sedentarismo y el aumento de la obesidad¹⁻⁵. Los problemas cardiovasculares son mucho más prevalentes en la población con DM que en la que no sufre esta enfermedad, sobre todo en el caso de la DM tipo 2 (DM2). La enfermedad vascular aterosclerótica que afecta a determinados órganos diana (en especial al corazón, el cerebro, el riñón y las arterias periféricas) ocasiona una gran diversidad de circunstancias clínicas comunes en la evolución natural de la enfermedad que, aunque no son específicas de la DM2, en estos pacientes ocurren más precozmente, de forma más grave y tienen peor pronóstico⁶, sobre todo en las mujeres con DM respecto a las no diabéticas^{4,5}. En gran medida, ello viene condicionado por el aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca (IC), más frecuente en los pacientes con DM que en los individuos sin ella. La IC se asocia a una mortalidad más prematura, un mayor número de hospitalizaciones, ingresos de mayor duración y un mayor coste sanitario por hospitalizaciones. La presencia concomitante de una constelación de factores de riesgo comúnmente asociados a la DM2 (hipertensión arterial, dislipemia, obesidad abdominal, etc.), arrastrados en cierta medida por el binomio obesidad-sedentarismo, contribuye a la aparición de daño vascular. En la tabla 1 se destacan algunos factores más relacionados con la aparición de IC en pacientes con DM2.

Desde hace décadas, algunos autores han postulado la existencia de una miocardiopatía propia y exclusiva de la DM, con alteraciones y cambios cardíacos específicos, independientemente de la coexistencia o no de otros factores de riesgo cardiovascular asociados. Nos referimos a la denominada «miocardiopatía diabética»¹⁻⁵. En la figura 1 se representan los principales mecanismos atribuidos a la miocardiopatía diabética con frecuente presencia de entidades clínicas común-

Tabla 1. Factores relacionados con la aparición de insuficiencia cardíaca

- Edad avanzada
- Duración de la diabetes mellitus
- Mal control glucémico (hemoglobina glucosilada > 9 %)
- Presencia de enfermedad coronaria
- Presencia de enfermedad arterial periférica
- Presencia de microalbuminuria o fallo renal
- Empleo de insulina

Figura 1. Componentes multifactoriales de la llamada miocardiopatía diabética

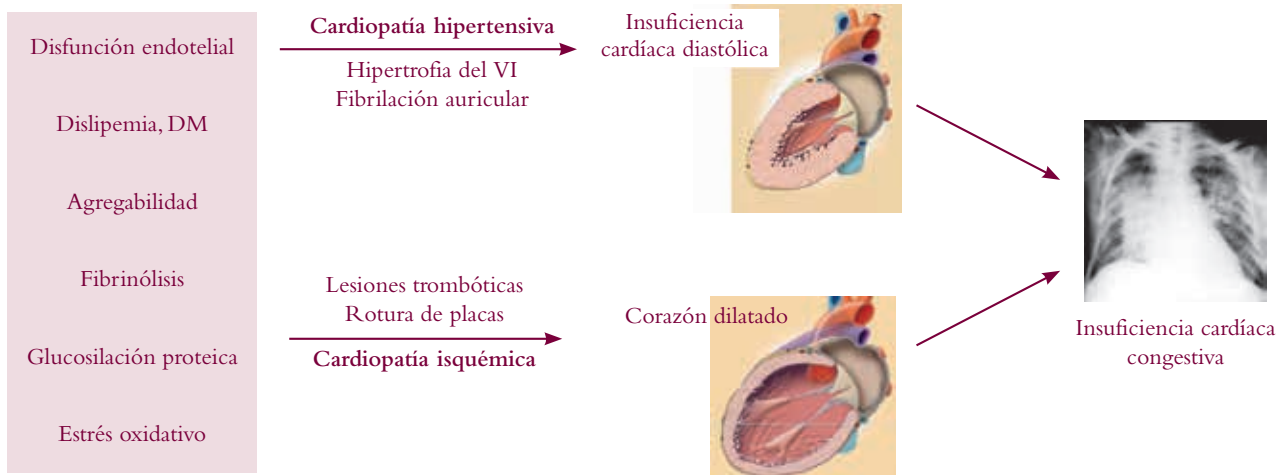


IC: insuficiencia cardíaca; VI: ventrículo izquierdo.

mente asociadas como son la cardiopatía hipertensiva y la cardiopatía isquémica.

En la práctica clínica los pacientes evolucionan con características clínicas propias de la cardiopatía hipertensiva o con datos clínicos sugerentes de cardiopatía isquémica hacia un cuadro clínico final de IC congestiva con función sistólica deprimida o conservada (figura 2).

Figura 2. Fisiopatología básica del fallo cardíaco sistólico y/o diastólico en el paciente con diabetes mellitus



DM: diabetes mellitus; VI: ventrículo izquierdo.

A menudo resulta difícil reconocer la IC en la DM2, sobre todo en pacientes de edad avanzada y con comorbilidad⁴. La historia clínica y el examen físico siguen siendo las herramientas fundamentales para el diagnóstico (basado en signos, síntomas y electrocardiograma), pero es especialmente difícil en el paciente con DM2 y comorbilidad. Las dificultades en el diagnóstico certero de IC se han reflejado en cierta medida en las guías clínicas más actuales.

PRONÓSTICO Y MANEJO TERAPÉUTICO

La enfermedad cardíaca marca, indudablemente, el pronóstico del paciente con DM y supone la principal causa de morbimortalidad. Hay abundante evidencia disponible que aboga por un tratamiento multifactorial y precoz de la DM dirigido a obtener el control de todos los factores de riesgo cardiovascular asociados al trastorno cardiometabólico (hipertensión arterial, tabaquismo, dislipemia, obesidad, etc.), retrasando el desarrollo de las complicaciones y la morbimortalidad, aumentando la calidad de vida de estos pacientes⁴ e intentando mantener la máxima funcionalidad. Los datos extraídos del análisis de subgrupos de estudios de IC indican una eficacia similar del tratamiento convencional de la IC en los pacientes con DM. El tratamiento más eficiente de la IC en los sujetos diabéticos (al igual que de la enfermedad coronaria) es su adecuada prevención. El tratamiento

farmacológico de la IC en los pacientes diabéticos se basa en general en la administración de diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o antagonistas del receptor de la angiotensina II, bloqueadores β -adrenérgicos, espironolactona o eplerenona, así como de diuréticos de asa y digital en los casos en que los síntomas no responden a los fármacos anteriores.

En cuanto al tratamiento antidiabético, debe evitarse el empleo de fármacos con efectos perjudiciales como las tiazolidinedionas (glitazonas) ante cualquier grado de IC. Puede usarse metformina si la función renal es normal o mayor de 30 ml/min, aunque debe suspenderse en pacientes inestables u hospitalizados. Respecto al empleo de los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, la ausencia de riesgo de inducir desestabilización por IC demostrada con sitagliptina (estudio TECOS) concedería a los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 una posición de preferencia respecto a otros fármacos del mismo grupo en estos pacientes con IC o alto riesgo de padecerla. En cuanto a los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2, la empagliflozina ha demostrado (estudio EMPA-REG Outcome) una reducción de desestabilizaciones por IC en pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular previa, aunque de momento los mecanismos no se conocen bien, por lo que habrá que esperar a la publicación de los resultados de los estudios actualmente en marcha con canagliflozina y dapagliflozina.

Diabetes e inflamación

José Manuel Fernández Real

Servicio de Endocrinología. Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta. Universitat de Girona

RESUMEN

La inflamación y la infección dan lugar a una serie de cambios denominados en su conjunto como respuesta de fase aguda, que protege al individuo de la lesión tisular y facilita los mecanismos de reparación. Si estos mecanismos inflamatorios se mantienen y se cronifican en el tiempo, se convierten en dañinos, y se asocian a la aparición del síndrome metabólico y la aterosclerosis. Las citocinas (sintetizadas en macrófagos, monocitos, adipocitos y otros muchos tipos celulares) son claves en los mecanismos inflamatorios, ya que modulan la respuesta humoral del sistema inmunitario. Los cambios lipídicos asociados a la inflamación, por ejemplo, a priori beneficiosos, se convierten en perjudiciales si la inflamación se perpetúa en el tiempo y participa en el aumento del riesgo cardiovascular asociado a la inflamación.

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es cada vez más prevalente con la globalización de los hábitos de vida occidentales. La DM2 se desarrolla por la coexistencia de una resistencia a la acción periférica de la insulina y una disminución de su secreción por la célula β . Durante los últimos años se ha reconocido la propia resistencia a la insulina (RI) como un estado inflamatorio. Inicialmente, se propuso la disminución de la acción de la insulina, en una situación de hiperinsulinismo, como el factor desencadenante de los componentes del síndrome metabólico, que a su vez son la causa del desarrollo de la enfermedad cardiovascular. Más recientemente, se ha demostrado que la RI y la enfermedad cardiovascular tienen mecanismos fisiopatológicos comunes, en concreto la activación del sistema inmunitario innato. Este sistema inmunitario innato es la primera línea de defensa del organismo, formada por diferentes barreras (mucosas, tejido adiposo) y componentes no linfoides que incluyen los macrófagos y los polimorfonucleares. La respuesta de fase aguda emerge de este sistema y determina un aumento de diferentes proteínas (proteínas de fase aguda, citocinas) en respuesta a diferentes agresiones, como son la infección y el traumatismo. El objetivo de esta respuesta es erradicar los agentes infecciosos, reparar los tejidos dañados y, mediante el desarrollo de RI,

optimizar los recursos energéticos, asegurándolos para los tejidos y órganos más vitales (por ejemplo, el cerebro y el propio sistema reticuloendotelial), cuyo metabolismo de la glucosa no depende de la insulina. La especie humana, a través de la selección, ha ido evolucionando hacia el desarrollo de una genética que favorezca a aquellos que mejor se defienden de los procesos infecciosos y períodos de hambruna. Mediante la hipersecreción de las citocinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral α , interleucina 6, etc.) o disminución de las antiinflamatorias (adiponectina), los estados de inflamación crónica como, por ejemplo, la obesidad o la hiperalimentación (sobreexposición a lipopolisacáridos [LPS]), se asocian con la alteración metabólica y, simultáneamente, con la enfermedad cardiovascular.

En la actualidad, existen numerosas evidencias de cómo la activación crónica de bajo grado y las alteraciones del sistema inmunitario innato predicen el desarrollo de RI, síndrome metabólico y DM2. La disminución de la acción insulínica se debe a una alteración en la señal de transducción de la insulina, que activará la vía del *nuclear factor-kappa-B*. Asimismo, se ha propuesto que la activación de estas vías desencadena también la apoptosis de la célula β , que se añade a la desencadenada por el estrés oxidativo generado por el aumento de la glucosa y de los ácidos grasos circulantes. El conocimiento de cómo interaccionan las vías metabólicas con las inflamatorias definirá en el futuro los objetivos terapéuticos. Las evidencias actuales sobre la eficacia de los fármacos antiinflamatorios son el primer paso en el desarrollo de fármacos que bloqueen la RI y de la apoptosis de las células β en el tratamiento de la RI, el síndrome metabólico y la DM2.

En los últimos años se ha demostrado que la comunicación con el sistema inmunitario también desempeña un papel importante en la fisiopatología del tejido adiposo y en el desarrollo de obesidad. De hecho, el adipocito constituye una célula con una capacidad de generar y recibir información de su medio ambiente de una forma extraordinariamente eficiente. La elaboración de citocinas y otros mediadores puede constituir una reacción proporcionada al estímulo recibido.

Se ha postulado que si este estímulo es persistente, reiterativo, o la reacción es desproporcionada, se desarrollan más frecuentemente las complicaciones asociadas a la obesidad.

