

32

Metabolismo óseo, demencia, depresión, infecciones y apnea obstructiva de sueño

El presente grupo de patologías puede considerarse como procesos que se asocian con frecuencia a la diabetes, o bien considerar alguna de ellas, que no todas, como verdaderas complicaciones de la misma, fuera de las clásicas complicaciones, macro y microangiopáticas.

Complicaciones óseas de la diabetes

Es discutible si la osteoporosis es una comorbilidad o una complicación de la diabetes que denominaríamos osteopatía diabética¹. En la última década, la investigación ha demostrado que los pacientes con diabetes tipo 2 (DM2) parecen experimentar una enfermedad ósea sistémica, con un mayor riesgo de fracturas por fragilidad, esta fragilidad debe ser considerada como una de las complicaciones asociadas a la DM2².

Es clásicamente conocido que los pacientes con DM1 tienen un mayor riesgo de fracturas asociado a disminución de la densidad mineral ósea (DMO), así el riesgo relativo (RR) de fractura de cadera es 6,3 frente a población no diabética. Las personas con DM2 tienen un mayor riesgo de fracturas, (RR:1,7) en ambos sexos³, a pesar de una DMO normal o aumentada y altos índices de masa corporal (IMC), que generalmente son protectores contra las fracturas.

Los mecanismos subyacentes a esa fragilidad en la diabetes son multifactoriales y no están completamente claros, incluyen factores como la obesidad, la hiperglucemia, el estrés oxidativo y la acumulación de productos finales de glicación avanzada (AGEs), que conducen a un hueso alterado en su resistencia y en su estructura.

Los depósitos de AGEs en la matriz ósea, producen disminución de la calidad ósea⁴ que, junto a alteraciones en los osteocitos, producidas por la proteína osteocítica esclerostina, generan hueso de mayor fragilidad. Recientemente se ha demostrado que la porosidad cortical es mayor en pacientes con DM2, se relaciona con complicaciones microvasculares a nivel de hueso⁵, y aporta mayor fragilidad a los mecanismos de torsión.

Las fracturas se producen en tasas mayores que en la población no diabética en tercio distal del radio, columna torácica y lumbar, fémur proximal, subcapital de húmero, tobillos y metatarsianos. Típicamente ocurren después de un trauma menor.

Los datos para el óptimo manejo de la osteoporosis en pacientes con DM2 son escasos y se deben seguir las pautas establecidas para la osteoporosis postmenopáusica.

El riesgo de fracturas en pacientes diabéticos está directamente relacionado con la duración de la enfermedad, la presencia de complicaciones asociadas a la misma (especialmente microangiopatía, factor crucial en la progresión de la enfermedad ósea diabética¹), el uso de insulinas y el riesgo de caídas por parte de los pacientes, siendo aquí la hipoglucemia un factor sobreañadido.

Existen otros vínculos entre el hueso y la homeostasis de la glucosa, la osteocalcina, una proteína de la matriz ósea, producida exclusivamente por osteoblastos y odontoblastos, ha demostrado ejercer un papel significativo como sensibilizador a la insulina. Así, el hueso no solo es afectado por el metabolismo de la glucosa, sino que también parece capaz de modularlo⁶.

La evaluación y la predicción del riesgo de fractura individual representa un desafío debido a las limitaciones causadas por el aumento de la DMO, que subestima el riesgo de fractura, en personas con DM2, este riesgo es más alto en los diabéticos que en la población general para los mismos valores de T score y Fracture Risk Assessment Tool (FRAX)⁷.

Los profesionales deben evaluar los antecedentes de fracturas y los factores de riesgo en pacientes mayores con diabetes y recomendar la medición de la DMO.

