



## **Diabetes Mellitus Tipo 2 Como Comorbilidad En Pacientes Diagnosticados Con Gota**

**Adriana Marcela Rodriguez Gelvez  
Paola Andrea Ibañez Velandia  
Karol Beatriz Gutierrez Arias  
Andrea Katherine Jáuregui Mariño**

**Universidad de Pamplona**

**Facultad de Salud**

**Programa de Medicina**

**Investigación**

**2021**





## **AGRADECIMIENTOS**

El presente trabajo de investigación está dedicado primeramente a Dios por proveernos de coraje, persistencia y sabiduría, para así poder superar cada uno de los obstáculos que fueron surgiendo en el camino y así poder lograr nuestras metas y objetivos.

A nuestras familias, por su apoyo incondicional moral que siempre nos han brindado desde que iniciamos nuestra carrera profesional.

De igual manera agradecer a nuestra tutora de Investigación, la Dra. María Victoria Figueroa, por su confianza, paciencia, apoyo y dedicación de tiempo e impulsar el desarrollo de nuestra formación profesional, sin sus consejos éste trabajo no habría podido hacerse realidad.

Gracias a todas las personas que nos animaron en el camino.

Muchas gracias a Todos...

## RESUMEN

La gota hace referencia a una artropatía inflamatoria de carácter crónico que se caracteriza por brotes autolimitados de artritis como producto de concentraciones elevadas y mantenidas de ácido úrico que forma depósitos de cristales de urato monosódicos a nivel de tejidos articulares y periarticulares. Esta entidad corresponde a la causa más común de artritis inflamatoria entre hombres y mujeres postmenopáusicas. Se ha logrado observar una fuerte asociación entre la gota y otras comorbilidades importantes como la diabetes mellitus tipo 2, alcanzando una prevalencia hasta del 10% aproximadamente; no obstante, actualmente no se ha identificado con claridad mediante que mecanismos estas dos condiciones coexisten, sin embargo, es bien sabido que un proceso patológico como la gota puede causar descompensación en pacientes diabéticos al elevar los niveles de glucosa en sangre. Por consiguiente, resulta importante reconocer todas aquellas manifestaciones clínicas que se presentan en estos casos, así como las medidas preventivas que se pueden llevar a cabo dentro de las posibilidades para disminuir al máximo los factores de riesgo y/o realizar un diagnóstico oportuno que favorezca la condición clínica y mejore la calidad de vida en estos pacientes.

**Palabras clave:** artritis, diabetes, gota, comorbilidades, cristales de urato monosódico.

**ABSTRACT**

Gout refers to a chronic inflammatory arthropathy characterized by self-limited flare-ups of arthritis as a result of high and sustained concentrations of uric acid that forms deposits of monosodium urate crystals in the articular and periarticular tissues. This entity corresponds to the most common cause of inflammatory arthritis in postmenopausal men and women. A strong association has been observed between gout and other important comorbidities such as type 2 diabetes mellitus, reaching a prevalence of up to approximately 10%; However, currently it has not been clearly identified by which mechanisms these two conditions coexist, however, it is well known that a pathological process such as gout can cause decompensation in diabetic patients by raising blood glucose levels. Therefore, it is important to recognize all those clinical manifestations that occur in these cases, as well as the preventive measures that can be carried out within the possibilities to minimize the risk factors and / or make a timely diagnosis that favors the clinical condition and improve the quality of life in these patients.

**Key words:** arthritis, diabetes, gout, comorbidities, monosodium urate crystals

## **INTRODUCCIÓN**

La presente monografía titulada “Diabetes Mellitus Tipo 2 Como Comorbilidad En Pacientes Diagnosticados Con Gota” tiene la finalidad de analizar la asociación de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes diagnosticados con gota y los factores de riesgo para el desarrollo de dicha comorbilidad.

A través de esta monografía, se pretende analizar la asociación de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes diagnosticados con gota y los factores de riesgo para el desarrollo de dicha comorbilidad. La gota, que es una enfermedad causada por el depósito/acumulación de cristales o sales de ácido úrico en distintas partes del cuerpo, parece incrementar el riesgo de adquirir diabetes tipo 2, especialmente en las mujeres y así poder dilucidar lo que demostró un estudio realizado por Hyon Choi, [1] quien afirma: «La gota parece contribuir a incrementar el riesgo de adquirir diabetes, independientemente de otros factores de riesgo asociados, como lo es la obesidad».

Al respecto es útil hacer un recorrido sobre su prevalencia en diferentes ámbitos: a nivel mundial la gota, representa la causa más frecuente de artritis inflamatoria y es ocasionada por la elevación crónica de los

niveles de ácido úrico en sangre (SUA) por encima del punto de saturación lo que permite la formación de cristales de urato monosódico (UMS). La gota causa hinchazón y dolor intenso en las articulaciones, principalmente en las de los pies, siendo la más común la que está en la base del dedo gordo. Las personas con gota poseen un exceso de ácido úrico en el cuerpo, lo cual forma cristales que se alojan en las articulaciones, de ahí que cause un dolor agudo. [2]

Pese a los grandes avances en el conocimiento de la gota, en cuanto a la mejoría en su diagnóstico y a la existencia de fármacos muy eficaces, los estudios indican que su prevalencia va en aumento en las sociedades más desarrolladas. Según datos recogidos en Reino Unido, es superior en hombres y se presenta en mujeres mayores de 75 años. [1] Su prevalencia más alta de gota se ha registrado en los países de Oceanía, en particular en grupos étnicos como los aborígenes taiwaneses y los maoríes, en los que algunas estimaciones son superiores al 10%. La gota es común en la mayoría de los países de América del Norte y Europa Occidental, con una prevalencia del 1% al 4%. Por el contrario, la gota es poco frecuente en regiones de la antigua Unión Soviética, Guatemala, Irán,

Malasia, Filipinas, Arabia Saudita, Turquía rural y países en desarrollo [2] un incremento del 62%.

En Colombia, la prevalencia y características demográficas de la gota en Colombia, según la información del Sistema Integral de Información de la protección social, las zonas con mayor cantidad de casos reportados encontrados son respectivamente Bogotá D.C. con 25.917 casos (0,33%), seguido de Antioquia con 7.124 casos (0,12%) y Cundinamarca con 5.653 (0,21%), seguido de Norte de Santander con 1368 casos (0,10%). Sin embargo, la mayor prevalencia presentada fue en Boyacá con 4.556 casos (0,36%). [3]

Según la Federación Internacional de la Diabetes (IDF), en el mundo hay unos 382 millones de personas que viven con diabetes y se estima que la cifra aumentará en más de un 20% para finales del 2035. Sin embargo, El Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo maneja otra cifra más alarmante, casi 500 millones de personas en el mundo viven con diabetes en la actualidad. Los países de ingresos bajos y medios soportan casi el 80% de la carga económica de esta enfermedad. El Atlas de la Federación Mundial de la Diabetes informa que, en Centro y Sur América se espera que para el 2045 se presente un crecimiento de 26 a 42 millones de personas con diabetes,

Los datos recolectados por la Cuenta de Alto Costo sobre las patologías precursoras de la enfermedad renal crónica, muestran que en los últimos cinco años en Colombia la prevalencia de la diabetes ha mostrado un crecimiento de 1,3 a 2,2 casos por cada 100 habitantes y la incidencia ajustada por la edad para el 2017 fue de 1,8 casos por cada 1000 habitantes con un promedio de edad de 59 años en las personas con nuevo diagnóstico. El panorama de la diabetes en Colombia según los médicos especialistas, es igual al de todos los países occidentales, se encuentra ligada a la obesidad y al sedentarismo, hábitos que no se han podido controlar. Se estima que tres millones 900 mil personas tienen diabetes en Colombia, y que aproximadamente un millón no están diagnosticadas. [4]

La prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 se incrementa en pacientes gotosos; en la tercera NHANES, la prevalencia de diabetes fue mayor en pacientes gotosos que en no gotosos, en 33,1% (IC 95%, 28,8-41,4) versus 10,8% (IC 95%, 9,9-11,8). En estudios prospectivos, la gota también aumentó el riesgo de diabetes mellitus tipo 2, mientras que la diabetes redujo el riesgo de gota incidente; este último hallazgo se explica por el hecho de que la glucosuria

aumenta la excreción de urato en la orina. La menor incidencia de gota en la diabetes tipo 2 también podría explicar

La diabetes, que se caracteriza por altas concentraciones de azúcar en la sangre, puede causar insuficiencia renal, alteraciones vasculares y nerviosas que pueden ocasionar amputación de extremidades. Clarificar la relación que existe entre la gota y la diabetes «es esencial» en esta monografía y se tomará en cuenta edad, sexo y especialmente el peso, ya que la obesidad es un factor de riesgo tanto para la gota como para la diabetes tipo 2.

