

Sujeto obeso y factores de riesgo: ¿metformina o modificación de estilos de vida?

Escarlata Angullo Martínez

Centro de Salud Escola Graduada-IBSALUT. Palma de Mallorca (Islas Baleares)

Presentamos el caso de un varón de 59 años de edad.

Antecedentes familiares: madre hipertensa y diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en hemodiálisis por nefropatía diabética. Padre hipertenso.

No padece alergias medicamentosas conocidas. Fumador de 10 cigarrillos/día desde los 20 años (15 paquetes/año).

Obesidad de grado I (índice de masa corporal [IMC]: 33,66 kg/m²) con perímetro de cintura (PC) de 108 cm. Presión arterial: 154/98 mmHg.

Esteatosis hepática.

El paciente nos manifiesta su preocupación por acabar desarrollando una diabetes mellitus (DM) «como su madre» y comenta que en analíticas de empresa anteriores (que no aporta) en alguna ocasión se le han detectado cifras de glucemia elevadas.

¿ESTÁ INDICADO REALIZAR CRIBADO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2?

Aunque no existen pruebas sólidas que apoyen la eficacia del cribado en términos de morbimortalidad, sobre todo en poblaciones de bajo riesgo de desarrollar DM2¹, tanto la American Diabetes Association (ADA) como el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) proponen diferentes estrategias de cribado en las poblaciones de mayor riesgo para detectar casos de pre-DM, prevenir la DM2 y, probablemente, sus complicaciones crónicas^{2,3}.

La ADA recomienda la búsqueda de DM en sujetos de alto riesgo a partir de los 45 años mediante la determinación de la glucemia basal (GB)², mientras que el NICE propone el uso del cuestionario FINnish Diabetes Risk SCORE

(FINDRISC, disponible en la web de la Sociedad Española de Diabetes [SED]: <http://www.sediabetes.org/calculadora-FindRisk.asp>) cada 3-5 años a partir de los 40 años (o entre los 25 y los 35 años si hay riesgo de DM2 o en raza asiática/negra) para discriminar a las personas que requerirán una determinación de GB en población adulta³.

En el recientemente publicado documento de la SED sobre la detección y el manejo de la pre-DM, se recomiendan dos posibles estrategias de cribado¹:

- Cribado oportunista a partir de los 45 años dentro del contexto de cribado de otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV):
 - Cribado de pre-DM y DM2 mediante GB en personas de riesgo, definidas por antecedentes familiares de primer grado, hipertensión, hiperlipemia, obesidad, esteatosis hepática no alcohólica, tratamientos con fármacos hiperglucemiantes (antipsicóticos, corticoides, etc.), DM gestacional o patología obstétrica previa, GB alterada (GBA) o intolerancia oral a la glucosa (ITG), hiperandrogenismo funcional o etnias de riesgo.
 - Si el resultado es una GB de 110-125 mg/dl, se aconseja comprobar la hemoglobina glucosilada (HbA1c) o realizar un test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG); si el resultado fuese una DM2, se iniciaría tratamiento y seguimiento.
- Cribado en dos etapas mediante el test FINDRISC cada cuatro años a partir de los 40 años, y entre los 25 y los 39 años si existen factores de riesgo para la DM2, y realizando la GB en segundo término:
 - < 15 puntos: se debe repetir el FINDRISC a los cuatro años.
 - ≥ 15 puntos: se debe comprobar la GB:
 - Si no hay pre-DM ni DM2, es necesario repetir el test FINDRISC anualmente y determinar la GB cuando este sea ≥ 15 puntos.
 - Si hay pre-DM: HbA1c (o TTOG) y control anual con GB y HbA1c.

- Si existe DM2: tratamiento de la DM2 y seguimiento clínico.

Nuestro paciente presenta varios factores de riesgo para el desarrollo de DM: antecedentes familiares de DM de primer grado, obesidad, PC de riesgo y esteatosis hepática, por lo que directamente, sin considerar la aplicación del FINDRISC, decidimos solicitar una analítica completa incluyendo glucemia plasmática en ayunas y la búsqueda de otros FRCV.