Las vías de activación de la inflamación no vienen siempre del sistema digestivo. En los últimos años se ha esclarecido que el tabaquismo y la contaminación atmosférica, ambos actuando a través del sistema respiratorio, activan los mecanismos de inflamación que generan RI y desarrollo de DM2. Diferentes metaanálisis de la literatura han confirmado la relación existente entre tabaquismo y riesgo de desarrollar DM2. Además, en un estudio reciente se ha objetivado que el hecho de respirar aire filtrado, exento de contaminación atmosférica, conlleva una franca mejoría de parámetros inflamatorios en estudiantes universitarios de Shanghái.

En resumen, existen cada vez más evidencias según las cuales durante la inflamación se producen cambios en el metabolismo de los lípidos y de la acción de la insulina encaminados a reducir la toxicidad de los agentes dañinos, a la reparación de tejidos y a la redistribución de nutrientes. Si estos

cambios agudos se convierten en crónicos, los mismos mecanismos resultarán perjudiciales y darán lugar a la dislipemia y a la formación de placas de ateroma. La cascada inflamatoria lleva a la disminución del colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL), al deterioro del transporte reverso de colesterol y a empeorar la actividad antioxidante de las HDL, junto con un aumento de la RI. Estos cambios podrían deberse a un mecanismo de protección conservado durante la evolución de la especie que intentaría acumular colesterol en las células durante la inflamación. La disminución del colesterol y fosfolípidos asociados a las HDL podría poner en marcha mecanismos de compensación como la síntesis y acumulación de lipoproteínas de muy baja densidad ricas en fosfolípidos para unirse y desactivar la LPS y otras sustancias tóxicas, lo que, sin embargo, llevará a la hipertrigliceridemia. De este modo, los cambios lipídicos, asociados a su vez al síndrome metabólico (disminución del colesterol ligado a HDL y aumento de los triglicéridos), se pueden ver como un mecanismo de respuesta evolutivo frente a la agresión tisular. Asumiendo esto, el problema no sería la respuesta, sino la persistencia del estímulo inflamatorio.

Aprendiendo a contar por raciones

Mercedes Galindo Rubio

Educadora en diabetes. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

INTRODUCCIÓN

La adherencia a un plan de alimentación es una de las partes del tratamiento de la diabetes que más dificultad comporta. Para aminorar la complejidad y buscando la manera óptima de enseñar y mantener un plan de alimentación, se trabaja el recuento de hidratos de carbono (HC) o sistema de intercambios o raciones, con diferentes niveles de complejidad.

El sistema de intercambios de HC es adaptable a cualquiera de los diferentes planes de alimentación que se prescriban (hipocalórico, hiperproteico, dieta mediterránea, etc.).

El recuento de HC se utiliza como una estrategia en el tratamiento nutricional de la diabetes.

Se contabilizan los HC en el tratamiento de la diabetes porque es el nutriente que aumenta más los niveles de azúcar en sangre (glucemia).

Este método mejora:

- El control glucémico.
- La flexibilidad de la alimentación.
- El estilo de vida.

Varios estudios demostraron que esta técnica mejora tanto a corto como largo plazo los valores de hemoglobina glucosilada y las hipoglucemias graves.

La American Diabetes Association (ADA), a partir de 1994, señaló que es el mejor método y aconseja el recuento de HC en el tratamiento de la diabetes.

Según las necesidades o expectativas de la persona con diabetes, se enseña con diferente nivel de complejidad.

NIVELES DEL PLAN DE EDUCACIÓN ALIMENTARIA

Nivel básico

- Reconocer la alimentación como una parte fundamental del tratamiento.
- Diseñar un plan de alimentación saludable y satisfactoria.
- Reconocer los grupos de alimentos y bebidas ricas en HC.
- Reconocer los alimentos ricos en grasas (saludables y no saludables y proteínas).
- Conocer el índice glucémico de los alimentos.

Nivel avanzado

- Aprender a cuantificar e intercambiar los alimentos ricos en HC de forma equivalente.
- Relacionar valores de glucemia según el aporte de HC y la actividad física.
- Manejar el etiquetado.

Utilizamos los volúmenes para manejar los alimentos, y siempre ya cocinados (figura 1).

Partimos de tomar como medida de referencia el sobre de azúcar de 10 g y consideramos que esta es la referencia intercambiable (figura 2).

Alimentos con dos intercambios de hidratos de carbono

Véanse las figuras 3-5.

Figura 1. Manejo de medidas de forma visual para el cálculo de raciones o intercambios, siempre calculando con el alimento ya cocinado



Figura 2. Sobre de azúcar de 10 g. Sirve de medida de referencia y lo consideramos una ración o intercambio



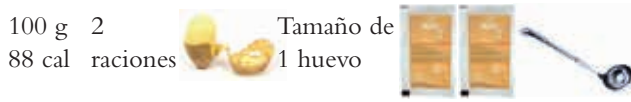
HC: hidratos de carbono.

Figura 3. El cazo de servir equivale a 2 raciones o intercambios, lo que es similar a 2 sobres de azúcar



HC: hidratos de carbono.

Figura 4. La patata del tamaño de un huevo



Alimentos con un intercambio de hidratos de carbono

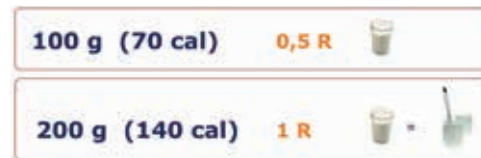
Véanse las figuras 6 y 7.

Figura 5. Frutas del tamaño de un puño pequeño



R: ración.

Figura 6. Un vaso de leche equivale a dos yogures naturales sin azúcar



R: ración.

Figura 7. Pan y derivados 2 dedos de pan equivale: a una ración o intercambio



CONCLUSIÓN

El recuento de HC es un método sencillo de enseñar y, según la evaluación de los diferentes estudios, **mejora:**

- La hemoglobina glucosilada.
- Los síntomas de la diabetes, depresión y ansiedad, al no sentirse las personas sujetas a una dieta.
- Los lípidos.
- El incremento de la libertad de la dieta, sin aumento de peso.
- No aumento de la hipoglucemia grave (en estudios australianos de DAFNE [método de enseñanza estructurado, mediante el cual se aprende a ajustar la dosis de insulina a la alimentación] se ha encontrado que la hipoglucemia grave se ha reducido).

La dieta mediterránea en la persona con diabetes

Emilio Ortega Martínez de Victoria

Consultor. Servicio de Endocrinología y Nutrición, ICMDM. Hospital Clínic de Barcelona

En los últimos años el concepto de dieta mediterránea (DietMed) protagoniza portadas de revistas científicas y de prensa de divulgación científica dirigida a la población general. Se alaban sus bondades, y son, por tanto, buenas noticias, porque el patrón tradicional de DietMed se va perdiendo en España entre las personas más jóvenes de acuerdo con datos recientes de estudios de ámbito poblacional (estudio Di@bet.es). Aunque son muchos los artículos científicos publicados, son menos los que evalúan el efecto de la DietMed específicamente en las personas con diabetes, y menos aún (véase la bibliografía adjunta) los estudios de alta calidad (aleatorizados y controlados, o metaanálisis de ellos) que permiten recomendar, amparados en evidencia suficiente, este patrón de alimentación y vida a personas con diabetes.

La primera preocupación al recomendar una dieta rica en grasas (35-40 %) a una persona que habitualmente presenta sobrepeso/obesidad es si representará un impedimento a la pérdida de peso o incluso favorecerá un aumento de este. Pues bien, adoptar un patrón de DietMed no se asocia a ganancia ponderal y puede, además, favorecer la pérdida de peso o de tejido adiposo visceral en comparación con otras dietas. En estudios a medio-largo plazo (período necesario en estrategias nutricionales para favorecer cambios de hábitos en enfermedades crónicas) solo la DietMed y la dieta baja en grasas, en comparación con otras dietas, consiguen que las personas con diabetes pierdan más de un 5 % de su peso corporal. Esta es una cantidad suficiente para mejorar parámetros como la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), el perfil lipídico y la presión arterial. Metaanálisis de diversos estudios aleatorizados confirman a corto, medio y largo plazo el efecto beneficioso, discreto pero superior al de otras dietas razonables, sobre todos estos parámetros. Posiblemente, la DietMed, con un aporte de hidratos de carbono del 40-45 % y de bajo índice glucémico (productos integrales y legumbre), sea la mejor opción en personas con diabetes, como demuestran algunos estudios y está testando actualmente el estudio PREDIMED-Plus.

El beneficio de la DietMed sobre la HbA_{1c} se ha demostrado en personas con diabetes de diagnóstico reciente y en etapas algo más avanzadas de la enfermedad. Además, si la intervención con DietMed se inicia en el momento del diagnóstico, es más probable conseguir la remisión de la diabetes o un control óptimo de esta ($HbA_{1c} < 7\%$) sin necesidad de iniciar (o retrasando su inicio), tratamiento farmacológico. Este hecho contrasta con la conocida necesidad de progresar en el tratamiento farmacológico atribuida a la pérdida de función celular β residual y que ocurre en los primeros años tras el diagnóstico de la diabetes. Se apunta así a una mejora en el equilibrio dinámico (*disposition index*) entre la sensibilidad y la secreción de insulina. La mejora en la sensibilidad a la insulina, que varios estudios han objetivado usando metodología adecuada, es probablemente la razón principal de este beneficio aportado por la DietMed.

La mejora en todos estos parámetros es, sin duda, un aliciente para recomendar a nuestros pacientes la vuelta a un patrón de alimentación muy nuestro. Pero si tenemos en cuenta además que en personas con diabetes la DietMed puede disminuir (estudio PREDIMED) la incidencia de eventos cardiovasculares, la decisión es más sencilla. Algunos análisis *post hoc* del estudio PREDIMED nos indican que incluso la DietMed podría tener un efecto protector frente al desarrollo de retinopatía diabética.

Finalmente, para los fervientes seguidores de las guías de práctica clínica de grandes sociedades científicas, cada uno de sus renglones en cuanto a recomendaciones nutricionales para personas con diabetes nos hablan, implícita o explícitamente, de DietMed. Por tanto, nuestra dieta de proximidad, tradicional y barata, debería ser un punto de partida ideal para la gran mayoría de las personas con diabetes, sin olvidar que, como en otros aspectos de la enfermedad, la individualización y el juicio clínico admiten matices para este patrón común.

Dieta baja en hidratos de carbono o hipoglucídica

Andreu Nubiola Calonge

Unidad de Endocrinología y Nutrición. Hospital de L'Esperit Sant i Clínica del Remei. Barcelona

DEFINICIÓN

La dieta hipoglucídica es una dieta con un contenido limitado en glúcidos (30-45 %) con un incremento en el porcentaje de proteínas y grasas, sin tener en cuenta el contenido calórico (*ad libitum*). Desde el año 2008, la American Diabetes Association (ADA) la incluye en sus recomendaciones nutricionales.