Un reciente estudio taiwanés reportó que la gota y la diabetes mellitus tipo 2 compartían alelos de riesgo genético común. Aunque cada vez hay más pruebas de que la hiperuricemia se asocia independientemente con un mayor riesgo futuro de síndrome metabólico y diabetes mellitus (DM), existen pocos datos longitudinales sobre el riesgo de DM incidente en pacientes con gota. [6]

La identificación de los factores de riesgo implicados en la manifestación de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con gota permite recomendar acciones enfocadas en la prevención de esta comorbilidad sin dejar a un lado la optimización del tratamiento reductor de la uricemia para

cristales de urato monosódico que no solo lleven a una mejora de la patología del paciente sino también a que se disminuya el riesgo de desarrollar diabetes.

Se converge en lo expresado por el Dr. Spyros Mezitit, quien dice “que este estudio ayudará a los médicos a que estén más conscientes de la relación existente entre la gota y la diabetes, recalcando además que. «La pregunta para los investigadores es si las personas con gota deben ser examinadas para diabetes y si la gente con diabetes debe ser examinada para gota» dijo también Mezitit. [1]

## **OBJETIVO GENERAL**

Analizar la asociación de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes diagnosticados con gota y los factores de riesgo para el desarrollo de dicha comorbilidad.

### **Objetivos específicos**

- Examinar los aspectos fisiopatológicos involucrados que relacionan a la Diabetes mellitus tipo 2 con la gota.
- Identificar las principales manifestaciones clínicas de los pacientes diagnosticados con gota que padecen diabetes mellitus tipo 2
- Describir los factores de riesgo que desencadenan la presentación de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con gota.
- Identificar el uso de las medidas preventivas que disminuyen el riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con gota.

### **1.1 Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2**

En condiciones normales los niveles de glucosa sérica se mantienen gracias a la acción conjunta de la producción hepática de glucosa, captación de glucosa y utilización de la misma en diferentes tejidos periféricos, sobre todo en el músculo estriado, y por la acción ejercida por la insulina y hormonas antagonistas como el glucagón dentro del proceso metabólico de la glucosa. Durante las primeras horas del día estando en ayuno las concentraciones bajas de insulina y altas de glucagón permiten la gluconeogenia y la glucogenólisis a nivel hepático, y disminuyen la síntesis de glucógeno en este periodo con el fin de evitar hipoglucemia, esto lleva a que la glucosa plasmática en las primeras horas del día en ayuno este determinada por la secreción hepática de glucosa. Ya después de consumir algún tipo de alimento, dejando atrás el ayuno, las concentraciones de insulina aumentan considerablemente y las de glucagón disminuyen. Este incremento en los niveles de glicemia tras el consumo de alimentos, hace que aumente la captación de glucosa por parte de las células B pancreáticas gracias al transportador de glucosa independiente de insulina conocido como GLUT 2. La insulina será producida en los

## **CAPÍTULO 1**

### **Aspectos fisiopatológicos involucrados que relacionan a la Diabetes mellitus tipo 2 con la gota.**

islotes pancreáticos a nivel de sus células B, en forma de proteína de transporte que posteriormente se dividirá en la

La insulina es una hormona con diversas funciones entre las que se encuentra el aumentar la velocidad de transporte de glucosa a distintos tejidos, así como intermedios metabólicos que son utilizados en la síntesis de elementos constituyentes de células del músculo estriado y en menor proporción en los adipocitos. De la misma forma, la captación de glucosa en otros tejidos dependerá de la insulina como es el caso del encéfalo. También estimula la síntesis de proteínas y tiene propiedades mitógenas pues está implicada en el inicio de la síntesis de ADN en ciertas células así como en el estímulo para su crecimiento. (7)

Una vez la insulina es liberada se unirá a su receptor que consistirá en una proteína tetramérica con dos subunidades  $\alpha$  y  $\beta$ , en donde el dominio citosólico de la subunidad  $\beta$  tendrá actividad tirosina cinasa, por tanto tendremos que la unión de la insulina a nivel extracelular en la subunidad  $\alpha$  lleva a la activación de subunidad  $\beta$  llevando a la activación de proteínas como la familia de substratos del receptor de insulina (IRS) que comprende las IRS1-IRS4 y GAB1. De esta manera se tendrá que la insulina gracias a su proceso de señalización permite el almacenamiento de vesículas que contienen

la captación de glucosa. (7).

Se necesitarán de la interacción de una serie de factores genéticos, ambientales y de un estado proinflamatorio para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2. Dentro de los factores genéticos se tiene que según lo reportado en los estudios de asociación pangénómica que han sido desarrollados durante la última década, se han identificado aproximadamente 30 loci que confieren un riesgo moderado y escaso de desarrollar diabetes tipo 2 a lo largo de la vida en personas que los presentan. Ya dentro de los factores ambientales el más importante en este contexto será la presencia de obesidad central o visceral, ya que se estima que más del 80% de los diabéticos tipo 2 son obesos ya que es un estado que contribuye al desarrollo de anomalías metabólicas que son necesarias para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y de resistencia a la insulina en fases tempranas. (7).

Dentro de los dos principales efectos metabólicos que se encontraran en esta patología será la respuesta alterada de los tejidos periféricos a la insulina especialmente a nivel del tejido adiposo, hígado y el músculo esquelético lo que será la propiamente dicha resistencia a la

insulina. Y por otro lado estará la disfunción de las células  $\beta$  pancreáticas desde donde habrán una secreción inadecuada de insulina.

## 1.2 Fisiopatología de la gota

La gota es un trastorno causado por la precipitación y depósito de cristales de urato monosódico como consecuencia de altas concentraciones séricas de ácido úrico que sobrepasan el valor normal de 6,8 mg/dl. A su vez, están involucrados factores que afectan la solubilidad del ácido úrico en las articulaciones tales como el pH del líquido sinovial, proteoglicanos y colágeno que hacen parte de los componentes de este compartimento y las concentraciones de agua y electrolitos. (9,10)

Entre mayor sea el grado y la duración de la hiperuricemia, incrementa el riesgo de adquirir gota (10). Para entender mejor cómo se desarrolla esta condición debemos tener presente que la concentración sérica de ácido úrico está sujeta al balance entre la producción del mismo, la cual está dada por la ingesta de purinas a través de la dieta, la síntesis endógena y el recambio celular y su excreción a través de la vía renal y el tracto gastrointestinal. Sin embargo, cabe resaltar que el mecanismo que con mayor frecuencia causa un incremento en los niveles de ácido úrico con un 90% es la disminución renal e intestinal. No obstante, estos no son los únicos aspectos involucrados puesto que

ambientales dentro de los que se encuentran la edad, el sexo y características genéticas de los individuos (9).

Dos terceras partes de la excreción de urato ocurre por vía renal y la parte restante es degradada por la uricasa bacteriana en el tracto gastrointestinal para luego ser eliminada con la participación del transportador ABCG2, de tal modo que una disminución en la función excretora de dicho transportador conlleva a un aumento de las concentraciones séricas de ácido úrico (9).

Se calcula que diariamente se producen en promedio entre 800 y 1000mg de ácido úrico de los cuales aproximadamente 500-600 son sintetizados de manera endógena y la cantidad restante proviene de la dieta. El incremento en la síntesis endógena ocurre con la aceleración del recambio celular de nucleoproteínas dada tanto en patologías malignas, hematológicas e inflamatorias como con el aumento de peso y la obesidad donde se acrecienta la síntesis de ácido úrico empeorando así la hiperuricemia (9,11). Una ingesta marcada de alimentos ricos en purinas especialmente las proteínas de origen animal y marino, la cerveza, espárragos, entre otros, contribuyen en la

elevación de los niveles de ácido úrico. Sin embargo, se ha evidenciado que en un paciente con gota baja en purinas ap

Dentro de la patogenia de esta enfermedad participa la liberación en exceso de citoquinas como resultado de la activación de células fagocíticas de la membrana sinovial al entrar en contacto con los cristales de urato y por su puesto con los lisosomas de estas células, lo cual hace parte del mecanismo de inflamación dolorosa que afecta las articulaciones y que caracteriza a la gota (9). Sumado a lo anterior, los cristales de urato generan una modificación en la estabilidad de la membrana de las células fagocíticas al unirse con glicoproteínas y lípidos que desencadena la activación de proteína G, tirosina quinasa, fosfolipasa A2, C y D y diferentes quinasas activadas por mitógeno como la ERK1, ERK2, p38 y *c-Jun N-terminal kinase*, este paso estimula la IL-8 consiguiendo la activación de neutrófilos que en conjunto con mastocitos se encargan de amplificar la respuesta inflamatoria con la liberación de citoquinas proinflamatorias, prostaglandina E2, enzimas lisosomales, quimioquinas y especies reactivas del oxígeno (9,11)