→ Mensajes clave

- Las estrategias de prevención de fracturas para personas con diabetes son las mismas que para la población general.
- La deficiencia de vitamina D parece tener una importancia clínica adicional, por ello la suplementación con vitamina D debe ser sugerida rutinariamente⁸.
- En la elección de antidiabéticos se deben elegir fármacos con efectos neutros o positivos sobre el esqueleto, las tiazolidinedionas y los inhibidores del cotransportador 2 sodio-glucosa (iSGLT2)⁹ se deben administrar con cautela.

Deterioro cognitivo/demencia y diabetes

La DM2, la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina se asocian con deterioro cognitivo y cambios cerebrales estructurales. Estudios experimentales indican que la señalización de la insulina en el cerebro está relacionada con el rendimiento cognitivo. La evidencia de la última década apoya la hipótesis de que la resistencia a la insulina a nivel neuronal, puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de demencia y una tasa acelerada de deterioro cognitivo. Así, la disfunción cognitiva relacionada con la diabetes puede verse como otra complicación a largo plazo de la diabetes.

La gravedad de los cambios cognitivos asociados a la diabetes varía, desde disminuciones cognitivas sutiles hasta demencia, pasando por deterioro cognitivo leve¹⁰, sin embargo, no está claro por qué las personas con DM2 desarrollan estos cambios cognitivos.

Un metanálisis reciente de estudios observacionales prospectivos en personas con diabetes mostró un riesgo 73 % mayor de todo tipo de demencia, un riesgo 56 % mayor de demencia tipo Alzheimer y un riesgo 127 % mayor de demencia vascular en comparación con individuos sin diabetes¹¹.

Una revisión sistemática reciente¹², concluye que la HbA1c y la variabilidad glucémica, se asocian levemente con el deterioro cognitivo, menos clara es la asociación del hiperinsulinismo y la resistencia a la insulina. Los dominios cognitivos más afectados son eficiencia psicomotora, aprendizaje y memoria.

Los individuos con DM que tienen disfunción cognitiva tienen mayor riesgo de desarrollar hipoglucemia grave, tal y como se observó en el estudio ADVANCE¹³.

Además, la diabetes es un factor de riesgo para la progresión del deterioro cognitivo y para la demencia futura; así como lo opuesto también es cierto: las personas con demencia tipo Alzheimer son más proclives a desarrollar diabetes.

➔ Mensajes clave

- En personas con deterioro cognoscitivo/demencia, no se puede esperar que un control intensivo de la glucosa resuelva las deficiencias. El tratamiento se debe adaptar para evitar una hipoglucemia significativa. **GRADO B.**
- Especialmente en los ancianos, la disfunción cognitiva debe ser evaluada ya que puede afectar el autocuidado y aumentar así el riesgo de hipoglucemia.
- Por último, los estudios de intervención en curso en las personas con diabetes deben incluir medidas de la función cognitiva¹⁴.

Depresión y diabetes

Los antecedentes de depresión, la depresión actual y el tratamiento con medicación antidepressiva son factores de riesgo para el desarrollo de DM2 si el individuo tiene, además, otros factores de riesgo como obesidad y antecedentes familiares de DM2¹⁵.

Los síntomas depresivos y los trastornos depresivos mayores afectan a uno de cada cuatro pacientes con DM1 o DM2, por ello, se indica la detección sistemática de síntomas depresivos en esta población, incluidas personas con prediabetes (en particular aquellas con sobrepeso), DM1 o DM2 y diabetes gestacional.

Independientemente del tipo de diabetes, las mujeres tienen tasas significativamente más altas de depresión que los hombres¹⁶. La remisión de los síntomas del trastorno depresivo en pacientes adultos, no evita el seguimiento a fin de descartar recurrencias en el control rutinario.