MECANISMO DE ACCIÓN

El consumo de proteínas estimula tanto la saciedad como la termogénesis, lo que se traduce en menor ingesta y mayor gasto calórico y, por ende, mayor reducción de peso. Por otro lado, la palatabilidad de las grasas hace que la dieta sea más sabrosa, lo que facilita su adherencia, condición indispensable para el éxito de una dieta en cuanto a modificación de hábitos a largo plazo. Pero el mayor potencial de esta dieta radica en el hecho de que, al reducir la carga glucémica, disminuye la glucemia e hiperinsulinemia posprandial. Por este motivo, los mayores beneficios se observan en pacientes resistentes a la insulina, con o sin diabetes mellitus, de manera que se obtiene una mejoría notable del control glucémico, el perfil lipídico, la presión arterial y la reducción ponderal. Se trata de una dieta cualitativa; por ello, no requiere recuento calórico. Es reducida en glúcidos, con un consumo libre de proteínas y grasas, evitando las procesadas (trans). La capacidad de estimular la saciedad de proteínas y grasas comportará menores ingestas, en comparación con una dieta rica en glúcidos. El paciente debe aprender qué alimentos pertenecen al grupo

de glúcidos y reducir su consumo. La cocción es libre; se deben evitar rebozados y se aconseja el aceite de oliva. Se recomienda una reducción (en absoluto prohibición) del consumo de legumbres, hortalizas, patatas, frutas, verduras y cereales por su elevada carga glucémica, sin limitar, por otra parte, la ingesta de huevos, carnes, pescados, mariscos, embutidos y quesos, así como otros alimentos proteicos o grasos, siempre que su procedencia sea «natural», es decir, no procesados (cis). Los lácteos frescos se limitarían, dado que en su mayoría aportan un 50 % de glúcidos en su composición (lactosa). Conviene advertir sobre el consumo de zumos y bebidas azucaradas, así como del abuso de alcohol en general y cerveza en particular, por su elevado contenido en glúcidos (tabla 1).

CONCLUSIONES

La dieta hipoglucídica no solamente ha demostrado su inocuidad, sino que además es una buena opción en la terapia nutricional de la diabetes mellitus tipo 2 y, en concreto, del síndrome metabólico, ya que, disminuyendo la carga glucémica, se reduce también la respuesta hiperinsulinémica característica de estos pacientes, con lo que mejora el perfil lipídico y la presión arterial y se reduce peso y, por tanto, el riesgo cardiovascular.

Sin duda, una dieta fácil de explicar y entender, que no requiere recuento calórico y que permite una correcta vida social se podrá cumplir durante más tiempo, incorporándola al estilo de vida de cada paciente, cualidad indispensable en cualquier tipo de modificación de hábito alimentario.

Tabla 1. Dieta hipoglucídica (Andreu Nubiola e Imma Remolins)

DESAYUNO

Primera hora:

Zumo de naranja (1 pieza de fruta) o 100 g de fruta o 100 ml de leche entera + queso, jamón o embutido ibérico

Media mañana:

40 g de pan + aceite oliva + queso, jamón, embutido ibérico, huevos, salchichas de cerdo, conservas de pescado en aceite de oliva, paté + café o infusión (sin azúcar)

ALMUERZO

Primer plato (opcional):

Elegir ½ ración (equivalente a un plato de postre): arroz, legumbres, patatas o verdura, pasta, pan (como primer plato)

Segundo plato (obligatorio):

- Carnes, huevos, pescados y mariscos (*ad libitum*)
- Cualquier cocción, excepto rebozados
- Sin guarnición ni pan
- Postres: 100 g de fruta

MERIENDA

Queso, jamón, embutido ibérico + 1 yogur natural o edulcorado o 30 g de frutos secos o 100 ml de leche o 100 g de fruta

CENA

Primer plato (opcional):

- Elegir ½ ración (equivalente a un plato de postre): gazpacho (1 bol: 200 ml), crema de verduras (1 bol pequeño: 200 ml), sopa, poca pasta, ensalada, tomate, zanahoria, ½ ración de remolacha + atún, huevo duro, queso, pollo, surimi, etc. (*ad libitum*)
- Pan: 50 g (en lugar del primer plato)
- Verduras de todo tipo: acelgas, espinacas, zanahoria, col, coliflor, etc. (con o sin patatas)

Segundo plato (obligatorio):

- Pescados, carnes blancas a la plancha, huevos, quesos, jamón, embutidos magros (*ad libitum*)
- Postres: 100 g de fruta o 1 yogur

Seguimiento de las cohortes del estudio PREDAPS

Enrique Regidor

Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública e Historia de la Ciencia. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid

INTRODUCCIÓN

Diversos estudios han señalado el estado de prediabetes como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2)^{1,2}. El término «prediabetes» es comúnmente utilizado para referirse a situaciones en las que los niveles de glucosa o de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) en sangre son superiores a lo normal, pero inferiores a los niveles que se requieren para el diagnóstico de DM2.

Se ha estimado que entre un 5 y 10 % de los individuos que presentan prediabetes desarrollan DM2 cada año³, y el 70 % desarrollará DM2 a lo largo de su vida⁴. No obstante, algunos estudios han demostrado que intervenciones basadas en cambios en el estilo de vida realizadas en personas con alto riesgo de desarrollo de DM2 pueden reducir la incidencia de esta enfermedad o retrasar su aparición⁵⁻⁷. Dada la importancia que tiene la identificación de sujetos con prediabetes como grupo de riesgo de desarrollo de DM2, la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud (redGDPS) inició en 2012 el estudio Evolución de pacientes con prediabetes en Atención Primaria de Salud (PREDAPS)⁸.

COHORTES DEL ESTUDIO PREDAPS

El estudio PREDAPS se diseñó como un estudio observacional y prospectivo con la pretensión de evaluar anualmente, durante al menos cinco años, a 2022 participantes. Estos sujetos fueron seleccionados, durante el año 2012, por 125 médicos de Atención Primaria en centros de Atención Primaria de Salud de las 17 comunidades autónomas, donde estos médicos llevan a cabo su práctica clínica habitual. En la etapa basal se formaron dos cohortes: una cohorte de 838 sujetos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa y otra cohorte de 1184 sujetos con prediabetes. La cohorte de sujetos con prediabetes está formada por sujetos que presentaban niveles de glucemia plasmática en ayunas (GPA) entre

100 y 125 mg/dl o HbA_{1c} entre el 5,7 y el 6,4 %, y la cohorte de sujetos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa está formada por sujetos con niveles de GPA < 100 mg/dl y HbA_{1c} < 5,7 %^{8,9}.

La previsión inicial fue la de incluir el mismo número de individuos en ambas cohortes. Cuando un paciente prediabético aceptaba participar en el estudio, el médico invitaba a participar al siguiente paciente que presentaba una GPA inferior a 100 mg/dl, del mismo sexo y edad \pm 5 años. Si aceptaba participar, se le determinaba la HbA_{1c}. Solo cuando la HbA_{1c} del paciente era inferior al 5,7 % se le incluía en la cohorte de sujetos sin alteración del metabolismo de la glucosa. Sin embargo, durante esta fase de captación de pacientes, surgió un acontecimiento inesperado: al determinar la HbA_{1c}, un gran número de estos pacientes presentó cifras de HbA_{1c} entre el 5,7 y el 6,4 %, por lo que pasaban a formar parte de la cohorte de sujetos con prediabetes. Esta circunstancia dificultó la consecución de un número igual de sujetos en ambas cohortes⁸.

Los resultados de diversos estudios muestran que la HbA_{1c} identifica una menor proporción de pacientes con prediabetes que la GPA¹⁰. Por ejemplo, en estudios realizados en Estados Unidos¹¹ y en Japón¹, a alrededor del 60 % de los pacientes con prediabetes se le diagnosticó por tener alterada la GPA pero no la HbA_{1c}, a cerca del 20 % se le diagnosticó por tener alterada la HbA_{1c} pero no la GPA y en torno a un 20 % se le diagnosticó por tener alterados ambos parámetros. Sin embargo, en el estudio PREDAPS los hallazgos han sido diferentes: la mitad de los pacientes tenía alterados ambos parámetros. Unos resultados similares se obtuvieron en China¹². Por tanto, España es un ámbito geográfico con uno de los mayores porcentajes de sujetos con prediabetes que presentan alterados ambos parámetros.

Durante la entrevista en la etapa basal se recogió información de cada participante sobre antecedentes médicos, familiares y personales; tratamiento farmacológico; hábitos

de alimentación y actividad física y consumo de alcohol y de tabaco. Asimismo, se obtuvieron diversos parámetros analíticos y se realizó examen físico registrando cifras de presión arterial y medidas antropométricas. Dos trabajos han comparado la frecuencia de estas variables en la cohorte de sujetos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa y en la cohorte de sujetos con prediabetes^{9,13}. Y en otro trabajo, donde se dividió a la cohorte de sujetos con prediabetes en tres subcohortes, se observó que los sujetos con la HbA_{1c} y la GPA alteradas mostraban el perfil cardiometabólico más adverso¹⁴. Los sujetos con solo la HbA_{1c} alterada mostraban un perfil cardiometabólico similar al de los sujetos con solo la GPA alterada, si bien en los primeros el perfil era menos adverso.

SEGUIMIENTO E INCIDENCIA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Durante los años 2013, 2014 y 2015 se realizaron la primera, segunda y tercera visitas de seguimiento. El seguimiento anual de los pacientes tiene tres objetivos: conocer si los pacientes han desarrollado DM2 y la fecha del diagnóstico, mantener localizados a los pacientes y recoger los hábitos de alimentación y actividad física y de consumo de alcohol y de tabaco, así como diversos parámetros analíticos, presión arterial y medidas antropométricas, con el propósito de identificar posibles cambios. Tales cambios habrá que tenerlos en cuenta en el análisis de los factores asociados a la incidencia de DM2, al final del período de seguimiento. Con respecto a los pacientes incluidos en la etapa basal, el 7,6 % no realizó la primera visita de seguimiento, el 10,3 % no efectuó la segunda y el 16,4 % no hizo la tercera. La dificultad de llevar a cabo el seguimiento, en aquellas situaciones en las que el médico participante se trasladó a otro centro de trabajo, y el abandono voluntario del estudio por parte de algunos pacientes son los motivos que explican esa ausencia de visitas. A lo largo de la cuarta y quinta visitas de seguimiento los investigadores realizarán un esfuerzo adicional para averiguar si estos pacientes han recibido o no diagnóstico de DM2 y la fecha del diagnóstico si procede.

Durante los tres primeros años de seguimiento han aparecido 147 casos de DM2, 7 en sujetos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa y 140 en sujetos con prediabetes. La tasa de incidencia de la DM2 es 0,3 casos por 100 personas-año en la cohorte de sujetos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa y 4,2 casos por 100 personas-año en la cohorte de sujetos con prediabetes¹⁵. Es decir, la tasa de incidencia de DM2 en los sujetos con prediabetes es 14 veces mayor a la encontrada en los sujetos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa. Esta tasa es inferior a la incidencia anual estimada en un metaanálisis de estudios prospectivos realizados

en sujetos con prediabetes³. En dicho metaanálisis se incluyeron estudios que usaron la GPA alterada o la intolerancia a la glucosa como criterio de prediabetes. La mayor parte de los estudios incluidos utilizó los límites establecidos por la Organización Mundial de la Salud, en lugar de los establecidos por la American Diabetes Association (ADA), que han sido los empleados en el estudio PREDAPS, por lo que para el criterio de GPA alterada los participantes en ese metaanálisis partían de un riesgo basal más alto.

La tasa de incidencia varía según el tipo de prediabetes. La tasa de incidencia es mayor (6,7 casos por 100 personas-año) en el grupo de sujetos con ambas alteraciones (GPA entre 100 y 125 mg/dl y HbA_{1c} entre el 5,7 y el 6,4 %). En cambio, en los sujetos que tenían alterada solo la GPA o solo la HbA_{1c}, las tasas de incidencias fueron 2,3 y 1,2 casos por 100 personas-año, respectivamente. En la tabla 1 pueden observarse tanto las tasas como los cocientes de riesgos instantáneos (*hazard ratios*) que comparan la tasa de incidencia de DM2 en las tres subcohortes con respecto a la cohorte de sujetos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa. Un patrón similar al mostrado en la tabla se ha encontrado en estudios longitudinales realizados en población japonesa, en los que se han utilizado los mismos puntos de corte de GPA y la HbA_{1c} como criterio de prediabetes^{1,2}. No obstante, en el estudio PREDAPS, la tasa de incidencia de DM2 en los sujetos con ambas alteraciones es menor que en esos otros estudios. Por ejemplo, mientras que en el grupo de sujetos con ambas alteraciones la tasa de incidencia de DM2 es casi 23 veces más alta que en los sujetos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa, en el estudio de Heianza et al.¹ la tasa es 39 veces más alta.