### **1.3 Fisiopatología diabetes mellitus en pacientes con gota**

En múltiples estudios se habla de la posible relación del porque la diabetes mellitus tipo

fisiopatológicamente hablando se inicia con los factores de riesgo que se tienen en común, que es la obesidad. En un estudio dirigido por el Dr. Hyon Choi se encontró una asociación del 71% de los individuos con gota que tienen sobrepeso, definido como índice de masa corporal o IMC (el cual mide el peso en relación a la estatura) mayor de 30, incluso en el 2005 se logró determinar la obesidad como un factor de riesgo que duplicaba el desarrollar hiperuricemia, es importante asociar el exceso de peso y el cómo puede producir y facilitar el desarrollar una resistencia a la insulina, al reducir la sensibilidad por el sobreesfuerzo a nivel pancreático. Actualmente entre la prevalencia de comorbilidades en la gota de acuerdo a un estudio de Richette y Cols, (13). Se encuentra la obesidad en tercer lugar con una prevalencia de 39% y la diabetes mellitus en cuarto con una prevalencia de 25%, y de acuerdo de Zhu y cols, (14), la obesidad se ubicó en tercer lugar con un 53% y la Diabetes mellutis como cuarto lugar con un 26%

En múltiples estudios de asocia a la hiperuricemia (HU) como un efecto secundario de la hiperinsulinemia, ya que esta genera la reducción de la excreción

renal del ácido úrico, y a su vez genera una retroalimentación positiva al aumentar la resistencia a la insulina, es

El Ácido Úrico es un compuesto orgánico generado por la descomposición de sustancias como purinas, que en condiciones fisiológicas ingresa a las células por transportadores específicos y actúa como un antioxidante en un medio extracelular, pero ante patológicas como es el caso de la gota induce un estrés oxidativo, con la formación de radicales libres de oxígeno, en las células del musculo liso vascular y tejido adiposo, a nivel hepático alterar la expresión del factor de crecimiento similar a la insulina y de igual forma incrementa la nitrosilación de algunas proteínas, lo que lo convierte en un marcador de riesgo para prediabetes, la disminución de la tolerancia a la glucosa y un facilitador en la resistencia de la insulina, ya que dicho proceso es mediado por un estrés oxidativo e inflamación, procesos que anteriormente mencionados condiciona el ácido úrico (16.)

## CAPÍTULO 2

### **Principales manifestaciones clínicas de los pacientes diagnosticados con gota**

#### **Manifestaciones clínicas**

Teniendo en cuenta que la Diabetes Mellitus

tiene una prevalencia de aproximadamente el 10% [17], resulta relevante distinguir las manifestaciones clínicas que presentan los pacientes con dicha comorbilidad. Sin embargo, cabe aclarar que su presentación y nivel de intensidad pueden variar de persona a persona e incluso existe la posibilidad de que puedan llegar a ser confundidos con síntomas de otras patologías.

Dentro de las manifestaciones más frecuentes se encuentran las cutáneas, y el conocimiento de estas puede contribuir a la identificación y diagnóstico oportuno de Diabetes como comorbilidad en pacientes con gota, ya que se calcula que aproximadamente el 30% de los pacientes diabéticos padecen tales manifestaciones en las primeras etapas de la enfermedad.

Las manifestaciones cutáneas de la diabetes pueden ser clasificadas en 3 tipos: Infecciones cutáneas, dermatosis en las que la diabetes representa un factor importante y dermatosis que se asocian con alguna frecuencia [18]

La incidencia de infecciones cutáneas está muy relacionada con los niveles de glucosa en sangre, no obstante, existen otros factores asociados como la microvascularización alterada, la hipohidrosis, la inmunosupresión, entre otros. Dentro de esta

clasificación se encuentran en primer lugar las infecciones bacterianas que pertenecen a este tipo de clasificación, como son: furunculosis. En segundo lugar se encuentran las infecciones micóticas. Estas se consideran procesos difíciles de tratar, pero de manera general responden bien al control adecuado de la glucemia. Frecuentemente se presentan como candidiasis y en este grupo las más comunes son la vulvovaginitis, balanitis, glositis, queilitis, intétrigos y onicomycosis [18].

En cuanto a las dermatosis en las que la diabetes representa un factor importante encontramos una amplia variedad de entidades tales como: la necrobiosis lipóidica que consiste en un proceso degenerativo del colágeno presente en la dermis que lleva a la formación de granulomas [20]; la dermatopatía diabética caracterizada por la aparición de manchas brillantes asimétricas por lo general bilaterales; la bullosis diabeticorum que se distingue por la aparición de ampollas tensas, firmes e indoloras; la acantosis nigricans, caracterizada por áreas hiperpigmentadas, engrosadas y aterciopeladas y el síndrome de engrosamiento cutáneo que incluye básicamente tres entidades o procesos patológicos, el escleroderma diabético, piel cética con movilidad articular limitada y el empedrado digital [18]

En el grupo de dermatosis que se asocian con cierta frecuencia dentro de las cuales se destacan la xantosis, definida como una coloración amarillenta de la piel que se intensifica en plantas y palmas; los xantomas eruptivos, estos se manifiestan como papular duras, de color amarillo con un halo eritematoso; el granuloma anular, que corresponde a una lesión benigna descrita como una colección de pápulas levemente eritematosas; enfermedades perforantes como la foliculitis perforante, la colagenosis perforante y la dermatosis perforante adquirida [12, 13].

Entre otras manifestaciones que se expresan en un paciente con gota aguda cursa el 90% con una monoartritis aguda la cual afectará inicialmente las articulaciones distales a nivel de los miembros inferiores en un mayor porcentaje destacando la metatarsal y dicho porcentaje aumenta al referirse de un paciente que no ha sido previamente tratado. La rodilla, el tobillo y el tarso son localizaciones frecuentes de los primeros accesos gotosos y una tendinitis (tobillo), tendinobursitis aguda o bursitis (en particular olecraniana o prerrotuliana).[20-21]

Es importante hablar de las manifestaciones expresadas en aquellos pacientes con estadio

de gota donde ya no hay periodos indoloros entre los accesos (**pacientes con gota**s de 10 años o más de gota a

Entre las manifestaciones distales se pueden encontrar: Litiasis renal (10-40%) en la mayoría de tipo úrico (como su nombre lo dice) es dependiente de la uraturia a (50% si la uraturia de 24 h es  $> 1.100 \text{ mg}/6.600 \text{ mol}$ ) y de la uricemia de la diuresis (cuanto mayor es la diuresis, más baja es la concentración urinaria de ácido úrico) junto con el pH. Esta manifestación puede ser un factor de riesgo para una obstrucción, sobreinfección, de nefropatía intersticial y riesgo de formación de litiasis oxalocálcica.[23]

Nefropatía intersticial por el depósito de cristales de urato en el debido lugar, nefropatía tubular por un proceso de daño en las células tubulares renales por la micro cristalización del ácido úrico o por la misma precipitación tubular de cristales de AU. La nefropatía global se desarrolla por múltiples factores en los que se encuentra la arteriopatía pre glomerular, hipertensión arterial, diabetes secundaria, alcohol, fármacos nefrotóxicos entre otros que poco a poco general el daño global.[24]

### **CAPITULO 3.**

#### **Factores de riesgo que desencadenan la presentación de diabetes mellitus tipo 2 en**

En términos generales el envejecimiento de la población mundial y el aumento sustancial de la obesidad han contribuido al aumento de la diabetes en los últimos años como consecuencia de los cambios globales en los estilos de vida que han llevado a la adopción de comportamientos poco saludables como la inactividad física y dietas de peor calidad. [25]

Por otro lado, el ácido úrico es un potente antioxidante en el medio ambiente extracelular e ingresa a las células gracias a transportadores específicos llegando a afectar la función celular al inducir estrés oxidativo en varios tipos de células, por lo que su incremento está asociado a enfermedades cardiometabólicas como la diabetes mellitus. Los resultados arrojados en varios metaanálisis indican que los niveles altos de ácido úrico aumentan el riesgo de incidencia de DM y por lo tanto, afirma que la hiperuricemia es un factor de riesgo importante tanto en el desarrollo de la Diabetes como el de establecer así mismo su causalidad. Se calcula que por cada mg/dl de incremento en los niveles de AU, se incrementa el riesgo de desarrollar DM2 entre un 15 y un 20%. [26]

En un metaanálisis realizado por Rui Zhao et

all, a través de la tendencia, encontraron que la incidencia de diabetes es 1,5 veces más alta en personas con gota que en personas sin gota. Actualmente se ha encontrado una asociación entre la hiperuricemia y el desarrollo de elevaciones de presión arterial, ganancia ponderal e hipertrigliceridemia, considerándose como un factor de riesgo para que los pacientes con gota desarrollen DM2 al estimular la resistencia a la insulina [28].