DIAGNÓSTICO DE PREDIABETES

Pre-DM es el término utilizado para aquellos sujetos que presentan GBA o ITG. Ambas situaciones indican un estado de regulación anormal de la glucosa intermedio entre la normoglicemia y la DM2. Por sí mismas no constituyen entidades clínicas propias, sino que deben verse como factores de riesgo para el desarrollo de DM y de enfermedad cardiovascular².

El riesgo de progresión a DM2 de los individuos con GBA o ITG es del 5 al 10 % por año en comparación con el 0,7 % por año en las personas con niveles normales de glucosa³. Aquellos con GBA e ITG simultáneamente, con una HbA1c del 6 % (42 mmol/mol) u otros factores de riesgo añadidos (como obesidad, antecedentes familiares o un PC elevado) presentan un riesgo aún mayor de desarrollar DM⁴.

En España, la prevalencia de pre-DM en población adulta es de un 14,8 %: GBA (110-125 mg/dl) del 3,4 % e ITG del 9,2 %, y ambas del 2,2 %, después de ajustarlas por edad y sexo⁵.

Los criterios diagnósticos de pre-DM, tal y como quedan reflejados en la tabla 1, difieren según las distintas sociedades.

El documento de consenso de la SED considera diagnósticas de pre-DM las cifras de glucemia plasmática en sangre venosa en ayunas entre 110 y 125 mg/dl, la glucemia plasmática en sangre venosa entre 140 y 199 mg/dl a las dos horas del TTOG (75 g) y los valores de HA1c del 6 al 6,4 %¹.

Los resultados de la analítica de nuestro caso son los siguientes: glucosa, 117 mg/dl; colesterol total, 219 mg/dl; colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad, 32 mg/dl; colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad, 131 mg/dl; triglicéridos, 279 mg/dl; HbA1c, 5,9 %. En el resto de parámetros no se evidenciaron alteraciones.

Tabla 1. Categorías de riesgo aumentado de diabetes (prediabetes)

ADA	NICE	Consenso de la SED
Glucemia basal plasmática de 100 (5,6 mmol/l) a 125 mg/dl (6,9 mmol/l) (glucemia basal alterada)	Glucemia basal plasmática de 110 (6,1 mmol/l) a 125 mg/dl (6,9 mmol/l) (glucemia basal alterada)	
Glucemia de 140 (7,8 mmol/l) a 199 mg/dl (11,00 mmol/l) a las 2 horas del TTOG-75 g (ITG)	Glucemia de 140 (7,8 mmol/l) a 199 mg/dl (11,0 mmol/l) a las 2 horas del TTOG-75 g (ITG)	
HbA1c del 5,7-6,4 %	HbA1c del 6,0-6,4 %	

ADA: American Diabetes Association; HbA1c: hemoglobina glucosilada; ITG: intolerancia oral a la glucosa; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; SED: Sociedad Española de Diabebes; TTOG: test de tolerancia oral a la glucosa.

Con estos datos, y acogiéndonos a los criterios diagnósticos de nuestro consenso, observamos que las cifras de GB permiten considerar una GBA, mientras que su HbA1c no se encuentra en el rango de pre-DM. Ante la duda diagnóstica de si nos hallamos realmente ante un estado prediabético, podríamos valorar la realización de un TTOG^{1,6}.

Dada la incomodidad del TTOG para el paciente y su baja reproductibilidad, la presencia de varios factores de riesgo para la DM2 y el cumplimiento de criterios diagnósticos de pre-DM según la ADA, se cataloga al paciente como tal y se le recomiendan medidas correctoras.

TRATAMIENTO

Que un individuo presente un riesgo elevado de desarrollar DM no significa que necesariamente llegue a progresar a DM. Este riesgo puede modificarse y, de hecho, un 25 % de los individuos remitirá de forma espontánea a una situación de normoglicemia³.