SEGUIMIENTO Y REVERSIÓN A LA NORMALIDAD

En la comunidad científica internacional existe una controversia en torno a la idoneidad de los criterios de la ADA para definir prediabetes¹⁶⁻¹⁹. Según estos criterios, un gran porcentaje de la población tiene prediabetes: alrededor del 35 % en Estados Unidos²⁰, un 40 % en España²¹ o un 56 % en China¹². Para algunos autores, el abordaje individual de la prediabetes así definida, ya sea mediante consejos sobre estilos de vida o mediante tratamiento farmacológico, es imposible para cualquier sistema sanitario a un coste razonable. A ello se une el hecho de que un gran porcentaje de sujetos con prediabetes revierte a cifras normales de glucemia al cabo del tiempo. En un estudio realizado en España, en una cohorte de sujetos con glucemia basal alterada, la mitad de los participantes normalizó su glucemia a los 10 años de seguimiento²². Y en el estudio PREDAPS, un 17,4 % de la cohorte de sujetos con prediabetes había normalizado las

Tabla 1. Tasa de incidencia de diabetes por 100 personas-año al tercer año de seguimiento y *hazard ratio* ajustada por edad, sexo y antecedentes familiares de diabetes, en las diferentes cohortes del estudio PREDAPS

Cohortes del estudio	Tasa de incidencia	Hazard ratio
Sin alteraciones en el metabolismo de la glucosa	0,3	1,00
HbA _{1c} entre el 5,7 y el 6,4 %	1,2	3,62
GPA entre 100 y 125 mg/dl	2,3	7,08
GPA entre 100 y 125 mg/dl y HbA _{1c} entre el 5,7 y el 6,4 %	6,7	22,68

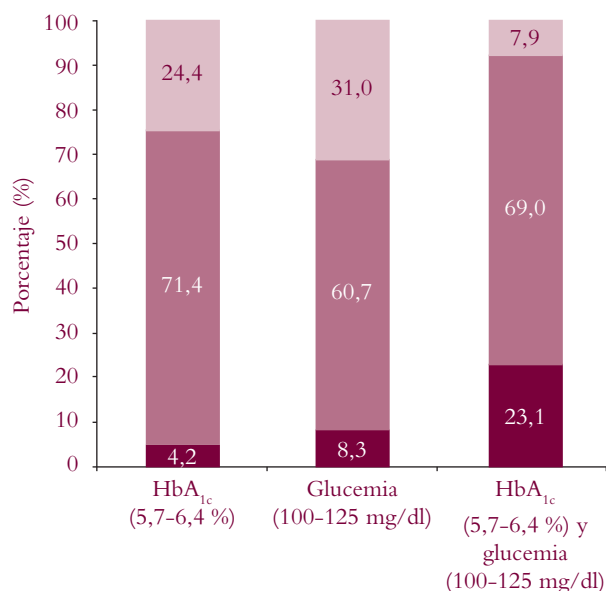
GPA: glucemia plasmática en ayunas; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada.

cifras de GPA y HbA_{1c} al tercer año de seguimiento. Ese porcentaje es menor en los sujetos que presentaban ambas alteraciones que en los sujetos con una sola alteración en la etapa basal (figura 1). La alta prevalencia de prediabetes de acuerdo con los criterios de la ADA, junto con el alto porcentaje de reversión, explica la polémica en la comunidad científica acerca de un posible sobrediagnóstico de la entidad «prediabetes». El estudio de los factores asociados a la reversión a normoglucesmia en las cohortes de PREDAPS, junto con la identificación de los puntos de corte de GPA y HbA_{1c} en los que la tasa de incidencia de DM2 muestre un crecimiento importante, probablemente ofrecerá información útil acerca del abordaje de los sujetos con prediabetes en Atención Primaria.

PUNTOS CLAVE

- La mitad de los sujetos con prediabetes, según los criterios de la ADA, tiene alterados las GPA y la HbA_{1c}.
- Al tercer año de seguimiento, la tasa de incidencia de DM2 en la cohorte de sujetos con prediabetes es 14 veces más alta que en la cohorte de sujetos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa.
- Al tercer año de seguimiento, un 17,4 % de la cohorte de sujetos con prediabetes había normalizado las cifras de GPA y HbA_{1c}.

Figura 1. Evolución de los sujetos con prediabetes al tercer año de seguimiento



- Sujetos que han normalizado las cifras de glucemia y HbA_{1c} al tercer año de seguimiento
- Sujetos que presentan prediabetes al tercer año de seguimiento
- Sujetos que presentan diabetes al tercer año de seguimiento

HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada.

Hígado graso no alcohólico y diabetes

Llorenç Caballería Rovira

USR Metropolitana Nord. IDIAP Jordi Gol. Barcelona

El hígado graso no alcohólico (HGNA) se caracteriza por el depósito de ácidos grasos libres (AGL) y triglicéridos (TG) en el interior del citoplasma de los hepatocitos, preferentemente en forma de grandes vacuolas de grasa, en pacientes sin un consumo tóxico de alcohol (≤ 3 UBE al día en los hombres y ≤ 2 UBE al día en las mujeres) y no asociado a otras enfermedades hepáticas. Es una entidad que engloba un amplio espectro de lesiones que van desde la esteatosis hepática simple a la esteatohepatitis con un grado variable de fibrosis, y en algunos casos puede acabar desarrollando una cirrosis hepática.

Las causas que provocan la enfermedad las podemos clasificar en primarias y secundarias. Las primarias son las más importantes y están relacionadas con los diferentes componentes que conforman el síndrome metabólico, tales como la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la dislipemia y la resistencia a la insulina. Las causas secundarias, mucho menos frecuentes, están relacionadas con el consumo de ciertos fármacos (tales como los corticoides, los estrógenos, el tamoxifeno y la amiodarona, entre otros), con pacientes sometidos a cirugía bariátrica, pacientes que reciben nutrición parenteral y pacientes desnutridos, entre otras causas. Es importante detectar a estos pacientes en nuestras consultas para poder incidir en estos factores y evitar que la enfermedad pueda progresar hacia formas más graves.

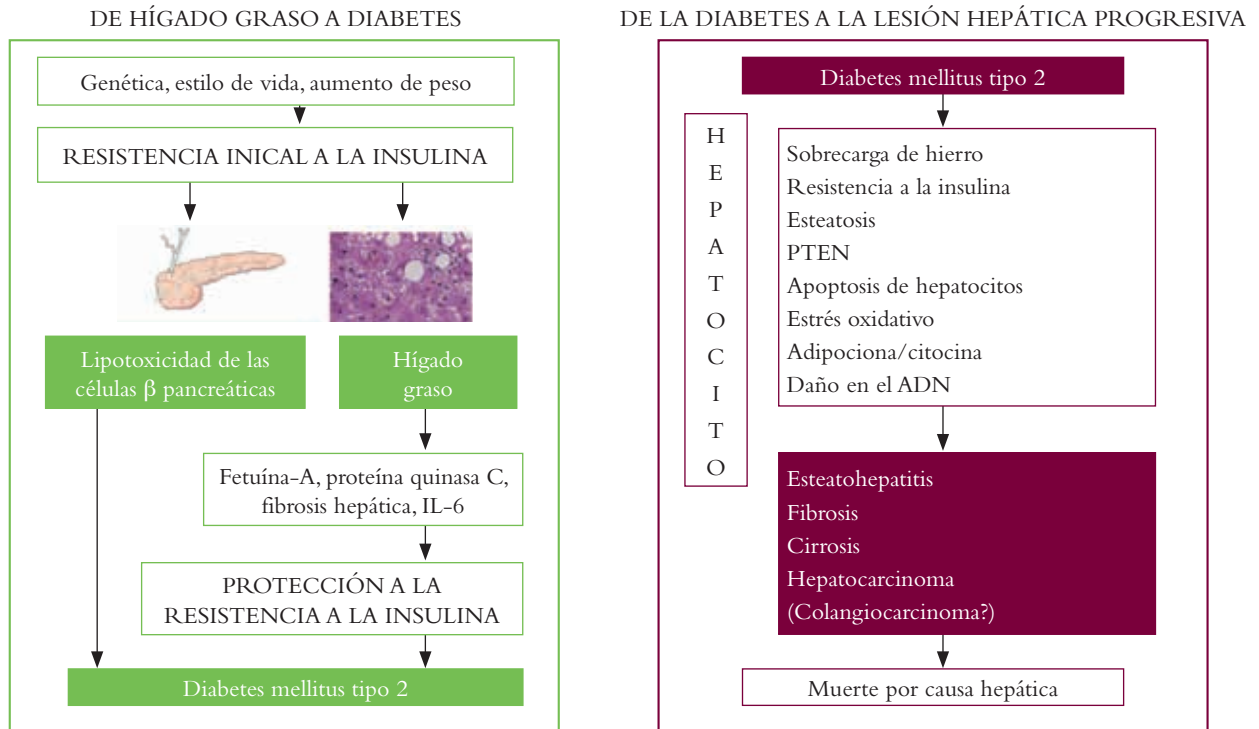
El HGNA es una enfermedad muy prevalente, tal y como se observó en un estudio realizado en nuestro país, en donde se evidenció una prevalencia por criterios ecográficos del 25,8 %. Esta prevalencia es similar a la observada en los países occidentales, que se sitúa en el 20-30 %, según los criterios utilizados (ya sean histológicos, analíticos o ecográficos). Las variables que se asociaron de forma significativa fueron el sexo masculino, la edad, el síndrome metabólico (según los criterios americanos de la NCEP-ATPIII [Third Report of the National Cholesterol Education Program/Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults]), la resistencia a la insulina (según el método del HOMA) y unos valores elevados de la alanina aminotransferasa. Por otro lado, esta prevalencia va en aumento en relación con el incremento de la obesidad y la DM2, de manera que el 90 % de los obesos y el 70 % de los pacientes con DM2 pre-

sentan un grado mayor o menor de esteatosis hepática. Algunos estudios muestran que hasta un 20 % de pacientes con DM2 y pruebas de función hepática normales presenta lesiones histológicas de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y, entre ellos, el 5-7 % presenta fibrosis significativa (figura 1).

Fisiopatológicamente, en el HGNA se produciría una acumulación de AGL y de TG en el hígado. Estos AGL provienen del aumento de la lipólisis del tejido adiposo visceral, que está en relación con la obesidad. Otros factores, como los estilos de vida o la DM2, aumentan la resistencia a la insulina, y esto conlleva un incremento del flujo de AGL hacia el hígado. En este órgano se produce una alteración en la β -oxidación mitocondrial de estos AGL y, por tanto, la acumulación en forma de TG, que conlleva un aumento de la resistencia a la insulina hepática y, por tanto, un incremento del síndrome metabólico y las enfermedades cardiovasculares. Si la enfermedad no se detiene en este punto, puede progresar hacia la EHNA. Ello se debe a la inflamación crónica con el consecuente daño celular, una proliferación de las células estrelladas hepáticas que están en relación con el desarrollo de fibrosis y, finalmente, mecanismos de necrosis tisular. Esta progresión de la enfermedad está relacionada con la activación de determinadas citocinas proinflamatorias como, por ejemplo, la leptina, el factor de necrosis tumoral α y la interleucina 6, entre otras. Estas citocinas contribuirían, junto con las reacciones de estrés oxidativo y la peroxidación de ácidos grasos, al desarrollo de EHNA a través del daño hepático y la fibrosis. Más recientemente se ha observado la involucración del estrés del retículo endoplasmático, la disfunción de la β -oxidación mitocondrial y la activación de citocinas o factores genéticos, así como la participación de algunos microácidos ribonucleicos (miRNA) y la microbiota intestinal.