Un estudio del centro aeróbico en hombres jóvenes que manejan niveles de AU de 7,5 mg/dl presentaban seis veces más riesgo para desarrollar síndrome metabólico que aquellos con niveles menores. Es importante conocer el mecanismo que facilita el aumento de ácido úrico, llegándose a analizar como un factor implicado en el desarrollo de un síndrome metabólico, el cual presenta una estrecha relación con el desarrollo de DM2, esto se apoya de estudios que demuestran que cerca del 73,8% de los pacientes diabéticos tipo 2 presentan Síndrome metabólico [29]. El mecanismo por el cual se elevan los niveles de AU es inicialmente por una hipertensión que ocasiona la reducción del flujo sanguíneo a nivel renal que estimula la reabsorción de urato y produce una isquemia microvascular distal, proceso que incrementa la producción de lactato, el cual bloquea la secreción de urato a nivel del

renina-angiotensina. Este proceso a largo plazo implica un daño irreversible a nivel de los pequeños vasos renales al aumentar la degradación de ARN y ADN, mecanismo que a su vez aumenta la síntesis de AU. Esta hiperuricemia se convierte en un marcador para la génesis de DM2, prediabetes, deterioro en la tolerancia de glucosa y/o deterioro de la glucosa en ayunas. [30]

En el boletín de farmacovigilancia de Catalunya en 2019 se determinaron los fármacos asociados al desarrollo de hiperuricemia y gota dada por los medicamentos, determinarlos como un factor de riesgo importante para aumentar las concentraciones de ácido úrico por múltiples mecanismos a sea por aumentar su reabsorción y/o disminuir la secreción. [31]

Entre los medicamentos se habla de los diuréticos de asa, tiazídicos y similares a las tiazidas, aunque algunos estudios refieren que la hiperuricemia secundaria es más común con diuréticos de asa, dado por el incremento de reabsorción de AU en el túbulo proximal, de igual forma el riesgo aumenta porque los diuréticos en especial los tiazídicos pueden generar un desbalance en la hipertensión arterial, implicar un riesgo de deshidratación y favorecer estados

hiperosmolaridad que favorece a una hiperglucemia y como consecuencia se aumenta el riesgo de presentar la hiperuricemia se tenga en cuenta una reducción de dosis, o evaluar el riesgo/beneficio, junto con una correcta hidratación y evaluación periódica de las concentraciones de ácido úrico y glucemia.

Los fármacos antituberculosos (pirazinamida, etambutol) se asocian con retención de uratos y una reducción en la depuración renal de ácido úrico, junto con el aumento de las concentraciones de ácido úrico y su alta asociación con precipitar la artritis gotosa, el mecanismo con exactitud no se conoce pero se le asocia a la reducción de excreción fraccional de ácido úrico. Otros medicamentos a tener en cuenta son los inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus), dado por una vasoconstricción arteriolar aferente que disminuye el filtrado glomerular y la excreción de urato, de igual forma favorece un estado de hiperglucemia dependiente del farmaco . Los sustitutos de la glucosa en nutrición parenteral (fructosa y xilitol) genera un aumento del tiempo de renovación y de la síntesis de nucleótidos, el incremento de la degradación de purinas y de la producción de lactato que favorece estados de hiperuricemia y por ende aumentan el riesgo de presentar gota y como consecuencia diabetes.[31]

Es importante en estos medicamentos (que modifican la glucemia causante de hiperglucemias y los que favorecen la hiperuricemia) tener conocimientos las indicaciones exactas, contraindicación y en

de presentar la hiperuricemia se tenga en cuenta una reducción de dosis, o evaluar el riesgo/beneficio, junto con una correcta hidratación y evaluación periódica de las concentraciones de ácido úrico y glucemia.

## CAPÍTULO 4

### **Uso de las medidas preventivas que disminuyen el riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con gota.**

Entre los factores de riesgo para desarrollar diabetes se relacionan en gran medida con el

estilo de vida sedentario y la obesidad, por lo que en poblaciones de riesgo de desarrollar DM2 [36] estudios prospectivos se

De acuerdo a la OMS se reitera la importancia de las medidas simples que se relacionan con cambios en el estilo de vida como el alcanzar y mantener un peso corporal adecuado, consumir una dieta saludable, que evite el azúcar y las grasas saturadas y finalmente evitar el consumo de tabaco, ya que esto aumenta el riesgo de sufrir diabetes y enfermedades metabólicas. [35]

Los hábitos de alimentación inadecuados y el exceso de peso tienen un impacto negativo sobre la salud de los individuos, varios estudios demuestran que el consumo de alimentos con alto contenido de grasa y el hábito de comer de forma rápida, frecuentemente aumentan el riesgo de un síndrome metabólico, mientras que el consumo de frutas es un factor que ayuda a proteger al hombre de desarrollar DM2. [36] El reducir el consumo de jugos industrializados con alto aporte de azúcar, edulcorantes como la fructosa, grasa visible de las carnes, son actitudes que debe aplicar el paciente, junto con el aumento de alimentos ricos en AGMI (aceite de oliva, canola, aguacate, nueces y almendras) y la ingesta de menos de 200 mg de colesterol al día, pueden llegar a disminuir la

En dos estudios, uno de Pinilla y otro de Barrera et al, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 se encontró la asociación del consumo de alimentos fritos, más de dos fuentes de carbohidratos en las comidas principales, adicionar, miel o panela a los alimentos, el alto consumo de almidones y la falta de consejería nutricional, son factores de riesgo para el desarrollo de DM2 en pacientes adultos. [37][38] Pero de igual forma se descubrió que el alto consumo de proteínas como carne, pescado, pollo, el alto consumo de frutas, verduras y lácteos disminuyen los riesgos a desarrollar un síndrome metabólico. [39]

De igual forma que existen alimentos que aumentan la presencia de glucosa en sangre, también hay ciertos alimentos y/o medicamentos que contienen una alta carga en purinas y pueden elevar los niveles de ácido úrico y derivar ataques de gota que permitan el desarrollo de sus comorbilidades. Entre estos alimentos están los mariscos, salsas, carnes rojas, sopas y carnes de vísceras como el hígado, el exceso del consumo de alcohol, las bebidas y comidas azucaradas, los alimentos vegetales (frijoles, lentejas). Algunos medicamentos tales como la aspirina, diuréticos como

hidroclorotiazida y el lasix, inmunodepresores que se emplean en el tratamiento de órganos como la ciclosporina y e

Inicialmente es fundamental realizar la detección de los factores de riesgo a todo paciente con síndrome metabólico, y es necesario realizar una tamización a toda la población con gota para determinar el riesgo individual de desarrollar DM2 como comorbilidad de dicha patología. Todo individuo debe pasar por una evaluación nutricional, con el fin de medir el riesgo o no de desarrollar DM2 una vez, tenga el diagnóstico de gota. Los parámetros antropométricos a considerar ser: El peso, la talla, IMC, perímetro de la cintura (PC), circunferencia del brazo y pliegues cutáneos. Cualquiera que sea el resultado fuera de los parámetros, en este caso para Colombia se adoptan valores de 80 cm en mujeres y 90 cm para los hombres, o de acuerdo a la asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) para los hombres  $\geq 94$ cm y  $\geq 90$ cm en mujeres para diagnosticar obesidad abdominal, son indicativos de que la persona presenta un factor de riesgo para desarrollar Diabetes Mellitus como comorbilidad. [30] A partir de esto el médico debe trabajar de la mano del paciente y de otras disciplinas del área de la salud para mantener al paciente entre los valores normales.

Es importante mencionar entre las medidas

enfermeras y el apoyo en las intervenciones educativas y conductuales, ya que una educación sanitaria completa ayuda a que los pacientes con gota puedan entender la naturaleza de su enfermedad y saber cómo controlarla [41], de igual forma las enfermeras son un vínculo de comunicación y de educación ya que al ser personas del área de la salud que encuentran en primera línea pueden tener una mayor aceptación por los pacientes que un especialista. Cualquier profesional que actúe educando a la comunidad especialmente a los pacientes con factores de riesgo, puede ser un paso adelante para prevenir cualquiera de las complicaciones dadas por la hiperuricemia.

Entre las medidas para disminuir el riesgo de desarrollar DM2 a causa de la Gota, ya se mencionaron las no farmacológicas y cómo actuar para reducir su desarrollo, pero también se debe hacer mención de las medidas farmacológicas que permiten la reducción de urato sérico entre los valores objetivos, dichos valores pueden variar de acuerdo con cada una de las guías de práctica clínica o recomendaciones, pero entre las más recientes se encuentra European League Against Rheumatism (EULAR) y Trear to target (T2T con valores  $< 6$  mg/dl, la British Society for

Rheumatology (BSR) > 5 mg/dl y Taiwan Rheumatologist Association to < 5 mg/dl si es gota tofácea.