→ Mensajes clave

- Realizar pruebas de detección anuales a los pacientes con diabetes, especialmente en aquellos con antecedentes autocomunicados de depresión, para identificar síntomas depresivos. Serán necesarias nuevas evaluaciones para los individuos con resultados positivos. **GRADO B.**
- Desde el momento del diagnóstico de complicaciones o cuando se observan cambios importantes en el estado médico de una persona con diabetes, se debe considerar la evaluación de depresión. **GRADO B.**
- Para el tratamiento de la depresión mayor o recurrente, se debe derivar a los pacientes a profesionales de salud mental. **GRADO A.**

Infecciones y diabetes

La diabetes mellitus y los procesos infecciosos coexisten a lo largo de la evolución de la enfermedad, interactuando de forma recíproca a múltiples niveles.

Los pacientes con diabetes padecen con más frecuencia algunas infecciones comunes (urinarias, pulmonares, de tejido blando y candidiasis genital) e infecciones más atípicas casi de forma exclusiva (mucormicosis, otitis externa maligna, colecistitis e infecciones urinarias enfisematosas), la evolución de las infecciones en los pacientes con diabetes puede ser más tórpida y tener un mayor riesgo de complicaciones y morbimortalidad.

Algunos microorganismos patógenos, como las enterobacterias, los neumococos y los estreptococos de los grupos A y B, se aíslan con mayor frecuencia en los pacientes con diabetes.

La mayor susceptibilidad para la infección es multifactorial: alteraciones del sistema inmune secundarias a la hiperglucemia, alteraciones anatómicas o funcionales del huésped (entre ellas complicaciones vasculares o neuropáticas que dificultan la migración leucocitaria al foco infeccioso y favorecen la infección de tejidos periféricos), mayor colonización cutánea, así como el mal control glucémico.

Además, la propia infección empeora el control glucémico, porque la respuesta inflamatoria a una infección produce una resistencia a la

insulina grave y prolongada, siendo la oxidación de carbohidratos normal, pero disminuye la glucogenogénesis y/o aumenta la glucogenólisis.

La hiperglucemia produce alteraciones de la respuesta inmune en distintos ámbitos: disminución de la capacidad fagocítica y de la actividad bactericida de los neutrófilos y macrófagos¹⁷, quimiotaxis y adherencia endotelial, fagocitosis, acción bactericida y opsonización e inmunidad celular, con mayor riesgo de infección.

Las infecciones son la causa más común de descompensación hiperglucémica simple, la cetoacidosis y el coma hiperosmolar; ya que producen un aumento del catabolismo y de las hormonas contrareguladoras, además de una resistencia insulínica transitoria, todo lo cual hace que se incrementen las necesidades periféricas de insulina.

Otros factores específicos del huésped que predisponen a los pacientes con diabetes a la infección incluyen los siguientes:¹⁸

- Insuficiencia vascular.
- Neuropatía periférica sensorial.
- Neuropatía autonómica.
- Colonización de la piel y mucosas con patógenos como *Staphylococcus aureus* y especies de *Candida*.

A continuación repasaremos algunos de los procesos infecciosos que son más frecuentes en las personas con diabetes:

- **Mucormicosis:** es una infección fúngica producida por Mucorales, con angioinvasión e isquemia tisular (principalmente, rino-órbito-cerebral y pulmonar). El 36 % de los casos se producen en pacientes con diabetes. Se trata con anfotericina B. El pronóstico es malo. La mortalidad de la mucormicosis rino-órbito-cerebral es del 25-62 %, y la de la pulmonar, del 87 %. En casos de diseminación hematógena asciende hasta el 96 %¹⁹.
- **Otitis externa maligna:** es una infección invasiva del CAE con progresión a osteomielitis de la base del cráneo, que se produce típicamente por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con intolerancia a los carbohidratos y edad avanzada. El tratamiento de elección es ciprofloxacino IV (400 mg/8 horas) durante 6-8 semanas. La mortalidad es del 10-20 %.
- **Candidiasis oral y esofágica:** el factor causal más frecuente es *Candida albicans*. En la cavidad oral produce cuadros pseudomembranosos con placas blanquecinas y cuadros atróficos que cursan con eritema, así como queilitis angular. En el esófago produce placas que

ocasionan disfagia. El diagnóstico es clínico, requiriendo endoscopia para confirmar la afectación esofágica. El tratamiento se basa en enjuagues con nistatina.