Acostumbra a ser una enfermedad asintomática u oligosintomática, y las dos formas más habituales de sospechar la enfermedad son a través de una discreta elevación de las transaminasas cuando estas se solicitan por cualquier motivo (o incluso dentro de un examen de salud rutinario) o a través de las alteraciones ecográficas cuando la ecografía se realiza por cualquier motivo. Otras formas menos frecuentes son una discreta astenia y molestias inespecíficas en el hipocondrio derecho,

Figura 1. La diabetes como factor de riesgo de progresión del hígado graso no alcohólico



IL-6: interleucina-6; PTEN: enzima fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato 3-fosfatasa; ADN: ácido desoxirribonucleico.

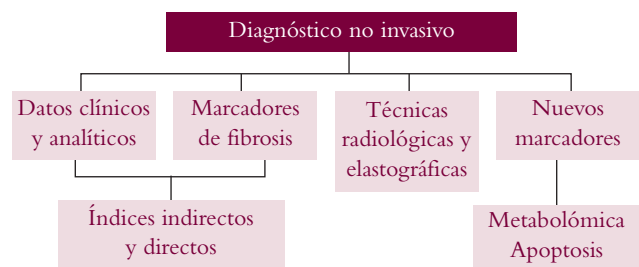
hepatomegalia blanda e indolora, discreta elevación de los marcadores de colestasis o aumento del metabolismo del hierro.

Sospechamos la enfermedad ante un paciente que presenta una hipertransaminasemia moderada, con diversos componentes del síndrome metabólico y una esteatosis por ecografía o la presencia del Fatty Liver Index (FLI) por encima de 60. Para ello lo primero que debemos hacer es descartar la presencia de otras hepatopatías, como la alcohólica, vírica, autoinmune o metabólica. Si somos capaces de descartar estas hepatopatías, estaremos con toda probabilidad ante un paciente con HGNA. En este caso, lo aconsejable es recomendar una serie de medidas higienicodietéticas durante 4-6 meses. Si hay una mejoría, haremos controles de seguimiento. El problema radica cuando el paciente está igual. ¿Qué debemos hacer entonces?, ¿lo derivamos a la medicina especializada o intentamos hacer el estudio de fibrosis y, según el resultado, lo derivamos?

El diagnóstico se puede efectuar mediante métodos invasivos y no invasivos. El método invasivo por excelencia, que además es el mejor método para hacer el diagnóstico, es la biopsia hepática. Asimismo, es el único método que permite distinguir entre la esteatosis hepática simple de la esteatohepatitis. Sin embargo, tiene unas limitaciones importantes, tales como un coste elevado, riesgo para el paciente, error de muestra o variabilidad interobservador; por ello, a pesar de ser un buen método, lo consideramos un imperfecto patrón de oro.

Por este motivo, cada vez más se emplean los métodos no invasivos (figura 2), ya sean radiológicos, elastográficos o serológicos. El método radiológico más utilizado por su sencillez, bajo coste y accesibilidad es la ecografía. No obstante, los métodos radiológicos no dan información sobre el grado de fibrosis. Los métodos serológicos pueden ser directos o indirectos. Los indirectos están constituidos por una serie de variables tanto clínicas como analíticas fáciles de obtener en la práctica clínica habitual. Si bien no son marcadores estrictamente de fibrosis, sí que pueden indicar con mucha precisión la presencia o ausencia de enfermedad hepática. Los directos están constituidos por una serie de marcadores involucrados en la síntesis y degradación de la matriz extracelular y, por ello, son marcadores directamente relacionados con el proceso de fibrogénesis y fibrólisis. De los indirectos, los más vali-

Figura 2. Métodos de diagnóstico no invasivo de hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica



datos son el *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Fibrosis Score*, el índice APRI y el FIB-4. De los directos, el más validado es el ELF. Más recientemente se han descrito marcadores tanto de apoptosis como de metabólica con buenos resultados, pero todavía no se usan en la práctica habitual.

De los métodos elastográficos, el más conocido y utilizado es el FibroScan®. Es la forma más sencilla y rápida de medir la rigidez hepática y permite identificar con buena fiabilidad a pacientes con cirrosis hepática. Mide por ultrasonidos la velocidad de propagación de una onda mecánica por el parénquima hepático, de manera que, a mayor velocidad, más rigidez. La elastografía mide un cilindro de 1 cm de diámetro y 4 cm de profundidad y el área que explora es 100 veces superior al de la biopsia hepática. La normalidad se encuentra en torno a 5,5 kPa. Tiene una limitación importante con la sonda M, que es la más empleada, en algunos pacientes con un índice de masa corporal > 30 kg/m². Estudios recientes han mostrado que con la utilización de la sonda XL se puede realizar la elastografía en estos pacientes sin ninguna dificultad. En un estudio poblacional llevado a cabo en nuestro entorno, se ha visto que la elastografía se correlaciona significativamente con los cambios metabólicos y con el *NAFLD Fibrosis Score*, así como con el grado de fibrosis en aquellos pacientes en que se pudo realizar la biopsia hepática (datos no publicados).

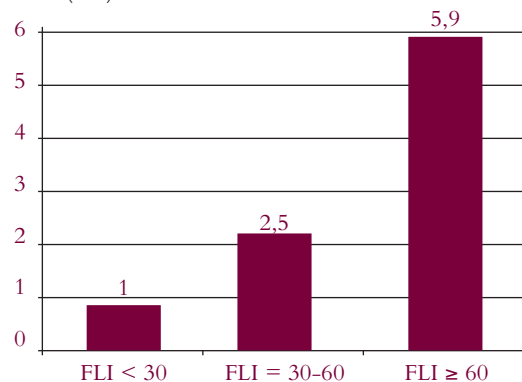
Dado que no conocemos del todo la fisiopatología, y esta es similar a la de los pacientes con DM2, estas dos entidades comparten muchos aspectos terapéuticos. El aspecto más importante son los cambios de estilo de vida. Para ello, se debe someter al paciente a una dieta hipocalórica y estimularlo para que realice ejercicio físico y tratar los factores asociados. La pérdida de peso mediante una dieta hipocalórica supone una mejoría tanto del HGNA como de la EHNA, un descenso de las transaminasas y una mejoría de la resistencia a la insulina. Sin embargo, la pérdida de peso ha de ser progresiva. Se debe perder el 10 % del peso en seis meses, ello quiere decir una pérdida de 1 o 1,5 kg a la semana, puesto que una pérdida muy rápida supone una movilización importante de la grasa del tejido adiposo hacia el hígado, lo que conlleva un empeoramiento clínico del paciente. A la vez, hemos de procurar que el paciente haga ejercicio físico, puesto que es la medida que influye más para mejorar la resistencia a la insulina. Se debe hacer ejercicio aeróbico (caminar) durante 40-45 minutos un mínimo de cuatro veces a la semana. En caso de obesidad mórbida, la cirugía bariátrica mejora mucho el HGNA/EHNA.

Se deben tratar, también, los factores asociados a la enfermedad. En el caso de la diabetes mellitus (DM), los fármacos más empleados son la metformina y las tiazolidinedionas. La metformina es la más utilizada, pero, aunque mejora el nivel de las transaminasas, no mejora la EHNA. La pioglitazona mejora el HGNA y la EHNA, si bien se debe administrar con pru-

dencia debido a sus efectos secundarios, como el incremento de peso, la insuficiencia cardíaca y las fracturas óseas. En estos momentos hay diversos fármacos en fase II-III con muchas esperanzas depositadas en ellos. Entre estas destacan los agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (liraglutida) y los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (sitagliptina), con presencia de pérdida de peso, mejoría de las transaminasas y la DM.

Por último, cabe destacar el papel del FLI, que incluye el índice de masa corporal, el perímetro abdominal, los TG y la gamma-glutamyl transpeptidasa, de manera que un valor ≥ 60 ayuda al diagnóstico de HGNA. Así, en el estudio PREDAPS, se observó una relación significativa entre el hígado graso, según el FLI, y la incidencia de DM2 a los dos años del seguimiento en los pacientes de la cohorte que presentaban prediabetes según los valores de la glucemia basal y la hemoglobina glucosilada. Además, los pacientes prediabéticos con esteatosis (FLI ≥ 60) presentaron un riesgo 5,9 veces mayor de desarrollar una DM2 a los dos años de seguimiento (figura 3). Ya se ha comentado el papel de la expresión de algunos miRNA en el hígado, que pueden contribuir a la presencia de hígado graso. En concreto, el miR-192 y el miR-193b predicen prediabetes con un valor por debajo de la curva ROC de 0,82, y cabe destacar la correlación significativa entre estos miRNA y el FLI > 75 ($p < 0,005$; $r = -0,35$).

Figura 3. Incidencia de la diabetes mellitus tipo 2 según el Fatty Liver Index (FLI)



PUNTOS CLAVE

- El HGNA es una enfermedad muy prevalente, y la prevalencia aumenta con la presencia de obesidad y DM.
- La DM2 es un factor de riesgo independiente de progresión del HGNA hacia formas más graves.
- El tratamiento es común a las dos entidades y consiste en cambios de estilo de vida y control óptimo de la DM, especialmente con metformina.
- Los pacientes con prediabetes e hígado graso (FLI ≥ 60) tienen mayor riesgo de desarrollar DM a los dos años de seguimiento.

Nuevos biomarcadores epigenéticos para la diabetes: microácidos ribonucleicos circulantes en el estudio PREDAPS

Marcelina Párrizas

Laboratorio de Diabetes y Obesidad. IDIBAPS. Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM). Barcelona

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 es un conjunto heterogéneo de enfermedades metabólicas caracterizadas por la presencia de niveles elevados de glucosa en sangre¹. Esta hiperglucemia promueve el desarrollo de complicaciones cardiovasculares, que son la principal causa de la morbilidad y mortalidad asociadas a la enfermedad². Durante su progresión, la diabetes se presenta como un continuo entre el estado de salud y el de enfermedad, y frecuentemente se diagnostica tarde, lo que da lugar a una peor evolución debido al establecimiento de alteraciones epigenéticas en diferentes tipos celulares durante las etapas tempranas de la enfermedad³. Un tratamiento preventivo en individuos de alto riesgo puede evitar o retrasar el desarrollo de diabetes⁴. Además, existen diferentes familias de fármacos dirigidos a distintos componentes de la enfermedad (resistencia a la insulina, secreción de insulina, absorción o reabsorción de glucosa), y sus beneficios se multiplicarían si los pacientes se estratificaran adecuadamente en función de su respuesta a ellos⁵. Por todo ello, la identificación de biomarcadores que señalen las primeras etapas de progresión de la diabetes facilitaría la prescripción oportuna y personalizada de medidas preventivas eficaces. En este sentido, los microácidos ribonucleicos circulantes (c-miRNA) constituyen una nueva y prometedora clase de biomarcadores⁶. Los miRNA son pequeñas cadenas de ácido ribonucleico (RNA) no codificante que participan en la regulación de la transcripción, pero son también activa y selectivamente liberados por casi todos los tipos celulares, de modo que su concentración en sangre se correlaciona con las condiciones fisiopatológicas del organismo⁶. Además, estos c-miRNA pueden ser capturados por células receptoras, donde también pueden modular la expresión génica, actuando como una nueva forma de comunicación intercelular⁷. Por tanto, además de su utilidad como biomarcadores, los c-miRNA también pueden participar en la progresión de la enfermedad. Caracterizar el perfil de c-miRNA asociados a etapas tempranas de la diabetes podría, por tanto, ayudarnos a identificar a los individuos afectados y predecir su

evolución, así como aumentar nuestra comprensión de su etiología.