Inicialmente, se pudo identificar los factores de riesgo implicados en la manifestación de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con gota permitiendo recomendar acciones enfocadas en la prevención de esta comorbilidad sin dejar a un lado la optimización del tratamiento reductor de la uricemia para luego conseguir una efectiva disolución de los cristales de urato monosódico que no solo lleven a una mejora de la patología del paciente sino también a que se disminuya el riesgo de desarrollar diabetes.[39]

Aun la diabetes es considerada una autentica pandemia, pues en pleno siglo XXI hay millones de personas afectadas por esta enfermedad. Algunos factores que podríamos mencionar son los antecedentes familiares, cambios de estilo de vida que se han venido dando en la actualidad la comida rápida, el sedentarismo, los avances tecnológicos, etc. Los motivos que impulsaron este trabajo fueron principalmente por saber y dar a conocer los factores que predisponía la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con gota para así buscar estrategias para su prevención y que se tome conciencia sobre la salud y así poder reducir los altos índices

En diversos estudios se fueron demostrando que un estilo de vida inadecuado desde la infancia caracterizado por una mala alimentación, un aporte calórico elevado dado por un incremento en la ingesta de bebidas azucaradas y de alimentos ricos en grasa, con la disminución del consumo de fibra soluble, la falta de actividad física, sobrepeso y obesidad sobre todo la abdominal favoreciendo al el desarrollo de diabetes o a un riesgo de enfermedad cardiovascular. Es importante diagnosticar tempranamente o precozmente ésta enfermedad ya que permite identificar a la población en riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular (ECV) y/o diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Además el diagnóstico permite valorar factores de riesgo como obesidad abdominal, hipertrigliceridemia y estados de intolerancia a la glucosa que de otra forma pasarían desapercibidos y serían subestimados en los programas de prevención. [37]

Entre tanto, aunque parezca imposible, es esperanzador pensar en una innovación del Sistema de Salud, desarrollando un modelo de atención integral, multidisciplinaria homogénea con lineamientos, tanto para la

diabetes por si sola que vienen siendo el tratamiento que incluye el control de la glucemia, alcanzar objet



## CAPÍTULO 5 MANEJO

### Ejercicios y actividades en fase de

#### Remisión

Como ya hemos dicho en los capítulos anteriores las personas diagnosticadas con diabetes han de recibir asesoramiento y además educación terapéutica de una manera más estructurada ya que se enfrentan a una enfermedad crónica que para su manejo va a conllevar cambios en sus estilos de vida, y casi la mayoría de estos programas de educación incluyen desde la formación en nutrición y ejercicio físico y una buena adherencia del tratamiento farmacológico. En definitiva, Los programas educativos y de entrenamiento en autocuidado individualizados, planificados, estructurados y a largo plazo, han demostrado mejoras en los conocimientos y las habilidades de los pacientes en el propio manejo de su enfermedad, mejor control metabólico, de peso, calidad de vida y percepción de su propia salud, además de una importante reducción de la demanda asistencial y de sus costes asociados.(42)

El tratamiento de los factores de riesgo es muy importante en estos tipos de enfermedades. Como la pérdida de peso en caso de obesidad, dieta pobre en purinas y reducción de consumo de alcohol. Su objetivo principal va a estar basado en

conseguir que los niveles de urato en plasma estén por debajo de 6 mg/dl, para que así se puedan disolver los cristales y no se depositen nuevos cristales en las articulaciones. Como medidas generales durante el episodio de artritis aguda solo se recomienda reposo absoluto, calor local y un a dieta reducida en purinas.(42)

El paciente debe tener en cuenta a la hora de su alimentación, los cuidados fundamentales para prevenir el aumento de ácido úrico como no tener un ayuno prolongado y mantener un peso adecuado a su edad y estatura, debe beber mucha agua o líquidos evitando el alcohol y la ingesta de alimentos ricos en purinas y grasas. Todo esto con el fin de resolver el episodio de artritis aguda lo antes posible, para prevenir la aparición de nuevos episodios, para mejorar en la medida de lo posible las complicaciones producidas por los depósitos de cristales en los tejidos o en los riñones.

Y de esa manera poder actuar sobre las patologías que provocan esta enfermedad como son la obesidad, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y aterosclerosis.(42) El objetivo terapéutico ideal sería mantener la uricemia por debajo de su límite de solubilidad en suero (7,0 mg/dl) para evitar la precipitación del urato. Este objetivo puede alcanzarse con fármacos

que aumentan la excreción renal de ácido úrico.(42) portátiles que el paciente, una vez instruido, A grandes rasgos se puede evitar la hiperuricemia manteniendo una alimentación saludable que incluya cinco raciones al día de verduras y frutas, cereales, leguminosas y carnes magras en poca cantidad, así como tomar diariamente, por lo menos, dos litros de agua natural y hacer ejercicio físico. El agua mineral levemente alcalina ayuda a la eliminación por orina del ácido úrico.(42)

También encontramos otra fase de remisión o aquella en la no hay ataques agudos en esta etapa se puede realizar programas de rehabilitación los cuales consisten en diferentes ejercicios y actividades además de la utilización de medios físicos y electro terapéuticos.(43)

La aplicación de agentes físicos en regiones sintomáticas tiene como objetivo principal mejorar el dolor y la sensación de rigidez. De forma secundaria podrían contribuir a mejorar la movilidad articular, la fuerza muscular y la funcionalidad. El láser de baja potencia y el TENS, de forma aislada e independiente, parecen conseguir una disminución significativa del dolor respecto al placebo a corto plazo (hasta los 3 meses). Hay más datos sobre la eficacia del láser pero el TENS tiene la ventaja de la comodidad de aplicación con aparatos

que el paciente, una vez instruido, puede utilizar en el domicilio. La combinación de parafina y ejercicios activos es otra alternativa probablemente útil (44).

-Termoterapia Superficial (incluyendo parafina): En un metaanálisis realizado por la Colaboración Cochrane se localizaron 7 ECA que comparaban diversas modalidades de aplicación de calor superficial o de frío (crioterapia) con un grupo control (sin tratamiento) o con otra alternativa. De forma aislada la termoterapia no mostró efectos significativos sobre ningún parámetro clínicamente relevante (inflamación articular, dolor, consumo de medicación, movilidad articular) cuando se comparaba con no aplicar ningún tratamiento u otra alternativa. (45).

-Estimulación Eléctrica Nerviosa Transcutánea (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation o TENS en inglés): Es la aplicación de una corriente eléctrica a través de electrodos colocados en la superficie de la piel con finalidad analgésica. El Panel de Ottawa considera que hay una buena evidencia para recomendar el TENS de forma aislada en el tratamiento del dolor. La Arthritis Society también recomienda la utilización del TENS (45).

-Láser terapeutico: El láser genera un haz de luz extremadamente puro y de una única

longitud de onda. Carece de efecto térmico. Su mecanismo de acción es mecánico y está mediado por reacciones

-Ultrasonido y magnetoterapia: Basándose en estos estudios, el panel de Ottawa (Ottawa Panel 2004) recomienda su utilización (45).

-Electroestimulación muscular: El dolor articular puede impedir realizar contracciones de intensidad suficiente para aumentar la fuerza y la resistencia muscular. La estimulación eléctrica de los músculos podría ser una alternativa en estos pacientes. (43).

-Terapia ocupacional: La terapia ocupacional (TO) incluye un amplio conjunto de actividades terapéuticas y educativas. Sus objetivos son: 1) valoración y reeducación de las actividades de la vida diaria, tanto las básicas (aseo personal, comida, vestido, baño...) como las instrumentales (tareas domésticas, de ocio...); 2) entrenamiento, mediante ejercicios, de habilidades motoras, de destreza y coordinación ; 3) educación sobre normas de protección articular y estrategias de conservación de la energía; 4) selección, consejo e instrucción en la utilización de ayudas técnicas; y 5) elaboración de algunas ortesis (45).

Según la práctica regular de ejercicio los síntomas pueden aliviar y ayudar a flexibilizar y fortalecer el sistema

ejercicios recomendados para las personas con gota son:

-Natación: El ejercicio en el agua puede ayudar a quemar calorías, fortalecer y estirar las articulaciones y los músculos. Se aconseja comenzar con natación durante cinco minutos a un ritmo cómodo para que el cuerpo se acostumbre a hacer ejercicio. Luego se puede seguir nadando en un nivel moderado durante al menos 150 minutos por semana.

-Caminar en el agua: Participar en actividades cardiovasculares como caminar en el agua, puede ayudar a bajar los niveles de colesterol. El agua disminuye la presión en las articulaciones, proporcionando un empuje natural que soporta la mayor parte del peso corporal, según la Arthritis Foundation. Se aconseja comenzar en la parte más profunda de la piscina y usar un dispositivo de flotación alrededor de la cintura.

- Ejercicios de flexibilidad o estiramiento: Van dirigidos a conseguir una elongación muscular y de tejidos blandos con el fin de mantener o incrementar, en las articulaciones con tendencia a la rigidez, su capacidad para moverse a través del recorrido articular completo. Hay muchas modalidades de ejercicios de estiramiento:

estáticos, dinámicos (entre los que se incluye el tai-chi, pacientes con osteoartrosis), de fortalecimiento neuromuscular p

-Ejercicios de entrenamiento contra resistencias: Pretenden mejorar la fuerza, resistencia y potencia muscular realizando contracciones musculares contra determinadas resistencias como bandas elásticas, pesas o el propio peso del paciente. Pueden ser estáticos (isométricos) o dinámicos con movimiento de las articulaciones (46).