- **Infecciones respiratorias:** en la diabetes están causadas con mayor frecuencia por *Streptococcus pneumoniae* y por el virus influenza, de ahí que la vacunación contra estos dos sea, más que conveniente, obligatoria.
- **Colecistitis enfisematosa:** es una infección de la vesícula biliar por *Clostridium spp*, *Escherichia coli* y *Klebsiella spp*, microorganismos productores de gas, entre el 33-50 % de los que la padecen son diabéticos, con mayor morbimortalidad. Su tratamiento requiere colecistectomía urgente y antibioterapia intravenosa de amplio espectro.
- **Hepatitis C:** la DM2, aparece hasta en el 33 % de los pacientes con VHC, considerándose una manifestación extrahepática de la enfermedad. Produce resistencia a la insulina y su aparición implica más fibrogenesis y complicaciones, y peor respuesta al tratamiento antiviral.
- **Infecciones genitourinarias:** son las más frecuentes, su incidencia es 1,3 a 2,2 veces mayor que la de población general y supone un riesgo tanto para infecciones adquiridas en la comunidad, como nosocomiales, asociadas a instrumentación o en postrasplante renal. Provocan más complicaciones, mayor tiempo de hospitalización y mayor mortalidad.

En la DM, los microorganismos implicados presentan mayor resistencia al tratamiento antibiótico. En su patogénesis participan alteraciones del sistema inmune, mal control metabólico (que propicia la adherencia al urotelio de algunas bacterias) o la presencia de neuropatía autonómica que favorece la retención de orina y la instrumentación. No se ha observado asociación con glucosuria o niveles de HbA1c. La bacteriuria asintomática es más frecuente en mujeres con diabetes (prevalencia de hasta un 26 %), sin que haya relación con microorganismos, control glucémico o glucosuria. Dada la ausencia de complicaciones, no se recomienda su tratamiento rutinario. La pielonefritis enfisematosa se produce de forma casi exclusiva en pacientes con diabetes (90 %) y cursa con necrosis del parénquima renal con presencia de gas en la vía urinaria. Exige tratamiento quirúrgico urgente y antibioterapia intravenosa.

- **Fascitis necrotizante tipo 1:** localizada en cabeza, cuello y periné, así como la celulitis necrotizante sinérgica y la celulitis anaeróbica no

causada por Clostridium, son más frecuentes en pacientes con diabetes. Cursan con destrucción de tejido blando, toxicidad sistémica y alta mortalidad. Su sospecha requiere exploración quirúrgica precoz y antibioterapia empírica de amplio espectro.

- **Infección por VIH:** los pacientes con VIH tienen más riesgo de desarrollar DM2, tanto por la propia infección como por el tratamiento antirretroviral.

En cuanto al **tratamiento** antidiabético, debemos advertir a los pacientes que nunca lo deben interrumpir. Será necesario instaurar temporalmente o aumentar la frecuencia de autocontroles con el fin de modificar la dosis de insulina o fármacos orales en función de los resultados obtenidos. En caso de fiebre alta, es aconsejable la suspensión temporal de metformina por el riesgo de acidosis láctica.

Síndrome de apnea obstructiva durante el sueño (SAOS) y diabetes

Los pacientes con SAOS tienen una mayor prevalencia de resistencia a la insulina y DM2, si bien esta asociación se puede manifestar a través de factores de riesgo compartidos como la obesidad, es una asociación independiente que se ha demostrado en varios estudios transversales grandes²⁰.

Así la hipoxia intermitente y la fragmentación del sueño, que padecen los pacientes con SAOS durante la noche son los principales mecanismos implicados en el desarrollo de la resistencia a la insulina y de la DM2.