El estudio PREDAPS tiene como objetivo determinar el riesgo de desarrollar diabetes y las tasas de incidencia de complicaciones cardiovasculares en individuos con prediabetes y sujetos sin alteraciones en el metabolismo de la glucosa^{8,9}. En nuestro laboratorio hemos analizado muestras de sangre de una subpoblación correspondiente a los participantes reclutados dentro del estudio PREDAPS en el área de Barcelona en 2013. Hemos medido la abundancia de dos c-miRNA, miR-192 y miR-193b, que previamente habíamos identificado como posibles biomarcadores para la prediabetes¹⁰ y hemos correlacionado estos datos con diferentes parámetros clínicos para determinar su significación.

METODOLOGÍA

Aislamiento y análisis de microácidos ribonucleicos circulantes

A lo largo de 2013 se recogieron muestras de suero de 164 individuos de ambos sexos incluidos en el estudio PREDAPS (tabla 1). Se extrajo RNA total a partir de 200 µl de suero de 110 de las muestras disponibles, con el kit miRCURY Biofluids (Exiqon). Un volumen igual de cada muestra de RNA se retrotranscribió (Exiqon) y la expresión de los miRNA candidatos miR-192 y miR-193b, así como la de los controles invariantes let-7b, let-7g y let-7i¹⁰, se analizó por retrotranscripción y reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) a tiempo real en un termociclador Fast-7900HT (Applied Biosystems). Los resultados se presentan como valores delta Ct (dCt) calculados al restar del valor de ciclo umbral (Ct) de cada miRNA candidato la media geométrica de los valores de Ct de los controles invariantes para cada muestra¹¹. Hay que tener en cuenta que, cuanto menor es el valor de dCt, mayor es la abundancia de miRNA que representa¹¹.

Tabla 1. Características de la población del estudio

	Control (n = 80)	Pre(H) (n = 17)	Pre(G) (n = 32)	n
Glucemia (mg/dl)	87,3 ± 0,66 ^{c,d}	89,4 ± 1,48 ^{c,d}	110,7 ± 1,1 ^{a,b}	113,1 ± 1,1 ^{a,b}
HbA _{1c} (%)	5,5 ± 0,03 ^{b,c,d}	6,1 ± 0,03 ^{a,c,d}	5,7 ± 0,04 ^{a,b,d}	6,2 ± 0,02 ^{a,b,c}
IMC (kg/m ²)	27,5 ± 0,4 ^{c,d}	27,8 ± 1,1 ^d	29,8 ± 0,9 ^a	31,2 ± 0,9 ^{a,b}
FLI	49,9 ± 3,0 ^{c,d}	51,3 ± 5,5 ^{c,d}	66,2 ± 4,2 ^{a,b}	71,3 ± 3,6 ^{a,b}

^{a-d} Diferencias significativas ($p < 0,05$) con respecto a los grupos control, pre(H), pre(G) y pre(HG), respectivamente.

FLI: Fatty Liver Index; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; IMC: índice de masa corporal; pre(G): glucemia igual o superior a 100 mg/ml; pre(H): hemoglobina glucosilada igual o superior al 6 %; pre(HG): ambas condiciones presentes en el mismo individuo.

Análisis estadísticos

Las diferencias entre grupos se determinaron por la prueba *t* al comparar dos grupos entre sí, o mediante análisis de la varianza empleando un test *post hoc* Tukey-Kramer para la comparación de tres o más grupos. La abundancia de los miRNA de interés (dCt) se correlacionó con los parámetros clínicos calculando el coeficiente de correlación de Spearman.

RESULTADOS

Población de estudio

Los criterios de inclusión se basaron en los establecidos por el estudio PREDAPS⁸, pero ligeramente modificados, como sigue:

- Grupo pre(H): hemoglobina glucosilada igual o superior al 6 %.
- Grupo pre(G): glucemia igual o superior a 100 mg/ml.
- Grupo pre(HG): ambas condiciones presentes en el mismo individuo. El grupo pre(H) es el menos frecuente; representa menos del 20 % de todos los casos de prediabetes y se asocia con el fenotipo más leve (tabla 1).

Asociación entre esteatosis hepática y glucemia

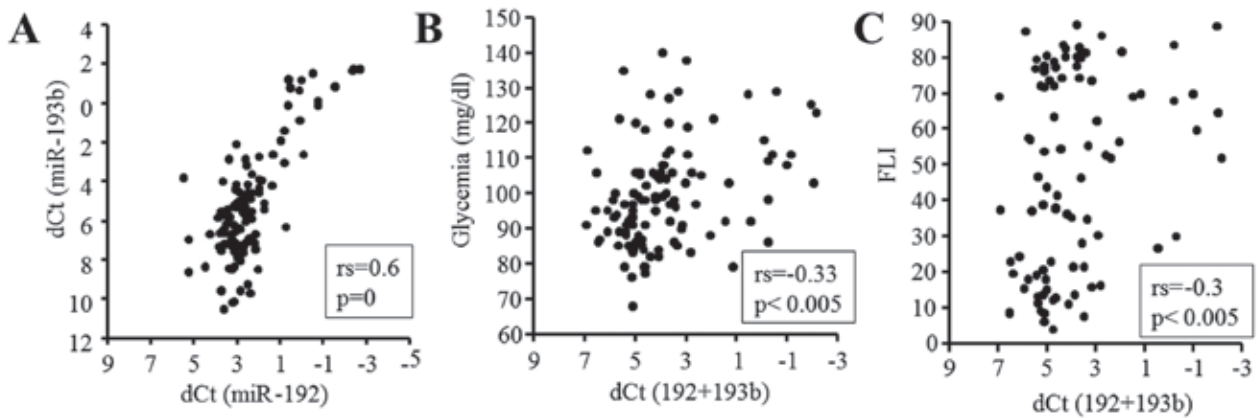
La esteatosis hepática se ha propuesto como una causa subyacente en el desarrollo de diabetes¹² y puede determinarse de forma indirecta mediante el Fatty Liver Index (FLI), una fórmula que integra, entre otros, los valores del índice de masa corporal y los niveles séricos de triglicéridos¹³. Valores del FLI ≥ 60 se consideran patológicos. Curiosamente, los valores del FLI para el grupo control son significativamente más bajos que los de los sujetos con prediabetes en nuestra población (tabla 1), con la excepción del grupo pre(H).

Además, los valores del FLI mostraron una correlación significativa con la glucemia para el total de la población ($r_s = 0,4$; $p = 0$), lo que sugiere que niveles de glucosa más altos se asocian con un mayor riesgo de desarrollar un fenotipo de hígado graso o, por el contrario, que la ocurrencia de hígado graso conlleva un aumento de la glucemia. Sorprendentemente, esta relación también es significativa en el grupo control ($r_s = 0,32$; $p < 0,005$), con valores de glucemia por debajo de 100 mg/dl. Estos datos sugieren que los valores elevados del FLI pueden estar señalando una etapa temprana en el desarrollo de alteraciones en el metabolismo de la glucosa.

miR-192 y miR-193b señalan presencia de prediabetes e hígado graso

Los niveles de miR-192y miR-193b en suero se correlacionan entre sí de forma significativa (figura 1A), por lo que su combinación, dCt (192 + 193b), puede resultar más robusta como biomarcador que cada miRNA por separado. En este sentido, dCt (192 + 193b) es significativamente menor, lo que indica niveles más elevados de miR-192 y miR-193b en individuos con prediabetes (tabla 2). Analizando cada grupo por separado, esta disminución significativa se mantiene en los grupos pre(G) y pre(HG), pero no en el grupo pre(H) (tabla 2), que, como se ha comentado, presenta el fenotipo más leve, incluyendo valores no patológicos del FLI (tabla 1). Curiosamente, al clasificar a los sujetos en función de su FLI, el valor de dCt (192 + 193b) resultó también significativamente menor en los pacientes con valores del FLI ≥ 60 , independientemente de los niveles de glucosa (tabla 2). Aún más, dCt (192 + 193b) se correlaciona de forma significativa tanto con la glucemia (figura 1B) como con el FLI (figura 1C). Nuestros datos sugieren, pues, que valores elevados de miR-192 y miR-193b en suero señalan la presencia de un fenotipo caracterizado por niveles superiores de glucosa en sangre, incluso dentro del grupo control, y mayor probabilidad de presentar esteatosis hepática.

Figura 1. Niveles circulantes de miR-192 y miR-193b y prediabetes. A) los niveles séricos de miR-192 y miR-193b se correlacionan significativamente entre sí; B y C) dCt (192 + 193b) se correlaciona de forma significativa con la glucemia (B) y el FLI (C). Los ejes que representan valores de dCt se han invertido para indicar que valores menores de dCt representan mayor abundancia de microácidos ribonucleicos



FLI: Fatty Liver Index.

Tabla 2. Los valores de dCt (192 + 193b) son significativamente menores, lo que indica un aumento de miR-192y miR-193b en suero de individuos prediabéticos y en sujetos con valores del FLI ≥ 60

	Control (n = 56)	Pre (n = 46)	Pre(H) (n = 8)	Pre(G) (n = 19)	Pre(HG) (n = 19)
dCt (miR-192)	2,8 \pm 0,16	2,1 \pm 0,2*	2,7 \pm 0,2	2,3 \pm 0,4*	1,55 \pm 0,4**
dCt (miR-193b)	6,2 \pm 0,29	4,4 \pm 0,4**	6,1 \pm 0,3	4,3 \pm 0,7*	3,8 \pm 0,8**
dCt (192 + 193b)	4,4 \pm 0,21	3,2 \pm 0,3**	4,3 \pm 0,2	3,3 \pm 0,5*	2,6 \pm 0,6**
	FLI ≤ 30 (n = 32)	30 > FLI < 60 (n = 23)		FLI ≥ 60 (n = 55)	
dCt (192 + 193b)	4,6 \pm 0,29	3,8 \pm 0,39		3,3 \pm 0,29**	

* $p < 0,05$; ** $p < 0,005$ con respecto al grupo control o el grupo FLI ≤ 30 .

FLI: Fatty Liver Index; pre(H): hemoglobina glucosilada igual o superior al 6 %; pre(HG): ambas condiciones presentes en el mismo individuo.

PUNTOS CLAVE

- El patrón de c-miRNA se ve afectado por las condiciones fisiológicas, incluyendo la presencia de alteraciones en el metabolismo de glucosa.
- Los niveles de miR-192 y miR-193b en sangre se correlacionan con diversos parámetros asociados al desarrollo de diabetes, incluyendo la glucemia y el FLI.
- El análisis de los c-miRNA, junto con otros marcadores clásicos, puede ayudar a diagnosticar la pre-

sencia de prediabetes y predecir la evolución de un individuo.

AGRADECIMIENTOS

El trabajo de laboratorio se ha realizado en el laboratorio de la Dra. Anna Novials en el IDIBAPS, con la ayuda técnica de Yaiza Esteban. Gracias a todos los médicos que participan en el proyecto PREDAPS, en particular a Josep Franch, Xavier Mundet, Xavier Cos y Manel Mata.

Enfermedad renal diabética

José Antonio García Donaire

Especialista en Nefrología. Unidad de Hipertensión Arterial y Factores de Riesgo. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

La diabetes mellitus (DM) y el riñón han estado unidos desde hace siglos, pues es conocida su relación íntima fisiopatológica. A la luz de las nuevas evidencias en el tratamiento de la DM tipo 2, esta relación ha tomado una emergente relevancia al convertirse en una diana terapéutica de primer nivel con datos beneficiosos para la gran mayoría de pacientes diabéticos, independientemente del tratamiento de base que reciban.