-Ejercicios para mejorar la coordinación y la destreza manual: La coordinación es fundamental para la realización de la mayoría de las actividades, pero sobre todo para aquellas que requieren una destreza manual. Existen numerosos ejercicios pero lo importante es adaptarlos a las limitaciones específicas del paciente que se quieran entrenar o mejorar (45).

Posteriormente encontramos la fase crónica o tofácea en esta fase, los ataques pueden afectar a cualquier articulación o a varias a la vez. Los ataques duran más tiempo y se pueden producir deformaciones articulares por destrucción del hueso, debido a los tofos que se localizan en su interior. En esta fase es importante continuar con un programa de rehabilitación en el caso que se haya iniciado en etapas anteriores o empezarlo lo mas rápidamente posible, además de la utilización de ortesis ya que

dificultan la movilidad, se verán muy beneficiados.

Por lo anteriormente expuesto es conveniente mencionar que no se estipula un tiempo de tratamiento tanto en la fase de remisión como en la fase crónica o tofácea ya que estas requieren un compromiso de parte del paciente durante toda su vida; en la fase aguda como se dijo anteriormente si se tiene estipulado un tiempo mientras se disminuye los síntomas característicos.

Con respecto al pronostico para dicha patología si se realiza un tratamiento adecuado de los ataques agudos o fase aguda gotosa, se puede decir que las personas pueden llevar una vida normal, sin embargo la forma aguda puede progresar a fase o gota crónica.



## **DISCUSIÓN**

La prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 aumenta en pacientes gotosos; en la tercera Encuesta de Salud Nacional y Examen de Nutrición (NHANES), la prevalencia de diabetes fue mayor para los pacientes gotosos que para los no gotosos, con un 33,1% (IC del 95%, 28,8-41,4) frente al 10,8% (IC del 95%, 9,9-11,8) (47).

Muchos estudios transversales previos han informado una fuerte asociación positiva entre hiperuricemia, gota y síndrome metabólico (48). Los estudios también han demostrado que la prevalencia de diabetes entre los pacientes con gota llegaba al 26% en los adultos de EE. UU. (49). Sin embargo, la comorbilidad entre gota y diabetes podría deberse a que la gota aumenta el riesgo de desarrollar diabetes, o la diabetes aumenta el riesgo de desarrollar gota, o ambas enfermedades comparten factores de riesgo o vías etiológicas comunes. Por tanto, los estudios de cohortes prospectivos son útiles para establecer las relaciones temporales entre las dos condiciones (50).

Varios estudios prospectivos previos han demostrado que la gota se asocia con un mayor riesgo de la incidencia de diabetes en caucásicos (51) (52) (53). Choi et al. Informaron un RR de 1,34 (IC del 95%: 1,09-1,64) en un ensayo de intervención de

factores de riesgo múltiple con 11.351 participantes masculinos con un perfil de riesgo cardiovascular alto (51). En los dos estudios con hombres y mujeres, se encontró una asociación más fuerte entre la gota y la diabetes incidente en las mujeres en comparación con los hombres, aunque fue significativa en ambos sexos (52) (53). En otro estudio, la asociación fue levemente fuerte en

las mujeres en comparación con los hombres (1,15 vs 0,90), sin embargo, ninguno fue significativo y la prueba de interacción tampoco fue significativa (50). Los estudios anteriores se ajustaron a una serie de factores de estilo de vida y comorbilidades, incluidos el IMC y la hipertensión. En el estudio de Pan et al. La asociación entre gota y diabetes incidente desapareció después del ajuste por IMC e hipertensión, lo que sugiere que estas dos variables fueron los principales factores de confusión en la asociación. Esto es posible porque la obesidad y la hipertensión son factores de riesgo importantes tanto para la diabetes como para la gota. Como se ve en las características de los participantes, los pacientes con gota tenían una prevalencia sustancialmente mayor de hipertensión en comparación con aquellos sin gota (56,0% frente a 33,1%), así como niveles más altos de IMC (24,6 frente a 23,0 kg / m<sup>2</sup>). Además, el análisis estratificado por IMC y estado de hipertensión, encontró que la asociación fue más fuerte en individuos de peso normal y en participantes normotensos, estas pruebas de interacción fueron significativas (50). Esto sugirió que la gota podría ser un factor de riesgo independiente para desarrollar diabetes entre las personas de perfil de bajo riesgo, o que el riesgo

inducido por la gota en los participantes de alto riesgo podría verse ensombrecido por la obesidad y la hipertensión, siendo ambos factores de riesgo importantes para la diabetes. En el estudio de Choi et al. (51), los autores no informaron interacciones significativas con la obesidad y la hipertensión basales; sin embargo, no se informaron datos de los análisis estratificados y ningún otro estudio ha probado las interacciones con la obesidad y el estado de hipertensión, por lo que este factor de confusión debe de ser tenido en cuenta en estudios posteriores.

En estudios prospectivos, la gota también aumentó el riesgo de diabetes mellitus tipo 2 (54), en otros estudios se evidenció además una relación inversamente proporcional entre la presencia de gota en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (50). Una de las hipótesis planteadas para explicar el hallazgo previo es el hecho de que la glucosuria se ha visto relacionada a la excreción urinaria de urato (55). La menor incidencia de gota en la diabetes tipo 2 también podría explicarse en parte por la prescripción frecuente de metformina, que puede conducir a un efecto antiinflamatorio a través de la modulación de diferentes vías celulares, incluida la proteína quinasa activada por AMP, la proteína quinasa A y

PPAR gamma (56) (57). Además, un estudio de casos y controles basados en datos de la práctica general que predispone a los pacientes a arteriolosclerosis, glomeruloesclerosis y fibrosis intersticial (66).

Los mecanismos biológicos que subyacen a la asociación entre el ácido úrico sérico y el desarrollo de diabetes siguen siendo un tema de debate. La hiperuricemia puede provocar disfunción endotelial e inhibición del óxido nítrico, lo que a su vez contribuye a la resistencia a la insulina y, por tanto, a la diabetes (59). Esto está respaldado por los hallazgos de que la hiperuricemia inducida por fructosa en ratas conduce a la resistencia a la insulina junto con otros componentes del síndrome metabólico, y estas condiciones mejoran al disminuir los niveles de ácido úrico (60). Sin embargo, también es concebible que los niveles elevados de ácido sérico puedan reflejar el estado de prediabetes, particularmente a nivel renal, aunque en estudios previos dicha asociación observada fue independiente de la glucosa en ayunas, los triglicéridos y la creatinina sérica (61). Los niveles más altos de insulina asociados con la prediabetes pueden reducir la excreción renal de ácido úrico (62) (63) ya que la insulina puede estimular el intercambiador urato-aniónico (64), y / o el cotransportador aniónico dependiente de Na<sup>+</sup> en las membranas del borde en cepillo del túbulo proximal renal (65) y aumentar la reabsorción renal de urato. La gota crónica puede incluir depósito de cristales en los

Existe una relación plausible entre el aumento de las concentraciones séricas de urato y el aumento de la acumulación de cristales de urato monosódico monohidratado (que promueve la producción de citocinas proinflamatorias) (67). La inflamación es una respuesta inmunitaria protectora que está estrictamente regulada por el huésped, y una inflamación excesiva puede causar enfermedades inflamatorias crónicas o sistémicas (68). La IL-1b es una citocina clave involucrada en afecciones inflamatorias crónicas comunes, como la gota, la artritis reumatoide y la diabetes mellitus tipo 2 (69). Los cristales de urato provocan inflamación al estimular a los leucocitos para que produzcan la citoquina proinflamatoria IL-1b (67). En un estudio aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego de pacientes con diabetes tipo 2, se encontró que la vacuna contra IL-1b estaba asociada con un mayor número de inyecciones del fármaco del estudio, un índice de masa corporal basal bajo, una mejor glucemia y unos niveles altos de PCR (69). Por lo tanto, el uso de la terapia con anticuerpos monoclonales anti-IL-1b para

pacientes con gota puede ser beneficioso para reducir el riesgo de diabetes tipo 2 (70).

Los estudios prospectivos previos han proveído evidencia de que las personas con mayor ácido úrico en suero, incluidos los adultos más jóvenes, tienen un mayor riesgo futuro de diabetes tipo 2 independientemente de otros factores de riesgo conocidos. Estos datos amplían las asociaciones transversales bien establecidas entre la hiperuricemia y el síndrome metabólico, y amplían el vínculo con el riesgo futuro de diabetes tipo 2, sin embargo, cabe resaltar la asociación inversa cuando se compara el riesgo de gota en el contexto de la diabetes mellitus tipo 2, por lo que se recomienda una realización de estudios de mayor profundidad y alcance que puedan esclarecer la naturaleza de dicha asociación y los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a esta, con el fin de poder proponer y estudiar alternativas terapéuticas que brinden una opción con adecuada costo-efectividad para el abordaje de dichas patologías cuando se encuentran correlacionadas.