El objetivo del tratamiento es conseguir revertir la progresión a DM2.

La modificación de los estilos de vida ha demostrado ser tan eficaz en la prevención de la DM como la mayoría de fármacos utilizados en los ensayos clínicos⁷. Aunque no se ha demostrado que los cambios de estilo de vida reduzcan la morbimortalidad hasta el momento, estos son en general beneficiosos, no tienen efectos adversos y resultan más baratos que los fármacos utilizados en los ensayos, de ahí que constituyan el tratamiento de primera línea¹⁻³.

Los pilares de un estilo de vida saludable incluyen una dieta saludable y equilibrada, la práctica de ejercicio físico, la abstinencia de tabaco y otros tóxicos y evitar el exceso de alcohol.

Se debe animar a los individuos obesos y con sobrepeso a perder su peso gradualmente disminuyendo su ingesta calórica hasta que alcancen y puedan mantener un IMC dentro del rango saludable (IMC: 18,5-24,5 kg/m²). Una pérdida de un 5-10 % de su peso en un año es un objetivo inicial realista que puede ayudarles a reducir su riesgo de DM2 además de conseguir otros beneficios saludables¹⁻³.

Dieta

La pérdida de peso es el factor determinante en la prevención de la DM¹. No obstante, el estudio PrediMED, realizado en sujetos con alto riesgo cardiovascular, demostró una reducción de alrededor del 50 % en la incidencia de DM2 cuando la dieta mediterránea se suplementaba con aceite de oliva o frutos secos frente a la dieta control, sin necesidad de reducción de peso⁸.

Las recomendaciones dietéticas hechas a los individuos con pre-DM incluyen³:

- Reducir el consumo de hidratos de carbono de absorción rápida.
- Incrementar el consumo de alimentos ricos en fibra, tales como pan integral y cereales, legumbres, verduras y frutas.
- Elegir comidas bajas en grasas y grasas saturadas.
- Tomar productos lácteos desnatados o semidesnatados.
- Consumir pescado y carnes magras en lugar de carne grasa y productos cárnicos procesados.
- Escoger formas saludables de cocinar los alimentos (grill, hornear, escalfar o alimentos al vapor).

Ejercicio físico

Se recomienda realizar un mínimo de 150 minutos de actividad física de intensidad moderada por semana que pueden repartirse en sesiones de 10 o más minutos, intercambiables por 75 minutos de actividad intensa a lo largo de la semana o bien una combinación de ambos^{1-3,6}. También se aconseja, al menos dos días a la semana, complementar el ejercicio aeróbico con ejercicios de resistencia para aumentar la fuerza muscular⁶.

La prescripción del ejercicio debe realizarse de forma individualizada. Una prescripción correcta de ejercicio físico

debe tener en cuenta el tipo de ejercicio, la intensidad, la duración, la frecuencia, el ritmo de progresión y la estructura de la sesión de ejercicio, según el nivel inicial de aptitud física⁹:

- Intensidad: los efectos beneficiosos sobre la forma física se producen con frecuencia cardíaca (FC) entre el 55 y 90 % de la FC máxima. Para el cálculo de la FC máxima se suele utilizar, por su simplicidad, la siguiente fórmula: FC máxima (estimada): 220 – edad (en años).
- Duración: la duración ideal de una sesión sería de 20 a 60 minutos de actividad continua aeróbica con la intensidad elegida. A partir de los 20-30 minutos aumenta la utilización de la grasa como combustible generador de energía, lo que facilita la reducción del peso graso.
- Frecuencia: entrenar menos de dos días a la semana no produce un incremento significativo en el consumo de oxígeno, mientras que entrenar más de cinco días ofrece un beneficio sobre la salud mínimo con riesgo de aumentar la incidencia de lesiones. Se recomienda, por lo tanto, entrenar de tres a cinco días por semana.
- Ritmo de progresión: la intensidad del ejercicio físico debe aumentarse de forma gradual, comenzando con intensidades entre el 50 y el 55 % de la FC máxima, para ir progresando. Para mantener los efectos beneficiosos, el ejercicio físico debe practicarse con regularidad.
- Estructura de la sesión de ejercicio: la estructura ideal de una sesión de ejercicio físico debería constar de una fase de calentamiento (5-10 minutos), seguida de la fase de esfuerzo durante el tiempo que se determine, para finalizar con una fase recuperación (5-10 minutos).