La prevalencia de enfermedad renal crónica (ERC) en la población en España se estima en torno al 10 %, si bien en ocasiones es desconocida por el paciente. Además, la población de pacientes que está ingresada en los hospitales que presenta datos diagnósticos de ERC puede ser de hasta el 30 %¹.

Debido a esta elevada prevalencia de ERC, al envejecimiento progresivo de la población española y la incidencia creciente de factores de riesgo cardiovascular (CV), como la propia DM tipo 2, la hipertensión arterial, las dislipemias y la obesidad, el desarrollo de eventos CV en pacientes cada vez más jóvenes se ha convertido en un problema de primera magnitud en nuestro país. Concretamente, aproximadamente la mitad población diabética mayor de 80 años presenta datos de ERC².

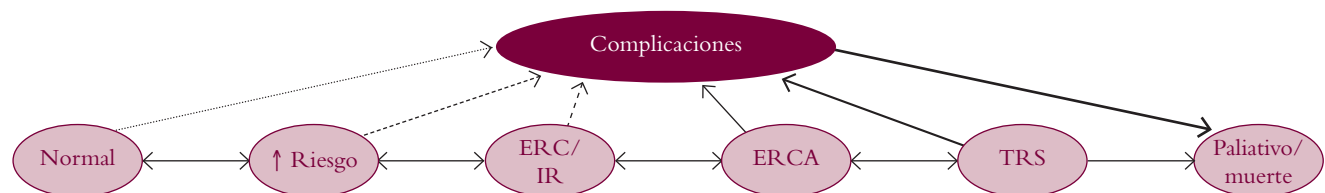
La nefropatía diabética continúa liderando las causas de ERC en estadio 5 y, por tanto, con necesidad de tratamiento renal sustitutivo en cualquiera de sus formas: hemodiálisis, diálisis peritoneal y trasplante renal. No obstante, el porcentaje de pacientes incidentes en hemodiálisis por nefropatía diabética se mantiene estable en los últimos tres años, aunque en algunas comunidades autónomas la situación es bastante preocu-

pante, como Canarias, Asturias y Galicia, con cifras del 53,8, 42,8 y 37,7 %, respectivamente.

La ERC diabética debe entenderse como un proceso continuo (figura 1) que se inicia con el diagnóstico de la DM y la presencia de albuminuria o descenso de la tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe), y pasa por el desarrollo de insuficiencia renal, ERC avanzada y necesidad de tratamiento renal sustitutivo. En cada uno de los estadios se debe tener en cuenta que la consecución de objetivos de glucemia y control metabólico permite la estabilización de la progresión de la ERC, lo cual tiene importantes implicaciones pronósticas. Asimismo, cada estadio tiene sus posibles complicaciones específicas, que se deben evaluar de forma individual, como el control de los iones y el equilibrio ácido-base, el control mineral calcio-fósforo-hormona paratiroidea-vitamina D, la aparición de anemia, etc.³.

Para determinar el estadio de ERC diabética resulta esencial el conocimiento de la TFGe y la presencia de albuminuria en aras de poder estratificar su situación de función renal y su posible riesgo de progresión, marcar objetivos de los diversos factores de riesgo y posibles complicaciones asociadas y establecer la necesidad de derivar al nefrólogo de referencia. Las guías internacionales de la Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) han simplificado este proceso mediante tablas de estratificación, que incluyen la TFGe evaluada mediante la fórmula Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration y la medida de albuminuria mediante el cociente albúmina/creatinina en orina⁴. De este modo, se puede estratificar la categoría de ERC y monitorizar la evolución de la función renal,

Figura 1. Modelo conceptual de la ERC con sus implicaciones pronósticas



ERC: enfermedad renal crónica; ERCA: enfermedad renal crónica avanzada; IR: insuficiencia renal; TRS: tratamiento renal sustitutivo.

observar la progresión de la ERC y determinar si un paciente precisa seguimiento compartido con Nefrología para evaluar la necesidad de preparación de tratamiento renal sustitutivo, evitar las calcificaciones vasculares del eje ilíaco, consensuar el diagnóstico de la ERC teniendo en consideración otras patologías que pudieran precisar una biopsia renal y, en definitiva, controlar de forma integral los factores de riesgo CV del paciente (figura 2).

El paciente con nefropatía diabética precisa la individualización del tratamiento, teniendo en cuenta que se trata de un paciente de riesgo CV alto y muy alto y que la ERC se asocia de forma independiente y muy significativa a mayor mortalidad, desarrollo de eventos CV y aparición de hipoglucemias. De hecho, el deterioro de la función renal se relaciona con mal control generalizado glucémico al estar alterada la homeostasis de la glucosa y tener una gran variabilidad, y está directamente relacionado tanto con hiperglucemia como con hipoglucemia, incluso desde estadios menos graves de deterioro de función renal⁵.

En relación con el tratamiento farmacológico del paciente con enfermedad renal diabética, dependerá del grado de ERC para seleccionar la mejor opción. Si la TFGe es > 45 ml/min/1,73 m², la mejor opción es la metformina, aunque debe ajustarse la dosis en caso de progresar a un estadio 3b. No obstante, los beneficios asociados al tratamiento con metformina se han demostrado de forma general, por lo que se debe siempre intentar mantener en el tratamiento mientras lo permita la tolerabilidad del paciente y su función renal, teniendo en cuenta su suspensión temporal en caso de cirugía, prueba radiológica con contraste yodado, episodio de depleción de volumen, insuficiencia cardíaca descompensada, etc.

Cundo la TFGe cae al estadio 3b, se puede, además, emplear tratamiento con inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, ajustando la dosis en el caso de la sitagliptina, la saxagliptina y la vildagliptina y sin necesidad de ajuste en la linagliptina. Tam-

bién está recomendado el tratamiento con repaglinida, aunque el riesgo de hipoglucemias es mayor. En el caso de una TFGe < 30 ml/min/1,73 m², la mejor opción es el tratamiento con inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 o iniciar tratamiento insulínico con dosis ajustadas o una combinación de ambos.

Un caso especial es el de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2), ya que su mecanismo de acción en el túbulo contorneado proximal permite un descenso de la glucemia plasmática independiente de la acción pancreática, lo que confiere un potencial relevante al mejorar el peso del paciente, poder combinarse con cualquier otro antidiabético oral y no presentar riesgo de hipoglucemia. Asimismo, los recientes resultados del estudio EMPA-REG han concluido una menor mortalidad en relación con el tratamiento con empagliflozina en pacientes diabéticos con riesgo CV alto, incluso aquellos con una TFGe < 60 ml/min/1,73 m² desde el inicio del estudio. Estos resultados sugieren una acción nefroprotectora de la inhibición del SGLT-2, lo que puede considerarse un hito en esta población de pacientes, que en un porcentaje alto recibía tratamiento con inhibidores del sistema renina-angiotensina, antiagregantes y estatinas. El efecto nefroprotector, de estabilización o mejoría de la función renal a lo largo del estudio se ha logrado a pesar de un pequeño efecto hipoglucemiante, lo que puede hacer hipotetizar que existe un efecto que trasciende el control metabólico⁶.

En conclusión, la medición y monitorización de la función renal en el paciente con DM tipo 2 ofrece datos diagnósticos y pronósticos interesantes con un coste económico bajo. La posibilidad de combinar fármacos con diferentes acciones es beneficiosa en esta población, y se debe ajustar a la función renal. En cuanto a los resultados con inhibidores del SGLT-2, la empagliflozina es el primero de estos en demostrar una mejoría en morbimortalidad en pacientes diabéticos, incluso con ERC. No obstante, estos resultados deben confirmarse en estudios posteriores y en la práctica clínica habitual.

Figura 2. Pronóstico de la ERC según las categorías de filtrado glomerular y de albuminuria

Categorías pronósticas de enfermedad renal crónica por filtrado y albuminuria: KDIGO 2012				Categorías por albuminuria persistente		
				A1	A2	A3
				Aumento ligero	Aumento moderado	Aumento grave
				< 30 mg/g	30-300 mg/g	> 300 mg/g
Categorías por filtrado glomerular (ml/min/1,73 m ²)	G1	Normal alto	≥ 90			
	G2	Descenso leve	60-80			
	G3a	Descenso leve a moderado	45-59			
	G3b	Descenso moderado a grave	30-44			
	G4	Descenso grave	15-29			
	G5	Fallo renal	< 15			

□ Riesgo bajo: sin ERC ■ Aumento moderado de riesgo ■ Riesgo alto de ERC ■ Riesgo muy alto

ERC: enfermedad renal crónica; KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes.

Recopilación de las referencias bibliográficas de todos los artículos.

INSUFICIENCIA CARDÍACA Y DIABETES MELLITUS

1. Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, Kosiborod M, Pivodic A, Gudbj S, et al. Excess mortality among persons with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:18.
2. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care* 2001;24(9):1614-9.
3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2016. *Diabetes Care* 2016;39(Supl 1):S1-2.
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al.; Authors/Task Force Members. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37(27):2129-200.
5. From AM, Scott CG, Chen HH. The development of heart failure in patients with diabetes and pre-clinical diastolic dysfunction: a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(4):300-5.
6. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al.; EMPA-REG Outcome Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373(22): 2117-28.

LA DIETA MEDITERRÁNEA EN LA PERSONA CON DIABETES

- Díaz-López A, Babio N, Martínez-González MA, Corella D, Amor AJ, Fitó M, et al.; PREDIMED Study Investigators. Mediterranean Diet, Retinopathy, Nephropathy, and Microvascular Diabetes Complications: A Post Hoc Analysis of a Randomized Trial. *Diabetes Care* 2015;38(11):2134-41.
- Elhayany A, Lustman A, Abel R, Attal-Singer J, Vinker S. A low carbohydrate Mediterranean diet improves cardiovascular risk factors and diabetes control among overweight patients with type 2 diabetes mellitus: a 1-year prospective randomized intervention study. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:204-9.
- Esposito K, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Panagiotakos D, Giugliano D. A journey into a Mediterranean diet and type 2 diabetes: a systematic review with meta-analyses. *BMJ Open* 2015;5(8):e008222.
- Esposito K, Maiorino MI, Ciotola M, Di Palo C, Scognamiglio P, Gicchino M, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on the need for antihyperglycemic drug therapy in patients

with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;151:306-14.

- Esposito K, Maiorino MI, Petrizzo M, Bellastella G, Giugliano D. The effects of a Mediterranean diet on the need for diabetes drugs and remission of newly diagnosed type 2 diabetes: follow-up of a randomized trial. *Diabetes Care* 2014;37(7):1824-30.
- Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvado J, Fitó M, Chiva-Blanch G, et al. PREDIMED Study Investigators. Effect of a high-fat Mediterranean diet on bodyweight and waist circumference: a prespecified secondary outcomes analysis of the PREDIMED randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4(8):666-76.
- Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;368(14):1279-90.
- Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S, VanWormer JJ. Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Acad Nutr Diet* 2015;115:1447-63.
- Huo R, Du T, Xu Y, Xu W, Chen X, Sun K, et al. Effects of Mediterranean-style diet on glycemic control, weight loss and cardiovascular risk factors among type 2 diabetes individuals: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr* 2015;69:1200-8.
- Ortega E, Franch J, Castell C, Goday A, Ribas-Barba L, Sorriquer F, et al. Mediterranean diet adherence in individuals with prediabetes and unknown diabetes: the Di@bet.es Study. *Ann Nutr Metab* 2013;62(4):339-46.
- Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, Ward G, Trost N, Hofferberth S, et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2013;59(1):138-43.
- Toobert DJ, Glasgow RE, Strycker LA, Barrera M Jr, Radcliffe JL, Wander RC, et al. Biologic and quality-of-life outcomes from the Mediterranean Lifestyle Program: a randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2003;26:2288-93.