## **CONCLUSIONES**

Tanto la hiperuricemia (principal factor predisponente para desarrollar gota) como la diabetes mellitus tipo 2 son sindromes metabolicos y por tanto presentan factores de riesgo en común que aumentan la prevalencia de estas a nivel mundial de manera concomitante, además el proceso

inflamatorio crónico de bajo grado presente en pacientes con gota se ha demostrado crea el ambiente propicio para

Tras la revisión de la literatura se observó que múltiples estudios, un gran número de estos de tipo transversal, advierten sobre la fuerte asociación entre hiperuricemia, gota y síndrome metabólico, lo que quiere decir que en pacientes con gota aumenta el riesgo de adquirir diabetes en algún momento de la historia natural de esta enfermedad y viceversa. No obstante, los mecanismos responsables de dicha asociación actualmente son objeto de debate y se requiere de investigaciones rigurosas que permitan esclarecer esta interacción exacta con el fin de ser la antesala para el estudio y análisis correspondiente al abordaje y manejo de este grupo de pacientes.

Es necesario el desarrollo de un modelo de atención integral, que sea multidisciplinario con lineamientos para el manejo de los altos niveles de ácido úrico, junto con acciones preventivas como la educación a la comunidad en las prácticas que implican un factor de riesgo para desarrollar diabetes como comorbilidad, de igual forma la aplicación de prácticas que favorezca la detección oportuna de complicaciones crónicas, prevenir los ataques de gota, disminuir los tofos y controlar la artritis inflamatoria.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- [1] H. Choi, «Corazón, Diabetes, Obesidad y nutrición, Riñones,» Health Library, 2020.
- [2] G. M. Z. W. D. M. Kuo CF, « Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk. Nature reviews reumatology [Internet].,» 7 9 2015. [En línea]. Available: Disponible en: <https://sci-hub.tw/https://www.nature.com/articles/nrrheum..> [Último acceso: 4 2 2021].
- [3] R. D. M. S. D. J. y. C. D. Avila DG, «Prevalencia y características demográficas de la gota en Colombia, según información del Sistema Integral de Información de la protección social. XVI congreso colombiano de reumatología. 2017.,» 5 9 2017. [En línea]. Available: Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/318967832\\_Prevalencia\\_y\\_caracteristicas\\_demograficas\\_de\\_la\\_Artritis](https://www.researchgate.net/publication/318967832_Prevalencia_y_caracteristicas_demograficas_de_la_Artritis)

[Último acceso: 14 noviembre 2020].

[4] I. hospitalaria, «Más De 3m De Personas Tienen Diabetes En Colombia, Y 1m No Están Diagnosticadas,» [periodicoelpulso.com](http://periodicoelpulso.com), Bogota, 2020.

[5] L. E. G. M. f. Ruiz FP, «Guía de práctica clínica para el manejo de la gota. *GuipClinGot*.2015; 1: 27,» 27 1 2015. [En línea]. Available: Disponible en <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2015/09/GPCGota13.pd>. [Último acceso: 3 2 2021].

[6] J. L. ., a. Y. X. Qing Xiong, « International Journal of Endocrinology. Effects of Uric Acid on Diabetes Mellitus and Its Chronic Complications. Review Article [ Internet]. .,» 12 3 2019. [En línea]. Available: Disponible en <https://www.hindawi.com/journals/ije/2019/9691345/>. [Último acceso: 2 3 2021].

[7] Robbins, Cotran. Patología estructural y funcional. (2015). Novena edición. Elsevier.

[8] Cervantes R, Presno J. Fisiopatología de la diabetes y los mecanismos de muerte de las células  $\beta$  pancreáticas. (2013). *Revista endocrinológica y nutrición* Vol. 21, No.3. Recuperado de: <https://www.medigraphic.com/pdfs/endoc/er-2013/er133a.pdf>

[9] Ludeña Suárez M. et al. Diagnosis, treatment and prevention of gout. Artículo de Revisión. *Correo Científico Médico*. Pontificia Universidad Católica del Ecuador. [online] 2020. 24(1). [citado el 10 de Octubre de 2020] Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/correo/ccm-2020/ccm201o.pdf>

[10] Mandell Brian. Trastornos de los tejidos musculoesquelético y conectivo. Gota. Cleveland clinic. Manual MSD. Versión para profesionales. [online] 2020. [citado el 10 de Octubre de 2020] Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-co/professional/trastornos-de-los-tejidos-musculoesquel%C3%A9tico-y-conectivo/artritis-inducida-por-cristales/gota>

[11] Gómez Puerta J. Gout: New pathogenic concepts and new therapeutic agents. *Revista colombiana de reumatología*. Artículo de revisión. [online] Vol. 18 Núm. 3, septiembre 2011, pp. 163-174. [citado el 10 de octubre de 2020]. Disponible en <http://www.scielo.org.co/pdf/rcre/v18n3/v18n3a03.pdf>

[12] Jamnik J, Rehman S, Blanco Mejia S, de Souza RJ, Khan TA, Leiter LA, et al. Fructose intake and risk of gout and hyperuricemia: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ Open*. 2016[citado 10 de octubre de 2020];6(10):013191. Disponible en: <https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/6/10/e013191.full.pdf>

[13] Richette P, Clerson P, Périssin L, Flipo RM, Bardin T. Revisiting comorbidities in gout: a cluster analysis. *Ann Rheum Dis* 2013 Oct 9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203779. (Epub ahead of print).

- [14] Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES. *Arthritis Rheumatism*. 2014;56(12):2009-2017.
- [15] Lindsey A. Macfarlane. The Effect of Initiating Pharmacologic insulin on Serum Uric Acid Levels in Patients With Diabetes: a Matched Cohort Analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2014;1-5
- [16] Sesti G. et al. Low circulating Insulin-Like Growth Factor-1 Levels are Associated With high Serum Uric Acid in non diabetic Adult Subjects. *Nutrition Metabolism & Cardiovascular disease*. 2014;24:1365-1372
- [17] Gout and diabetes: a common combination Andrew Collier,<sup>1</sup> Angus Stirling,<sup>1</sup> Lyall Cameron,<sup>2</sup> Mario Hair,<sup>3</sup> David Crosbie<sup>4</sup>
- [18] manifestaciones cutáneas de la diabetes P. Zaballos Diegoa, AM. Garrido Calvob, P. Cía Blascob, E. Esteve Lafuentec, PJ. Pinós Labordab
- [19] Manifestaciones cutáneas de la diabetes mellitus, una manera clínica de identificar la enfermedad Sigfrido Miracle López,\* Fernando de la Bar nando de la Barreda Becer reda Becerr
- [20] W, Ximena & Perez, Lilian & Pardo, Javiera & Dreyse, Jorge & Herane, Maria. (2009). [Cross sectional search for skin lesions in 118 diabetic patients]. *Revista médica de Chile*. 137. 894-9.
- [21] Ventura-Ríos L, Sánchez-Bringas G, Pineda C, HernándezDíaz C, Reginato A, Alva M, et al. Tendon involvement in patients with gout: an ultrasound study of prevalence. *Clin Rheumatol* 2016;35:2039-44.
- [22] Lioté F, Lancrenon S, Lanz S, Guggenbuhl P, Lambert C, Saraux A, et al. Goutte et observation des stratégies de prise en charge en médecine ambulatoire (GOSPEL). Première étude prospective de la goutte en France. *Méthodologie et caractéristiques des patients (n = 1003) (Partie I)*. *Rev Rhum* 2012;79:405-11.
- [23] Roughley MJ, Belcher J, Mallen CD, Roddy E. Gout and risk of chronic kidney disease and nephrolithiasis: metaanalysis of observational studies. *Arthritis Res Ther* 2015; 17:90.
- [24] Mende C. Management of chronic kidney disease: the relationship between serum uric acid and development of nephropathy. *Adv Ther* 2015;32:1177-91.
- [25] Weisman A, Fazli GS, Johns A, Booth GL. Evolving Trends in the Epidemiology, Risk Factors, and Prevention of Type 2 Diabetes: A Review. *Can J Cardiol*. 2018. [citado 10/11/ 2020]. 34(5):552-564. Disponible <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29731019/>
- [26] Vargas G. Uric Acid and Metabolic Syndrome: "Cause or Effect". *Archivos en medicina familiar. Artículo especial*. 2017. [citado 10/11/ 2020]. Vol.19 (4) 155-169. Disponible

<https://www.medigraphic.com/pdfs/medfam/amf-2017/amf174k.pdf>

[27] Zhao R, Wang Y, Fu T, Zhou W, Ge X, Sha X, Guo J, Dong C, Guo G. Gout and risk of diabetes mellitus: meta-analysis of observational studies. *Psychol Health Med*. 2020.[citado 10/11/ 2020]. Disponible <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13548506.2019.1707241>

[28] Mehmet Kanbay,Thomas Jensen , Yalcin Solak , Myphuong Le , Carlos Roncal-Jimenez , Chris Rivard,Uric acid in metabolic syndrome: From an innocent bystander to a central player.*Eur J Intern Med*. 2016 [citado 11/11/2020].Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4826346/>

[29] Manuel Enrique Pérez Gonzalez,Marianela Camejo Puentes, Javier Joaquín Pérez Cardoso, Pedro A. Díaz Llano.Metabolic Syndrome in patients with type diabetes mellitus.*Revista Ciencias Médicas de Pinar del Río* 2016; Vol 20 (4) [Citado 11/11/2020].Disponible: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/download/2637/pdf>

[30] Germán Vargas Ayala.Uric Acid and Metabolic Syndrome: "Cause or Effect".*Archivos de Medicina Familiar artículo especial* 2017. Vol.19 (4) [citado 11/11/2020 ].Disponible: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medfam/amf-2017/amf174k.pdf>

[31] Ben Salem C, Slim R, Fathallah N, Hmouda H. Drug-induced hyperuricaemia and gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56:679-88.)