El SAOS es muy prevalente en la población española, un 3 a 6 % lo padece, mientras que entre los diabéticos es del 23 % y aumenta con la edad, deteriorando la calidad de vida, siendo además un factor de riesgo cardiovascular independiente.

Por ello, en personas con DM2, especialmente obesos (sobre todo si la obesidad es central, tasas incrementadas de 4 a 10 veces) o con sobrepeso hay que preguntar por los síntomas clínicos de SAOS (ronquidos, apneas presenciadas durante el sueño y somnolencia diurna) para instaurar la sospecha de SAOS.

El **tratamiento** de la apnea del sueño consiste en: modificaciones de los hábitos de vida, presión positiva continua de la vía aérea, dispositivos por vía oral y cirugía, mejoran significativamente la calidad de vida y el

control de la presión arterial. Los datos acerca de un efecto del tratamiento sobre el control de la glucemia son contradictorios²⁰.

El papel del tratamiento del SAOS en relación al control glucémico está por determinar.

Bibliografía

1. Shanbhogue VV, Hansen S, Frost M, Brixen K, Hermann AP. Bone disease in diabetes: another manifestation of microvascular disease? *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 May 22. pii: S2213-8587(17)30134-1.
2. Leslie WD, Rubin MR, Schwartz AV, Kanis JA. Type 2 diabetes and bone. *J Bone Miner Res* 2012;27(11):2231-2237.
3. Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol* 2007;166:495-505.
4. Karim L, Bouxsein ML. Effect of type 2 diabetes-related non enzymatic glycation on bone biomechanical properties. *Bone* 2016;82:21-27.
5. Shanbhogue VV, Hansen S, Frost M, et al. Compromised cortical bone compartment in type 2 diabetes mellitus patients with microvascular disease. *Eur J Endocrinol* 2016;174(2):115-124.
6. Shao J, Wang Z, Yang T, Ying H, Zhang Y, Liu S. Bone regulates glucose metabolism as an endocrine organ through osteocalcin. *Int J Endocrinol* 2015;2015:967673.
7. Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, et al.; Study of Osteoporotic Fractures (SOF) Research Group; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group; Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Research Group. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *JAMA* 2011;305:2184-2192.
8. Nakashima A, Yokoyama K, Yokoo T, Urashima M. Role of vitamin D in diabetes mellitus and chronic kidney disease. *World J Diabetes* 2016;7(5):89-100.
9. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. Possible adverse effects of SGLT2 inhibitors on bone. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:8-10.
10. Koekkoek PS, et al. Cognitive function in patients with diabetes mellitus: guidance for daily care. *Lancet Neurol*, 2015;14(3):329-40.
11. Gudala K, Bansal D, Schifano F, Bhansali A. Diabetes mellitus and risk of dementia: a metaanalysis of prospective observational studies. *J Diabetes Investig* 2013;4:640-650.
12. Geijselaers SL, et al. Glucose regulation, cognition, and brain MRI in type 2 diabetes: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015;3(1):75-89.
13. De Galan BE, Zoungas S, Chalmers J, et al. Cognitive function and risks of cardiovascular disease and hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes: the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Diabetologia* 2009;52(11):2328-2336.

14. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol* 2006; 5:64-74.
15. De Groot M, Crick KA, Long M, Saha C, Shubrook JH. Lifetime duration of depressive disorders in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2016;12:2174-2181.
16. Clouse RE, Lustman PJ, Freedland KE, Griffith LS, McGill JB, Carney RM. Depression and coronary heart disease in women with diabetes. *Psychosom Med* 2003;65:376-383.
17. Pickup J. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:813-823
18. Weintrob A, Sexton D. Susceptibility to infections in persons with diabetes mellitus. Aug 2015. <http://www.uptodate.com>.
19. Singh SK. Infections and diabetes. *Int J Diabetes Dev Ctries* 2015;35:59-62.
20. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE; Sleep Heart Health Study Investigators. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol*. 2004 Sep 15;160(6):521-30.