Fármacos

El tratamiento farmacológico puede ser de ayuda en la prevención de la DM2 en pacientes seleccionados de alto riesgo que no responden o que presentan algún tipo de discapacidad o no pueden participar en un programa de modificación de estilos de vida.

La metformina, las tiazolidinedionas, los inhibidores de la α -glucosidasa y el orlistat han demostrado su eficacia preventiva¹⁰. Sin embargo, a pesar de que estos fármacos pueden retrasar el inicio de la DM, es necesario considerar el balance riesgo-beneficio de la intervención en una entidad asintomática, independientemente del efecto en la hiperglucemia.

No existe en la actualidad ningún fármaco en nuestro país que incluya en su ficha técnica la indicación de prevención de DM o tratamiento de la pre-DM.

Metformina

La metformina ha demostrado ser efectiva en sujetos con ITG para reducir el riesgo de progresar a DM2, aunque de manera menos efectiva que la dieta y el ejercicio. Es un fármaco eficaz en ambos sexos y en todos los grupos étnicos, y especialmente efectivo en jóvenes, individuos más obesos (IMC > 35 kg/m²) y en mujeres con DM gestacional previa².

El NICE recomienda considerar su uso en adultos de alto riesgo en los cuales las glucemias plasmáticas en ayunas o la HbA1c muestren una progresión hacia DM2 a pesar de su participación en programas de cambios intensivos de estilos de vida o en aquellos que no puedan participar en estos³.

La ADA, por su lado, considera el uso de metformina en las personas con GBA, ITG o HbA1c del 5,7 al 6,4 %, especialmente en aquellos con un IMC ≥ 35 kg/m², menores de 60 años o mujeres con historia de DM gestacional².

Las recomendaciones del grupo de trabajo de la SED incluyen la no prescripción rutinaria de fármacos en sujetos con pre-DM y aconseja el uso de metformina en prediabéticos en los que haya fracasado la dieta y el ejercicio y que presenten obesidad de grado II (IMC ≥ 35 kg/m²) o historia de DM gestacional y edad menor de 60 años¹.

Es importante comprobar que no existe alteración de la función renal antes de comenzar un tratamiento con metformina e iniciarlo con una dosis baja para ir incrementándola progresivamente hasta alcanzar los 1500–2000 mg/día, según la tolerancia.

A pesar de considerar el inicio de metformina, debe mantenerse el consejo de seguir una dieta y actividad física para alcanzar el objetivo de peso y de estilos de vida. Los pacientes tratados con metformina requieren monitorización anual con una GB en ayunas o HbA1c.

Prediabetes y obesidad

Según las recomendaciones del NICE, en los individuos prediabéticos con obesidad podría considerarse el uso de orlistat si fracasan las medidas higienodietéticas. En ausencia de respuesta (reducción > 5 % del peso inicial a las 12 semanas) se aconsejaría suspender su prescripción³.

En sujetos con una obesidad de grado II o III, la cirugía bariátrica se ha asociado con una reducción significativa de la incidencia de DM2 en sujetos con IMC > 35 kg/m²¹¹.

Tratamiento de otros factores de riesgo cardiovascular

Debido a que la pre-DM y la DM2 representan un continuo en la alteración del metabolismo de los hidratos de carbono y el riesgo cardiovascular, en los individuos con pre-DM se recomiendan los mismos objetivos de control de FRCV que en los pacientes diabéticos^{6,12} (tabla 2).