[32] Esther Ganado, Itxaso Garay, Lorena Vega Curso básico sobre diabetes. *Antidiabéticos orales*, Vol. 30. Núm 4, páginas 23-30 (Julio 2016). Disponible: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-curso-basico-sobre-diabetes-tema-X0213932416571348>).

[33] Hu G, Lakka TA, Kilpelainen TO, Tuomilehto J (2007) Estudios epidemiológicos del ejercicio en la prevención de la diabetes. *Appl Physiol Nutr Metab* 32: 583–595

[34] Hu G. (2012) Diabetes Mellitus, Prevención. En: Mooren FC (eds) *Enciclopedia de la medicina del ejercicio en la salud y la enfermedad*. Springer, Berlín, Heidelberg. [https://doi-org.unipamplona.basesdedatosezproxy.com/10.1007/978-3-540-29807-6\\_55](https://doi-org.unipamplona.basesdedatosezproxy.com/10.1007/978-3-540-29807-6_55)

[35] Organización Mundial de La Salud. Diabetes 13 abril 2021. Disponible en : <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>

[36] Shin A, Lim SY, Sung J, Shin HR, Kim J. Dietary intake, eating habits, and metabolic syndrome in Korean men. *J Am Diet Assoc*. 2009;109(4):633-40. <http://doi.org/dq97kt>.

[37] Pinilla AE, Sánchez AL, Mejía A, Barrera MP. Actividades de prevención del pie diabético en pacientes de consulta externa de primer nivel. *Rev. salud pública*. 2011;13(2):262-73

- [38] Barrera MP, Pinilla AE, Caicedo LM, Castillo YM, Lozano YM, Rodríguez KM. Factores de riesgo alimentarios y nutricionales en adultos con diabetes mellitus. Rev Fac Med. 2012;60(Supl 1):S28-40.
- [39] Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Després JP, Hu FB. Sugar-sweetened beverages, obesity, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease risk. Circulation. 2010;121(11):1356-64. <http://doi.org/fhc39g>.
- [40] American College of Rheumatology. Empowering Rheumatology Professionals. Gota marzo de 2019 por Marcy Bolster, MD y revisado por la Comisión de Marketing y Comunicaciones del Colegio Estadounidense de Reumatología. Disponible en: <https://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Enfermedades-y-Condicion/Gota>
- [41] Fernando Pérez Ruiz, Petra Díaz del Campo Fontecha, Grupo GUIPCAR de trabajo de la GPC para el manejo de pacientes con Gota. Guía de práctica clínica para el Manejo de pacientes con Gota. Sociedad Española de Reumatología Edición.2020. En línea [Disponible en: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2020/07/Guia-de-Practica-Clinica-para-el-Manejo-de-Pacientes-con-Gota-1.pdf>
- [42] Isabel Ortiz Ramírez. Reina Sofía. Eva M<sup>a</sup> Castro Rizos. Reina Sofía. María José Álvarez Padilla. Reina Sofía. Revista electrónica de portales médicos. Com. Córdoba. 17 noviembre 2017. ISSN 1886-8924. En línea [Disponible en <https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/hiperuricemia-y-gota/>
- [43] <https://www.terapia-fisica.com/la-gota/> 2020
- [44] Sociedad Española de Reumatología, Actualización edición 2020 <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2020/10/Gui%CC%81a-de-Pra%CC%81ctica-Cli%CC%81nica-para-el-Manejo-de-la-Gota.pdf>
- [45] Annia Daisy Hernández Martín, Dr. Ibars Puerto Noda, Dr. Omar Morejón Barroso, Dra. Sandra Nancy Méndez Rodríguez. Performance protocol in the rehabilitative handling of the patients with rheumatic illnesses. Centro Especializado Ambulatorio del Hospital Dr. Gustavo Aldereguía Lima. Cienfuegos. Cuba. Revista Cubana de Medicina Física y Rehabilitación 2016;8(1):70-86
- [46] Annia Daisy Hernández Martín Ibars Puerto Noda 1 Omar Morejón Barroso Sandra Nancy Méndez Rodríguez. Guía clínica para la rehabilitación de los pacientes con enfermedades reumáticas. cienfuegos . Cuba. 28-02-2017. ISSN 1727-897X

- [47] Bardin T, Richette P. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: an update on prevalence and treatment. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72(12):2033-2041.
- [48] Puig JG, Martínez MA. Hyperuricemia, gout and the metabolic syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2008; 20(2).
- [49] Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007-2008. *Am J Med*. 2012; 125(7).
- [50] Pan A, Teng GG, Yuan JM, Koh WP. Bidirectional association between diabetes and gout: the Singapore Chinese Health Study. *Sci Rep*. 2016; 6.
- [51] Choi H. K., De Vera M. A. & Krishnan E. Gout and the risk of type 2 diabetes among men with a high cardiovascular risk profile. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2008; 47.
- [52] Rho Y. H. et al. Independent impact of gout on the risk of diabetes mellitus among women and men: a population-based, BMI-matched cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2017; 75(1).
- [53] Kodama S. et al. Association between serum uric acid and development of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32(9).
- [54] Rho YH, Lu N, Peloquin CE, Man A, Zhu Y, Zhang Y, Choi HK. Independent impact of gout on the risk of diabetes mellitus among women and men: a population-based, BMI-matched cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75(1).
- [55] Lytvyn Y, Škrtić M, Yang GK, Yip PM, Perkins BA, Cherney DZ. Glycosuria-mediated urinary uric acid excretion in patients with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2015; 308(2).
- [56] Agrawal NK, Kant S. Targeting inflammation in diabetes: Newer therapeutic options. *World J Diabetes*. 2014; 5(5).
- [57] Chen, W., Liu, X. & Ye, S. Effects of metformin on blood and urine pro-inflammatory mediators in patients with type 2 diabetes. *Journal of Inflammation*. 2016; 13(34).
- [58] Rodríguez G, Soriano LC, Choi HK. Impact of diabetes against the future risk of developing gout. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(12).
- [59] Nakagawa T, Tuttle KR, Short RA, et al. Hypothesis: fructose-induced hyperuricemia as a causal mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome. *Nature Clinical Practice Nephrology*. 2005; 1(2).
- [60] Hallfrisch J. Metabolic effects of dietary fructose. *FASEB Journal*. 1990; 4(9).
- [61] Bhole V, Choi JW, Kim SW, de Vera M, Choi H. Serum Uric Acid Levels and the Risk of

- Type 2 Diabetes: A Prospective Study. *Am J Med.* 2010; 123(10).
- [62] Ter Maaten JC, Voorburg A, Heine RJ, et al. Renal handling of urate and sodium during acute physiological hyperinsulinaemia in healthy subjects. *Clinical Science.* 1997; 92(1).
- [63] Facchini F, Chen YD, Hollenbeck CB, et al. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA.* 1991; 266(21).
- [64] Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, Shigeta Y, Jutabha P, Cha SH, Hosoyamada M, Takeda M, Sekine T, Igarashi T, Matsuo H, Kikuchi Y, Oda T, Ichida K, Hosoya T, Shimokata K, Niwa T, Kanai Y, Endou H. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature.* 2020; 417(6887).
- [65] Choi HK, Mount DB, Reginato AM. Pathogenesis of gout. *Ann Intern Med.* 2005; 143(7).
- [66] Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med.* 2008; 359(17).
- [67] Rock KL, Kataoka H, Lai JJ. Uric acid as a danger signal in gout and its comorbidities. *Nat Rev Rheumatol.* 2013; 9(1).
- [68] Guo H, Callaway JB, Ting JP. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. *Nat Med.* 2015; 21(7).
- [69] Cavelti-Weder C, Timper K, Seelig E, Keller C, Osranek M, Lässig U, Spohn G, Maurer P, Müller P, Jennings GT, Willers J, Saudan P, Donath MY, Bachmann MF. Development of an Interleukin-1 $\beta$  Vaccine in Patients with Type 2 Diabetes. *Mol Ther.* 2016; 24(5).
- [70] Tung YC, Lee SS, Tsai WC, Lin GT, Chang HW, Tu HP. Association Between Gout and Incident Type 2 Diabetes Mellitus: A Retrospective Cohort Study. *Am J Med.* 2016; 129(11).