SEGUIMIENTO DE LAS COHORTES DEL ESTUDIO PREDAPS

1. Heianza Y, Hara S, Arase Y, Saito K, Fujiwara K, Tsuji H, et al. HbA1c 5.7-6.4% and impaired fasting plasma glucose for diagnosis of prediabetes and risk of progression to diabetes in Japan (TOPICS 3): a longitudinal cohort study. *Lancet* 2011;378:147-55.
2. Inoue K, Matsumoto M, Akimoto K. Fasting plasma glucose and HbA1c as risk factors for type 2 diabetes. *Diabet Med* 2008;25:1157-63.
3. Gerstein HC, Santaguida P, Raina P, Morrison KM, Balion C, Hunt D, et al. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;78:305-12.

4. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet* 2012;379:2279-90.
5. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
6. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
7. Costa B, Barrio F, Cabré J-J, Piñol J-L, Cos X, Solé C, et al. Delaying progression to type 2 diabetes among high-risk Spanish individuals is feasible in real-life primary healthcare settings using intensive lifestyle intervention. *Diabetologia* 2012;55:1319-28.
8. Serrano R, García-Soidán FJ, Díaz-Redondo A, Artola S, Franch J, Díez J, et al. Estudio de cohortes en atención primaria sobre la evolución de sujetos con prediabetes (PREDAPS): fundamentos y metodología. *Rev Esp Salud Pública* 2013;87:121-35.
9. García-Soidán FJ, Serrano Martín R, Díaz-Redondo A, Artola Menéndez S, Franch Nadal J, Díez J, et al. Evolución de pacientes con prediabetes en atención primaria de salud (PREDAPS): resultados de la etapa basal. *Diabetes Práctica* 2013;(Supl 4):S1-32.
10. Colagiuri S. Epidemiology of prediabetes. *Med Clin North Am* 2011;95:299-307.
11. Mann DM, Carson AP, Shimbo D, Fonseca V, Fox CS, Muntner P. Impact of A1C screening criterion on the diagnosis of prediabetes among U.S. adults. *Diabetes Care* 2010;33:2190-5.
12. Zhang YH, Ma WJ, Thomas GN, Xu YJ, Lao XQ, Xu XJ, et al. Diabetes and pre-diabetes as determined by glycated haemoglobin A1c and glucose levels in a developing southern Chinese population. *PLoS One* 2012;7:e37260.
13. Díaz-Redondo A, Giráldez-García C, Carrillo L, Serrano R, García-Soidán FJ, Artola S, et al. Modifiable risk factors associated with prediabetes in men and women: a cross-sectional analysis of the cohort study in primary health care on the evolution of patients with prediabetes (PREDAPS-Study). *BMC Fam Pract* 2015;16:5.
14. Giráldez-García C, Sangrós FJ, Díaz-Redondo A, Franch-Nadal J, Serrano R, Díez J, et al.; PREDAPS Study Group. Cardiometabolic Risk Profiles in Patients With Impaired Fasting Glucose and/or Hemoglobin A1c 5.7% to 6.4%: Evidence for a Gradient According to Diagnostic Criteria: the PREDAPS Study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1935.
15. Giráldez-García C, Paniagua F, Sanz G, Alonso M, Colás R, Ortega FJ, et al.; en nombre del Grupo de Estudio PREDADS. Evolución de pacientes con prediabetes en Atención Primaria de Salud (PREDAPS): resultados del tercer año de seguimiento. *Diabetes Práctica* 2016;07:61-76.
16. Yudkin JS, Montori VM. The epidemic of pre-diabetes: the medicine and the politics. *BMJ* 2014;349:g4485.
17. Van den Bruel A. The triumph of medicine: how overdiagnosis is turning healthy people into patients. *Fam Pract* 2015;32:127-8.
18. Yudkin JS. «Prediabetes»: are there problems with this label? Yes, the label creates further problems! *Diabetes Care* 2016;39:1468-71.
19. Cefalu WT. «Prediabetes»: are there problems with this label? No, we need heightened awareness of this condition! *Diabetes Care* 2016;39:1472-7.
20. Bullard KM, Saydah SH, Imperatore G, Cowie CC, Gregg EW, Geiss LS, et al. Secular changes in U.S. Prediabetes prevalence defined by hemoglobin A1c and fasting plasma glucose: National Health and Nutrition Examination Surveys, 1999-2010. *Diabetes Care* 2013;36:2286-93.
21. Gil-Montalbán E, Martín-Ríos MD, Ortiz-Marrón H, Zorrilla-Torras B, Martínez-Cortés M, Esteban-Vasallo MD, et al. Incidence of type 2 diabetes and associated factors in the adult population of the Community of Madrid. PREDIMERC cohort. *Rev Clin Esp* 2015;215:495-502.
22. Baena-Díez JM, Bermúdez-Chillida N, Mundet X, Del Val-García JL, Muñoz MA, Schröder H. Glicemia basal alterada y riesgo de diabetes mellitus a los 10 años: estudio de cohorte. *Med Clin Barc* 2011;136:382-5.

HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO Y DIABETES

- Adams LA, Waters OR, Knudman MW, Elliot RR, Olynyk JK. NAFLD as a risk factor for the development of diabetes and the metabolic syndrome: an eleven-year follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2009;104:861-7.
- Armstrong MJ, Houlihan DD, Rowe IA, Clausen VH, Elbrond B, Gough SC, et al. Safety and efficacy of liraglutide in patients with type 2 diabetes and elevated liver enzymes: individual patient data meta-analysis of the LEAD program. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:234-42.
- Anstee QM, Day CP. The genetics of NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:645-55.
- Arase Y, Kawamura Y, Seko Y, Kobayashi M, Suzuki F, Suzuki Y, et al. Efficacy and safety of sitagliptin therapy for diabetes complicated with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res* 2013;43:1163-8.
- Armstrong MJ, Hazlehurst JM, Parker R, Koushiappi E, Mann J, Khan S, et al. Severe asymptomatic non-alcoholic fatty liver disease in routine diabetes care: a multidisciplinary team approach. *QJM* 2014;107:33-41.
- Bhatt HB, Smith RJ. Fatty liver disease in diabetes mellitus. *Hepato Biliary Surg Nutr* 2015;4:101-8.
- Caballería L, Pera G, Auladell MA, Torán P, Muñoz L, Miranda D, et al. Prevalence and factors associated with the presence of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:24-32.

- Caballería L, Saló J, Berzigotti A, Planas R, Vila C, Huertas C, et al. Hígado graso no alcohólico. Documento de posicionamiento de la Sociedad Catalana de Digestología. *Gastroenterol Hepatol* 2014;37:372-83.
- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehk AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practical guide-line by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012;55:2005-23.
- EASL-EASD-EASO. Clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia* 2016;59:1121-40.
- Gawrieh S, Chalasani N. Pharmacotherapy for nonalcoholic fatty liver disease. *Sem Liver Dis* 2015;35:338-48.
- Hazlehurst JM, Woods C, Marjot T, Cobbold JF, Tomlinson JW. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. *Metabolism* 2016;65(8):1096-108.
- Loria P, Lonardo A, Anania F. Liver and diabetes a vicious circle. *Hepatol Res* 2013;43:51-64.
- Pappachan JM, Antonio FA, Edavalath M, Mukherjee A. Nonalcoholic fatty liver disease: a diabetologist's perspective. *Endocrine* 2014;45:344-53.
- Portillo-Sánchez P, Bril F, Maximos M, Lomonaco R, Biernacki D, Orsak B, et al. High prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus and normal plasma aminotransferase levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2231-8.
- Rinella ME, Sanyal AJ. Management of NAFLD: a stage-based approach. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;13:196-205.
- Saponaro C, Gaggini M, Gastaldelli A. Nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: common pathophysiologic mechanisms. *Curr Diab Rep* 2015;15:607.
- Satapathy SK, Sanyal AJ. Epidemiology and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Sem Liver Dis* 2015;35:221-35.
- Targher G, Bertolini L, Chonchol M, Rodella S, Zoppini G, Lippi G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and retinopathy in type 1 diabetic patients. *Diabetologia* 2010;53:1341-8.
- Targher G, Bertolini L, Rodella S, Tessari R, Zenari L, Lippi G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007;30:2119-21.
- 2. DeFronzo RA, Abdul-Ghani M. Assessment and treatment of cardiovascular risk in prediabetes: impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Am J Cardiol* 2011;108:3B-24B.
- 3. Reddy MA, Zhang E, Natarajan R. Epigenetic mechanisms in diabetic complications and metabolic memory. *Diabetologia* 2015;58:443-55.
- 4. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
- 5. Flórez JC. Genetic susceptibility to type 2 diabetes and implications for therapy. *J Diabetes Sci Technol* 2009;3:690-6.
- 6. Chen X, Ba Y, Ma L, Cai X, Yin Y, Wang K, et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res* 2008;18:997-1006.
- 7. Vickers KC, Palmisano BT, Shoucri BM, Shamburek RD, Remaley AT. MicroRNAs are transported in plasma and delivered to recipient cells by high-density lipoproteins. *Nat Cell Biol* 2011;13:423-33.
- 8. Díaz-Redondo A, Giráldez-García C, Carrillo L, Serrano R, García-Soidán FJ, Artola S, et al. Modifiable risk factors associated with prediabetes in men and women: a cross-sectional analysis of the cohort study in primary health care on the evolution of patients with prediabetes (PREDAPS-Study). *BMC Fam Pract* 2015;16:5.
- 9. Giráldez-García C, Sangros FJ, Díaz-Redondo A, Franch-Nadal J, Serrano R, Díez J, et al. Cardiometabolic risk profiles in patients with impaired fasting glucose and/or hemoglobin A1c 5.7% to 6.4%: evidence for a gradient according to diagnostic criteria: the PREDAPS Study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1935.
- 10. Párrizas M, Brugnara L, Esteban Y, González-Franquesa A, Canivell S, Murillo S, et al. Circulating miR-192 and miR-193b are markers of prediabetes and are modulated by an exercise intervention. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:E407-15.
- 11. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. *Methods* 2001;25:402-8.
- 12. Sung K-C, Wild SH, Byrne CD. Resolution of fatty liver and risk of incident diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:3637-43.
- 13. Bedogni G, Kahn HS, Bellentani S, Tiribelli C. A simple index of lipid overaccumulation is a good marker of liver steatosis. *BMC Gastroenterol* 2010;10:98.

NUEVOS BIOMARCADORES EPIGENÉTICOS PARA LA DIABETES: MICROÁCIDOS RIBONUCLEICOS CIRCULANTES EN EL ESTUDIO PREDAPS

1. Groop L, Pociot F. Genetics of diabetes--are we missing the genes or the disease? *Mol Cell Endocrinol* 2014;382:726-39.

ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA

1. Martín de Francisco AL, Piñera C, Gago M, Ruiz J, Robledo C, Arias M, et al. Epidemiología de la enfermedad renal crónica en pacientes no nefrológicos. *Nefrología* 2009;29:101-5.

2. Rodríguez-Poncelas A, Garre J, Franch J, Diez-Espino J, Mundet-Tuduri X, Barrot-De la Puente J, et al.; RedGDPS Study Group. Prevalence of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes in Spain: PERCEDIME2 study. *BMC Nephrol* 2013;14:46-52.
3. Levey AS, Stevens LA, Coresh J. Conceptual model of CKD: applications and implications. *Am J Kidney Dis* 2009;53(3 Suppl 3):S4-16.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2012;2:337-414.
5. Garg R, Williams ME. Diabetes management in the kidney patient. *Med Clin North Am* 2013;97:135-56.
6. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323-34.