Tabla 2. Control de factores de riesgo cardiovascular en prediabetes²

Tensión arterial	Dislipemia	Tabaco
< 140/90 mmHg	C-LDL < 100 mg/dl (< 70 mg/dl si hay ECV) o reducción del 30–40 % del nivel basal	No fumar

c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad;
ECV: enfermedad cardiovascular.

SEGUIMIENTO

Se aconseja que, de forma anual, se evalúen y se revisen:

- La glucemia plasmática en ayunas o HbA1c.
- Control de peso o el IMC.
- Los cambios realizados en los estilos de vida: reforzar los objetivos de alimentación y actividad física. Si los cambios de estilo de vida no se han mantenido, esta visita puede suponer una buena oportunidad para animar al paciente a reiniciarlos.
- Los FRCV asociados.

A nuestro paciente se le prescribió una dieta hipocalórica equilibrada y ejercicio físico. Se inició tratamiento con antihipertensivo y se le ofreció consejo antibaco. Al año presentaba una presión arterial de 133/63 mmHg, seguía fumando 10 cigarrillos/día y mantenía un IMC y PC elevados (32,9 kg/m² y 107 cm, respectivamente). Su GB era de 108 mg/dl; colesterol: 228 mg/dl; colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad: 35 mg/dl; colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad: 151 mg/dl y triglicéridos: 209 mg/dl. Se le añade a su tratamiento una estatina, se refuerza la adherencia a la dieta, el ejercicio y el tratamiento antihipertensivo y se insiste en la abstinencia al tabaco. Se continúa con el seguimiento anual.

CONCLUSIONES

La pre-DM afecta a un porcentaje elevado de la población y se asocia con un riesgo incrementado de desarrollar DM2. Sin embargo, es posible retroceder de un estado pre-diabético a los valores normales de glucosa en sangre.

La detección y tratamiento precoces con cambios en los estilos de vida puede prevenir la aparición de DM2 y es una intervención coste-efectiva. En situaciones de riesgo muy elevado (IMC ≥ 35 kg/m² y edad < 60 años) podría ser útil el tratamiento farmacológico coadyuvante con metformina, aunque ningún fármaco tiene aprobada esta indicación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mata Cases M, Artola Menéndez S, Escalada San Martín J, Ezkurra Loyola P, Ferrer García JC, Fornos Pérez JA, et al.; Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas de la Sociedad Española de Diabetes. Consenso sobre la detección y el manejo de la prediabetes. *Rev Clin Esp* 2014;215(2): 117-29.
2. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl 1):S8-16.
3. Preventing type 2 diabetes: risk identification and interventions for individuals at high risk. NICE public health guidance 38. 2012. Disponible en: URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/ph383>. [última consulta: 07-02-2015.]
4. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Report of a WHO/IDF Consultation. WHO. 2006. Disponible en: URL: http://www.who.int/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes_new.pdf. [última consulta: 07-02-2015.]
5. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* 2012;55:88-93.
6. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2013;34(39):3035-87.
7. Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, Cooper NJ, Sutton AJ, Hsu RT, et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;334(7588):299-302.
8. Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, Martínez-González MA, Ibarrola-Jurado N, Basora J, et al., for the PREDIMED Study investigators. Reduction in the incidence of type 2-diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care* 2011;34:14-9.
9. Subirats Bayego E, Subirats Vila G, Soteras Martínez I. Prescripción de ejercicio físico: indicaciones, posología y efectos adversos. *Medicina Clínica* 2012;138;1:18-24.
10. Shin JA, Lee JH, Kim HS, Choi YH, Cho JH, Yoon KH. Prevention of diabetes: a strategic approach for individual patients. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28(Suppl 2):S79-84.
11. Booth H, Khan O, Prevost T, Reddy M, Dregan A, Charlton J, et al. Incidence of type 2 diabetes after bariatric surgery: population-based matched cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2(12):963-8.
12. 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(3 Suppl):3B-24B.